

Opponensi vélemény dr. Olasz Lajos „Az előrehaladott szájüregi rákok kombinált kezelésének értékelése és problématikája a sebészet és kemoterápia tükrében” c, MTA doktori disszertációjáról

A disszertáció mintegy 60 oldal terjedelmű, melyet 178 irodalmi hivatkozás kísér. A terjedelemből az eredmények fejezet 22 oldal, melyben 27 ábra és 18 táblázat található. Sajnos az ábrák többsége silány minőségű színes makrofotó, melyhez fűzött ábra magyarázat általában igen szűkszavú és jelekkel sem segít a tájékozódásban. A táblázatokkal kapcsolatban megjegyzendő, hogy a jelölt nem követte azt a tudományos közleményekkel szemben támasztott követelményt, hogy a táblázatok (és ábrák) önmagukban, a szövegkörnyezet figyelembe vétele nélkül is értelmezhetők legyenek: ezért azok döntő többsége értelmezhetetlen.

A disszertáció témája igen fontos: az előrehaladott szájüregi rákok komplex kezelésének problematikája, ami hazánkban kiemelt népegészségügyi jelentőségű, mivel a világon egyedül álló módon férfiak esetében ezek a rákok, (különösen ha a garatot is hozzá vesszük) a 3-4 leggyakoribb halálok. A disszertáns a hazai fejnyak-sebészeti centrumok egyikének vezetője így lehetősége volt (és van) arra hogy nemzetközi színvonalú klinikai/transzlációs kutatásokat folytasson beteg anyagán. A *Bevezetés* fejezet a bíráló véleménye szerint igen felszínesen foglalja össze a szájüregi rákok komplex onkológiai ellátásának korszerű napi gyakorlatát és problémáit, nem láttam hivatkozást nemzetközi vagy hazai szakmai ajánlásokra. Ami még fájdalmasabb, hogy hiányos a hazai nemzetközi jelentőségű klinikai kutatásokra történő hivatkozás, pedig ezek között több paradigmaváltáshoz vezető klinikai tanulmány is van.

Disszertációja 11 közleményre épül, ezek közül 8 nemzetközi folyóiratokban jelent meg, egyikük az egyik legrangosabb rák-folyóiratban. Kutatásai két területen zajlottak: egyrészt új sebészi rekonstrukciós technikákat kísérelt meg kidolgozni nagy defektusok zárására, másrészt elemezte a kombinált neoadjuváns kemoterápia hatását a primer tumorra, a lokális recidívára, a nyirokcsomóáttétekre és a betegség kimenetelére.

Az *Anyag és Módszer* fejezet 10 oldal terjedelmű, de igen nehezen érthető részben szűkszavúsága részben a rövidítések szabados használata miatt. A vizsgálatok klinikai jellegűek valamennyien és egycentrumú fázis II. vizsgálatnak tekinthetők, ennek ellenére nem esik szó arról hogy milyen etikai engedélyek birtokában valósultak meg. A mellékelt táblázatok alig értelmezhetők, mivel azok címe nem utal arra hogy mely fejezethez tartozna, valamint nincsenek rövidítések feloldva (pl. T1: betegek általános adatai, NE csoport, C csoport etc). T2: A tumorok (pongyola megfogalmazás)...T3. inf , inj, im (ez nem szerepel a rövidítés jegyzékben). A fejezetcímek egy része igen lakónikus.(pl.IV.1.1. Cisplatin). Ebbe a vizsgálatba 38 beteget vont be a szerző akiket után tudott követni, kérdés hány ilyen neoadjuváns betege volt összesen az adott periódusban? A IV.1.2. Cisplatin és Mitolactol vizsgálat sajátos betegcsoporton történt: a 80 beteg közül 30 a BVMe, 30 MVMe+mitolactol, míg 20 beteg BVMe+cisplatin kezelést kapott. Ugyanakkor a 4. táblázat alapján a BVMe csoportot egy 50 fős heterogén 30 Mitolactol és 20 cisplatin csoporthoz hasonlította. Mi a magyarázat erre az önkényesnek tűnő összekapcsolásnak? A IV.2. Kemoterápia hatásainak

patológiai elemzése csoportba 100 beteget vont be un. fentiek szerinti szelekció alapján. Kérdésem mi volt pontosan a szelekció alapja, mivel az előzőekben a Mitolactol és cisplatin csoport egybe került, míg a 6. táblázatban itt elkülönülnek a csoportok....A IV.3. N0/N+ betegcsoportokban történő neoadjuváns kezelés hatásainak elemzése a legnagyobb betegcsoporton történt (180 beteg). Itt a leírás ismét a fentiekben szerinti kemoterápiát jelez de később látható hogy a betegek BVMeMi kezelést kaptak csak! IV.4. Orocutan fistulák zárása. fejezetben a 9. táblázatban a betegek nevének rövidítése szerepel, ami tudományos közleményben nem megengedhető. Ezt a módszert 5 beteg esetében elemezte, míg a IV.5. fejezet áthatoló arcdefektusainak korrekcióját 6 betegen dolgozta ki. Az új sebészeti eljárások bevezetésére szánt esetszámok egy patológusnak alacsonynak tűnnek.....

