

Válasz Prof. Dr. Szabó György opponensi véleményére

Őszinte köszönettel tartozom Professzor Úrnak, hogy klinikai és tudományos tevékenységemet méltónak tartotta opponensi véleményének elkészítésére. Külön köszönöm az opponensi vélemény elején tevékenységgel kapcsolatos elismerő szavait.

Opponensi véleménye világosan mutatja, hogy értekezésemet nagy szakértelemmel, részletekbe menően átvizsgálta. Megállapításai, kritikai megjegyzései, kérdései lényegét érintők és megalapozottak.

A megjegyzésekre és kérdésekre adott válaszaim a következők:

1) „...a műtéti képekből néhány minősége kívánnivalót hagy maga után” ...

válasz: Néhány kép minőségi hibája talán három okra vezethető vissza. A hagyományos fénykép szkennelése utáni státuszra, ami ronthatott a minőségen, másrészt a felvételeket kollégáim készítették, így néhány gyengébb minőségűre sikeredett, harmadsorban pedig a többszörös adatátvitel is módosíthatott a minőségen.

2) ...a címben szereplő „értékelés” és „problematika” szavakat jobb lett volna felcserélni...

válasz: Az „értékelés” azért került a „problematika” elé, mivel a címben fontosabbnak tartottam a kezeléseket értékelését és az eredmények ismertetése után kerülhetett sor a kapcsolódó, esetleg megjelenő, problémák ismertetésére; vagyis a kezeléseket értékelését fontosabbnak tartottam a problémák taglalásánál. Egyetértésemet fejezem ki azzal az opponensi véleménnyel, hogy a két fogalom felcserélésére is lett volna lehetőség, bár ebben az esetben az értekezés szerkezetét megváltoztattam volna.

3) ...magyar szerzőknek jóval több munkája jelent meg fontos nemzetközi folyóiratokban is, mint amennyit a szerző citál.”

válasz: Az irodalmi hivatkozások 12%-a származik magyar szerzőktől, amely szám nem foglalja magában a pályázó saját első szerzős dolgozatait. Magyar szerzőktől még az értekezésem összeállítása után is értékes és fontos publikációk jelentek meg, mint például Remenár tanárnő „Terápiás lehetőségek a fej-nyak daganatok kezelésében” című összefoglaló munkája (Remenár 2012). A citált dolgozatok kiválogatásánál a címben szereplő témához szorosan kapcsolódó irodalom volt a

meghatározó, így a rendkívül gazdag magyar onkológiai szakirodalom megemlékezéséből kimaradtak például az etiológiai (Szabó G és mtsai 1999; Bánóczy és Eckhardt 2001; Bánóczy és Squier 2004), epidemiológiai (Újpál és mtsai 2004; Döbrössy 2005), precancer léziók (Dombi és mtsai 2001; Bánóczy és mtsai 2003), genetikai (Szabó B és mtsai 2011), molekuláris alapú prognosztikus és prediktív vizsgálatok (Tímár és mtsai 2003, Orosz és mtsai 2007) és esetleges új terápiás target keresés (Tímár és mtsai 2005a; 2005b) publikációi. Az onkológiában fontos új, jövőbe mutató kutatási irányvonalak nyíltak, melyekben munkatársaim is tevékenyen részt vettek és vesznek PhD téma keretén belül (proteomikai és genomikai vizsgálatok). Az igen széles hazai onkológiai kutatásoknak egy keskeny szeletét választottam témául, mégpedig az operábilis-előrehaladott orális carcinomák sebészi - és azt kiegészítő kemoterápiáját. A választott szegmenshez szorosan nem kapcsolódó irodalmak idézése esetleg zavaró tényező lehetett volna a disszertációm értékelése során.

4) ...a komplex terápiához tartozó műtéti leírásokról keveset ír...hány esetben kellett állcsont reszekciót és pótlást (milyen pótlást?) végezni...

válasz: A kombinált kezelések műtéti beavatkozásairól (mivel ezek rutin műtétek) a szakirodalomban részletesen általában nem számolnak be (Harada és mtsai 2013, Kirita és mtsai 2012, Zorat és mtsai 2004). A műtétekről általában annyit írnak amennyit körülbelül én is: a kezelés előtti tumorstátusznak megfelelő reszekciós műtéteket végeztek, a nyirokcsomók parciális (szelektív) vagy radikális disszekciójával. Körülbelül ennyi információt ad meg Szabó professzor úr is egyik (általam citált) preoperatív kemoterápiát és radioterápiát összehasonlító dolgozatában (Szabó G és mtsai 1999a). Van dolgozat, melynek címében szerepel a csont reszekciója vagy annak abszolút szükségszerűsége (osteosarcoma miatt) és a szerzők kevés információt adnak meg a reszekcióra (radikális) vonatkozóan (Kämmerer és mtsai 2012). Egy másik dolgozatban például 111 betegből 50 csontreszekció (45%) történt, közülük 25-nél a mandibula folytonossága (parciális reszekciónak nevezi) megmaradt, 25-nél (elnevezés nélkül) a folytonosság megszakadt (Becker és mtsai 2012).

