

Opponensi vélemény Dr. Kelemen Dezső

**„Új módszerek alkalmazása a pancreasbetegségek kezelésében
(alapkutatástól a pancreas reszekciókig)”**

című akadémiai doktori pályázatáról

A disszertáció 166 oldal terjedelmű, öt önálló fejezetre osztott, mely mindegyikének önálló bevezetése, célkitűzése, diszkussziója és irodalomjegyzéke van. Ez a szerkesztés kicsit szokatlan, de nem zavaró, viszont némi ismétléssel jár és így hosszabítja a művet. A rengeteg rövidítés jegyzéke szintén minden fejezet előtt szerepel, pedig számos tétel már a bevezető előtti összesítőben is megjelenik (CR-POPF, ISGPF, PD, PPPD...). A dolgozat számos műtéti ábrát és intraoperatív fényképet tartalmaz, mely a területen kevésbé jártas olvasót is segít tájékozódni.

A fogalmazás stílusa lendületes, jól érthető.

Az értekezés 33 saját közleményen alapul, az idézett források száma 268.

Az első fejezet a PACAP (agyalapi mirigy- Pituitary Adenilate-Cyclase Activating Polypeptid) és receptorának (PAC1) szöveti kimutatásával foglalkozik. A bőséges és igen szerteágazó irodalmi áttekintés a jelölt széles tájékozottságát tükrözi, de nem segít értelmezni a később bemutatott új eredményeket, mivel nem hozza a bevezetőben szereplő tényeket összhangba saját megfigyeléseivel. Ötvenöt beteg eredményei kerülnek elemzésre, melyeket rutin immunhisztokémia során, egy antitesttel történt jelölés technikájával kaptak. A feldolgozott anyagban 30 betegnél CP, pancreascysta, illetve 20 esetben PDAC, míg 5 betegnél insulinoma miatt történt műtét.

Az 55 beteg műtéti adatainak részletes elemzése és több táblázatban összefoglalt elemzése kicsit redundánsnak tűnik, hiszen a receptorok expressziója nyilvánvalóan nem függ a szövet eltávolításának sebészi módjától. Ezzel szemben kimaradt az eredményeket összegző táblázat, ami nélkül szinte követhetetlen, hogy mikor milyen szövetben, milyen erősségű jelölődést kaptak a szerzők. Több helyen történik direkt összehasonlítás a jelölődés erősségében tumoros, gyulladós és normál szöveteket illetően, de nem ugyan azzal a leírással (pl. hány + pozitív volt a festődés). A feldolgozott szövettani anyagban szerepel a tumor gradus és T1-T2, N1

megjelölés, de ehhez nincs külön receptor festődés intenzitás rendelve, holott a bevezetőben számos utalás történik arra vonatkozóan, hogy a tumor progresszióban milyen kiterjedt és időnként ellentétes szerepe lehet a PACAP/PAC1 rendszernek. Ennek értelmében a pillanatnyi, immunhisztokémiával kimutatott pozitivitás nem bír funkcionális jelentőséggel.

A szerző összefoglalva megállapítja, hogy a két vizsgált antigén jelentősen csökkent festődést mutat tumorban és gyulladásban egyaránt. A megbeszélés fejezet elején tesz megjegyzést a szerző arra, hogy **tumor stádiumtól függetlenül** gyenge a vizsgált receptorok festődése, de ez az eredmények fejezetben nem szerepel.

Megjegyzések:

1. A 4. ábra A és B részének nagyítása azonosnak van feltüntetve, de úgy tűnik a B kép legalább kétszerese az A-nak és ez zavarja az amúgy is nehéz eredmény megítélését.
2. Az 5. ábra A képén a nyíl a nem világos, hogy mire mutat. A B képén nem látom a „hasnyálmirigy szigetet”, segítené egy jelölés.
3. A 6. ábra két képén a nagyítás azonosnak van feltüntetve (bal alsó sarok), de a szerző is megjegyzi hogy ezek „eltérő nagyítások”.
4. Nem találtam információt a szövetek háttérfestésére vonatkozóan, ami HE festés esetén nehezítheti a piros szubsztrát erősségének megítélését.
5. A 7. ábra érthetőségén sokat javítana a szerző által „chr. gyulladt részek” –nek nevezett területek megjelölése.
6. Kettős jelzés talán nagyobb információval bírt volna a jelző rendszer elemeinek egyidejű jelenlétét illetően.
7. A saját közlemények 17. számú hivatkozása alatt a szerzők között Kelemen Ágoston szerepel és nem találtam PACAB/PAC1 témára utaló megjegyzést sem a közleményben.

