

## Válasz Damjanovich László professzor úr opponensi véleményére

Először is nagyon köszönöm Damjanovich professzor úr fáradozását, értékes munkáját.

A disszertáció szerkesztését kissé szokatlannak véli a Lektor Úr. Úgy gondoltam, hogy bár mind az öt fejezet a pancreasról szól, tartalmilag eltérőek és ezért építettem fel tagoltan a disszertációm.

Valóban igaza van a Lektor Úrnak abban, hogy sajnos eredményeink alapján komoly funkcionális összefüggést nem találtunk, ami közleményünkben is szerepelt. Az eredeti gondolat az volt, hogy pancreas tumorokban vizsgáljuk a PACAP és PAC1 receptorokat, beleilleszkedve abba a vonalba, amit a PACAP munkacsoport a klinikai munkacsoportokkal kialakított. Az a cél, hogy a PACAP biomarker szerepét vizsgáljuk azon irodalmi adatok alapján, melyek a PACAP tumorgenezisben játszott stimuláló illetve gátló szerepét írják le, viszont nagyon kevés a humán adat. Ugyan csökkenést találtunk adenocarcinomában, de sajnos nem mutatott összefüggést a tumor progresszióval, grádussal, így ebben az esetben csak egy leíró elemzést tudtunk adni, funkcionális összefüggés nélkül. Ez minden kutatás alapvető természete, hogy előre nem tudjuk az eredményt és legfeljebb hipotézisként felvethetjük, hogy a csökkent PACAP szintnek lehet jelentősége, de azt nem tudjuk, hogy a PACAP szint eredetileg is csökkent volt-e és ez szerepet játszott-e a tumor kialakulásában, vagy a tumornak tulajdonítható a PACAP csökkenés (tehát ok vagy okozati szerepe van-e)?

Az **első fejezetre** vonatkozó megjegyzéseire a következőkben válaszolok:

1. Igaza van a Lektor Úrnak, elnézését kérek a hibáért, ami valószínűleg a beillesztéskor keletkezett.

2. Az A képen a nyíl a normál és tumoros szövet közötti határt mutatja, valóban kicsit félreérthető, bár az ábraalírásban is ez van. A B képen azt akartuk ábrázolni, hogy szemben az erősen festődő szigetekkel, itt nincs immunjelölődés. Ezt azonban – ahogyan a Lektor Úr is észrevette – sajnos nem adja vissza az ábra.
3. A fekete csík egyértelműen nagyobb a B képen. Mindkét kép esetén a 200 um megfelel a fekete téglalap hosszának, és mivel eltérő nagyságúak a téglalapok, ezért nem egyforma a nagyítás sem.
4. HE festésnél az eozinofil, enyhén rózsaszín festés és a bazofil, lilás szín elkülöníthető könnyen a szubsztrát püspöklila színétől, ebben nem volt nehézsége az értékelést végző pathológusnak.
5. Valóban, egyértelműbb lett volna azt jelölni a képen, elnézést kérek.
6. Ha a Lektor Úr a PAC1 receptor és PACAP együttes festésére gondolt, valóban lehetne ilyen, de erre nem került sor.
7. A saját közlemények 17. számú hivatkozása nem a PACAP-ra vonatkozik, hanem az V. fejezetben (pancreasfej reszekciók...) szerepel, ott a 33. hivatkozás. A félreértésnek az az oka, hogy a cikk kinyomtatása során a szerzők nevének felsorolásába hiba csúszott. mivel a társszerzők között egyaránt szerepel Kelemen Dezső és Ember Ágoston, de a két nevet tévedésből összevonták. Ezt észlelve hivatalos levélben az első szerző kérte a hiba elismerését, amit az Annals of Surgery szerkesztősége meg is tett. továbbá az első szerző a társszerzői munkámat elismerte, amit kérésre csatolni tudok.

A **második fejezetre** vonatkozó kérdésekre a válaszok:

1. Számunkra is meglepő volt, hogy a lig. teres alkalmazása esetén volt a legmagasabb a fistula aránya. Csak feltételezni tudjuk, hogy a ligamentumot a pancreashoz rögzítő

számos öltés szúracsatornája és annak mentén kialakuló pancreasnedv szivárgás lehet a háttérben (minél több szúracsatorna, annál több nedvszivárgás).

