

Opponensi vélemény

Dr Molnár F Tamás:

A SEBÉSZI AGRESSZIVITÁS OPTIMALIZÁCIÓJÁRÓL

Elvek és gyakorlat a mellkasi műtétek köréből

című MTA doktori értekezéséről

I. Általános megjegyzések

Az értekezés címe a sebészi döntéshozatal vizsgálatát ígéri, egy kiválasztott terepen, az általános mellkasebészetben. A jelölt feltételezése az, hogy a műtéti döntés optimalizálható, és az ezzel kapcsolatos ún. peremfeltételek megismerhetők. Egy egzakt matematikai modell konstruálása helyett egy másik, elvben szintén járható utat, az empirikus megismerés leírását választja. Megállapításai érvényének jellemzéséül az Oxford Centre of Evidence Based Medicine (OCEBM) 1-5 fokozatú skáláját választotta.

Ezzel kapcsolatban rögtön felmerül a kérdés, hogy vajon miért pont ezt a modellt találta a jelölt a legalkalmasabbnak?

II. Formai szempontok

A doktori munka a szerző – témakörben publikált – 45 cikke alapján, 165 oldalon foglalja össze a vizsgált hat témakört. A disszertáció végén 24 oldalon a témát naprakészen átfogó irodalmi hivatkozást találunk.

Formai szempontból az értekezés jól felépített, könnyen áttekinthető és logikus szerkezetű. A korszerű nyomdatechnikai lehetőségeket kihasználva számos színes illusztráció segíti a könnyebb érthetőséget, amely egyben elegáns megjelenést is kölcsönöz a műnek.

A szerző stílusa gördülékeny, olvasmányos, ugyanakkor nyelvezete szabatos, a tudományos levezetések jól érthetőek. Elütések, gépelési hibák csak elvétve fordulnak elő.

III. Tartalmi kérdések, megjegyzések, kritikai észrevételek

A hat fejezetre osztott munkából az első a célkitűzéseket tartalmazza:

1. Milyen esélyt nyújt a IIIA és IIIB stadiumú, jelenleg az oncológiai operabilitás határhelyzetét jelentő nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) gyógyszeres előkezelés utáni műtété?
2. A korábban sikerrel operált vastag és végbélrák tüdőáttéteinek eltávolítása milyen eredménnyel jár, meddig terjeszthető ki a sebészi megoldás?
3. Milyenek az időskori NSCLC miatt végzett tüdőresectiok kilátásai, és az életkor hogyan befolyásolja a sebészi agresszivitást?
4. A sebésztechnika miként befolyásolja a légcső műtégeit?
5. Az adenocarcinoma uralkodóvá válása az aerodigestív rendszerek daganataiban utalhat-e a gastro-oesophagealis reflux betegség (GERD) és az NSCLC közötti kapcsolatra?
6. Mi a műtéttechnikai újítások: a malignus pericardiális folyadékgyülem lebecsájtása, a sérülékeny tüdőfelszín fedési módszerei és a szegycsontpótlás hatása a a sebészi agresszivitás optimalizálására ?
7. A (tüdő) ráksebészet sine qua non-ja, a nyirokcsomó status megállapítás milyen gyakorlati problémákkal terhes és az hogyan javítható ?
8. Igazolható-e és ha igen, milyen megállapítások támasztják alá azt a feltételezést, mely szerint a sebészet általános fejlődése szempontjából, az egyedi beteg számára pedig különösképpen a sebészi agresszivitás optimalizálása a leghelyesebb döntési taktika?

A második fejezet a klinikai vizsgálatokat, eredményeiket tárgyalja.

A fejezet első részében három, egymással összefüggő kérdéskört vizsgál, célkitűzései tükrében. Az első, az inoperabilitás határát jelentő III. stádiumú, nem kissejtes tüdőrák neoadjuváns kezelése utáni műtétek eredményeit tekinti át. Az 1990-es évek végén megkezdett gyakorlat nem csak hazai környezetben volt úttörő. A kilenc év alatt végzett 92 műtét 80,4%-áról van a szerzőnek teljes adatbázisa. Ez a jelentős, egy központban végzett műtéti szám nemzetközileg is kiemelkedő, amelyet a cikk Asian Annals of Cardiothoracic Surgery-ben való elfogadása is mutat.

