

Opponensi vélemény

Dr. Lázár György - Új kezelési lehetőségek vizsgálata sebészeti vonatkozású emésztőrendszeri betegségekben és sokállapotokban című doktori disszertációról

A disszertáció 200 oldalon íródott kifogástalan külalakkal, és stílussal. Közel 400 hivatkozást tartalmaz, melyek közül a nyelőcső sebészetére vonatkozóak modernnek, míg a kísérletes részben túlnyomó többségben a '80-as, '90-es évek irodalma szerepel, amikor a jelölt ezeket a munkákat közölte.

A dolgozat egyik fele kísérletes munka és a szervezet válaszreakciójának módosításával foglalkozik sebészi betegségekben, a másik fele új terápiás módszerekkel a nyelőcső sebészetben. Az olvasó munkáját nem könnyíti azzal, hogy a két fő témát külön tárgyalja, hanem mind a bevezetésben, módszerekben, eredményekben és a megbeszélésekben is egymás mellett kezeli. Szokatlan megoldás, hogy a közleményeinek felsorolásával kezdi a dolgozatot. Az opponens már habitusvizsgálat során megállapította, hogy közleményének döntő többsége a disszertáció témájában íródtak, és az előírt követelmények mindegyikének megfelelt. Kísérletes munkája, kandidátusi disszertációjának a folytatása, amit nagyon fiatalon megvédett. Olyan sebészeti témák, kísérletes megközelítésével foglalkozik, amelyek legalább is sok tekintetben mai napig is megoldatlanok,. A szeptikus sokk etiológiája és kezelése mai napig nagyon sok kérdést hagy nyitva, ezért témaválasztása kifejezetten aktuálisnak tekinthető. A szervezetet érintő súlyos inzultusokban számos olyan sejt vesz részt, amely a szervezet szisztémás gyulladásos válaszreakcióját váltja ki. Ezek a reakciók védelmi reakciók ugyan, de túlzottak és ezek gyengítésével a sokk gyakran halálos szövődményeit el lehet kerülni.

Fő érdeklődési területe a macrophag rendszer, ezen belül a májban levő Kupffer-sejtek szerepe kórélettani folyamatokban. A Kupffer-sejtek működését egy ritka földfémmel, a gadolinium-kloriddal gátolta. Ezzel a módszerrel vizsgálta, hogy az anaphylaxiás sokkban milyen eredmények érhetők el és kimutatta, hogy a módszerrel a két fontos mediátornak: a hisztaminnak és a szerotoninnak a szintje

csökkent. Vizsgálta, hogy az elzáródásos sárgaságban ugyanez a kezelés milyen kedvező hatással van a máj keringésére, a máj működésére, a májsejtek ATP tartalmára. Itt is kimutatta a gadolinium-klorid kedvező és protektív hatását. Nagyon elegáns kísérletekben igazolta, hogy a máj Kupffer-sejtjei kiemelkedő szerepet töltenek be a xenoantigének felismerésében és a xenograft elleni reakcióban is. Annyi a kérdésem ezzel kapcsolatban, hogy hogy került felfedezésre, hogy egy ritka földfém ilyen kedvező hatással bír ezekre a Kupffer-sejt funkciókra? Továbbá érdekelne, hogy ez egy immunszuppresszív hatásnak is felfogható és nincs-e káros mellékhatása annak, hogy a Kupffer-sejt működést bénítjuk, vagy a tevékenységeit mérsékeljük? A kísérletek óta eltelt időben gyógyszerként alkalmazásra került e már ez a kísérletekben kiválóan megfelelt vegyület? Hol látja a szteroid kezelés helyét a szeptikus sokkban és az akut pancreatitisben?