2. 2023. májusában zárult le a feldolgozás, és azóta 11 betegnél végeztük a fascia zárást és közülük csupán egy betegnél észleltünk a drénen át pancreasnedv szivárgást 21 napon túl (ami a B fokozat kritériuma), 23 napig, így az A fokozatú fistula B-re változott a plusz 2 nap miatt. Az össz 32 betegből tehát egy B fokozatú sipoly alakult ki, ami csupán 3%-os klinikailag releváns pancreasfistula (CR-POPF) arányt jelent.
3. Mivel olyan szövődmény nem volt a korai posztoperatív időszakban, aminél pl. CT vizsgálatra lett volna szükség, ezért nem tudok válaszolni arra, hogy ebben az időszakban kialakult-e folyadékgyülem vagy tályog a fascia alatt, bár erre utaló klinikai jel nem volt. A betegeket a további kezelés, hosszú távú követés céljából átadtuk az onkológusoknak, így kikerültek a látókörünkből. Azonban két gondozott beteg egyéb okból jelentkezett ambulanciánkon és a hozott kontroll CT-n nem látszott folyadékgyülem a pancreas metszlap és a fascia-peritoneum graft között.

**A harmadik fejezetre** vonatkozó kérdésekre adott válaszok:

1. Előljáróban annyit, hogy bár a dohányzacskóöltéses módszer régóta foglalkoztatta a fantáziámat, időbe tellett, mire összeszedtem a bátorságomat, hogy csupán egy öltésben bízzak. Ezért a kezdeti időszakban a „biztonság kedvéért” tettünk be póttöltéseket, főleg a puha pancreasnál, de ezek inkább rontottak a helyzeten (a csomózáskor keletkező, kistokú parenchyma ruptura, szúracsatorna menti szivárgás), ezért törekedtünk ezeket elhagyni. Talán emiatt nem alakult ki CR-POPF a legutóbbi 34 esetünknel.
2. A retrocolicus GEA esetén nem végeztünk Braun anastomosist, mindhárom anastomosis (pancreas, epe, gyomor/duodenum) a mesocolon transversum szintjétől cranalisán volt.

3. A szakirodalom véleménye megoszló az externalizált ductus pancreaticusról, az ISGPF konszenzus konferencia (Shrikhande S, Sivasanker M, Vollmer C, Friess H, Besselink MG, Fingerhut A, et al. Pancreatic anastomosis after pancreatoduodenectomy: A position statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2017;161:1221-1234) például megállapítja, hogy magas fistula kockázatnál megfontolható a módszer. A Wirsung vezeték külső stentelését kezdetben magunk is alkalmaztuk néhány esetben, biztonságot remélve. Elkészítése bonyolulttá tette a műtétet, nehéz volt megoldani, hogy a beavatkozás végére a kanül ne csússzon ki a vezetékből, dacára a rögzítő öltésnek. Egy esetünknel előfordult ez, a posztoperatív 2. napon észleltük a kimozdulást, és epés tartalom ürült a kanülon át. Szerencsére nem okozott ez problémát, nem alakult ki fistula. Ezen felbuzdulva elhagytuk a stentelést és a későbbiekben nem észleltük ennek hátrányát. A neoprene-nel történő obliteráció a 80-as években számos vizsgálat tárgyát képezte, pl. a Semmelweis Orvostudományi Egyetem I.sz. Sebészeti Klinikáján, mely azóta is az ország vezető pancreassebészeti klinikája, Flautner professzor munkáját kell megemlíteni. Egyértelmű előny nem igazolódott, így feledésbe merült. A Lektor Úr által citált Mazzaferro közleménye 2019-ben az *Annals of Surgery*-ben jelent meg és egy prospektív tanulmányban vizsgálta a neoprene bázisú ragasztó alkalmazását, előnyeit és felvázolta az indikációs kört. Saját tapasztalattal a szer alkalmazásával nem rendelkezem, de a cikk alapján elképzelhetőnek tartom, hogy a módszer bizonyos indikációk esetén előnyös lehet. Itt elsősorban a C fokozatú fistulára gondolok, amikor azt a nehéz döntést kell meghozni reoperáció során, hogy mi legyen a maradék pancreasszal? A kompléciós pancreatectomia nagy megterhelést jelent a beteg számára, emellett teljes endocrin és exocrin elégtelenséghez vezet, ezért konzervatívabb módszereket ajánl a szakirodalom és egy ilyen opciót jelenthet a

