

OPPONENSI VÉLEMÉNY DR. PÓKA RÓBERT MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉSÉRŐL

Dr. Póka Róbert értekezésében a kiemelkedő morbiditású és mortalitású szülészeti és nőgyógyászati kórképek és beavatkozások vizsgálatának eredményeit, és a gyógyulási eredmények javítására és a megelőzés újabb lehetőségeinek feltárására irányuló újításait ismerteti. Az értekezés világos szerkezetű, az egyes vizsgálatok eredményeinek ismertetése lényegre törő. Az értekezésben ismertetett vizsgálatokba bevont betegek száma minden esetben megkérdőjelezhetetlenné teszi a levont következtetéseket. Az értekezés szerzője olyan nagy nemzetközi vizsgálatok aktív résztvevője volt, amelyek eredményeként egyes daganatos betegségek esetén a nőgyógyászati onkológiai gyakorlat világszerte megváltozott.

Az első, a veleszületett és szerzett trombólizishajlam nőgyógyászati-szülészeti aspektusaival foglalkozó fejezetben a Leiden mutáció és a FII 20210A variáns előfordulását, a foszfolipid ellenes antitestek, a kardiolipin ellenes antitestek, az APC rezisztencia vizsgálatát végezte, és kérdőíves felmérést végzett fogamzásgátlót szedő nők körében. Megállapította, hogy a FVL mutáció a magyarországi romák között magasabb gyakoriságú, de a magyar etnikumban is jóval magasabb, mint a kaukázusi átlag. Megállapította, hogy az APC rezisztencia magasabb pozitív prediktív értékkel jelzi a hormonális fogamzásgátlással összefüggésbe hozható tromboemboliás szövődmények kialakulását, mint a családi vagy egyéni anamnézis. APC rezisztencia esetén a spontán vetélés és meddőségi panasz jóval gyakrabban fordul elő. Kombinált trombofilia fennállása esetén a periconcepcionálisan elkezdett LMWH profilaxis jelentősen csökkentette a vetélés kockázatát.

Szülészeti vérzések kapcsán a fibrinogén szint vizsgálata során megállapította, hogy preeclampsia magasabb arányban fordult elő magasabb serum fibrinogén szint esetén. A súlyos, transzfúziót igénylő peripartum vérzések alacsony fibrinogén szint mellett voltak gyakoribbak.

A szülésbefejező műtétek eredményességével kapcsolatos vizsgálatokból kiemelem a vákuum extrakcióval kapcsolatos megállapításait, amelyekben felhívja a figyelmet a szilikon gumiharang előnyeire, mind az anya, mind az újszülött számára. Megállapította, hogy a császármetszés gyakorisága a dűlås szülések esetében lényegesen alacsonyabb. Prospektív, randomizált, nemzetközi vizsgálatban igazolást nyert, hogy a medencevégű fekvés esetén a magzat külső fordítása a 37. hét után eredményezi a császármetszések gyakoriságának csökkenését.

A méhen belüli elhalások elemzése messze túlmutat az orvostudományon: szociológiai aspektusokat tár fel, amennyiben megállapítja, hogy az intrauterin elhalás esetek háttérében számos szociális

tényező is áll: a vizsgálatba bevont nők több, mint a fele nem összkomfortos lakásban élt, nagy részük munkanélküli és kevéssé iskolázott volt, nem vette igénybe a terhesgondozást és szülészorvos csak a legközelebbi nagyvárosban volt elérhető. Úgy gondolom, hogy az értekezésnek ezt a fejezetét meg kellene ismertetni azokkal a döntéshozókkal, akiknek módjában áll, hogy ilyen körülmények között élő emberek helyzetén érdemben javítani tudjanak.

Az oxidatív stressz preeclampsziában betöltött szerepével kapcsolatban végzett vizsgálatai során granulociták szuperoxid termelését és fagocitózis indexét mérte és megállapította, hogy várandósságban a reaktív oxigéngyökök termelése csökken, de ez a csökkenés preeclampsziában elmarad, valamint, hogy preeclampsziás várandósok esetén a granulociták fagocitózis indexe lényegesen alacsonyabb.