A reszekciókra vonatkozóan különbözőek az elnevezések. Van olyan szerző, aki a folytonosság megszakadása nélküli reszekciót marginálisnak vagy szegmentnek -, míg a megszakadással járó parciálisnak nevezi (Ellis 1998).

Az állcsont reszekcióját általában mintegy 40-50% között kellett elvégeznünk. Egy konkrét példa: a randomizált 38 betegnél 16 (42%) csontreszekció történt, közülük 10 volt marginális (vertikális vagy sagittális), ahol a mandibula folytonossága megmaradt és 6 szegment reszekció. A 6 szegmenthiány pótlása 3 esetben rekonstrukciós lemezzel, míg további 3 esetben crista iliacából történt (pld. 27. ábra).

A műteteink során rekonstrukciós lemezen kívüli csontpótlás általában a crista iliaca-ból történt, emellett előfordult fibula osteomyocutan lebeny alkalmazása is.

5) ...mit jelent a parcialis mandibula reszekció?

válasz: Az előző pontban vázoltakból látható a kérdés jogos és fontos volta. A parcialis mandibula reszekciót a részleges csonteltávolítás összefoglaló elnevezésére használtuk. A marginális forma tartalmazza azon csonteltávolításokat, amikor a mandibula folytonossága megmaradt, így a vertikális (gingiva, retromoláris folyamatok) és a sagittális (nyelv, szájfenék folyamatok) osteotomiákat. Ezen csonteltávolításokat abban az esetben végeztük, amikor a mandibula corticalisát nem törte át a tumoros folyamat, de a periosteumot vagy a csontfelszínt már elérte. A másik műtéti reszekció típus a csont szegment reszekciója, amikor a csont egy szakaszát teljes szélességében eltávolítottuk, melynek során folytonossági hiány keletkezett. Ezt a műtétet a corticalison áttört és a trabecularis állományba betört folyamatok műtéti ellátása során gyakoroltuk.

6) A helyi lebenyekkel kapcsolatban ellentmondás van-e azok alkalmazása és egyéb lebenyplasztikák (szabad és regionális lebenyek) alkalmazása között?

válasz: A helyi regionális lebenyek (pl. myocutan platysma) alkalmazása egy jól bevált, régi módszer, amit kezeléseink során külső szövetrekonstrukcióknál alkalmaztunk (26-27 ábrák), ahol előnyösebbnek találtuk azt más megoldásokkal szemben. Nyelezett myocutan lebenyek közül a trapeziust (24 ábra) a sternocleidomastoideust (5, 7, 22 ábrák) és a pectoralis majort (6, 8 ábrák), míg szabadként az alkari fasciocutan (9, 27f ábrák) lebenyt alkalmaztunk. A rekonstrukciónál felhasznált lebeny milyenségét a reszekció utáni defektus lokalizációja, mérete és egyéb tényezők (pld. a beteg kora, műtéti terhelhetősége, betegségei) határozták meg. A nyelezett és szabad lebenyek alkalmazásáról, a megjelent és az értekezésben is szereplő publikációkon kívül onkológiai és arc-állcsont sebészeti kongresszusokon számoltunk be (Szeged, Pécs, Balatonalmádi).

Azok a speciális szövethiányok (pharyngocutan szövetdefektus, kiterjedt, áthatoló arcdefektus), melyekre műtéti megoldást kerestünk, nem tartoznak a mindennapi rutin beavatkozásokhoz. Az aktuális szituációk határozták meg az alkalmazott műtéti típust, így ezek megoldásában szerepet kellett kapni a regionális lebenyek mellett, nyelezett-és szabad (microvascularis) lebenyeknek is. A műtét megtervezésekor fő vezérfonal számunkra a lehetőség szerinti legjobb esztétikai eredmény, a műtéti megterhelés mértéke és a biztonságos posztoperatív gyógyulás elérése volt. A két, egymástól alapjaiban különböző operatív feladat egy ponton közös nevezőt mutatott, mégpedig a kétlebenyes (belső-külső) rekonstrukcióban. A fej-nyak régió szöveti felépítése, vérkeringési viszonyai miatt, általunk is bizonyítottan alkalmas akár nagy szövethiányokat pótló, intra- és extraorális

