

Válasz Szijártó Attila professzor úr opponensi véleményére

Először is szeretném megköszönni Szijártó professzor úr értékes munkáját, fáradozását.

A válaszaimat a következőkben ismertetem:

Az általános értékelésben elírás történt, PhD fokozatot szerzett hallgatóm neve Ferencz Sándor, és nem Ferencz Andrea.

A nyelvezetben a magyar és a latinus nomenklatura keveredéséért elnézést kérek. Számos alkalommal átnéztem a disszertációt ilyen szempontból is, ezek szerint ez sajnos nem sikerült teljes mértékben.

A Lektor Úr szokatlanak tartja, hogy az irodalomjegyzéket fejezetenként adom meg. Sokat töprengtem ezen, végül azért döntöttem így, mert úgy gondoltam, hogy az egyes fejezetek - az első kivételével ugyan mind a pancreassebészetről szól – különböző témát tárgyalnak, külön kis egységet alkotnak.

I.fejezet-re vonatkozó kérdésekre a válasz:

1. Egy közleményünkben szereplő, semi-quantitativ kiértékelést alkalmaztuk, vagyis a festődés intenzitása lehet normál (-), gyenge (+), közepes (++) , vagy erős (+++). (Bár ilyen formában nem írtuk ki az eredményeknél, de pl. a kontroll endokrin elemek, idegelemek voltak a +++ (erős), a normál exocrin ++ (közepes), míg a ductalis adenoc. + (gyenge).

2. A meghatározásnál sorozatmetszetek voltak. Először egy HE metszetből láttuk, hogy minden benne lesz a mintában. A következő metszet PAC1R, majd a következő a PACAP38. (Azért a PAC1R volt az első, mivel azt sokkal könnyebb volt beállítani, mint a PACAP38-at.)

Elismerésre méltó a Lektor Úr elméleti tudása, tájékozottsága. Ezekre a nehéz kérdésekre a következőket tudom válaszolni:

3. Az immunhisztokémia a PACAP-ot detektálja, a termelődés detektálásához mRNS-t kellene vizsgálni, in situ hibridizációval pl. A PACAP jellemzően a sejtmembrán receptorhoz kötődik és sokszor ad jelet emiatt a receptor a membránon, de kimutattak intracelluláris receptor jelenlétet is, emiatt ott is láthatunk jelet. A PACAP maga pedig intracytoplasmaticusan ad jelet. Tumorban azt találtuk, hogy jelentősen lecsökkent a festődés, és ennek jelentőségét nem tudjuk, mai ismereteink alapján.

A krónikus pancreatitisben a megmaradt kevés sziget a szokásos erős (++++) jelet adta. A fibrotikus részen, ide értve a krónikus gyulladás jeleit (lymphocyter infiltráció) nem volt expresszió.

4. A PACAP hormonális szabályozó szerepét számos rendszerben vizsgálták már, és a Lektor Úr által említett mindhárom jelenség leírásra került. Sajnos a tumoroknál ezek a normál szabályozó mechanizmusok teljesen felbomlanak, tumoroktól függően, ezt a panceas esetében jelenleg nem ismerjük, hogy milyen módon változik meg PACAP esetében. Az alábbi cikkben pl. autokrin és/vagy parakrin kapcsolatot feltételeznek.

J Physiol . 1997 Dec 1;505 (Pt 2)(Pt 2):319-28. doi: 10.1111/j.1469-7793.1997.319bb.x. T

Yada 1 , M Sakurada, H Ishihara, M Nakata, S Shioda, K Yaekura, N Hamakawa, K Yanagida, M Kikuchi, Y Oka:

Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) is an islet substance serving as an intra-islet amplifier of glucose-induced insulin secretion in rats.

Endokrin hatásaira számos példa van, a hypothalamicus PACAP pl. hogyan hat a hipofízisre, de pancreas vonatkozásában ez nem ismert. Más tumorokban van egy-egy leírás erre vonatkozóan, általában mint autokrin/parakrin faktort, vagy akár mindhárom hatást említik.

Expression of trophic peptides and their receptors in chromaffin cells and pheochromocytoma.

Thouennon E, Pierre A, Yon L, Anouar Y. Cell Mol Neurobiol. 2010 Nov;30(8):1383-9. doi: 10.1007/s10571-010-9594-9. Epub 2010 Nov 3.

Pituitary adenylate cyclase-activating peptide/vasoactive intestinal peptide receptors in human normal mammary gland and breast cancer tissue.