Az oxidatív stressz szerepét nőgyógyászati daganatos betegségekben is vizsgálta: az előrehaladott malignus tumoros esetekben a granulociták szuperoxid anion termelése lényegesen alacsonyabb volt, mint korai stádiumú daganatos betegekben. Ez az érték a daganat kezelése után az egészséges kontrollokban mért szintre tért vissza.

Petefészekrákos betegek BRCA státusz és PARP expresszió vizsgálataiban megállapította, hogy a PARP negatív tumoros betegek túlélése lényegesen hosszabb, mint a PARP pozitívaké, és ez független a BRCA mutációs státusztól. A daganatban észlelt fokozott PARP expresszió prediktív lehet csökkent platina érzékenységre.

High grade szerózus ovárium karcinómában két mikroRNS (mir-146A és mir196a-2) polimorfizmus vizsgálata során azonos célgéneket azonosított hálózatelemzés segítségével.

Tumorszuppresszor gének promoter metilációs vizsgálatai során kimutatta, hogy a vérplazmából kimutatható CDH1 gén metilációs szintje magas prediktív értékkel bír a petefészekrákos és egészséges alanyok elkülönítésében, ezért klinikai gyakorlatban is alkalmazható laboratóriumi paraméter lehet.

A méhnyakrák citosztatikum érzékenység javításával kapcsolatos sejtkísérletes vizsgálataiban megállapította, hogy önemulgeáló vivőanyag hozzáadásával a gyógyszer sejtekbe való bejutása javítható, azonban az additív hatást IL-1-béta és TNF-alfa jelenléte csökkenti.

A műtéti technológia fejlesztésével foglalkozó fejezetben a méhnyak rákmegelőző állapotai, a korai méhnyakrák és az endometrium rák nyílt és minimál-invazív műtéti megoldásainak összehasonlítását írja le. A hurok konzultációt az értekezés szerzője vezette be a Debreceni Női Klinikán.

A brachyterápia szerepét vizsgálva endometrium karcinómák műtét előtti kezelése kapcsán megállapította, hogy a prognosztikai tényezőkkel korrigált összehasonlításban a brachyterápia alkalmazása összességében nem hozott túlélési előnyt. Azonban az alcsoport elemzés I. stádiumú

grade 2 endometrium rákok esetében a brachyterapia túlélést kedvezően befolyásoló hatását igazolta.

A laparoszkópos hysterectomiát az értekezés szerzője vezette be a Debreceni Női Klinikán kiegészítve a vérzés minimalizálását szolgáló kezdeti lépéssel: az arteria uterinák lekötésével. A nyílt műtétekkel való összehasonlításban a laparoscopos műtétek morbiditás szempontjából előnyösebbek, és a nyílt műtétekkel azonos túlélést biztosítanak jobb életminőség mellett. Alacsony rizikójú endometrium karcinóma staging vizsgálata őrszemnyirokcsomó technikát alkalmazva megfelelően elvégezhető.

A SUCCOR vizsgálat keretében korai méhnyakrákban a minimálisan invazív és a nyílt műtéttel operált betegek összehasonlításakor a nyílt műtét túlélési eredményei voltak kedvezőbbek, azonban a minimálisan invazív műtét végzésekor az uterusmozgató elhagyása és a hüvelyboltozat preoperatív lezárása a nyílt műtétekhez hasonló eredményeket hozott.

Fertilitás megtartó műtétek onkológiai szempontból biztonságos kivitelezése 20mm-nél kisebb tumorátmérő, 9mm-nél kisebb stromainvázio, limfovaszkuláris invázio hiánya, grade 1-2 laphám- és adenokarcinómák esetén lehetséges. Ezen vizsgálatainak eredménye hozzájárult a FIGO IB stádium 2018-ban bevezetett felosztásához IA és IB stádiumokra.

Korai méhnyakrák eseteiben őrszemnyirokcsomó eltávolítást a SENTIX klinikai vizsgálat keretei között végzett, amelyben az őrszemnyirokcsomókat ultrastaging módszerrel dolgozták fel. Az adatok retrospektív analízise rávilágított a centrális, egységes patológiai elemzés jelentőségére.

Petefészekrák radikális műtéti kezelésének eredménye nagyban függ azt operátor speciális képzettségétől: saját klinikájának adatait feldolgozva egyértelműen igazolta, hogy a nőgyógyászati onkológiai sebész által operált betegek progressziómentes túlélése szignifikánsan hosszabb.

