
Bírálóí vélemény
Dr. Papp András:
“VÁLTOZÁSOK A NYELŐCSŐ SEBÉSZETÉBEN”
című MTA doktori értekezéséről

Általános értékelés

A disszertáció tudományos tartalmú része 114 oldal terjedelmű, 42 ábrát és 28 táblázatot tartalmaz; formai szempontból megfelel az MTA doktori értekezésekkel szemben támasztott követelményeknek.

A benyújtott értekezés alapját összesen 27 közlemény képezi (13 hazai és 14 nemzetközi), amelyek közül a jelölt 10 esetben első, 10 esetben utolsó szerző. Tudományos aktivitását jelzi, hogy a bírálathoz készítésekor (2026. február 15.) a nevéhez köthető folyóiratközlemények száma 66, független idézettsége 351, Hirsch-indexe 12. Ez a teljesítmény a klinikai sebészet területén kifejezetten elismerésre méltó.

Külön hangsúlyozandó, hogy a jelölt publikációs tevékenysége szoros tematikai egységet mutat a benyújtott doktori értekezéssel. A disszertáció nem utólag összeállított közleménygyűjtemény, hanem egy tudatosan felépített, több évtizeden át következetesen fejlesztett tudományos program szintetizáló összefoglalása. Elismerésre méltó továbbá, hogy a jelölt MTA doktori munkájának meghatározó részét hazai klinikai és kutatási környezetben végezte, és eredményeit döntően itthon bontakoztatta ki.

Dr. Papp András tudományos pályafutása jól strukturált, konzekvensen építkező, és egyértelműen a felső gasztrointesztinális sebészet, ezen belül a nyelőcsősebészet területére fókuszál. Klinikai és tudományos tevékenysége egymást erősítve fejlődött, ami különösen értékes egy jelentős műtéti terheléssel járó szakterületen.

Hazai tevékenysége mellett nemzetközi tapasztalatok is gazdagítják pályáját: külföldi ösztöndíjak és vezető európai centrumokban szerzett szakmai gyakorlatok során a nyelőcsősebészet korszerű szemléletét sajátította el, amelyet hazatérését követően sikeresen adaptált a hazai gyakorlatba. Ennek egyik kézzelfogható eredménye a minimálisan invazív, majd a robot-asszisztált nyelőcsősebészet hazai bevezetésében és fejlesztésében betöltött úttörő szerepe.

Oktatói és utánpótlás-nevelő tevékenysége szintén jelentős: PhD-hallgatók és fiatal sebészek témavezetőjeként aktívan hozzájárul a hazai felső gasztrointesztinális sebészet szakmai jövőjének alakításához. Tudományos munkássága így nem csupán egyéni teljesítmény, hanem iskolateremtő jelleggel is bír.

Dr. Papp András MTA doktori értekezése a nyelőcsősebészet elmúlt több mint három évtizedének komplex, tudományosan megalapozott és klinikailag releváns összefoglalása, amely egy magas szinten kvalifikált, nemzetközi tapasztalatokkal rendelkező klinikus-kutató életművére épül. A munka nem egyetlen módszertani kérdésre vagy technikai újításra koncentrál, hanem a nyelőcsősebészet onkológiai, technikai, perioperatív és ellátásszervezési aspektusait egységes koncepció mentén, integrált szemléletben tárgyalja.

A disszertáció formai és általános szakmai bírálata

A disszertáció jól szerkesztett, logikusan felépített munka, témája koherens. Megállapítható, hogy a jelölt tudományos eredményei közül az egymással szorosan összefüggő közleményeket foglalta össze jelen értekezésében, amelynek központi eleme a nyelőcsőtumoros betegek komplex kezelése.

A dolgozat nyelvezete tudományos igényű és alapvetően jól érthető. Opponensként ugyanakkor szükséges megjegyezni, hogy helyenként publicisztikusabb, személyesebb hangvétel jelenik meg, amely egy MTA doktori értekezés esetében mérsékelhető lenne. A magyar, latin és angol terminológia használata nem mindenütt következetes, és elszórtan helyesírási, illetve tipográfiai pontatlanságok is előfordulnak. Ezek az észrevételek azonban a dolgozat tudományos értékét nem érintik. Megjegyzendő továbbá, hogy bár a disszertáció számos rövidítést alkalmaz, ezek a rövidítések jegyzékében egyértelműen szerepelnek, így az értelmezést nem nehezítik.