A másik rész az új nyelőcső sebészeti módszerek bevezetéséről szól, amelyet az opponens lényegesen könnyebben bírál el. Endoszkópos stapler diverticulostomát vezették be először Magyarországon nem sokkal az Európában először bevezetett módszer nyomán. 12 esetben végeztek ilyen műtétet, 3 késői szövődménnyel. Az indikációját ennek az egyszerű műtétnek helyesen és visszafogottan állítják fel. Az irodalomban néhány ijesztő szövődményt írtak le a műtéttel kapcsolatban; így befolyásolhatatlan fájdalom, recurrens paresis és perforáció. Emiatt óvatosan kell kezelni a műtéti indikációt és csak olyan helyeken szabad ezt végezni, ahol a szövődmények ellátására is lehetőség nyílik. Ilyen a szegedi Sebészeti Klinika is, ahol 3 esetben végeztek reoperációt késői szövődmény miatt és el tudom képzelni, hogy nem volt könnyű megoldani a recidív Zenker diverticulumot endoscopos diverticulostomia után. Tekintettel arra, hogy a nyitott műtét is biztonságos, hazánkban a korai hazabocsátás kimutatható előnyökkel nem jár (ha csak az nem, hogy az idősebb betegeknél a posztoperatív szakban zavartság léphet fel), emiatt a módszer nagyon kritikus bevezetésével értenék csak egyet. Mindenesetre úttörő, jó beavatkozásnak tartom és a hazai tapasztalat a műtéti indikáció felállításában itthon is segítséget nyújt.

Az epiphrenális diverticulumok esetén sikerrel alkalmazták a transhiatalis reszekciót. Egy varratelgtelenség óta a diverticulum alatt elvégzik a cardiomyotomiát. Ugyanakkor középső harmadi diverticulumok esetén eltekintenek a hosszú myotomiától. Ez az irodalmi tapasztalatokkal és a saját tapasztalataimmal is

ellentétesek. Több más intézetben végzett diverticulektomia után észleltünk varratelégtelenséget. Mi minden középső harmadi diverticulum esetén is elvégezzük a myotomiát. Lerut és Hiebert könyvében is ezt ajánlja és Imre is mindig elvégezte, mert szükségesnek tartotta. A kérdés vitatása a thoracoscopia bevezetésével vált újra értékesé, nyitott műtétnél a myotomia elvégzése nyilvánvalóan egyszerűbb és biztonságosabb. Az, hogy manometriával nem sikerül motilitás zavart kimutatni, az a manometria gyengesége vagy hiányossága lehet, mert a diverticulum kialakulásához biztosan nyomásfokozódásra van szükség, még pedig kóros nyomásfokozásra a megfelelő helyen. A vita azon van, hogy a myotomiát a szájadék folytonosságában kell végezni vagy az ellenkező oldalon és a metszést rá kell-e vezetni a gyomorra vagy nem. Kérdésem, hogy thoracoscopos behatolást végzik-e mindkét oldalról, vagy csak jobb oldalról függetlenül attól, hogy a diverticulum szájadéka merre néz?

A nyelőcső sebészeti fejezet két legértékesebb része a thoracalis epidurális anesztézia szerepének vizsgálata a gyomorral történt nyelőcső pótlás során és a laparoscopos Nissen fundoplicatio eredményének értékelése Barrett oesophagusban. Az állatkísérletben végzett thoracalis epiduralis anesztézia hatását vizsgálták a nyelőcsőpótlásra előkészített gyomorcső vérkeringésére. és egyértelműen igazolták, hogy a módszer jelentősen javítja a gyomorcső vérkeringését pont azon a kritikus szakaszon, a gyomorcső proximális csúcsán, ahol az anastomosis a nyelőcsőműtét után készül. A kísérletekben modern vizsgáló módszereket alkalmaztak. Az eredményeket az egyik legrangosabb amerikai sebészeti lapban, a Surgeryben közzétették és számos hivatkozás mutatja a munka jelentőségét és minőségét. „A thoracalis epiduralis anesztézia teljes jogot nyert a nyelőcső sebészetben, mert a műtét biztonságát fokozza, azáltal, hogy az anastomosis insufficiencia arányt csökkenti. Egyetlen problémát okozhat az anesztéziának, még pedig azt, hogy vérnyomáscsökkenést okozva a vérnyomáscsökkenés kompenzálása két módon történhet: volumenbevitellel, vagy pedig vasoconstrictor szerek adásával. Ezek egyike sem igazán javasolt gyomorral történő nyelőcsőpótlás után, emiatt az aneszteziológus gyakorlata nagyon fontos a korai szövődmények elkerülésében. Ugyanis a folyadék túlzott bevétele tüdőszövődményhez vezethet, a vasoconstrictor szerek pedig ellenkezőleg hatnak mint a thoracalis epiduralis érzéstelenítés. Kérdésem, hogy gyakorlatukban ezt a nehéz kérdést hogyan oldják meg?

