

Válasz
Prof. Dr. Hunyady Béla, az MTA doktora
bírálatára

Elöljáróban szeretném megköszönni Professzor Úr alapos, körültekintő bírálati munkáját. Köszönöm építő megjegyzéseit és kritikai észrevételeit. Feltett kérdéseire az alábbiakban adom meg válaszaimat.

Formai észrevételek

A formai hibákkal kapcsolatos észrevételek mindegyike jogos. A javaslatok alapján az értekezés az olvasó számára áttekinthetőbbé és érthetőbbé válna. Az 5. pontban kifogásolt BDL rövidítés valóban a „bile duct ligation” kifejezést jelöli, melyet másutt helyesen EL-ként (epeút lekötött) tüntettünk fel.

7. pontban szereplő megjegyzésre a válaszom, hogy a II. fejezet Kísérleti Anyagok és Módszerek, II.1. Kísérleti állatok pontja alatt utaltam arra, hogy a csőgyomor mikrocirkulációs vizsgálatait kifejezett keverék kutyán végeztük. Egyetértve a Bírálóval, a jobb érthetőség miatt, jobb lett volna az eredmények fejezetben is utalni erre.

Tartalmi észrevételre, kérdésekre adott válaszok

- 1. A III.1.4. fejezetben a Barrett oesophagus miatt végzett műtétek „korai” követésére a műtétet követő 3-23 hónappal végzett kontroll vizsgálatokat. Az időintervallum szélesnek tűnik, különösen, ha a „késői” követésre a leghosszabb esetben is csak 61 hónapos követést említ (legrövidebb késői követési időről nem tájékoztat). Milyen szempont szerint határozta meg a „korai” versus a „késői” követési időt ennél a műtéttípusnál?**

A követés során az volt a célunk, hogy a műtét után – lehetőség szerint egy éven belül – kontrolláljuk és funkcionális vizsgálatok segítségével értékeljük az antireflux műtét hatásosságát. Elsősorban a betegek hiányos együttműködése miatt azonban ez nem tökéletesen sikerült, hiszen átlagosan a „korai” ellenőrzésre 16,7 hónap múlva került sor. A későbbiekben a kontrollok során csak endoscopos vizsgálat és biopszia történt a Barrett nyelőcső változásainak ellenőrzésére; az átlagos teljes követési idő $42 \pm 16,19$ (3-61) hónap volt. A késői fogalom használata széles határok között mozog az irodalomban. Az endoscopos utánkövetés átlagosan meghaladta a három évet és

jelentősen hosszabb volt, mint a funkcionális vizsgálatok átlagos időpontja, ezért alkalmaztuk a „késői” elnevezést. A biopsziás ellenőrzések természetesen tovább folynak és reményeink szerint – néhány év múlva – igazi késői eredményekről is beszámolhatunk.

2. A nyelőcső-perforáció ellátásában – az értekezés III.3. fejezetében leírtak mellett – vannak-e tapasztalatai más típusú klippel (pl. az OVESCO OTSC® Clip system) és/vagy eltávolítható fémstent használatával tapasztalatai.

Más típusú endoscopos klippek használatával nincs tapasztalatunk. Egyik betegnél (a 24 órán túl műtetre került csoportból), akinél a primer műtét során kontrollált mellkasi fisztula képzést és mellkasi mediastinalis debridment-et alkalmaztunk, az 5. posztoperatív napon a folyamatos mellkasi epés váladékozás miatt, öntáguló nyelőcső fémszentet (Clearview-B Esophageal Stent/Pan Medical Ltd) ültettünk be. A beültetést követően a mellkasi váladékozás megszűnt, azonban a beteget súlyos szívelégtelenségben elvesztettük. A boncolásnál reziduális mellkasi/mediastinális fertőzés már nem igazolódott.

3. A IV.A.1. fejezetben mi indokolja a vizsgálati csoportonkénti magas kísérleti állatszámot (az 1. ábrán a kontroll csoportban 136, az 1. és a 2. ábrán mindegyik vizsgálati csoportban 20-30 állat)? A ritkaföldfém előkezelés látványos hatékonyságát anafilaxiás sokk kivédésére bizonyára lényegesen kevesebb kísérleti állattal is igazolni lehetett volna.

Minden egyes vizsgálati csoporthoz megfelelő számú kontroll csoportot biztosítottunk, így adódik a jelentősen magasabb szám.

4. A IV.A.1.2.c) fejezet eredményei között a 7. és 8. ábra jobb paneljén a GOT illetve GPT érték-skála hiányzik. Ugyanaz, mint a bal panelen? Amennyiben igen, miért háromszor illetve kétszer magasabb a kontroll (ál-operált), endotoxin- és/vagy gadolínium-klorid-kezelésben nem részesült állatokban, mint az epeút-lekötésen átesett, egyéb kezelésben szintén nem részesülő állatoké? A GPT 150 IU/l feletti átlagos értéke a kontroll állatokban normál értéknek tekinthető-e?

