
Bírálói vélemény

Dr. Kelemen Dezső: “új módszerek alkalmazása a pancreasbetegségek kezelésében (Alapkutatástól a pancreas reszekciókig)” című MTA doktori értekezéséről

Általános értékelés

A disszertáció tudományos tartalommal rendelkező része 165 oldal terjedelmű, mely öt fejezetben tárgyalja a hasnyálmirigy megbetegedések sebészi aspektusait. Az irodalomjegyzék nélküli képekkel és táblázatokkal elkészített mű oldalszáma: 127.

A jelölt tudományos eredményei közül az egymással jól összefüggő közleményeket foglalta össze jelen disszertációjában, melynek egy központi eleme a pancreas sebészet.

A benyújtott disszertáció alapját összesen 31 hazai és nemzetközi közlemény képezi, melyekből a jelölt 19 első és 8 utolsó szerzőséget jegyez. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények sorába (155 oldal) került be a szerző saját PhD értekezése (19. pont) és egy általa vezetett PhD hallgató (Dr Ferencz Andrea – 11. pont) PhD értekezése.

A jelölt tudományos aktivitását mutatja, hogy a nevéhez köthető folyóiratcikkek száma 66, független idézettsége 406. Kiemelendő, hogy a jelölt az MTA doktori munkájának alapjait döntően hazai környezetben rakta le és itthon folytatott kutatómunkát.

A szerző Hirsch indexe: 13, a legmagasabb idézettségű közleménye (Schuh Fabian et al. A Simple Classification Of Pancreatic Duct Size and Texture Predicts Postoperative Pancreatic Fistula : A classification of the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). (2023) ANNALS OF SURGERY 0003-4932 1528-1140 277 3 e597-e608 - 87 idézettség) is csupán 15,5 %-ot tesz ki a komplex életműből, mely erősen kapcsolódik a jelen disszertációhoz.

A disszertáció nyelvezete tudományos, érthető, azonban a magyar és latinos nomenklatúra néha keveredik. Megjegyzendő, hogy a dolgozat igaz tartalmaz

rövidítéseket, de azok megtalálhatóak minden fejezet elején a rövidítések jegyzéke alatt, és így az olvasást és megértést nem nehezítik.

Megjegyzendő, hogy a bírálónak szokatlan szerkezeti megoldásnak tűnik, hogy a fejezetekhez tartozó irodalomjegyzékek a fejezetek végén vannak és nem a mű legvégén összegyűjtve, sorszámozva. Így mindösszesen 236 idézet számolható össze (93 + 30 +59+41 +53), melyek közül vannak átfedők, így pontosan nem meghatározható az egész mű idézettsége a duplikátumok vagy triplikátumok nélkül.

Példák a többszörösen említett művekre: **(1)** Kelemen D. *A krónikus pancreatitis szövődményei.* In: Oláh, Attila; Pap, Ákos (szerk.) *A pancreas betegségei.* Budapest, Magyarország : Medicina Könyvkiadó 2014; 241- 247.; **(2)** Kelemen, Dezső *Hasi sérülések* In: Horváth, Örs Péter; Oláh, Attila (szerk.) *Sebészet Budapest, Magyarország : Medicina Könyvkiadó Zrt. (2017) 562 p. pp. 407-416. , 10 p.* Ez utóbbi könyv számos alkalommal kerül említésre a benne lévő különböző fejezetek lebontásában.

Ugyanígy a képek és táblázatok száma is összeadandó, azaz összesen 28 táblázat és 51 kép segíti a szöveg megértését, de illetően való jegyzése szokatlan. A mű egységes ívét, az életművet jelentő egységes gondolatmenetet az olvasóra bízva a szerző.

Az MTA doktori disszertáció részletes bírálata

Bírálatomat és kérdéseimet a fejezeteknek megfelelően teszem meg.

I. A PACAP vizsgálata pancreasbetegségekben

A PACAP egy juh hipotalamuszból izolált peptid, mely a belső elválasztású mirigyekben is jelen van, de szerepe egyáltalán nem tisztázott. A fehérjének a szerző által az irodalomban felsorolt lehetséges szerepei is igent ellentmondásosak. A fehérje úgy a tumorgenesisben, mind a „védő faktorok”-két említett peptidek közötti is megemelésre kerül.

A jelen felvetésben a PACAP, mint a pancreas tumorgenesis egyik lehetséges állomása. Vélhetően a hormon és receptor aktiváció vagy deaktiváció adja a sérült signálmechanizmus kulcsát. A szerző 55, sajnos nem homogén, hanem igen változatos (pancreas cc, insulinoma, chronicus pancreatitis) etiológiájú környezetben vizsgálta a PACAP és annak receptorának festődését. Kontrollnak az idegi elemek festődését választották.