Tekintettel arra, hogy a 90-es években még nem volt kötelezően előírt a műtét előtti onkoteam által meghozott döntés, mi a biztosíték arra, hogy a szerző munkacsoportja minden hasonló stádiummal kezelt beteget látott? Ebben az esetben alaposan felmerül az ún. "preselection bias" lehetősége.

További kérdésként fogalmazódik meg, hogy befolyásolta-e a sejtípusarány a cytostaticus kezelés hatékonyságát – hiszen a beteganyag 55%-ában adenocarcinoma, 35%-ában planocelluláris carcinoma igazolódott. Szerző egy későbbi fejezetben a tüdő planocellularis / adenocarcinoma arány megfordulását az ezredfordulóra teszi: ehhez képest mivel magyarázza a mirigysejtes rák dominanciáját egész anyagában?

Túlzottnak tűnik az alkalmazott cytostaticus gyógyszerek heterogenitása is. Ez a tény, valamint a mediastinoscopia hiánya befolyásolhatta-e jelentősen az eredményeket ?

A III B stádiumú betegek 22,7%-ánál nem volt változás (yTNM), 59%-uk kikerült az előrehaladott rákból (<IIIA). A IIIA stadiumúak 65,4% legalább egy stádium fokozatot javult. A neoadjuvans kezelés 28,4%-ában nem változott a nyirokcsomó status, mégis elvégezték a műtétet. Kérdésként merül fel, hogy miért; illetve miért nem operáltak már eleve korábban?

A 74 betegből az I. stádiumba 26, a II. stádiumba 20 eset került. Összesen 29% maradt változatlan. Teljes remissiót egy esetben észleltek. A jelenlegi irodalmi adatok tükrében ez a szám nagyon alacsonynak tűnik. Mi lehet ennek a magyarázata? Bár nincs erre vonatkozó konszenzus, szeretném megkérdezni a jelölt véleményét arra vonatkozóan, hogy feltétlenül műtétet tart-e indokoltnak teljes remissio esetében?

A postoperatív halálozás az anyagban 5,42 %, ami kifejezetten alacsony. Ez a 30 napos, vagy a kórházi, perioperatív mortalitásra vonatkozó adat?

Kaplan-Meier számítással a vizsgált IIIA és IIIB stádiumú, operált betegek várható számított (actuarial survival) öt éves túlélése 50%. Ez szintén kiemelkedően jónak tűnik, az irodalmi közlések általában 40% alatt adják meg a várható túlélést. Mivel magyarázza a jelölt ezt az eredményt?

A kezelésre reagáltak (responder esetek) túlélési esélyei szignifikánsan jobbak, mint azoké, akiknél a betegség stagnált (sebészi non-responderek) (Odds Ratio: 0,08 ill. 1,35). Míg a műtét előtti IIIB stádiumban lévők között jobb a prognózis az alacsonyabb stádiumba kerülők esetében, ugyanez nem igaz a IIIA stádiumra. Mi lehet a magyarázata ennek a látszólagos ellentmondásnak?

A non-responderek között is rosszabb a kórjósolata a nem reagáló IIIB betegeknek. Mivel magyarázza a jelölt, hogy a “kezelésre reagáló daganatok” betegek (responderok) lényegesen jobb esélyei sem egyformák? Az egy faktoron (T vagy N) belül több lépcsőnyi javulás kedvezőbb jel a szimmetrikus csökkenésnél; a nyirokcsomóbeli változás pedig lényegesebbnek látszik a daganaténál. Nem lehetséges, hogy a RECIS kritériumoknál

lazábban értelmezett response kritériumok alapján végzett műtétek következményéről van szó?

A fejezet második köre a colorectális daganatok (CRC) tüdőáttétjeinek műtéteiről szól. A kérdés ma az onkológia egyik legtöbbet vitatott területe. Harminchárom betegen végzett 37 konzekutív, mortalitás nélküli tüdőműtét eredményeit vizsgálták, retrospektív módon.

A feldolgozásban olyan betegek is szerepelnek, akiknél egyidejűleg tüdő és máj metastasis fordult elő. Ezek az esetek nem hasonlíthatók össze az egyszervi áttét megoldásaival. Nem gondolja-e a jelölt, hogy ezen betegek bevéasztása torzítja a túlélési adatokat?