Szintén említést érdemel, hogy egyes ábrák kis betűmérettel kerültek megjelenítésre, ami azok követhetőségét csökkenti (pl. 19., 24., 37. ábra). Ugyanakkor néhány táblázat terjedelme aránytalanul nagy, és vizuálisan jelentős helyet foglal el. Megjegyzem, hogy ezen formai észrevételek jelentősége az online olvasás korában részben relativizálható.

A dolgozat szerkezetére jellemző, hogy a szerző kisebb fejezeteken keresztül, világos logikai ívet követve mutatja be a nyelőcsőtumorok komplex kezelésének lehetőségeit. Az egyes részeket a megbeszélések kapcsolják össze, amelyek önmagukban is jól strukturált egységet képeznek. A megbeszélések áttekintése alapján az olvasó átfogó képet kaphat a teljes műről, ami a dolgozat koherenciáját bizonyítja. A szöveg több helyen – akár implicit módon – hangsúlyozza a nyelőcsőműtétek centralizációjának kérdését, amely a hazai ellátásszervezés szempontjából kiemelten fontos. Ennek jelentőségét külön is indokoltnak tartom hangsúlyozni.

Megítélésem szerint egyes alfejezetek további tagolása és szellősebb szerkesztése javítaná az olvashatóságot. Ahol részletesebb tagolás történik, ott annak alkalmazása nem minden esetben egységes. A fejezetek lezárása terminológiaiilag sem teljesen következetes: egyes helyeken „megbeszélés”, máshol „diszkusszió” megjelölés szerepel, és nem minden fejezet zárul egyértelműen megfogalmazott konklúzióval.

A téma jelentőségére hívja fel a figyelmet, hogy a hazai adatok szerint évente mintegy 800 új nyelőcsőrákos eset kerül regisztrálásra, miközben az ötéves túlélési arány 15–34% között mozog. Magyarországon évente körülbelül 200 nyelőcsődaganat miatti műtét történik. Ezek az adatok jól érzékeltetik a betegség súlyosságát és a hatékony kezelési stratégiák kidolgozásának fontosságát.

Egy akadémiai doktori értekezés célja az életmű bemutatásán túl az évtizedek során kialakult tudományos szemlélet és annak fejlődési ívének bemutatása, valamint a kezelést befolyásoló irányelvek és paradigmaváltások értelmezése. A jelen mű egyértelműen megfelel ezeknek az elvárásoknak: komplex sebészeti témát felölelő, több évtizedes munka eredményeit rendszerező és értelmező értekezés. Nem fér kétség ahhoz, hogy a nyelőcsősebészetben úttörő szerepet betöltő pécsi klinika beteganyaga alkalmas és hiteles tükröt ad a hazai nyelőcsősebészetben végbement változások bemutatására. Számos kezelési módszert és sebészi technikát elsőként alkalmaztak Magyarországon.

A szerző önálló tudományos hozzájárulásával kapcsolatban kétség nem merül fel. A dolgozatból egyértelműen kitűnik, hogy a jelölt a nyelőcsősebészet valamennyi releváns területén jártas és képzett. Dr. Papp András meghatározó szerepet töltött be a robot-asszisztált nyelőcsősebészet hazai bevezetésében, amely a disszertációban hangsúlyos helyet kap.

Kifejezetten értékelendő, hogy a robot-asszisztált műtétek bemutatása során nemcsak precíz, igényes esetismertetések közöl, hanem saját tanulási görbáját is elemzi, és reflektál a nemzetközi élvonalhoz való viszonyára. A 32. ábrán idézett önreflexív megállapítás („...a világon hasonlóan végzett műtétek legjobb 10 százalékának idejét még nem értem el”) egy érett, önkritikus sebészi gondolkodásmódot tükröz.