Kritikai megjegyzéseim és kérdéseim:

1. A szövettani minták fotóiban a jelölők (nyilak) nagy segítséget jelentettek volna a képek pontos értelmezéséhez. A vizsgálat semikvantitatív kiértékelésű volt, de sajnos semmilyen táblázat nem mutatja, hogy az értékelés milyen alapon, azaz milyen beosztással történt, azaz festődés-nem festődés vagy + / ++ / +++ stb. jelölést használtak. Hogyan értékelték a szövettani mintákat?
2. A PACAP (hormon) és receptorinak meghatározása antitestet módszerrel történtek. A hormon és receptor meghatározás egyszerre, azaz egy azonos mintán, metszeten történt vagy különböző metszeteken?
3. A PACAP mint hormon kimutatása ez esetben egyben a termelődést hivatott detektálni? Vagy a receptorba való bekötést? Hol festődik a hormon? Intracytoplasmatikusan vagy a membránon? Hogyan lehet értelmezni a pl. a chornicus pancreatitisban a hormon erős festődését és a receptor hiányát? És hogyan kell értelmezni ezt a tumorban? Ott volt hormonfestődés?
4. A fenti jelenség alapján a PACAP és receptora itt autokrin, parakrin vagy pusztán endokrin kapcsolatban lehet? Mit mond erről más tumorok esetén az irodalom?
5. A tumorokban az egyes idegi elemeken (melyek a pozitív kontrollok kellett volna, hogy legyenek) leírt csökkent receptorpozitivitás mit jelent? Értelmezhető ez valamilyen relációban a pancreas tumor specifikumának, azaz a perineuralis invázió jelének?
6. Az eredmények felsorolásánál van egy megfogalmazás, mely szerint: „R2 resekciót egy beteg mintájánál észleltek, amikor a tumor az arteria hepatica propria-t és a vena portae-t is involválta”. Az R2 véleményem szerint nem szövettani, hanem műtéti lelet leírását szolgálja, azaz, látható, makroszkópos residuális tumor van a betegben. Itt a nagy vascularis képleteket ír szövettan. Milyen resectió volt ez, ahol mind az art. hepatica, mind a v. portae a metszetben jelen van? Ilyen műtéttípust az 1. táblázat alapján nem tudtam azonosítani.

II. Pancreascsonk zárásának új technikája és összehasonlító vizsgálata distalis pancreatectomia során

A distalis resectiók kapcsán a szerző a legfontosabb sebészi szövődmény a posztoperatív pancreasfistula-t (POPF) vizsgálja. A POPF beosztása a nemzetközi munkacsoport, az ISGPS által definiált és klasszifikált. A „A” típusú enyhe forma mellett ismert a „B” és „C”, azaz közepes és súlyos forma. Az utóbbi kettőt a reoperáció igénye, a szervi elégtelenség megjelenése vagy a halálozás előfordulása különíti el.

Ahogy a szerző fogalmaz célként: „A fő kérdés, hogy a pancreas felszínéről történő posztoperatív hasnyálszivárgást miként lehet megakadályozni, vagyis a pancreascsonk zárását hogyan oldjuk meg biztonságosan? Bár számos eljárást leírtak a szakirodalomban, azonban még vannak nyitott kérdések.”

A kezdeti időszakban a kézi varrattal történő zárást, illetve a ligamentum teres lebennyel való fedést alkalmazta a szerző, majd a pancreasfistula kialakulási arányának csökkentése céljából új módszert dolgozott ki, mely során 21 betegen a pancreas fedésére szabad fasciaperitoneum graftot használtak, amit egy cirkuláris öltéssel rögzítettek.

Kérdések:

1. minden új módszer bevezetésénél a „learning curve”, mint az eredményeket befolyásoló tényező, egy nagyon fontos elem. Az új technikát hány sebész végezte és a tanulási görbe melyik szakaszán történtek a vizsgálatok?
2. Hány betegen történt összesen peritoneum fedés a pécsi klinikán, és amennyiben ez a legjobb módszer, úgy ezt a technikát használják ma is rutinszerűen? Ha nem, akkor milyen indikációval kell ezt a technikát alkalmazni?
3. A minimálisan invazív sebészet korában, hol áll ez kérdés a ma már distalis resectiók tekintetében gold standardnak is tartható laparoscopos (egyedülálló újabb irányok szerint robot-asszisztált) varrógéppel elkészített csonkzáráshoz képest? Mit mondanak az irodalmi adatok?
4. A disszertációban így fogalmaz: „Nem törekedtünk arra, hogy a peritonealis felszín kerüljön belülré.” Mi ennek az oka? Ennek megfelelően bármilyen savós vagy nem savós hártya is, - akár autológ graft is - alkalmas lehet?
5. A pécsi intézet POPF menedzsmentje milyen protokoll alapján történik? Azaz mikor mérik a drain amiláz szintjét? A szövegben leírt: „A posztoperatív napokon a drénváladék amilázszintjét rendszeresen ellenőriztük” nem fedi le a standardizált klinikai vizsgálat fogalmát.
6. NB: a IV fejezetben miért az 5.000 IU/L volt a „cut off” érték a pancreas fistulák tekintetében, amikor a nemzetközi ajánlás is a szérum szint háromszorosát említi?
7. „A posztoperatív napokon a drénváladék amilázszintjét rendszeresen ellenőriztük és ennek függvényében távolítottuk el azt, átlagosan a 6.-7. posztoperatív napon.” olvasható a disszertációban. A drain eltávolítás időpontja kérdéses, számos közlemény foglalkozik ezzel (pl: *Journal of Surgical Research Volume 236 , April 2019, Pages 332-339*), de a korai drain eltávolítása úgy tűnik csökkenti a pancreas fistula kialakulásának lehetőségét, sőt egyes közlemények szerint a drain visszahagyása növeli a POPF kialakulásának lehetőségét (*J Surg Oncol. 2020 Sep; 122(4): 723–728*. VAGY Witzigmann H et al. No need for routine drainage after after pancreatic head resection: the dual-center, randomized, controlled PANDRA Trial. *Ann Surg* 2016;264:528-537. – mely utóbbira a szerző is utal ld: 93. oldal).

Mi magyarázza a 7 napig tartó drain viselést? A 80. oldalon a fejresectiók tekintetében korai drain eltávolítást javasolja, így fogalmaz: *„Magunk a korai drénel távolítás stratégiáját követtük (14), vagyis minden esetben használtunk*

drént, de a váladék amilázszintjét nyomon követve igyekeztünk azt minél hamarabb kihúzni” hivatkozva a 2010-es Annals of Surgery közleményre. Mi a stratégiai különbség fej és farok resectiok drainviselési időtartamai között?

8. A fejezet 2. táblázata szerint az indikációs kör sokkal szélesebb volt a klasszikus, csomós varrattal történő zárással végzett esetekben, míg az új technikát csak tisztán pancreas tumoros betegeknél alkalmazták. Ez az eredmények értékelését valamelyest befolyásolhatja.
9. A Wirsung vezetésben uralkodónyomás nem elhanyagolható ebben a vizsgálatban. Volt valamelyik betegcsoportban Wirsung tágulat? Amennyiben nem, úgy is ennek megemlítése érdemes lett volna.
10. A posztoperatív A, B, és C fistula típusa nem került feltüntetve a sebészi módszer (I, II vagy III csoport) között. Azaz a I és II és III csoportban megjelenő fistulák (azaz rendre 20, 43, 0%) típusai (A,B és C) hogyan csoportosíthatóak?

III. Whipple műtétek során alkalmazott sebészi technikák elemzése a posztoperatív szövődmények szempontjából.

A szerző részletesen ismerteti a pancreas resectiok típusait, illetve elemzi a műtéti szövődmények lehetőségeit. A pancreasfistula, a meglasztott gyomorürülés és az epesipoly irodalmi áttekintése után a továbbiakban saját, 174 beteg adatainak elemzésével áll össze a fejezet. A szerző célja volt a a pre-, intra- és posztoperatív adatokat ismertetése, illetve a kiemelt szövődményeket és azok kölcsönhatását vizsgálata, elemzése.

A szerző a korábbi, 2003 után alkalmazott implantációs pancreatojejunostomia, mint műtéti megoldás, összességében kielégítőnek bizonyult, azonban a *soft* pancreaszal készített anastomosis esetén tapasztalt 15%-os pancreasfistula aránnyal nem volt elégedett, így bevezetésére került 2013-ban a dohányzacskóöltéses pancreatojejunostomia módosítása. Kérdéseim:

1. *„A maradék pancreas normál (puha) vagy fibroticus állagának megoszlása anyagunkban csaknem azonos volt (86 versus 88).”*

A közel azonos 49 vs. 50 %-os megoszlás klinikai alapú, azaz műtéti tapintási lelet alapján került besorolásra. Igazolta ezt valahogyan retrospektíven a szövettani lelet alapján? Ez azért is lenne fontos, mert a klinikailag releváns

(talán B és C? típusú fistula) esetén az 5. táblázatban ezt érdemes lett volna feltüntetni.