A műtéti morbiditás 8,1% volt. Az átlagos, tüdőműtét utáni, recidivamentes túlélés 28 hónapnak bizonyult, a betegek 35%-a legalább 40 hónapja tünetmentesen élt.

Az abszolút túlélés – ha csak egy tüdőáttét miatt operáltak - 33 hónap (SD: 3,4) volt, szemben a többszörös metastasis miatt végzett 19,6 hónap (SD: 3,6) túléléssel. A különbség nem bizonyult szignifikánsnak. Mivel magyarázza ezt a jelölt?

Video asszisztált műtétek szerepelnek ugyan a műtétek között, de a minimálisan invazív sebészet korában a beavatkozásnak ennél kiterjedtebb indikáció várható el ebben a betegcsoportban, annál is inkább, mert a standard műtéttechnikának: a sublobaris resectionnak ez ideális terepe.

Korszerű statisztikai módszerekkel, többszemponú analízissel sem az eredeti daganat, sem a tüdőáttétek elhelyezkedése, sem az utóbbiak száma nem bizonyult önálló, túlélést meghatározó tényezőnek. Az egygócu áttétek kórjósata nem volt jobb. A vizsgált betegkörben a regionális mellkasi nyirokcsomó áttétek jelenléte (N1, N2) egy évvel rövidítette meg a túlélést. Mivel magyarázza, hogy az irodalmi megfigyelésekkel ellentétben nem észlelték, hogy az eredeti daganat és az áttét fellépte között eltelt idő (Disease Free Interval: DFI) befolyásolná a túlélési esélyeket?

A synchron, illetve metachron májáttéttel is operált hat betegük túlélése 10 hónappal volt rövidebb a többinél. Ennek ellenére is kellően indokoltnak találja ezt a műtéti megoldást? Gyakorlatában az egy testüregi feltárásból a rekeszen keresztül a másik szerv áttéte biztonsággal műthetőnek tűnik. Vizsgálta-e a jelölt a rekesz funkcióját? Tekintettel arra, hogy a mellékvese külön műtétből, laparoscoposan is feltárható, ennek tükrében állítása talán megkérdőjelezhető.

Ebben a fejezetben utoljára az életkor és az operabilitás kapcsolatát tárgyalva, az idős kor határát 75 évnél húzza meg. A nemzetközi szakirodalom octogeneriánusokról beszél: ehhez képest megállapításai egy másik kritériumrendszerben vizsgálva gyengébbek. A

tüdőrák miatt operáltak közül 54 volt 75 év feletti, 12 pedig 80 évnél is idősebb. A 6.1%-os halálozás egyébként rosszabb, mint az előző, neoadjuvánsan kezelt betegcsoportban. A nem halálos szövődmények aránya is magas, 52% volt. Az átlagos műtét utáni túlélési 43 hónap, a férfiaké a nők kétharmada. Többszemponútú variancia analízissel a műtéti halálozásra és a rövidebb túlélésre a férfi nem, a 80 év feletti életkor, a kiterjesztett műtét, és az előrehaladott daganat valószínűsít. Kedvező tényező az IA stádium, és a lobectomiával, mint resectios szinttel megoldható betegség.

A légcső betegségei sebészi kezelésének kérdéseit tárgyaló negyedik fejezet első része klinikai megfigyelés; második, bővebb szakasza pedig kísérletes munka. A 35 beteget elemző visszatekintő feldolgozás öt éve, 2006. december 31-el lezárul. Mi az indoka ennek a döntésnek?

A heterogén trachea műtött betegcsoport 30 napos mortalitása 11,4 %, de három beteg gyulladással kórkép miatt halt meg. A 11 neo-oesophago-tracheális fistula miatt operált közül egy beteget veszítettek el 30 napon belül, egy hónapon túli, de még mindig kórházi mortalitást jelentett 3 másik oesophago-trachealis fistula műtété. A teljes, intézeti halálozás 21,8%. Külön kezeli a traumás légcső és légcső-nyelőcső sérülteket, akik mind meggyógyultak. A sikeres kezelésben, megállapítása szerint helyesen, a multidisciplinaritás a kulcsfogalom.