A dolgozat egészét áthatja az újító szemlélet. A sebészeti technikákkal és az onkológiai kezelésekkal kapcsolatos korszerű gondolkodás számos alapvető kérdésre kiterjed. Különösen értékelendő a pylorusplastika elhagyásának kérdésfelvetése és vizsgálata, amely jól példázza a korábbi, dogmaszerűen elfogadott állítások kritikus újragondolását. A minimálisan invazív sebészet térnyerése számos paradigmaváltást eredményezett, amelynek elfogadása a klasszikus sebészeti szemlélet számára nem minden esetben volt magától értetődő. Analógiaként említhető a minimálisan invazív vastagbélsebészetben a meso-ablak zárásának kérdése és az elhagyásából fakadó kockázatok dilemmája.

A dolgozat egyik erőssége, hogy világos ívet rajzol a sebészi és onkológiai kezelés fejlődésében. A nyelőcsősebészet korábbi időszakából kiindulva, az új kezelési elveket operált eseteken keresztül bemutatva ismerteti azokat a prediktív faktorokat, amelyek az onkológiai kezelés eredményességének előzetes megítélésére alkalmasak. Az értekezés záró része az új sebészi technikák bemutatásával a jövő kihívásait is érinti.

Különösen dicséretes, hogy a szerző minden fejezetben kritikus szemlélettel vizsgálja az új technikák eredményességét. Vizsgálatainak egy részét kifejezetten arra irányítja, hogy igazolja: az új sebészeti eljárások nem járhatnak onkológiai kompromisszummal. Így jár el a minimálisan invazív nyelőcsősebészet megítélése során is. Ennek alátámasztására – a korábbi metaanalízisek és szisztematikus irodalmi áttekintések ellentmondásos eredményeinek kiszűrésére – hálózati metaanalízist alkalmaz, amely módszertanilag korszerű megközelítést jelent.

Opponensként ugyanakkor megjegyzem, hogy a 8. fejezetben szereplő robot-asszisztált műtétek esetismertetései, valamint a nemzetközi és hazai helyzetkép bemutatása nem minden ponton illeszkedik szervesen a disszertáció kérdésfeltevés–eredmény–konklúzió logikai struktúrájába. Megítélésem szerint e rész inkább a bevezető fejezet keretében lett volna elhelyezhető.

Az értekezés egyik legnagyobb erénye, hogy a jelölt nem izolált kutatási kérdéseket vizsgál, hanem a nyelőcsősebészet folyamatos paradigmaváltásait elemzi, különös tekintettel:

- a neoadjuváns kezelések bevezetésére,
- az epidemiológiai és szövettani változásokra,
- a komplett patológiai remisszió prognosztikai szerepére,
- a minimálisan invazív és robot-asszisztált technikákra,
- a technikai finomításokra (pyloruskezelés, rekonstrukciók),
- az ERAS-alapú perioperatív ellátásra,
- a korai per os táplálásra,
- valamint a metaanalízis és propensity score-matching módszertani alkalmazására.

A jelölt magas szinten alkalmazza a modern klinikai kutatás módszertani eszköztárát, ami különösen értékes egy alapvetően operatív szakmában.

Az MTA doktori disszertáció részletes bírálata és egyben kérdéseim a jelölthöz.

1.

A 13. oldalon említi, hogy az 1997–2005 közötti időszakban vizsgált betegeknél – mai terminológiával élve – konverziós kezelést alkalmaztak, azaz kizárólag T3–T4 tumoros betegeket vontak be. Hogyan definiálná ma a neoadjuváns kezelést?

2.

A 17. oldalon a nyaki lokalizációjú daganatok kezelését tárgyalja. Ezek alapján ugyanazokról a betegekről van szó, mint az 1. fejezetben említett összesen két esetről? Ennek megfelelően az 1. fejezetben szereplő betegek között nem volt alsó harmadi nyelőcsőtumoros beteg, noha erre utalás történik. Hogyan különül el a két betegcsoport?

3.

Milyen volt a betegek együttműködése (compliance) a neoadjuváns/konverziós RCT során?

4.