Eredmények. Alkiláló szerekkel (ez esetben cisplatin) történő kiegészítése a BVMe kemoterápiás protokollnak az adatok alapján növelte a primer tumor regressziójának mértékét, de egyúttal növelte a regionális áttétek kialakulásának kockázatát. Felhívom a figyelmet, hogy a Megbeszélésekben használt terminológia: nyirokcsomó recidíva inkorrekt, mert áttét keletkezésről van szó, nem nyirokcsomó eltávolítás után recurrált elváltozásról. A cisplatin standard komponense mára a szájüregi rákok adjuváns és neoadjuváns kezelési protokolljainak ezért kérdezem hogy hasonló megfigyeléseket mások is tettek-e? vagy a hatás a BVMe kombinációval történő kombinációnak tudható-e be. A fentiekben emlegetett Mitolactolos és cisplatinos csoportok összevonása azért is tudománytalannak tűnik, mert érdekes volna, hogy a regressziós/kiújulási hatásokban volt-e eltérés a két vegyület használata esetében? (V.3 fejezet). Érdekes megfigyelés az, hogy az N+ szájüregi rákok esetében a neoadjuváns kezelés ellenére a lokális recidíva arány szignifikánsan magasabbnak bizonyult az N0 csoporthoz képest. Nem gondolja a jelölt, hogy ez arra utal, hogy az agresszívabb daganatok egyben rezisztensebbek az alkalmazott kemoterápiás kombinációra is? Talán ezért is van jelentősége a kombinált kemo-radioterápiának még neoadjuváns helyzetben is, különösen N+ stádiumban.

Fontos megfigyelésnek tartom a jelölt azon eredményét, hogy a klinikai válasz (RR) és a patológiai válasz közé nem lehet egyenlőségjelet tenni. Egész pontosan mint ahogyan a daganat cSt-je és a pSt közül is a patológiai a kemény adat, ehhez hasonlóan a terápiás válasz megítélésekor a csak is kizárólag klinikai adatokra történő hagyatkozás félrevezető lehet. Itt nem egyszerűen arról van szó hogy a változás kimutatásának érzékenysége alacsonyabb, hanem arról hogy jelentős eltérés lehet ugyanazon eset klinikai és patológiai megítélésében is a CR és PR megítélésekor. Kérdezem hogy ilyen típusú eltérést saját beteganyagukon milyen gyakorisággal észleltek?

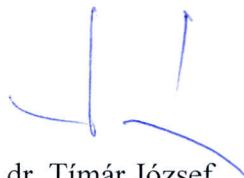
Az V.4 fejezet az orocutan fistulák zárására tett kísérleteit mutatja be, ami az Owens féle musculocutan lebenyképzés módosítását jelenti. A V.5 fejezet pedig az áthatoló defektusok kétlebenyes belső-külső rekonstrukciójára kidolgozott eljárásokat mutatja be. Miután a közlemények a J Oral Maxillofacial Surg folyóiratban jelentek meg, igazolják az eljárás originalitását.

A bíráló új eredményeknek fogadja el a jelölt alábbi megfigyeléseit:

1. A szájüregi rákok BVMe neoadjuváns kemoterápiás kombinációjának cisplatinával (esetleg általában alkiláló szerrel) történő kiegészítése paradox módon emeli a lokoregionális limfatikus disszemináció esélyét, ezért nem ajánlható.
2. A T3-as stádiumú szájüregi daganatok kemoterápiás érzékenysége eltérő, mivel a N+ tumorok kevésbé érzékenyek mint az N0. Emiatt célszerű volna a két stádiumot T3a/b-ként elkülöníteni.
3. A nagy defectusokkal járó szájüregi daganat-reszekciók után kialakuló fistulák zárására új műtétechnikai eljárást dolgozott ki.
4. A nagy arcdefektusok zárására is új eljárást dolgozott ki nyaki platysma alapú myocutan lebeny segítségével. A fenti új sebészeti eljárások klinikai használhatóságának validálására célszerű volna prospektív összehasonlító tanulmányokat folytatni.

Mindezek figyelembe vételével javaslom a disszertáció nyilvános vitára bocsájtását. Miután a Disszertáció számos új nemzetközileg is számon tartott érdekes klinikai kutatási eredményt tartalmaz a szájüregi rákok kezelésével kapcsolatban, annak elfogadását, minden hibája ellenére javaslom.

Budapest, 2013. március 17.



dr. Tímár József

az MTA doktora