A műtéttechnikai problémákra, különösen a légcső varrat és a pótlás kérdéseire a klinikai tapasztalaton túlmenően, kísérletesen keresett választ. A Belsey által kijelölt, a tracheapótlással szemben támasztandó követelmények vizsgálatára állatkísérleteket végzett szerző munkacsoportja, amelyben PhD tanítványa volt. A varrattechnika és az anasztomózis gyógyhajlamának tisztázására új módszert, Doppler áramlásmérőt és kalorimetriát végeztek. Igazolták, hogy a megszakított varrat lényegesen kevésbé károsította a varratvonal vérellátását, és így közvetve a gyógyhajlamot, mint a tovaftó varratsor.

A munkacsoport elsősorban a légcső pótlását célozta meg. Palacosból, illetve polytetra-fluoro-ethyl (PTFE)-ből készített C porccal merevített vékonybélből készített légcsővel, mikroéranasztomózással próbálkoztak, majd fascia lata-ból készített, PTFE/Palacosból készített vázra feszített hengeres csővázal. Gyűrűs érprothesis (PTFE) szabad interpozíciójával három különböző helyzetben: szintbeni end-to-end anasztomózással, külső és belső teleszkópos végegyesítéssel kísérleteztek. Végpontul a természetes élettartamok szolgáltak. A vékonybélből képzett légcsővel legfeljebb 72 óráig éltek az állatok. A fascia lata alapú mű-tracheával sem sikerült hat héten túl életben tartani egyet sem. A fiaskó oka egyaránt volt az ürtért elzáró sarjszövet, illetve a varratszétválás és sepsis. A gyűrűs érprotézis túlélése 177 napos átlagú volt, egy esetben 3 évnél is hosszabb túléléssel.

Legérdekesebb a PTFE graft környezetében észlelt porcszövet újdonszövetképződés, amelyet összejttevékenységgel magyaráz. Kérdésem, hogy milyen direkt vagy indirekt bizonyítékkal tudja ezt az állítását alátámasztani? A légszűrőpótlásban a geometriai viszonyok fontosságát külön ellenőrizték. Nyulakon valamennyi lehetséges interpozitum-légszűrő viszonyt modellálva, bebizonyította, hogy a belülről sínező pótlás a legbiztonságosabb.

A disszertáció következő, ötödik fejezete a GERD és a tüdőrák közti esetleges oki kapcsolatot vizsgálja. Ismert epidemiológiai adatok nyomán indul, amely szerint a nyelőcső és a tüdőrákok között egyaránt az adenocarcinoma vált a leggyakoribbá. Összesen 25-25 laphám és adenocarcinomás beteget vizsgáltak GERD irányába, végpontnak a DeMeester index-et tekintve. Az operált tüdő és hörgőkészítményeken *Helicobacter pylori*t, esetleges reflux nyomjelzőit keresték. Statisztikailag szignifikáns különbséget nem sikerült igazolniuk, ami az alacsony esetszám, és a két kórkép alacsony ko-incidenciája ismeretében nem meglepő. Ezáltal a vizsgálatból semmilyen következtetés nem vonható le. Érdeemes lett volna megelőzően biostatistikai számításokkal meghatározni azt a minimális esetszámot, amely elegendő lehetett volna bármilyen konklúzió levonásához.

A klinikai vizsgálatoktól jól elkülönül a hatodik fejezet, amelyben saját fejlesztésű módszereit, technikai megoldásait tárgyalja.

A jelölt az 1990-es évek elején a világirodalomban elsőként dolgozta ki a direkt rekeszablak képzést, malignus pericardialis folyadékgyülem megoldására. Magas citációjú cikkei nyomán a megoldás elfogadott alternatívává vált. Már eredeti közleménye reflexióiban felvetette, hogy az akkor még újdonságnak tekinthető laparoscoppal is elvégezhető a műtét. Kandidátusi értekezése után a módszert továbbfejlesztve, szintén jelentős publikációs aktivitással, minimálisan invazív műtétet alakított ki. A módszer organikus fejlődését meggyőzően fejt ki, az illusztrációk önmagukért beszélnek. Ezzel kapcsolatos kérdésem: mi indokolja a malignus folyadék átbocsájtását egy másik, feltehetően a tumortól még nem érintett testüregbe? Mivel tud érvelni saját módszere mellett, szemben az eddig már bevált, bizonyított megoldásokkal szemben?