García-Fernández MO, Collado B, Bodega G, Cortés J, Ruíz-Villaespesa A, Carmena MJ, Prieto JC. Gynecol Endocrinol. 2005 Jun;20(6):327-33. doi: 10.1080/09513590500098240.

VIP and PACAP are autocrine factors that protect the androgen-independent **prostate cancer** cell line PC-3 from apoptosis induced by serum withdrawal.

Gutiérrez-Cañas I, Rodríguez-Henche N, Bolaños O, Carmena MJ, Prieto JC, Juarranz MG. Br J Pharmacol. 2003 Jul;139(5):1050-8. doi: 10.1038/sj.bjp.0705317.

5. Nehéz erre a kérdésre választ adni. Említettük a disszertációban, hogy a “metszetekben idegelemek is fellelhetők voltak, PAC1 pozitivitás nélkül”. Itt valószínűleg a kis idegelem részletekről lehet szó az adott kis részekben, amik a metszésbe kerültek nem volt PAC1R. A Lektor Úr feltevése viszont klinikailag érdekes. Nem volt perineurális invázió, de mivel a kis elemek közel voltak a tumoros részhez, ezért nem zárható ki, hogy a PACAP-erg rendszer ezirányú változása fennáll (csökken az expresszió), de hogy miért (ok vagy következmény), azt nem tudnám megmondani.

6. Az R2 reszekciós esetet tekintve a megfogalmazás kétségtelenül megtévesztő, a metszet nem tartalmazta az említett ereket. A specimenben a tumor makroszkóposan is elérte a reszekciós felszínt, így lett R2. Az intraoperatív megítélés során viszont úgy tűnt, hogy leválasztható a tumoros pancreas az erekről, de mint az kiderült, mégsem sikerült, maradt hátra tumorszövet az erek mentén. Ez a műtét sok éve történt, ma már vagy neoadjuváns kezeléssel kezdtük volna, ha az artéria involválódik, ill. a véna beszűrtség esetén a csonkolást és rekonstrukciót választottuk volna.

II. fejezetre vonatkozó kérdésekre adott válaszok:

1. Mivel a fasciával történő fedés rendkívül egyszerű, így a „learning curve” nagyon rövid és az első esetet is bevettük anyagunkba. Fontosnak tartom azonban az utánpótlás nevelést, ezért az év eleje óta két fiatal, tehetséges munkatársat is elkezdtem kiképezni a pancreas sebészetére. Egy másik, tapasztalt kolléga még vár nagyobb számú esetre, hogy meggyőződjön a módszer előnyéről, addig a ligamentum teres-szel fedést végzi. Mindenesetre nem áll szándékomban a döntési szabadságát elnyomni, így ez idáig csak magam alkalmaztam a módszert.
2. Eddig összesen 32 betegnél történt fascia-peritoneummal fedés, kedvező eredménnyel. Gyakorlatilag nincs kontraindikációja, talán a near-total distalis reszekciónál lehet nehézség a graftot a cirkuláris öltéssel a felszínen tartani, de az adott időszakban ilyen esetünk nem volt.
3. Igaza van a Lektor Úrnak, hogy a minimálisan invazív distalis reszekciónál a gold standard a varrógéppel történő csonkzárás. Ezt leginkább az egyszerűsége magyarázza, az ISGPS konszenzus konferencia viszont nem talált előnyt a kézi varrattal záráshoz képest. A fistula rizikó csökkentésére a varrógéppel zárást egyesek kiegészítik a kapocsos elvarráásával, a Wirsung vezeték külön elöltésével, biológiai ragasztó alkalmazásával, ligamentum teres rávarráásával. A pancreas transectio céljára használt ultrahangos és rádiófrekvenciás vágókészülékek lehetséges előnyéről is