A 7. ábra a neoadjuváns kezelés hatására kialakult stádiumcsökkenést szemlélteti, vagyis a remisszió mértékére enged következtetni. Részletesen bemutatja, hogyan alakult a kezdeti T3–T4 daganatok mortalitása és morbiditása a neoadjuváns kezelést követően. Összevethető-e mindez a kezdeti T2 daganatok halálozási adataival, amelyek közül a felső harmadban 6, a középső harmadban 18 eset volt T2 stádiumú?

5.

Hipotetikus kérdésként merül fel, hogy a 19. oldalon szereplő megállapítás – miszerint a felső harmadi tumorok jobban reagáltak a neoadjuváns kezelésre – nem magyarázható-e azzal, hogy a 90-es évek végén a radioterápia technikai adottságai a felső szakaszon kedvezőbbek voltak, mint a középső harmad kezelésében?

6.

A 22. oldalon a szerző egy érdekes módszert ismertet a prediktív faktorok vizsgálatára. Leírja, hogy a betegek esetében a tumoros és a tumormentes nyelőcsőszakaszból is történt biopsziavétel a fehérjeexpresszió meghatározására, amelyet autokontrollként értelmeznek. A későbbi leírásban azonban nem történik visszautalás arra, hogy a tumoros szövetben mért fehérjearány hogyan viszonyult az autokontrollhoz. A nem reagáló tumorokban magasabb Hsp90- és Hsp16.2-expressziót ír le – de ez mihez viszonyítva értendő: az autokontrollhoz vagy a reszekálható betegekhez képest?

7.

A HPV-vel kapcsolatos vizsgálatok kifejezetten érdekesek. A szerző több HPV-típust vizsgált (6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 82). Ismereteim szerint a HPV 6 és 11 alacsony kockázatú, nem onkogén típusok, szemben a többi felsorolttal. A dolgozat nem tér ki részletesen a szubtypusok megoszlására. Meghatározták-e ezek arányát? Volt-e olyan beteg, akinél kizárólag 6-os vagy 11-es típus volt kimutatható? Hány esetben fordult elő többes HPV-fertőzés? Mi az irodalmi álláspont ezzel kapcsolatban?

8.

A 40–42. oldalon ismertetett összefüggésvizsgálat és gondolatmenet több ponton logikai

bizonytalanságot vet fel. Irodalmi adatok szerint HPV-pozitív betegek esetében – más lokalizációkban (nőgyógyászat, fül-orr-gégészet) – igazolták, hogy a víruspozitivitás befolyásolja a neoadjuváns kezelést követő műtéti és túlélési eredményeket. Az olvasó ennek fényében akár a felső harmadi daganatok kedvezőbb neoadjuváns válaszát is a HPV-státusznak tulajdoníthatná. Ugyanakkor a 10. táblázat ennek ellentmond (HPV-pozitív válaszadók: 28%, nem válaszadók: 71%), ami a nemzetközi irodalom jelentős részével sem áll összhangban. Mivel magyarázza ezt az eltérést?

A „gyanúba kevert” p16 (feltehetően tumorszuppresszor) fehérje expressziója releváns vizsgálati pont lehetne, azonban erre nem történt elemzés. A szerző felveti azt a hipotézist, hogy a vírusfertőzés „szuperfertőzésként” jelent meg a már kialakult daganatban, azonban ez nem bizonyított. Ugyanakkor a Hsp-expressziót a HPV-hez, mint környezeti ártalomhoz köti. A jelenlegi irodalmi adatok alapján felállítható-e ok-okozati összefüggés ebben a rendszerben? Hogyan illeszkedik ehhez a GHRH-receptor jelenléte? Van-e az irodalomban adat a HPV-infekció és a GHRH-receptor-expresszió közötti összefüggésről?

9.

Az 5. fejezetben a szerző az adenokarcinómák esetében észlelhető komplett patológiai remissziót vizsgálja. Gondosan kivitelezett metaanalízist végez: 125 teljes szövegű publikáció áttekintése után 8 tanulmány bevonásával elemzi a patológiai komplett remisszió hatását a túlélésre, morbiditásra, mortalitásra, szövődményekre és kiújulásra kemoterápia, illetve kemoradioterápia után. Megállapítja, hogy a sugárterápia – a patológiai komplett remisszió gyakoribb előfordulása ellenére – nem javítja az általános túlélést.