A második fejezet a pancreascsonk zárásának új technikájával foglalkozik distalis pancreatectomia során, összehasonlító vizsgálat keretében. A vizsgálat legfontosabb célja a reszekciók után kialakuló CR-POPF előfordulásának csökkentése volt.

Négy éven keresztül végzett műtétek eredményei kerültek feldolgozásra 45 beteg esetében. Három beteg csoport, három különböző technikájú pancreas csonk záráson esett át. Az első 10

beteg hagyományos ductus és parenchyma öltéseket kapott, a második csoport 14 betege lig. teres fedést is a varrattal történő parenchyma zárás után, míg a harmadik csoport (21 beteg) szabad m. rectus abdominis fascia lebennyel került zárásra, de csak minimális számú öltést alkalmazva.

Az eredmények egyértelműen a harmadik, a szerző által kidolgozott zárási technikát kapott csoport beteginél mutatták a legjobb eredményeket, pancreas fisztula nem alakult ki.

Kérdéseim:

1. Mivel magyarázza a szerző a lig. teres alkalmazásának sikertelenségét a fasciához képest, ill. azt, hogy bemutatott adatok a II. csoportban a hagyományos, fedés nélküli csoport (I.) adataihoz képest is rosszabbak voltak.
2. A doktori mű beadása óta hány hasonló esetet operáltak fascia zárással és milyen eredménnyel?
3. Hosszú távú követés során alakult-e ki folyadék gyülem/tályog a fascia alkotta zsákban?

A harmadik fejezet a Whipple műtétek során alkalmazott sebészi technikák elemzése a posztoperatív szövődmények szempontjából címet viseli. A fejezet 9 év alatt operált 174 beteg adatait elemzi részletesen a pancreas fisztula, az epefisztula és a lassult gyomorürülés szempontjából.

A súlyos szövődmény elkerülésére dolgozott ki a szerző egy olyan anasztomózis típust, mely minimális pancreas állomány öltést tartalmaz és azok is a jejunum belsejében helyezkednek el az anasztomózis elkészülte után. A gyomor optimális ürülése érdekében konzekvenesen antecolicus GEA-át alkalmazott, Braun sipollyal kiegészítve. Az epefisztula, vagy epeanasztomózis szűkület elkerülésre szelektív módon csomós, vagy tova futó varrat került behelyezésre.

Az dohányzacskó öltéssel képezett pancreas anasztomózis, mint új technika tette lehetővé, hogy a puha mirigy állománnyal képezett varrat esetében 11,6%-ra, a fibrotikusnál 4.5%-ra szoruljon a CR-POPF előfordulása, a reoperáció aránya 4.5%, a halálozás 1.1% legyen, melyek nemzetközi összehasonlításban is nagyon jó értékek.

Kérdéseim:

1. Volt-e az alkalmoszerű póttöltéseknek rossz hatása a pancreas anasztomózisra ?

2. Volt-e „retrocolicus GEA időszakban” Braun sipoly alkalmazás?
3. Mi a véleménye a szerzőnek az externalizált ductus pancreaticusról? ill. a neoprene-nel történő ductus obliterációról (Mazzaferro)?

A negyedik fejezet a pancreasrákos betegek túlélésének javítási lehetőségeivel foglalkozik.