Nem érthető a 126. oldalon az a mondata, hogy „A gyomor csövesítése az intramucosalis pH drámai csökkenését, 7,42 és 7,29 kiindulási értékről 7,12 és 7,13-ra idézte el a csőgyomor proximális harmadában mindkét kísérleti állatcsoportban” nem érthető, mert a 43. ábrán és a beteganyag fejezetben sem tesz említést két csoportról.

Az 1976-ban megjelent híres Akiyama cikk második szerzője helyesen Hiyama és a harmadik szerző Hashimoto. .

78 Barrett oesophagusban is szenvedő refluxos beteget operáltak laparoszkópos fundoplicatioval. Ezek közül intestinalis metaplasiában 18 beteg szenvedett, akik igazán veszélyeztetettek adenocarcinoma szempontjából. Műtéti szövödményük lényegében nem volt, mortalitásuk nem volt, ez mutatja az orvoscsoport jó felkészültségét. Az utánvizsgálatok meggyőző eredményt mutattak a savas reflux, epés reflux tekintetében egyaránt. Kérdésem az, hogy amennyiben Barrett oesophagust találnak reflux nélkül és ez egy véletlen vizsgálat során derül ki, mi a terápiás taktikájuk, különösen, ha azt vesszük figyelembe, hogy a szövettan esetleg intestinalis metaplasiát igazol? Az utánvizsgálatok során azt látták, hogy nagyobb számban jött létre regresszió Barrett oesophagusban, mint progresszió, tehát a fundoplicatio preventív daganat megelőző beavatkozásnak is tekinthető. Azt nem értem, hogy a fundus metaplasia négy esetben cardia metaplasiává alakult át és ezt progressciónak értékeli. Megerősítik, hogy a Nissen fundoplicatio akár primeren indikált lehet panaszok mellett fellépő Barrett oesophagus esetén. Az utánvizsgálatok igényesek, körültekintően megszervezettek voltak. Kérdésem az, hogy az a kevés beteg, akik nem voltak elégedettek a műtét eredményével, azok a refluxos panaszok megmaradása vagy a postfundoplicációs panaszok megjelenése miatt voltak elégedetlenek. A X.C táblázatban nyilván a savas expozíció percben van megadva, míg a 5 percnél hosszabb refluxok száma az darabszám. Ez nincs a táblázatban jelölve. Összességében a Barrett regiszter megalkotása, a precíz utánvizsgálat nagyon fontos tanulságul szolgál a hazai gyakorlatban, mert az elváltozás fontosságára és növekvő gyakoriságára még mindig nem fordul kellő figyelem.

A nyelőcsőrák kezelésében bevezették a neoadjuváns kemo-radioterápiát, és eredményesen alkalmazták a betegeik közel 50 %-ban, azaz tumor regressziót

sikerült kimutatni. A neoadjuváns kezelés hatására nem tudtak túlélés javulást kimutatni, valószínűleg azért, mert a nem kezelt preoperatív stádiumát hasonlították össze a neoadjuváns kezelés utáni ún „y” stádiummal. A legtöbb szerző azt veti fel, hogy az igazságos, ha a neoadjuváns kezelés előtti stádiumot hasonlítjuk össze a nem kezelt stádiumával. A beteganyag viszonylag kis mérete nyilván nem ad lehetőséget nagyobb tanulságok levonására. Valószínűleg az első kedvezőtlen tapasztalatok miatt csökkentették le a radioterápiás dózist 27,5 Gray-re, ami egyetlen egy protokollban sem szerepel. Nyilván a pulmonális szövődmények elkerülése érdekében csökkentették ilyen alacsonyra a dózist. .

A spontán nyelőcső perforáció kezelésében jelentős sikereket értek el, ezek közül kiváló eredménynek számít, hogy 15 beteg közül csak egyet vesztek el. Modern módszer és még a világirodalomban is csak kevesen számoltak be arról, hogy a nyelőcső perforációt endoszkópos módszerrel klippelve lássák el. Az így ellátott beteg gyógyulását bravúrosnak tartom.

Összességében színvonalas kísérletes és klinikai munkát bemutató disszertációt prezentált Lázár doktor, emiatt alkalmasnak tartom és javaslom az MTA doktori cím odaítélését.

Pécs 2012 szeptember 24.

Dr. Horváth Örs Péter

MTA Doktor