A tüdőszövet biztonságos zárása régi probléma, a sebészi technológiai fejlesztés hálás terepe. Jelölt meggyőző állatkísérleteket követően az ultrahangos vágás biztonságosságát igazolta, prospektív randomizált klinikai vizsgálatok során. Magas impact factorú és hivatkozású úttörő cikkei mellett önellenőrző fázis IV vizsgálatokat is végzett, amelyek során váratlanul nagyszámú késői szövődmenyt, tágulási zavart észlelt. Az irodalomban máig tartó vita kezdődött, amelynek kapcsán fontos előrelépésnek tekinthető, hogy standardizálta a tüdőszövet egyesítési módszerek értékelésének szempontjait. Még fontosabb megfigyelése,

hogy az okok között a statisztikai elemzés felvetette a thrombemboliás prophylaxis megváltozott taktikáját is, egyértelmű magyarázat azonban ezzel a feltételezéssel kapcsolatban nem született. Sikerült ugyanakkor a tüdőfelszín zárási technika értékelési szempontjait egységesíteni, és fontos megfigyelésekkel gazdagítani az ultrahang okozta tüdőszérum irodalmát. Kérdésem, hogy a jelölt milyen pathomechanizmust feltételez az LMWH alkalmazása és a szövődmények előfordulása között?

A súlyosan sérült tüdőszövet fedésére - egymást követően - két újszerű módszert közölt. A fascia lata, mint autolog szövet alkalmazása egyszerűbb, olcsóbb, míg az eredetileg a parenchymás szervek vérzéscsillapítására kidolgozott felszívódó ragasztó szivacsot a gyermek tüdősebészetben használt, parenchyma kímélő megoldásként. A fascia lata alkalmazása, bár nem gyakori, de ismert megoldás: mivel bizonyítja eredetiségét?

A daganat miatt resecalt szegycsont pótlásának eddigi, szendvics-szerű csontcementes megoldását vasbeton-elvű műtéttechnikával módosította és közölte, nyolc beteg kapcsán. A módszert a nemzetközi szakirodalom elismerte és befogadta.

Jelölt szabadalmaztatta a nyirokcsomó-mintavétel egységesítésének eszközét. A beteg-műtő-szövettani feldolgozás láncolat számos csapdával terhes. A tüdőműtét során eltávolított nyirokcsomók azonosítására saját találmányként egy tálcát dolgozott ki és publikált. Ez egy ellenőrizhető, külső zavaroktól mentes egységes rendszer, csökkenti az információvesztés és tévesztés veszélyhelyzeteit. Fontosabb talán, hogy az eszköz a sebészt és a környezetét "nyirokcsomó tudatossá" teszi. A tálcát fej-nyaksebészeti, urológiai, és nőgyógyászati területekre is kiterjesztették. Ezzel kapcsolatban az opponensben csak egyetlen kérdés merül fel: mennyiben tartozik ez a tagadhatatlanul érdekes tárgy a sebésztechnikai újítások közé?

A VII fejezet összefoglalja az eredeti megfigyeléseket. A jelölt által vizsgált helyzetekben a sebészi agresszivitás optimalizálása egyszerre jelenti a kiterjesztést és a csökkentést. A tüdőrák, a tüdőáttét illetve a légcső műtéteinél az agresszivitás korlátja a betegség biológiája. Bizonyította, hogy a naptári kor és a műtéti kockázat között nincs olyan szoros kapcsolat, amely indokolná az inoperabilitás szigorú határvonalát.

A malignus pericardiális tamponád rekeszi ablakkal való palliációjának eredeti módszere - a minimális invazivitás térhódításával lépést tartó módosításaival együtt - járható útnak bizonyult.

A morbiditásra és mortalitásra hajlamosító rossz minőségű tüdőállomány uralására kifejlesztett mindkét módszere ajánlható. A pulmonalis szövet ultrahangos metszése

óvatosságra int: a resectios felszín biztosításra szorul. A szegycsont pótlás újszerű módszere, és a nyirokcsomó azonosító tálca technológiai megoldást kínál létező, problémás helyzetekre.

Egyet lehet érteni azzal az összegzésével, amely szerint a munka kulcsszava, a sebési agresszivitás nem önálló, abszolút fogalom, hanem a célt elérő, a beteg gyógyulását kiszolgáló kategória.