Kritikai megjegyzések:

Az ábrák és táblázatok egy része angol nyelvű, a megjelent közleményeiből átvett anyag. Ezek között vannak olyanok, amelyek igen kis felbontásúak, nem minden részletük olvasható. Ez egyes esetekben azért zavaró, mert az eredmények olykor szűkszavú ismertetése mellett az ábrák fontos szerepet töltenének be. A közleményeiből átvett ábrák mellett érdemes lett volna feltüntetni a közlemény adatait, vagy az értekezés közleményjegyzékében hozzárendelt sorszámot.

Több helyen gépelési hiba, elírás, töredék szöveg található az értekezésben. A 75. oldalon (6. sor) esetszámok is tévesen kerültek feltüntetésre.

Az értekezés több fejezetében előfordul, hogy a vizsgálati populáció pontos elemszáma nem a Betegek és Módszerek alfejezetben, hanem az Eredmények között szerepelnek.

A méhnyak rákmegelőző állapotainak nomenklatúrájában a CIN nevezéktant felváltotta a Bethesda nevezéktan, amelyben a laphám elváltozásokat LSIL és HSIL kategóriába soroljuk. Különösen a CIN2 lézióknál van jelentősége a high risk HPV jelenlétének/p16 pozitivitásnak, mert ilyen esetekben az elváltozást HSIL kategóriába kell sorolni. Az értekezésnek a méhnyak rákmegelőző állapotaival foglalkozó fejezetében a CIN kategóriák szerinti felosztás szerepel. Továbbá a szövegből nem derül ki, hogy pozitív reszekciós szél miatt végzett második műtétek során a patológus által talált visszamaradt laphámléziók melyik CIN kategóriába tartoztak.

Az 55. és a 64. sorszámmal felsorolt közlemények „under review” megjelöléssel szerepelnek. A 64. számú közlemény már megjelent a disszertáció leadása óta. Az 55. sorszámu, Annals of Oncology-hoz küldött közlemény még nem szerepel a PubMed adatbázisban.

A kritikai megjegyzéseim nem kisebbítik az értekezésben bemutatott vizsgálatok eredményeinek kiemelkedő jelentőségét.

A szüléset-nőgyógyászat számos területén a betegellátás jobbító szándékával végzett klinikai és kísérletes vizsgálatokat, műtéteknikai újításokat összefoglaló értekezésben felsorolt új eredményeket és új megállapításokat helyénvalónak tartom, és elfogadom.

Dr. Póka Róbert részére az MTA Doktora cím odaítélését messzemenően támogatom.

Budapest, 2021. december 2.



Dr. Kulka Janina
egyetemi tanár, MTA doktora

Kérdések:

1. A preeclampsziás terhesek véréből izolált granulociták fagocitózis indexének csökkent értéke ennek az állapotnak a következménye, vagy az állapot kialakulásában szerepet játszó tényező?
2. Mi lehet az élettani magyarázata annak, hogy a szilikon gumiharanggal történő extrakcióval született újszülöttekben ritkábban alakul ki icterus, mint fémharangos extrakció után?
3. Hasznosnak tartana-e Magyarországon egy olyan multicentrikus vizsgálatot, ahol a korai méhnyakrák miatt végzett műtétek típusait és az eredményességét fel lehetne mérni?
4. Az endometrium karcinómák integrált hisztomolekuláris osztályozása nagy változást hozott a klinikai és patológiai szemléletben. Érdeemesnek tartaná-e egy olyan további elemzés elvégzését, ahol pl. a műtét előtt alkalmazott brachyterápia hatását az újabb felosztás tükrében lehetne vizsgálni?
5. Eredményei alapján szükségesnek tartaná-e a PARP expresszió rutin vizsgálatát ovarium karcinómák esetében? Véleménye szerint lehetséges-e, hogy a PARP expresszió prediktív markerként a közeljövőben bevezetésre kerül?
6. A PARP inhibitorok hatékonysága és a tumorszövetben észlelt PARP expresszió mutathat-e összefüggést?
7. Ismert, hogy Lynch szindrómában a második leggyakoribb tumoros szervi manifesztáció az endometrium karcinóma. Van-e a hazai nőgyógyászati gyakorlatban törekvés arra, hogy ezeket a betegeket/családokat azonosítsák?