(CEA= Carcino- Embrionális Antigén, nem chorio-)

A fejezet magas szintű összefoglalást ad az előrehaladott pancreas rák multimodális kezelésének modern lehetőségeiről. A technikai részletek ismét bemutatják a szerző komplex sebészi ismereteit, melyeket rutinszerűen alkalmaz. Az Appleby műtét hazánkban még nem elterjedt módszer, a szerző elsőként adta közre az elvégzett műtétet. A kiterjesztett nyirokcsomó disszekció sem általános, mert nem javította a túlélést, mindössze a pontosabb stádium meghatározást segítette. Válogatott esetekben azonban célszerűnek tartja a szerző a multiorgán reszekciók és a metasztektómia elvégzését is.

Két eset bemutatása kapcsán hívja fel a szerző a figyelmet a kiterjesztett kezelési lehetőségekre, mely adott esetben a metasztázisok eltávolítását is magában foglalhatja. Ugyanakkor sokkal meggyőzőbb lenne a kiterjesztett műtétek alkalmazásának indikációja, ha ezt több eset elemzésével támasztaná alá.

Kérdéseim:

1. Összesen hány Appleby műtétet végeztek a klinikán, az első közlés azaz 2018-óta?
2. Milyen ezen betegek túlélési előnye?
3. Az előrehaladott pancreas rákos betegek multimodális neoadjuváns kezelésével milyen túlélési előnyt lehetett elérni saját klinikai anyagukban?
4. Milyen többlet túlélést tudtak elérni a metasztázissal operált betegcsoportban?

Az ötödik fejezet a krónikus pancreatitis miatt végzett pancreasfej reszekciós műtétek összehasonlító vizsgálatával foglalkozik.

A szerző és munkatársai 1991. május és 2021. december között 231 pancreasfej reszekciót végeztek (55 Beger, 113 Frey, 46 Whipple [41 pylorus-megtartásos és 5 pylorus-reszekciós] műtétet és 17 berni módosítást) krónikus pancreatitis következtében kialakult és panaszokat

okozó pancreasfeji gyulladással járó massza miatt. Az egyes műtéteket, valamint a korai és késői eredményeket részletesen elemezték, többek között betegelégedettségi kérdőívek segítségével.

A betegszámok és a hosszú távú követés alkalmasak arra, hogy releváns következtetést vonjanak le az egyes műtétekkel kapcsolatban. A műtéti lépések pontos elemzésével összefüggésbe hozható, logikus és mértéktartó következtetéseket von le a szerző, majd erre alapozza ajánlásait. Összefoglaló megállapítása, hogy a Frey műtét berni módosítással ajánlható leginkább, ha nincs malignitásra gyanú és egyértelmű duodenum szűkület nem áll fent. Az epeúti szűkületek kezelésére a proximális külső jejunális by-passt javasolja.

Új eredményként javaslom elfogadni:

1. A PACAP/PAC1 rendszer elemei csökkent jelenlétet mutatnak PDAC-ben és CP-ben a normál szövetekhez képest.
2. Distalis reszekciót követően a szerző által kidolgozott szabad m. rectus abdominis fascia lebennyel történő felület zárás a legjobb megoldás a CR-POPF megelőzésére.
3. Puha mirigyállomány esetén a szerző által kidolgozott dohányzacskó öltést alkalmazó anasztomózis technika adja a legjobb eredményeket a CR-POPF megelőzésére.
4. Gondosan válogatott esetekben kiterjesztett műtétek indoltak lehetnek PDAC esetén.
5. CP esetén a Frey műtét berni módosítása ajánlható, a jó funkcionális eredmény és a legkedvezőbb szövődmény arány miatt.

Összefoglaló:

Dr. Kelemen Dezső hazánk egyik legtapasztaltabb pancreas sebésze. A bemutatott mű igen széles tájékozottságról és sebészi repertoire-ról tesz tanúbizonyságot. A kiemelkedően jó morbiditási és mortalitási eredmények alátámasztják, hogy ezt a tudást megfelelőképpen alkalmazza a gyakorlatban. A magas szintű eredmények eléréséhez hozzájárult az általa kidolgozott, vagy módosításon átesett új eljárások sora, melyek közül többet ő vezetett be hazánk sebészetébe.

Egyértelműen támogatom a doktori mű nyílt vitára bocsátást és sikeres védés esetén doktori cím odaítélést.

Damjanovich László