alkalmazású transzpozíciós lebenyek kialakítására. A kétlebenyes alkalmazásra azonban egymagában sokszor nem használható, ezért volt ahol nyelezett, és volt ahol microvascularis lebenyeket kellett még alkalmazni. Egy régebbi, ámbar jól bevált műtéti módszert még nem feltétlenül szükséges mellőzni, mert újabb módszer is rendelkezésre áll, ha a régi módszerrel a felmerült pótlás legalább egy részét előnyösebben lehet megoldani. A regionális transzpozíciós lebeny alkalmazása természetesen egy régi rekonstrukciós módszer, ámde az általunk leírt preparálási és alkalmazási módok teljes mértékben újak, sebészi innovációt jelentenek (Olasz és mtsai 1998, 2000, 2008, 2011).

7) ...tud-e a szerző olyan irodalmi hivatkozást, ahol a cisplatin kezelés után felmerül a gyakoribb metasztázis létrejötte...a cisplatin kezelést sokan preferálják.

válasz: A cisplatin tartalmozó kemoterápiás kombinációk igen magas regressziós értékeket mutattak (Vokes és mtsai 1991, Athanasiadis és mtsai 1997). A mi randomizált (BVCM-BVM) vizsgálatunkban a cisplatinos csoport szignifikánsan ($p=0,0337$) jobb hisztológiai komplett+magas regressziós értéket (84/52%) mutatott, és hasonlóan magas RR értéket láttunk a korábban mitolactolt tartalmozó kemoterápia esetén is. A magas regressziós értékek mellett már korábban észleltük a műtét után kialakult magas számú metasztázist, de ezt a kemoterápiának és nem egy bizonyos kemoterápiás szertől függőnek tartottuk (Olasz és mtsai 1996).

Amikor alkiláló szer nélküli kemoterápiákat is végeztünk (cisplatinos randomizált vizsgálat) derült ki, hogy az alkiláló szerek lehetnek a felelősek.

Az alkiláló szerek alkalmazása utáni magasabb regionális metasztázis előfordulást más szerzőknél ellensúlyozta, egyrészt a kombinált kezelés radioterápiás részének elektív hatása (Jacobs és mtsai 1993, Giralt és mtsai 2000) vagy a radikális nyirokcsomó disszekció (Gregoire és mtsai 1991, Szabó és mtsai 1999a) vagy csak alkiláló szert tartalmozó szerkombinációt használt és nem volt összehasonlíthatóság (Olasz és mtsai 1996). Okura talált szignifikáns emelkedést a cisplatin tartalmozó kemoterápiás protokoll alkalmazása után a regionális metasztázisoknál (Okura és mtsai 1998), oki következtetést azonban nem tudott levonni. Paccagnella cisplatin tartalmú indukciós kemoterápiánál szintén magasabbnak találta a posztoperatív primer tumor-és metasztázis megjelenését operábilis eseteinél, oki következtetést azonban ő sem vont le (Paccagnella és mtsai 1994). A mi randomizált vizsgálatunknál a két kemoterápiás protokoll egy szerben (cisplatin) tért el, ezért a köztük lévő szignifikáns különbség értékelhetővé vált, amit a mitolactol-os adataink (mint másik alkiláló szer) megerősítettek.

8) A kombinált kezelés után a betegek utánkövetése általában öt évig tart, a disszertációban azonban csak 3 évig. Lehetséges lett volna az öt éves túlélés vizsgálata?

válasz: A követési idő egy vizsgálatunkban 52 hónap, míg két vizsgálatunkban 36 hónap volt. Felvetődik a kérdés, milyen arányban van a recidívák száma a követési idővel, vagyis nagy vagy kicsi a három és öt év között a túlélési különbség?

A mi és más irodalmi adatokból is látható, hogy a recidívák száma az évek múlásával fokozatosan mérséklődik. A legtöbb recidívát a mi vizsgálatunkban az első két évben találtuk, ami más irodalmi adatokkal is megegyezik (Studer és mtsai 2006, Sturgis és mtsai 2005, Psyrrri és mtsai 2004, Zorat és mtsai 2004). Az irodalmi adatok alapján a három és öt évek közötti recidívák aránya, 0-10% közötti (Harada és mtsai 2013 - 0%, Zorat és mtsai 2004 - 5%, Sturgis és mtsai 2005 - 5%), ennek megfelelően egy onkotéripia túlélési eredményességéről a három éves követési idő, már megfelelő adat, amit Mohr multicenrikus vizsgálatai bizonyítottak (Mohr és mtsai 1994). A betegek követését mi általában 10 évig végezzük, így az öt éves követés természetesen lehetséges lett volna. Az általunk is alkalmazott három éves követés előnye a gyorsabb publikálhatóság volt.

