

Válasz Prof. Dr. Kásler Miklós opponensi véleményére

Hálás köszönetemet szeretném kifejezni Opponens Úrnak, hogy számos fontos elfoglaltsága mellett időt tudott szakítani értekezésem opponensi véleményének minden részletre kiterjedő, szakszerű elkészítésére. Az opponensi véleményben szereplő teljes mértékben megalapozott kritikai megjegyzések és kérdések érdemben hozzájárulnak az értekezés esetleges homályos, félreérthető, kevésbé kidolgozott pontjainak könnyebb megértéséhez, tisztázásához.

A megjegyzésekre és kérdésekre adott válaszaim a következők:

1.) A bevezető részben miért nem foglalkozik az etiológiával?

Válasz: Az igen széles onkológiai kutatásoknak egy keskeny szeletét választottam értekezésem témájaként, mégpedig az előrehaladott operábilis esetek sebészi és azt kiegészítő (előkészítő) kemoterápiás kezelését. Ezen a szegmensen kívül csak incidencia adatokat ismertetek a bevezető részben, ami a választásom indokaként volt fontos. Teljes mértékben egyetértek Opponens Úr kérdésében foglalt felvetésével, miszerint az etiológia rendkívül fontos része - a prevencióhoz talán döntő fontosságú - (Bánóczy 2003) a daganatkutatásoknak és hiányzik legalább egy rövid ismertetés az értekezésből.

A klasszikus etiológiai faktorként számon tartott krónikus carcinogen hatásokat hazánkban is többen vizsgálták (Szabó Gy és mtsai 1999, Bánóczy és Squier 2004), vizsgálták a diabetes, mint precancer állapot szerepét (Újpál és mtsai. 2004), valamint a humán papilloma vírus (HPV) szerepét is (Bánóczy és Eckhardt 2001, Szabó B. és mtsai 2011). Ezekből a vizsgálatokból az állapítható meg, hogy legfontosabb etiológiai faktorként a krónikus carcinogen hatások említhetők, amit megerősít, hogy HPV fertőzöttek arányát hazai tumoros beteganyagban csak 19,7 %-ban mutatták ki (Szabó B és mtsai 2011). Hazánkban a megbetegedés dominanciája a középkorú és valamivel idősebb, alkoholt rendszeresen fogyasztó és erősen dohányzó, alacsony iskolázottságú és rossz szájhigiénés férfiakon mutatkozik még napjainkban is, ami jellemző volt már évtizedekkel ezelőtt, ahogy azt a mi felmérésünkben is találtuk (Olasz és Szabó 1989.)

2.) Az mRNS micro vagy messenger RNS-t jelent?

Válasz: A 7. oldalon az mRNS félreérthető mivel micro RNS-ről van szó, aminek a rövidítése miRNS, sajnálatos betű kimaradás történt.

- 3.) A biológiai terápia kimaradt a részletes ismertetésből, igaz a kemoradioterápia címszó alatt egy bekezdés foglalkozik vele.

Válasz: A biológiai terápiával az értekezésben külön fejezetként nem foglalkozom, mivel klinikai gyakorlatomban nem alkalmaztam (kemoterápiás kezeléseim idején még nem volt közforgalomban.) , másrészt a fejezetekben tárgyalt onkoterápiákhoz képest rövid a terápiás alkalmazási időszaka, ezért egy bekezdés erejéig említtem meg. A biológiai terápia eddigi eredményei reményt keltőek. A platina-fluorouracil (PF) kemoterápiához adva javította a terápiás válaszarányt (20-ról 36%-ra) és szignifikánsan javította a betegek teljes túlélését is (Vermorken és mtsai 2008.)

- 4.) A 9. táblázatban a „fistulazárás külső lebenytípusa” a helyes kifejezés.

Válasz: Köszönöm Opponens Úr megjegyzését, mivel a 9. táblázat utolsó sorában a két zárólebeny külső tagjáról van szó, ezért a fistulazárás lebenytípusa kifejezés nem csak pontatlan, de zavaró is. A helyes kifejezés az Opponens Úr által leírt „fistulazárás külső lebenytípusa”.

- 5.) A15. és 16. ábrák felcseréltek.

Válasz: A 15. és 16 ábrák valóban felcserélve kerültek az értekezésbe. A 15. ábra szövege szerint a terápia utáni tumormentes túlélés százalékat mutatja hónapokban, amibe a primer recidívák valamint a regionális és távoli metasztázisok is beletartoznak így túlélési értékei természetesen alacsonyabbak, mint a csak regionális tumormentes túlélés adatai, amit a 16. ábra mutat. A felcserélés következtében az ábrák és a hozzájuk tartozó magyarázó szöveg ellentmondásban vannak egymással, ezért köszönöm a megjegyzést.