ductus obliteráció neoprene-nel. Két éve Whipple műtétet végeztem egy fiatal betegnél endokrin tumor miatt. A pancreas vaskos és puha volt, a vezeték pedig szűk, vagyis abszolút rizikót jelentett CR-POPF-ra. Ami végül nem alakult ki, de a pancreas metszlap vérzése miatt reoperációra kényszerültünk és le kellett bontani a dohányzacskóöltéses pancreas anastomosist, ami egyébként ntakt volt. A szituáció nem tette lehetővé reanastomosis készítését, viszont nem akartam a fiatal beteget inzulin dependenssé tenni egy total pancreatectomiával. Azt választottam, hogy lezártam az afferens jejunumkacs lebontott végét, elvarrtam a Wirsung szájadékot és a metszlapot, így egy külső fistula alakulhatott ki, ami tisztán pancreasnedv szivárgásból állt, epét nem tartalmazott. Ez idővel záródott és megmaradt az endocrin működés, a nyomon követés során 2 év elteltével a HgA1C szint a normál tartományban volt. A Lektor Úr jó ötletet adott, mert ennél az esetnél neoprene injekció és elvarrás esetén lehet hogy ki sem alakult volna fistula. A jövő vizsgálatai talán majd el fogják dönteni, hogy egyértelműen előnyös-e a módszer?

**A negyedik fejezetben a CEA rövidítésnél sajnálatos elírás történt.**

Igaza van a Lektor Úrnak, hogy több eset ismertetése meggyőzőbb lett volna, de a disszertációban a kiterjesztett reszekciók szerteágazó fajtája (gyomor-, colonreszekció, májreszekció, adrenalectomia, ércsonkolások, stb.) közül csupán a hazánkban újdonságnak számító Appleby műtetre, mint egy lehetőségre kívántam felhívni a figyelmet, ami egy ritkán végzett beavatkozás, de konverziós kemoterápia utáni kedvező válasz esetén a műtétből profitál a beteg. A kérdésekre adott válaszok:

1. Az első közlés óta még egy ilyen beavatkozást végeztünk.
2. Az első beteg egy évet élt túl, míg a második a műtét óta 3 éve él panasz- és daganatmentesen.

3. és 4. A beteg további kezelése a műtét után az onkoteam döntése értelmében a helyi vagy a területileg illetékes onkológiai intézetben történt, csak sebészi panaszok esetén került ismét látóköribe, ezért túlélési adatokkal nem rendelkezem. Annyit azonban tudunk, hogy a szakirodalmat követve adjuváns kezelésként először az 5-FU, majd a Gemcitabine monoterápiát alkalmazták az onkológusok hazánkban is (Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297: 266-277). Neoadjuváns, konverziós kemoterápiaként az utóbbi időben a Gemcitabine-t felváltotta a FOLFIRINOX kombináció a betegek megfelelő általános állapota esetén (Hackert T, Sachsenmaier M, Hinz U, Bergmann F, Schneider L, Springfield C, et al. Locally advanced pancreatic cancer. Neoadjuvant therapy with Folfirinox results in resectability in 60% of the patients. *Ann Surg.* 2016; 264: 457-463). A disszertációnak nem volt célja az elmúlt több mint 30 év alatt onkológiai kezelésben részesült betegek túlélési adatainak feldolgozása, ez kitenne egy PhD dolgozatot. Doktori művem fő célkitűzése a pancreas reszekciók során kialakult szövődmények csökkentési lehetőségeit, továbbá a radikalitás fokozásának módjait ismertetni. Annyit azonban meg lehet állapítani egyre több közlemény beszámolója alapján, hogy mind a lokálisan előrehaladott, mind a metasztatizáló pancreasráknál alkalmazott multimodális kezelés bizonyos betegpopulációban túlélésbeli előnyt jelent (Hank T, Klaiiber U, Hinz U, Schütte D, Leonhardt C-S, Bergmann F, et al. Oncological outcome of conversion surgery after preoperative chemotherapy for metastatic pancreatic cancer. *Ann Surg.* 2023; 277: e1089-e1098).

Még egyszer köszönöm a Lektor Úr értékes munkáját, hasznos észrevételeit és hogy támogatja a doktori művem nyílt vitára bocsátását, sikeres védés esetén pedig a doktori cím odaítélését.

Pécs, 2024. október 29.

Kelemen Dezső