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

Athanasiadis I, Taylor S, Vokes EE, Pelzer HJ, Rademaker A, Mittal BB, Ganzenko M, Blough R, Lester EP, Kies MS. (1997) Phase II study of induction and adjuvant chemotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*; 79: 588-594.

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.

Bánóczy J, Squier CA, Kremer M, Wertz PW, Kövesi G, Szende B, Dombi C. (2003) The permeability of oral leukoplakia. *Eur J Oral Sci*; 111, 312-315.

Becker ST, Menzebach M, Kuchler T, Hertrampf K, Wenz HJ, Wiltfang J. (2012) Quality of life in oral cancer patients – Effect of mandible resection and social-effects. *J. Craniomaxillofacial Surg*; 40, 24-27.

Dombi C, Vörös-Balog T, Czeglédy A, Hermann P, Vincze N, Bánóczy J. (2001) Risk group assessment of oral precancer attached to X-ray lung screening examinations. *Community Dent Oral Epidemiology*; 29, 9-13.

Döbrössy L. (2005) Epidemiology of head and neck cancer: Magnitude of the problem. *Cancer Met. Rev.*; 24, 9-17.

Ellis E. Surgical management of oral pathology lesions In: Peterson L, Ellis E, Hupp J, Tacker M. *Oral and Maxillofacial Surgery*, 1998, Mosley, Inc. St. Louis, 233-254.

Giralt JL, Gonzalez J, Campo JM, Maldonado J, Sanz X, Pamiás J, Eraso A, Bescos S, Raspall G. (2000) Preoperative induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy in advanced carcinoma of the oral cavity and oropharynx (a Phase II study). *Cancer*; 89: 939-945.

Gregoire V, Beauduin M, Humblet Y, Hamoir M, Longueville J, Majois F, Remacle FM, Rousseau F, Salamon E, Wambersie A. (1991) A phase I-II trial of the induction chemotherapy with carboplatin and fluorouracil in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: Report from the UCL-Oncology Group, Belgium. *J Clin Oncol*; 9, 1385-1392.

Harada H, Omura K, Tomioka H, Nakayama H, Hiraki A, Shinohara M, Yoshihama Y, Shintani S. (2013) Multicenter phase II trial of preoperative chemoradiotherapy with S-1 for locally advanced oral squamous cell carcinoma. *Cancer Chemother. Pharmacol*; 71, 1059-1064. (DOI 10.1007/s 00280-013-2101-5).

Jacobs JR, Ahmad K, Casiano R, Schuller DE, Scott C, Laramore GE, Al-Sarraf M. (1993) Implications of positive surgical margins. *Laryngoscope*, 103, 64-68.

Kämmerer PW, Shabazfar N, Vorkhshori Makoie N, Moergel M, Al-Nawas B. (2012) Clinical,therapeutic and features of osteosarcoma of the jaws – Experience of 36 cases. *J. Craniomaxillofacial Surg*; 40, 541-548.

Kirita T, Yamanaka Y, Imai Y, Yamakawa N, Aoki K, Nakagawa Y, Yagyuu T, Hasegawa M. (2012) Preoperative concurrent chemotherapy for stages II-IV oral squamous cell carcinoma :a retrospective analysis and the future possibility of this treatment strategy. *Int J Oral Maxillofacial Surg*; 41, 421-428.

Mohr C, Bohndorf W, Carstens J, Hörle F, Hausamen JE, Hirche H, Kimmig H, Kutzner J, Mühling J, Reuther J, Sack H, Schettler D, Stellmach R, Wagner W, Wannemacher MF. (1994) Preoperative radiochemotherapy and radical surgery in comparison with radical surgery alone. A prospective multicentric randomised DÖSAK study of advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity and the oropharynx (a 3-year follow up). *Int J Oral Maxillofac Surg*; 23, 140-144.

Okura M, Hiranuma T, Adachi T, Ogura T, Aikawa T, Yoshioka H, Hayashido Y, Kogo M, Matsuya T. (1998) Induction chemotherapy is associated with an increase in the incidence of locoregional recurrence in patients with carcinoma of the oral cavity: results from a single institution. *Cancer*; 82, 804-815.

