

Válaszok Prof. Dr. Altorjay Áron opponensi véleményére

Tisztelt Altorjay Áron Professor Úr! Mindenekelőtt szeretném megköszönni Professor Úr bíráló munkáját, építő hozzászólásait és támogató véleményét az MTA doktori értekezésemről!

Az alábbiakban részletesen válaszolok az opponensi véleményben megfogalmazott kérdésekre.

Köszönöm a formai szempontok kapcsán adott tanácsokat, a jövőben figyelni fogok ezekre. Egyetértek Professor Úr megjegyzésével és a „nyelőcsősebészet történelme” kifejezés helyett valószínű helyesebb lett volna a „nyelőcsősebészet története” megfogalmazást használni. A „nyelőcsőrák rossz hírneve” kifejezés esetén ezen betegség azon aspektusát igyekeztem érzékeltetni, hogy a nehéz, sokszor orvost próbáló kezelés ellenére várható rossz kimenetel miatt mellett sokan nem is vállalják a betegség kezelését, de talán tényleg nem volt megfelelő a kifejezés választása.

Tartalmi kérdések, megjegyzések, kritikai észrevételek

1, „A sebészetet forradalmasító varrógépek történetének tárgyalása során véleményem szerint méltatlanul maradt ki az EEA körvarrógép szellemi elődjét jelentő NZSKA szovjet körvarrógép említése. Értem persze hogy napjainkban a közgondolkodás igyekszik a múlt bizonyos részeit „véggépp eltörölni” de ettől még tény marad, hogy ahogyan a linearis varrógép ötlete magyar úgy a körvarrógépé szovjet.”

Köszönöm Professor Úr kiegészítését, valószínű tényleg meg kellett volna említeni az NZSKA szovjet körvarrógépet és erre nem mentség az sem, hogy magam már ezzel a géppel nem dolgoztam, mivel Mesterimtől hallottam róla.

2, „A nyelőcsőrák sebészetének sokszor lehangoló „hétköznapijaiban” valóban nagyon fontos olyan prediktív faktorok kutatása melyek alapján a neoadjuváns kezelésre adott válasz megjósolható. Anti-apoptotikus, pro-apoptotikus és nekrozis-indukáló fehérjék expressziójának vizsgálatával arra a következtetésre jutott, hogy az endoscopos biopsziával nyert szövetmintákban a magas hősokkfehérje szint a neo-adjuváns kezelés sikertelenségét vetítheti elő. Milyen esélyt lát ennek gyakorlati bevezetésére?”

Ha megnézzük az elérhető irodalmat, akkor a kérdéssel nem sokan foglalkoztak még. A müncheni munkacsoport által 2013-ban publikált tanulmány kifejezetten a neoadjuváns kemoterápiás válasz-predikciót célozta meg a HSP szintek függvényében.

[Slota-Huspenina J, Wolff C, Drecolli E, Feith M, Bettstetter M, Malinowsky K, Bauer L, Becker K, Ott K, Höfler H, Becker KF, Langer R. A specific expression profile of heatshock proteins and glucose-regulated proteins is associated with response to neoadjuvant chemotherapy in oesophageal adenocarcinomas. *Br J Cancer* 2013; 109: 370-378 [PMID: 23839491.DOI: 10.1038/bjc.2013.319].

A kutatás 90 nyelőcső-adenokarcinómában végezte el a HSP expresszió analízisét RPPA (Reverse Phase Protein Array) és immunohisztokémiai módszerrel. A megállapítások:

- Az alacsony HSP70 és HSP90 expresszió negatív prediktív értékkel rendelkezett
- **Az emelkedett phospho-HSP27 és HSP 90 a kemoterápiás rezisztenciához társult és ez abszolút korrelál a mi eredményeinkkel, noha adenokarcinómákat elemezték!**
- A multivariáns elemzés megerősítette az HSP-profil prognosztikus relevanciáját

Később Az MDPI "Cells" 2022 cikkében Francisco Tustumi és munkatársai komprehenzív összefoglalást adnak a HSP-k nyelőcső- és gyomorrákokban betöltött szerepéről.

[Tustumi, F., Agareno, G.A., Galletti, R.P., et al. (2022). "The Role of the Heat-Shock Proteins in Esophagogastric Cancer." Cells, 11(17), 2664.]