A szerző arra a következtetésre jut, hogy adenokarcinóma esetén a betegséget szisztémás kórfolyamatként kell kezelni. Emellett kimutatja a 30 napos és a posztoperatív mortalitási kockázat emelkedését a kemoradioterápiás csoportban. Felmerül a kérdés: a saját beteganyagban hogyan alakult a lokális kiújulás, a mortalitás, a mellékhatások és az életminőség kemoradioterápia után?

10.

Hasonló kérdés merül fel a 6. fejezet kapcsán is, amelyben a szerző hálózati metaanalízissel értékeli a minimálisan invazív nyelőcsősebészet eredményeit. A fejezet alapján a minimálisan invazív technikák javították a posztoperatív eredményeket és az életminőséget, anélkül hogy onkológiai kompromisszumot jelentettek volna. Hogyan látja mindezt a saját beteganyagában?

11.

A 9. fejezet a nyelőcsőrezekció kapcsán felmerülő speciális pótlási és rekonstrukciós lehetőségeket tárgyalja. A graftok sikerességének egyik kulcskérdése a megfelelő erezettség és mikrokeringés. Az új sebészeti technikák és a robot-asszisztált sebészet elterjedése mellett mennyire tartja relevánsnak az ICG-alapú festési eljárásokat? Alkalmazza-e ezeket a gyakorlatban?

12.

A 10/A fejezetben a korai posztoperatív táplálás bevezetése kapcsán a szerző a hipotézis

felállításakor a nyálképződést említi. A későbbiekben azonban nem válik egyértelművé, hogy ez miként kapcsolódik a metaanalízis eredményeihez. Hogyan indokolná ezt az összefüggést?

A 10/B vizsgálatban a saját beteganyagot elemzi, amely különösen értékes. A korai és késői táplálási csoportok elkülönítése azon alapult, hogy a kezdeti táplálásterápia során jelentkezett-e köhögés vagy félrenyelés. Történt-e műtét előtti deglutológiai vizsgálat vagy a nyelészavarok célzott felmérése?

A dolgozat ezen részében – hasonlóan a korábbi fejezetekhez – részben összemosódik az ERAS-protokoll preoperatív (táplálási) komponense és a rehabilitáció fogalma. A 105. oldalon olvasható: „Ebben a csoportban a rehabilitáció, illetve a korai orális táplálás mellett egyéb ERAS-elemeket is alkalmaztunk.” Hogyan értelmezi ezt a gyakorlatban? A rehabilitáció milyen formában valósult meg? Mindkét (2 × 36 fős) betegcsoport esetében alkalmazták? Deglutológus bevonásával történt a táplálásterápia és a rehabilitáció kialakítása?

A Jelölt önálló eredeti tudományos eredményeinek összefoglalása

1. Elsőként vizsgálata Magyarországon a HPV fertőzés neoadjuváns kezelésre gyakorolt hatását a HSP expressziókkal összefüggésben. Vizsgálatuk alapján a HPV pozitívítás magas HSP expresszióval jár együtt, mely a korábbi tanulmányukban már igazolt módon rontja a kezelésre adott választ és következményesen a túlélést, azaz ez alapján a HPV pozitívítás kedvezőtlen prognosztikai tényező.

2. Az intraoperatív pylorusplastika a nyelőcsőreszekciók, különösen a minimálisan invazív technikák esetén nem nyújt elsődleges előnyt ezért rutinszerű alkalmazása nem javasolt.

3. Hazánkban először alkalmaztak rutinszerűen nyelőcsővel készült anasztomózisok esetén a korai szájon keresztüli táplálást. Igazolták klinikai vizsgálat során, hogy a módszer - különös tekintettel az anasztomózis elégtelenségre - nem növeli a morbiditást és mortalitást, ugyanakkor gyorsítja a bélműködés megindulását és rövidíti a kórházi tartózkodást.

Javaslat:

Dr. PappAndrás MTA doktori értekezése összefoglaló értékű és előremutató a magyar sebészet számára.

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

Budapest, 2026 február 15.

Prof. Dr. Szijártó Attila
az MTA doktora