- 6.) A 16. táblázatból hiányzik a pontosítás, miszerint preoperatív kezelés csak a pályázó betegeinél történt.

Válasz: Az opponensi megjegyzés és pontosítás igen fontos, mivel nélküle olybá tűnik az adatsor (a 16. táblázat alapján), hogy a mi sebészi terápiánk messze pontosabb, mint más ellátó centrumoké, holott a különbséget a neoadjuváns kemoterápiás kezelés eredménye tette lehetővé. A táblázat opponensi vélemény alapján történő kiegészítése szükséges.

- 7.) Milyen szöveteket használ fel rekonstrukcióra oro-pharyngocutan fistulák zárása esetén akkor, ha a közvetlen környezetből vett szövetek hegesek?

Válasz: Az opponensi kérdés rendkívül fontos! Az oro-pharyngocutan fistulák kialakulása nyelv (3 beteg) vagy szájfenék (2 beteg) tumorok reszekciója utáni, akár kiterjedt, (23 ábra) szövetnekrózissal járó szövődmények. Létrejöttét a preoperatív magas sugárdózis nagyban elősegíti (5-ből 4 eset). Ezen sugárkezelések, melyek a

primer tumor lokalizációján kívül a nyak (regionális) szöveteit is érinti, hatására a sugármezőben a vérkeringési viszonyok beszűkülnek az erek károsodása (endarteritis-trombozis) miatt. A sugármező területén hegesedés jön létre. A primer műtét utáni nekrozis és fistula képződés egyik fő oka a hypoxia miatti sebgyógyulási képtelenség és az esetleg kialakuló fertőzéssel szembeni renyhe védekezés. Ilyen esetekben ezért is fontos meghatározni a hypoxiás, rossz vérellátású terület határát, ami meghatározás lehetséges a konzervatív sebkezelés (sajnos a másodlagos gyógyulás is hegesedéssel jár) hatására és ideje alatt (24a ábra). A regenerációs képességet mutató szövetekből ezt követően az általunk alkalmazott preparálással ki lehet alakítani egy vitális belső záró lebenyt (24b ábra). Az ábra is mutatja, hogy a heges szövetből is ki lehet alakítani belső lebenyt (a többi esetünk is ezt bizonyítja), kérdés a preparálás időpontja, a lebeny mélysége illetve vastagsága és a műtéti precizitás. A külső lebeny milyenségét a külső szövethiány nagysága és anatómiai lokalizációja határozza meg. Egy közepes méretű (5-20 mm) fistula belső zárása után sem olyan nagy a külső szövethiány, hogy egy submentalis-submandibularis lokalizációnál ne lehetne azt is a környezetből zárni. Ha nagy volt a fistula (nagyobb, mint 20 mm), de kedvező a lokalizáció és nem volt radioterápia (9. táblázat B.M. betege) akkor is lehetséges külső zárás a hiány környezetéből. A nagy, nem kedvező lokalizációjú (24a ábra) fistula és radioterápia együttes fennállása esetén (9. táblázat A.A. és K.E. betegek) a külső lebenyt nem lehet a környezetből preparálni, ekkor kell nyelezett vagy microvascularis lebenyt használni. Ezen lebenyek használata azonban nem egyszerű, mivel a microvascularis, biztonságos és jól funkcionáló éranasztomózisokat szinte lehetetlen létrehozni (radioterápia trombotikus hatása, rigid érfal vagy a korábbi primer műtét érelkötései miatt), a nyelezett lebenyeknek pedig nehéz az általában szükséges alagutat kialakítani. A külső lebenyeknél ezen okok miatt alkalmaztam én trapezius nyelezett lebenyt (24cd ábrák) és speciálisan preparált platysmával megerősített (módosított Owens lebeny) alulról nyelezett sternocleidomastoideus lebenyt (lásd 22c ábra). A gyógyult állapotok (22e és 24d ábrák) bizonyíthatják a választott műtétek helyességét. Az általam kidolgozott műtéti eljárás talán pont a legnehezebben megoldható esetekre alkalmazható.

- 8.) A helyi lebenyek indikációs köre lényegesen szűkebb, mint a microvascularis anasztomozissal átültetett lebenyeké, vagy a myocutan lebenyeké. Milyen esetekben használta a szerző ezeket a lebenyeket? Az általa használt közvetlen környezetből vett lebenyek alkalmazásának milyen körülmények szabnak gátat?