IV. Összefoglaló értékelés

A magam részéről a disszertáció új megállapításainak a következőket tartom:

1. A hazai szakirodalomban elsőként elemezte átfogóan saját klinikai anyagon az oncológiai operabilitás határhelyzetét jelentő, helyileg előrehaladott tüdőrák (IIIA és IIIB stádium) gyógyításában a neoadjuváns kezelés szerepét. A nemzetközi szakirodalom is befogadta a statisztikai bizonyítékot, miszerint a nyirokcsomó status jelentős regressioja jobb előjel, mint a daganat és a nyirokcsomó együttes, mérsékeltebb javulása. A változatlan N érintettség a IIIB stádiumban műtét elleni érv.
2. A colorectális daganatok tüdőáttétei esetében sem a kétoldaliság, sem pedig a több góc léte nem szól a műtét ellen. (Evidenciaszint: 3b). Bizonyította, hogy kivételesen a máj és a tüdőáttét eltávolítása akár egyszerre is elvégezhető beavatkozás, együttes jelenlétük nem kizáró ok. Az egy testüregi behatolásból végzett, rekeszen keresztüli kétszervi (máj-tüdő, tüdő-mellékvese) daganatkiirtás javallható módszer, amennyiben onkológiai ellenjavallat nincs.
3. A tracheo-(neo)oesophageális fistulák műtéti kezelésében a nemzetközi irodalomban hasznosuló megfigyeléseket tett.(Evidenciaszint:3b). A kísérletes légcsőpótlásban bizonyította a műanyag prothesis felhasználásának elvi lehetőségét és az illeszkedő végek geometriai viszonyainak fontosságát. A világirodalomban elsőként igazolta a pótlás illesztésénél a “stent elv” fölényét. A művi légcső környezetében észlelt a trachea porc újdonszerűség közlése fontos hozzájárulás a légcsőpótlásban a szövetnövesztés (“tissue engineering”) kutatásokhoz.
4. A világon elsőként dolgozta ki a malignus pericardiális folyadékgyülem lebecsajjtásának új elvét (direct pericardio-peritoneális shunt), majd módosította minimálisan invazív környezetben is. Az ultrahangos kést előbb állati tüdön próbálta ki, majd klinikai randomizált vizsgálatban alkalmazta. (Evidenciaszint: 1b). Tisztázta az alkalmazhatóság korlátait (2b). Hozzájárult a hangfrekvencián túli rezgések okozta tüdősérülés vizsgálatához. Az áteresztő varratvonalra tett fascia lata eredeti gyakorlat módszer, míg a kétkomponensű

szivacs alkalmazásával új módszert közölt a világirodalomban, amely elsősorban gyermek-mellkasebészeti esetekben használható. Elsőként adott rendszerezett áttekintést a nemzetközi mellkasebészeti szakirodalomban a biotechnológia alkalmazásairól.

5. Az eltávolított nyirokcsomók biztonságos azonosítására, meghatározásuk egységesítésére új, szabadalmi oltalmat kapott technológiát dolgozott ki “tüdő-nyirokcsomó azonosító tálca” címen.

Összefoglalva:

Dr Molnár F Tamás munkája hiteles adatokat tartalmaz, témaválasztása fontos és aktuális. Az általa végzett vizsgálatok megtervezése és az eredmények feldolgozása magas tudományos igénnyel készült, a következtetések pedig meggyőző bizonyítékokon alapulnak. A nemzetközi irodalomban elfogadott új műtéti megoldásai a sebészi agresszivitás optimalizálása jegyében születtek. Bizonyította, hogy a sebészi agresszivitást nem önállóan csökkenteni, vagy növelni kell, hanem összefüggéseiben optimalizálni szükséges. Az ismertetett eredmények új információkkal szolgálnak a tüdő sebészetének területén. A benyújtott pályázat formai és tartalmi szempontból is megfelel az MTA doktora cím követelményeinek.

Fenti véleményem alapján javaslom a Doktori Bizottságnak dr Molnár F Tamás doktori értekezésének nyilvános vitára bocsátását, sikeres védés esetén pedig az MTA doktora cím odaítélését.

Prof Dr Oláh Attila
az MTA doktora

Győr, 2012. február 8.