beszámolnak. Az említett konferencia azonban megállapította, hogy további randomizált, multicentrikus tanulmányokra, új módszerek kifejlesztésére van szükség (Miao Y, Lu Z, Yeo C, Vollmer CM, Fernandez-Del Castillo C, Ghaneh P, and the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). Management of the pancreatic transection plane after left (distal) pancreatectomy: Expert consensus guidelines by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2020; 168: 72-84.). A fascia-peritoneummal fedést nyitott műtétnél először publikáltuk, egyszerűsége folytán talán majd kipróbálásra kerül a minimálisan invazív műtéteknél is, akár olyan módon, hogy a kapocssort a graft-tal fedjük és ezzel plusz biztosíték adható. Megtörténhet ez a pécsi klinikán is, amikor a laparoszkoós vagy robot asszisztált distalis reszekció bevezetése megvalósul. Ehhez hasonlóan a III. fejezetben szereplő dohányzacskóöltéses pancreatojejunostomia is megfontolásra érdemes az egyszerűségénél fogva. Bécsben, a Sebészeti Klinikán három napos látogatáson vettünk részt fiatal munkatársaimmal, amikor Oliver Strobel professzor, a klinika igazgatója kipróbálta a módszert és kedvező véleménnyel volt. Elsősorban a robot asszisztált Whipple műtéteknél tervezi a módszer bevezetését. A teljességhez hozzátartozik, hogy klinikánkon a nyitott gastrectomia során szükségessé váló pancreasfark reszekció esetén a pancreas lezárására varrógép használatára került sor, még a módszerünk bevezetése előtt.

4. Mivel a pancreas metszlap és a csont dorsalis része nem tartalmaz peritoneum borítást, így az összefekvő savós hártályok kedvező gyógyulási folyamata - mint ami pl. a gastrointestinalis anastomosisok esetében játszódik le - jelen esetben nem tud megvalósulni, tehát nem tartottuk lényegesnek, hogy melyik felszín kerüljön a metszlapra. A Lektor Úr ötletét jónak tartom, szerintem bármely autológ graft alkalmas lehet a célra, leginkább valamilyen fascia, ami könnyen kinyerhető, bírja a hypoxiát, ellenáll a pancreas enzimeknek és kellően erős ahhoz, hogy megakadályozza a cirkuláris öltést, hogy bevágjon a pancreascsonkba.

Az 5., 6. és 7. kérdés lényegében egy témát érint, a peripancreaticus drenázst, ezért ezekre együtt válaszolok. Ezt a szerteágazó problémát a Lektor Úr által citált közlemények is jól mutatják. A kérdés tehát az, hogy kell-e drén, ha igen, akkor mennyi ideig, vagy inkább szelektíven alkalmazzuk? Mi a drénváladék amilázszintjét minden egyes posztoperatív napon mértük, amíg el nem dőlt, hogy kialakult-e fistula vagy sem. A Claudio Bassi és munkacsoportja által kidolgozott, mára már klasszikussá vált tanulmány a korai

dréneltávolítást javasolja pancreas reszekciók során, megfelelő kautélák esetén (Bassi C, Molinari E, Malleo G, Crippa S, Butturini G, Salvia R, et al. Early versus late drain removal after standard pancreatic resections: results of a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2010; 252: 207-214.). Ők az első napi 5.000 U/l szintet vették „cut off”-nak, ami nem a fistula definíciója, csupán egy becsült értéknek szánták arra nézve, hogy kialakul-e sipoly, vagy sem. Ha ez alatt volt az érték, akkor nem valószínű, de csak akkor, ha a 3. napon távolították el a drént. Ha viszont ez az 5. napon történt, akkor 30% lett a pancreasfistula aránya, szemben a 3%-kal, amit a korai dréneltávolítás eredményezett. Ebből azt a következtetést vonták le, hogy a túl sokáig bent tartott drén káros és hogy az első napi értéknek prognosztikai szerepe van. Az irodalomban ilyen célból számos „cut off” szintet állapítottak meg és az alacsonyabb érték természetesen magasabb prediktív értékkel bír. Magunk is az 5.000 U/l „cut off” szintet vettük irányadónak, de nemcsak az első napi értéket figyeltük, hanem a dinamikájában, tendenciájában követtük nyomon az egymás utáni posztoperatív napokon mért amilázszintet. Szerintünk ez legalább olyan fontos, mint az első napi érték. Ha ez magas volt, de gyorsan lecsökkent, akkor kihúzható volt a drén, anyagunkban átlagban a 4. napon. Ha viszont az első napi alacsony szint rapidan emelkedni kezdett, akkor bent hagytuk a drént. Mellesleg anyagunkban az átlag 4. napon, a kihúzás előtt mért érték átlagosan 264 U/l volt, vagyis a szérumérték háromszorosánál kevesebb. A disszertációban is megemlítem azokat a közleményeket, melyek a drén teljes elhagyását vagy szelektív használatát javasolják. Erről az a véleményem, hogy a drénnek fontos jelző szerepe van. Ha a korai dréneltávolítás stratégiáját alkalmazzuk, akkor abban a néhány napban úgy gondoljuk nem okoz még helyi irritációt, infekciót, viszont ha az amilázszint fistulát jelez, akkor előnyös a drén jelenléte, mert a sipoly kezelése egyben meg is oldott. Egyébként a percutan intervenció sikere sajnos nem garantált. Erősen fibroticus, sorvadot pancreasnál el tudom képzelni, hogy a jövőben elhagyjuk a drenázst, de puha parenchyma, szűk ductus esetén, amikor magas a sipoly kialakulásának a kockázata, akkor előnyösnek gondoljuk a drén hátrahagyását. Jogos a Lektor Úr kérdése, hogy miért a 6.-7. napon távolítottuk el a drént distalis pancreatectomia során, míg Whipple műtét után a 4. napon. Az előbbinél az irodalom szerint gyakrabban alakul ki fistula, ezért voltunk óvatosabbak. Továbbá a drén okozta irritációtól, infekciótól kevésbé kell tartanunk, ha azt tovább bent tartjuk (a metszlapot fedi a fascia, a műtét maga steril). A pancreascsonk fedésére kidolgozott módszerünk és az újabb tanulmányok hatására változhat a drénkezelési stratégiánk és