Milyen megoszlás volt a klinikai relevanciával bíró: „CR-POPF van” és „CR-POPF nincs” csoport között a puha és fibrotikus állag között? Befolyásolja ez a kapott eredmények értelmezését?

2. Miért az 5.000 IU/L amylase érték volt a „cut off value” a POPF tekintetében?
3. Sajnos eléggé zavaró, hogy a fejezetben belül a meglassult gyomorürülés alrészben a főfejezetben említett 174 beteg (2013 – 2021) adatai nem követhetőek. Egy újabb felosztás jelenik meg, azaz ante- és retrocolikus csoport, mely az időben egy 2008 előtti és egy azt követő időszakot mutat be, összesen 448 betegen.
Ugyanakkor a 12. táblázatban PPPD és PD betegcsoportról számol be, ahol újra a 174 (62 + 112) beteg van feltüntetve. Ezek az adatok hogyan viszonyulnak egymáshoz?
4. A meglassult gyomorürülésben a nyirokcsomó disszekció mértéke (hány db) vagy a mesopancreas eltávolítása szerepet játszat? Standard a technika?
5. Az epifistulák tekintetében az eredmények kedvezőek voltak, de a műtéti leletként talált epeúti tágasság (mely alapján eldöntöttek a varrattechnikát) a cholangitis előfordulásával és/vagy az előzetes stenteléssel való összevetését célszerű lett volna táblázatos formában is bemutatni. A szövegből nem tűnik ki az összefüggés.

IV. Apancreasrákos betegek túlélésének javítási lehetőségei

Ezen fejezetben több sikeres, de esetszintű beszámolók került leírásra, de sajnos ebben a fejezetben számszerűsített, tudományos evidenciák levonására alkalmas beteganyag nem került bemutatásra.

Ismert, hogy az oligometasztázis olyan állapot, amelyben a daganatos betegeknek *korlátozott* számú áttétes daganata van; így ezen betegek túlélés kedvezőbb. Milyen kritériumokat szabna tapasztalatai vagy a Klinika gyakorlata alapján pancreas tumor tekintetében, amikor a betegség még oligometasztatikus és így a korábbi elvekkel ellentétben a multiviscerális resectio kivitelezhető?

V. Krónikus pancreatitis miatt végzett pancreasfej reszekciós műtéteink összehasonlító vizsgálata

A fejezetben 1991 május és 2021 december között chronikus pancreatitis miatt végzet 231 pancreasfej reszekciót mutat be a szerző. 55 Beger, 113 Frey, 46 Whipple [41 pylorus-megtartásos és 5 pylorus-reszekciós] műtétet és 17 berni módosítás kerül bemutatásra.

1. A közel 30 éves periódusban milyen megoszlás volt évtizedeként vagy a quartilisokban a műtéti típusok között és hogyan alakult a tendencia az elmúlt 30 évben a chronikus pancreatitisek össz esetszámát tekintve?

A Jelölt önálló eredeti tudományos eredményeinek összefoglalása

Dr. Kelemen Dezső eredeti tudományos eredményeinek fogadom el:

1. Az ismertetett három pancreascsonk zárási módszer közül a szerző által kidolgozott eljárás, vagyis a metszlap szabad fascia-peritoneum graft-tal fedése és cirkuláris ötéssel történő fixálása bizonyult a legbiztonságosabbnak a bemutatott módszerek közül.
2. A dohányzacskóöltéses pancreatojejunosztómia továbbfejlesztett verziója egyszerű és biztonságos és kedvezően csökkenti a CR-POPF előfordulási arányát.
3. Antecolicus rekonstrukció Braun anastomosissal kiegészítve a súlyos gyomorürülési zavart gyakorlatilag eliminálta.
4. DPPHR-k során a pancreatojejunalis anastomosis kapcsán a szerző igazolta, hogy készíthető egyrétegben tova futó varrattal is, anélkül, hogy a szövődményráta megemelkedne.

Javaslat:

Dr. Kelemen Dezső MTA doktori értekezése inkább összefoglaló értékű életmű és sok technikai újdonságot mutat be, mely előremutató a magyar sebészet számára.

A jelölt korábbi tudományos teljesítményének és disszertációjának ismeretében javaslom a nyilvános vita kitűzését és elegendőnek tartom az MTA doktora fokozat megszerzéséhez.

Budapest, 2024. szeptember 20.



Prof. Dr. Szijártó Attila
az MTA doktora