Sajnálatos, de a nyomtatás során a beillesztett ábrák jobb széle, illetve az eltérő skála „lemaradt” (csak az U egy része látszik), így valóban nem lehet értelmezni az ábrát. Természetesen az epeút lekötött csoportokban az sGOT (250 IU/L) és az sGPT (100 IU/L) alapértékek szignifikánsan magasabbak az epeút lekötésen át nem esett állatok értékeivel összehasonlítva (150 illetve 40 IU/L). Vizsgálatunkban a sGPT 150 IU/L szintje normálisnak tekinthető (természetesen azonos kísérleti állatokat illetve mérési metodikát alkalmazva).

- 5. A IV.B.2. fejezetben két helyütt is azt írja, hogy Nissen fundoplicatiót követően a betegek 6 %-ánál „progresszió”, fundus típusú metaplasziából corpus típusú metaplasia kialakulása következett be. Progressziónak kell-e ezt tekinteni? Milyen lehetett volna ez az arány fundoplicatio nélkül? Kerülendő-e ez alapján a fundoplicatio fundus típusú metaplasia esetén?**

Véleményünk szerint a fundus típusú metaplasziából a corpus típusú metaplasziába való átalakulást nem kell feltétlenül progressziónak tekinteni. Egyrészt a Barrett nyelőcső megjelenésében heterogén (egyszerre lehet jelen intestinális metaplasia, fundus illetve cardia típusú metaplasia is), másrészt bármennyire is precíz és többszörös az endoscopos mintavétel, mégsem tudunk minden részletet szövettanilag feltérképezni. Mindezek alapján nem kerülendő a fundoplicatio a fundus típusú metaplasziánál sem (ha a műtét egyéb feltételei és indikációja fennállnak), és ezért tartjuk fontosnak nemcsak az intestinális metaplasziával vagy dyplasiával szövődött esetek rendszeres endoscopos ellenőrzését.

- 6. A IV.B.4. fejezetben mi indokolta a betegek 2000-2004 illetve 2005-2009 közötti elkülönített elemzését? Jelölt azt írja, hogy szemben az első periódussal „a második vizsgálati periódusban a neoadjuváns kemo-radioterápia nem növelte a sebészi kezelés szövődményeit”. Az állítást statisztikai összehasonlítással nem támasztja alá – az alacsony esetszám miatt vélhetően nem is igazolható. Amennyiben azonban van ilyen különbség, akkor mi magyarázza, ha a neoadjuváns kemo-radioterápiás kezelési protokoll nem különbözött a két időszak között?**

Az elkülönített elemzést csak annyi indokolja, hogy a neoadjuváns kemo-radioterápiát 2000-ben vezettük be és az elemzett időintervallum első részét tanulási periódusnak tekinthetjük. A két periódus között a kezelési protokoll lényegében nem különbözött, ezért a kritikai megjegyzést jogosnak tartom.

- 7. A IV.B.4.4. fejezet (46. ábra) szerint a csak kemo-radioterápiában részesülő betegek túlélése nem különbözött a kemoradioterápiát követően reszekción is átesett betegek túlélésétől. Indokolt-e ezek alapján a kemo-radioterápiát követően reszekciót végezni?**

Eredményeink elemzése csak azt mutatja, hogy a betegségmentes túlélést növeli a KRT+ reszekció a csak KRT-ben részesülő csoporttal szemben, a teljes túlélést azonban nem változtatja meg. A kis betegszám és heterogén csoportok miatt eredményeinkből egyértelmű következtetést nem lehet levonni.

A neoadjuváns onkológiai kezelés (KRT) alkalmazása a nyelőcső daganatok terápiájában még mindig kutatási fázisban van, melyet a disszertációban részletesen elemeztem. Legkevesebb az adat az előrehaladott tumorok kezelésével kapcsolatosan. (Concurrent chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy with surgery in locally advanced resectable esophageal cancer. Choi YA et al. Korean J Gastroenterol. (2009); Esophagectomy: is it necessary after

chemoradiotherapy for a locally advanced T4 esophageal cancer? Prospective nonrandomized trial comparing chemoradiotherapy with surgery versus without surgery. Fujita H et al. World J Surg. (2005)).

Ezek a vizsgálatok – eredményeinkkel egybehangzóan – azt sugallják, hogy a KRT-t követő sebészi kezelés nem növeli a teljes túlélést. Véleményem szerint a kombinált kezelésből elsősorban azok a betegek profitálnak, akiknél a daganat lokálisan előrehaladott, viszont távoli metasztázis nélküli stádiumban vannak. Tekintettel azonban a betegségmentes túlélés javulására, mégis indokoltnak tartom a sebészi kezelést a KRT-t követően. További bizonyító erejű vizsgálatok szükségesek a kérdés egyértelmű megválaszolására.

Hálával tartozom Professzor Úrnak, hogy időt fordított disszertációm bírálatára és köszönöm támogató véleményét!

Szeged, 2012. november 26.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Lázár György', with a stylized, flowing script.

(Dr. Lázár György)