valószínűleg meghatározható lesz azon betegcsoport, akik profitálhatnak a drén elhagyásából.

8. Igaza van a Lektor Úrnak abban, hogy az indikációs kör befolyásolhatja az eredményeket. Azonban a legmagasabb fistula aránnyal járó ligamentum teres-szel fedés indikációs köre lényegesen nem különbözött a III. csoportétól (14-ből 11 pancreastumor versus 21-ből 20 pancreastumor).

9. Valóban a Wirsung tágulatra nem tértem ki, de ilyet az adott periódusban egy betegnél sem észleltünk. Ha mégis, akkor az felvetette volna a duodenum felé történő pancreasnedv elfolyási akadályozottságot és ebben az esetben a pancreascsonkot Roux-kacsba szájazzatjuk.

10. A nemzetközi konszenzus konferenciák ajánlásának megfelelően az A fokozatú fistula nem jelentős, csupán a B és C fokozatú az, ami figyelembe veendő, klinikailag releváns pancreasfistula (CR-POPF) (Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, and the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 years after. *Surgery* 2017; 161: 584-591.). Emiatt csak az utóbbiakat tüntettük fel a táblázatban együttesen, de ez lebontva úgy alakult, hogy az I. csoportban csak B fistula volt, míg a II.-ben a háromból kettő fistula B-ről C-re változott, mivel a tályog percutan intervenciója eredménytelen volt és reoperációra kényszerültünk.

III. fejezetre vonatkozó kérdésekre adott válasz:

1. A Whipple műtét során a pancreascsonk állagát, normál vagy fibroticus jellegét részben makroszkóposan ítéltük meg, részben ezt a reszekciós felszín intraoperatív fagyasztásos szövettani vizsgálata erősítette meg. Igaza van a Lektor Úrnak, hogy érdemes lett volna feltüntetni a táblázatban, hogy milyen a puha és fibroticus pancreas aránya a CR-POPF van és a nincs csoportban. Utólagosan ennek utánanézttem és a 14 CR-POPF esetből 9 volt puha (64%), míg a 160 fistulamentes betegnél 77 esetben volt puha a pancreas maradéka (48%). Tekintve hogy a puha pancreas közismerten hajlamosít pancreasfistulára, ezt a kapott értékek a vártnál kisebb mértékben tükrözik. Ez azt jelentheti, hogy módszerünk a puha pancreasnál is előnyös, valamint hogy a fibroticus pancreas sem garancia arra nézve, hogy nem lesz sipoly.