Olasz L, Kwashie F, Herczegh P, Bruncsics Z, Horváth A, Királyfalvi L. (1996) A comparative study of preoperative B-V-M-M chemotherapy and irradiation in advanced squamous cell cancer of the oral cavity. *Neoplasma*, 43, 51-56.

Olasz L, Németh Á, Nyárády Z. (2000) Surgical closures of oropharyngocutaneous fistulas. *Plast Reconstr Surg*, 106, 1577-1581.

Olasz L, Szalma J, Lempel E, Orsi E, Gelencsér G, Nyárády Z. (2011) Application of platysma-based transpositional flap for through-and through facial defect when the facial artery circulation is blocked or compromised. *J Oral Maxillofac Surg*, 69, 1242-1247.

Orosz Z, Sági Z, Szentirmay Z, Tímár J, Tóth J. (2007) Paradigmaváltás a daganatok patológiai diagnosztikájában: molekuláris alapú differenciáldiagnosztikus és prediktív patológia. *Magy Onk*; 51, 103-112.

Paccagnella A, Orlando A, Marchiori C, Zorat PL, Cavaniglia G, Sileni VC, Jirillo A, Tomio L, Fila G, Fede A, Endrizzi L, Bari M, Sampognaro E, Balli M, Gava A, Pappagallo GL, Fiorentin MV. (1994) Phase III trial of initial chemotherapy in stage III or IV head and neck cancers: a study by the Gruppo di Studio sui Tumori della Testa e del Collo. *J Nat Canc Inst*, 86, 265-272.

Psyrris A, Kwong M, DiStasio S, Lekakis L, Kassar M, Sasaki C, Wilson LD, Haffty BG, Son YH, Ross DA, Weinberger PM, Chung GG, Zelterman D, Burtness BA, Cooper DL. (2004) Cisplatin, fluorouracil, and leucovorin induction chemotherapy followed by concurrent cisplatin chemoradiotherapy for organ preservation and cure

in patients with advanced head and neck cancer: long-term follow-up. *J Clin Oncol*, 22, 3061-3069.

Remenár E. (2012) Terápiás lehetőségek a fej-nyak daganatok kezelésében. *Onkológia*; 2, 45-51.

Studer G, Huguenin PU, Davis JB, Kunz G, Lütolf UM, Glanzmann C. (2006) IMRT using simultaneously integrated boost (SIB) in head and neck cancer patients. *Radiat. Oncol*; 1, 7.

Sturgis EM, Moore BA, Glisson BS, Kies MS, Shin DM, Byers RM. (2005) Neoadjuvant chemotherapy for squamous cell carcinoma of the oral tongue in young adults: a case series. *Head Neck*; 27, 748-756.

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, Kriedler J, Hollmann K, Kovacs A, Németh Gy, Németh Zs, Tóth-Bagi Z, Barabás J. (1999a) Intra-arterial preoperative cytostatic treatment versus preoperative irradiation. A prospective, randomized study of lingual and sublingual carcinomas. *Cancer*; 8, 1381-1386.

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.

Tímár J, Ladányi A, Peták I, Jeney A, Kopper L. (2003) Molecular pathology of tumor metastasis III target array and combinational therapies. *Pathol Oncol Res*; 9, 49-72.

Tímár J, Csuka O, Remenár E, Répássy G, Kásler M. (2005) Progression of head and neck squamous cell cancer. *Cancer Met Rev*; 24, 107-127.

Tímár J, Ladányi A, Forster-Horváth C, Lukits J, Döme B, Remenár E, Godény M, Kásler M, Bencsik B, Répássy G, Szabó G, Velich N, Suba Z, Elo J, Balatoni Z, Pócza K, Zemlén B, Chretien P, Talor E. (2005) Neoadjuvant immunotherapy of oral squamous cell carcinoma modulates intratumoral CD4/CD8 ratio and tumor microenvironment multicenter phase II clinical trial. *J Clinical Oncology*; 23, 3421-3432.

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.

Vokes E, Mick R, Lester EP, Panje WR, Weichselbaum RR. (1991) Cisplatin and fluorouracil chemotherapy does not yield long-term benefit in locally advanced head and neck cancer: results from a single institution. *J Clin Oncol*, 9, 1376-1384.

Zorat PL, Paccagnella A, Cavaniglia G, Loreggian L, Gava A, Mione CA. (2004) Randomized phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer: 10-year follow-up. *J Natl Cancer Inst*, 96, 1714-1717.