Válasz: A nyelezett és microvascularis lebenyek alkalmazásának leggyakoribb indikációs köre a radikális reszekciók utáni intraorális szövethiányok pótlása. Az én praxisomban általában nyelv és szájfenék tumorok műtéteinél kerültek felhasználásra (5,6,7,8a, 8b, 9 ábrák). az alulról nyelezett sternocleidomastoideus

lebenyt szeretem leginkább alkalmazni ilyen célokra, mivel a mono-block-dissectio műtete során nem szükséges egy második (donorhely) műtéti területet nyitni, így a műtét gyorsabb és a betegnek kisebb a műtéti megterhelése. A preparálható rekonstrukciós lebeny nagysága elég a nyelv vagy szájfenék hiányának pótlására. Egy hátránya van, hogy radikális nyaki block-dissectionál (RND) nem alkalmazható, mivel biztonságos vérellátásához az azt tápláló három érből két intakt ér szükséges (a.thyreoidea superiorból és a thyreocervicalis törzsből jövő ágak). Amennyiben RND szükséges akkor a leghelyesebb a pectoralis major lebeny (6, 8a ábrák). Ez a lebeny primer rekonstrukciónál és mentő lebenyként is széles körben alkalmazható (Kekatpure és mtsai 2012.).

A microvascularis lebenyek közül leginkább az értekezésben is szereplő alkari fasciocutan lebenyt – (27d,e ábrák), de néhány fibula osteomyocutan lebenyt is használtunk.

A defektusok környezetéből vett helyi lebenyeknek az áthatoló facialis defektusok esetén, természetesen vannak korlátai. Kettőzött lebenyként, RND és radikális radioterápia után nem alkalmazhatók, mivel ilyenkor nincs megfelelő vérellátásuk. Vérellátásuk biztosítása érdekében a preparálásnál minimum biztosítani kell az a.thyreoidea sup. és transvers cervicalisból jövő perforans ágak épségét.

Végezetül hálás köszönetemet fejezem ki Opponens Úrnak, hogy értekezésem nyilvános vitára bocsátását támogatta és egyben tisztelettel kérem megjegyzéseire és kérdéseire adott válaszaim elfogadását.

Tisztelettel:

Dr. Olasz Lajos

IRODALOMJEGYZÉK

Bánóczy J. (2003) Szájüregi daganatok primer és szekunder prevenciójának lehetőségei. In: Dózsa Cs, Sebestyén A (szerk.) Fej-nyaki daganatok prevenciója és ellátása: Az onkológiai prevenció helyzete. Pécs: Országos Egészségbiztosítási Pénztár, 159-174.

Bánóczy J., Eckhardt S. (2001) A rizikótényezők a szájüregi daganatok kialakulásában. Magy. Onk.; 45, 158-159.

Bánóczy J., Squier C. (2004) Smoking and disease. Eur J Dent Educ, Feb. Suppl. 7-10.

Kekatpure VD, Trivedi NP, Manjula BV, Mathan Mohan A, Shetkar G, Kuriakose MA. (2012) Pectoralis major flap forehead and neck reconstruction in era free flaps. Int J Oral Maxillofacial Surgery; 41, 453-457.

Olasz L, Szabó I. (1989) Szájüregi daganatok etiológiai vizsgálata. Fogorvosi Szle, 82: 233-236.

Szabó B, Nelhubel GA, Kárpáti A, Kenessey I, Jóri B, Székely C, Peták I, Lotz G, Hegedus Z, Hegedus B, Füle T, Döme B, Tímár J, Tóvári J. (2011) Clinical significance of genetic alterations and expression of epidermal growth factor (EGFR) in head and neck squamous cell carcinomas. Oral Oncol, 47, 487-496.

Szabó G, Klenk G, Veér A, Németh Z. (1999) Correlation of the combination of alcoholism and smoking with the occurrence of cancer in the oral cavity. A screening study in the endangered population. Mund Kiefer Gesichtschir; 3, 119-122.

Ujpál M, Matos O, Bíbok G, Somogyi A, Szabó G, Suba Z. (2004) Diabetes mellitus and oral tumors in Hungary. Epidemiological correlations. Diab. Care; 27, 770-774.

Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, Erfan J, Zabolotny D, Kienzer HR, Cupissol D, Peyrade F, Benasso M, Vynnychenko I, De Raucourt D, Bokemeyer C, Schueler A, Amellal N, Hitt R. (2008) Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Eng J Med; 359, 1116-1127.