2. Az 5.000 U/l amilázszintet a veronai munkacsoport ajánlása alapján választottuk, de perdöntő a posztoperatív napokon mért értékek változása, tendenciája volt számunkra, mint ahogy ezt korábban kifejtettem.
3. A meglassult gyomorürülés előfordulását jelentősen befolyásolta a rekonstrukció típusa, mint ahogy azt a gyakorlatunkban megtapasztaltuk. Emiatt vettük be a feldolgozásba a 2008 előtti betegeket, mivel csak azoknál történt retrocolicus rekonstrukció, 2008 után pedig csak antecolicus típust végeztünk és így össze tudtuk hasonlítani a két módszert. Kétségtelen, hogy az eltérő időintervallum és betegszám kissé zavaró, de csak a 9. táblázatban vannak feltüntetve a 2008 előtti retrocolicus (151 beteg), és a 2008 utáni antecolicus rekonstrukción átesett betegek (297 eset) adatai, az összes többi táblázatban az eredeti, 174 főt számláló betegcsoport analízise szerepel.
4. A 2008 óta alkalmazott antecolicus rekonstrukció után gyakorlatilag nem volt problémánk a gyomorürüléssel, csupán az esetek 4,7%-ában, és főként enyhe fokozatúval találkoztunk. Ugyanakkor rutinszerűvé vált gyakorlatunkban a regionalis lymphadenectomia és a mesopancreas eltávolítása (retrográd dissectio során), tehát ezen utóbbiak nem befolyásolták kedvezőtlenül a gyomorürülést.
5. Igaza van a Lektor Úrnak, hogy az epeúti tágasságnak a cholangitis és az előzetes stentelés előfordulásával való összevetése táblázatos formában célszerű lett volna.

IV. fejezetre vonatkozó kérdésekre adott válasz:

Ezen fejezetet inkább figyelemfelkeltésnek szántuk az esetismertetésekén keresztül. Célunk volt bemutatni, hogy még olyan esetben is lehet túlélésbeli javulást elérni a multimodális kezeléssel, mint pl. a truncus coeliacus tumoros infiltrációja, vagy a májmetasztázisokat adó pancreasrák. Mivel a pancreas daganata inkább okoz a májban multiplex áttéteket, ezért sajnos ritkán találkozunk oligometasztázissal. Ha ez a műtétkor derül ki, akkor legfeljebb 3 db áttét esetén még elvégezzük a pancreas reszekciót és a metasztázisok eltávolítását (a heidelbergi ajánlás alapján). Ilyen esetben azonban különösen fontos a posztoperatív kemoterápia, hogy mindezekből túlélésbeli előnyt remélhessünk. Ha már a műtét előtt tudomást szerzünk a májáttétekről, akkor szisztémás kemoterápiás kezelés a választandó. Az új szerekekkel, kombinációkkal bizonyos helyzetekben meglepően kedvező eredményeket lehet elérni és az ezt követő radikális műtéttel együtt a betegeknek esélye lehet a hosszabb túlélésre.

V. fejezetre vonatkozó kérdésre adott válasz:

Azt egyértelműen ki tudjuk jelteni, hogy az elmúlt években a krónikus pancreatitis esetek száma fokozatosan lecsökkent. Ennek feltételezett okai közt szerepelhet az, hogy ezen betegek (gyakori az alkohol és nikotin abuzus) a társadalom periferiájára szorultak (sokan közülük hajléktalanná vált) és kiestek a betegellátó rendszerből, vagy egyéb társbetegség miatt elhaláloztak. Ami a 30 év lebontásában végzett műtéti típusokat illeti, a következőt tudjuk megállapítani:

1991-ben végeztük el az első Beger műtétet, 1994-ben pedig a Frey szerinti beavatkozást. 2008 óta elhagytuk a Beger műtétet, helyette bevezettük a berni módosítást. Whipple műtétet a kezdetektől fogva végeztünk megfelelő indikáció alapján. 10 éves lebontásban ez a következőképpen néz ki:

1991 és 2001 között 38 Beger, 23 Frey és 23 Whipple műtét

2001 és 2011 között 17 Beger, 80 Frey, 12 Whipple és 4 berni módosítás

2011 és 2021 között 0 Beger, 10 Frey, 11 Whipple és 13 berni módosítás

Látható, hogy az első 10 évben a Beger műtétet preferáltuk, majd a Frey műtét dominált. A harmadik periódusban már nincs Beger műtét, a Frey is kevesebb, helyettük a berni módosítás került előtérbe. Whipple műtét minden ciklusban volt. Szembetűnő az utóbbi években az esetszám drasztikus csökkenése, aminek az okait előbb fejtegettem.

Még egyszer köszönöm a Lektor Úr értékes munkáját, hasznos észrevételeit és hogy javasolja a nyilvános vita kitűzését, továbbá hogy a disszertációmát elegendőnek tartja az MTA doktora fokozat megszerzéséhez.

Pécs, 2024. október 29.

Kelemen Dezső