A szerzők részletezik, hogy:

- **HSP27** és HSP70 over-expressziója az nyelőcső laphámrákban rosszabb hosszú távú prognózist jelez
- **HSP90** a citoprotektív funkciókat támogatja, így magas expressziója kemoterápia-rezisztenciához társul
- Az endoszkópos biopszia alkalmas preterápiás biomarker-analízishez, mivel az esetek többségében elegendő szöveti mintát nyújt

Ezen utolsó megállapítás azonban patológusokkal beszélve nem ennyire egyértelmű, mivel az endoszkópos biopszia jellemzően 2–5 db biopszia-mintát nyújt, amely összesen körülbelül 50–100 mg szövet. A formalinban rögzített, paraffinba ágyazott (FFPE) minták nem ideálisak a proteomikai analízisekhez. Ezen kívül nincs standardizált protokoll az endoszkópos biopszia módjában: a tumorból vett minták mélysége (submucosa vs. muscularis propria) klinikai központként eltérő, amely szöveti heterogenitást eredményez. Ezen kívül a HSP-ek (különösen HSP70 és HSP90) hőérzékeny fehérjék, amely miatt a nem-standardizált tárolási hőmérséklet az expressziós szinteket jelentősen torzíthatja.

Így összeségében úgy gondolom, hogy a HSP-expresszió neoadjuváns kezelés-válasz-predikciójának ötlete klinikai tekintetben ígéretes, azonban a gyakorlatba való bevezetés jelenleg még fázis-kutatási szintű.

3, Az a látszólagos ellentmondás mely a komplett pathologiai remissiókra gyakorolt hatás esetén a neoadjuváns chemoterápia illetve chemo-radiotherápia között feszül adenocarcinómák esetén annak a jogos igényét is jelenti egyben, hogy égető szükség lenne egy a daganatok systaemás megjelenésének kimutatására szolgáló prediktív faktorra. Véleménye szerint vajon a „szuper érzékeny” genetikai tesztekkel- dPCR vagy NGS - kimutatható lesz ez a közeljövőben?

2022-ben az Annals of Surgery hasábjain jelent meg egy amerikai vizsgálat, amely a mi metaanalízisünkben észlelt ellentmondást (a pCR nem jelent egyforma túlélési előnyt nCRT és nCT esetén) közvetlenül vizsgálta.

[Cools-Lartigue J, Markar SR, Mueller C, et al. An international cohort study of prognosis associated with pathologically complete response following neoadjuvant chemotherapy versus chemoradiotherapy of surgical treated esophageal adenocarcinoma. *Annals of Surgery*. 2022 Nov;276(5):799-805.]

8 nemzetközi centrumból összegyűjtött 465 nyelőcső adenocarcinómás beteg 5 éves utánkövetése azt mutatta:

- Az nCRT után 333 beteg 65.5% 5-éves OS-t ért el a pCR után
- Az nCT után 132 beteg 78.8% 5-éves OS-t ért el a pCR után
- A különbség ugyan jelentős, de statisztikailag nem volt szignifikáns az OS-ben (HR 1.19, P=0.099)

AZONBAN a recurrence-free survival (RFS) szignifikánsan eltért:

- nCRT után észlelt pCR esetén: 75.3% 5-éves RFS
- nCT után észlelt pCR esetén: 87.1% 5-éves RFS (P=0.026, HR=1.70) mely szignifikáns különbséget jelez.

Ezen felül azt is igazolták, hogy az nCRT-csoportban pCR esetén 2.50-szeres magasabb a valószínűsége, hogy távoli áttét alakul ki, mint az nCT csoportban.

Ha megnézzük az irodalmat, akkor a Professor Úr által felvetett igény, mely szerint szükség van egy a daganatok szisztémás megjelenésének kimutatására szolgáló prediktív faktorra, ugyan még csak az utóbbi időben került a figyelem középpontjába, de vannak már biztató eredmények. A „circulating tumor DNA” ami a vérben keringő, daganatsejtekből származó szabad DNS talán az úgynevezett „minimális reziduális betegség” (MRD) detektálásának egyik legígéretesebb biomarkere. A nyelőcsőrák esetében a ctDNA-kutatás azonban csak az elmúlt 5 évben kezdett komolyan fejlődni. Ennek nagyon jó összefoglalóját adja az elmúlt évben megjelent tanulmány, mely az irodalom áttekintése mellett metaanalízist is tartalmaz.

[Shen T, Li T, Cao Y, Zhang Y, Li H. Circulating tumor DNA as a biomarker for progression and survival in esophageal cancer after neoadjuvant therapy and esophagectomy: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Surgery*. 2025 Nov;111(11):8515-8522.]

Ebben összesen 514 nyelőcsőrákos beteg ctDNA eredményeit vizsgálták a túlélés függvényében, és azt találták, hogy a **neoadjuváns kezelés előtt detektált ctDNA** nem mutat összefüggést a túléléssel, azonban a **neoadjuváns kezelést követően végzett ctDNA detektálás** esetén már egyértelmű prediktív értékkel bírnak. (Detektálási ráta 13–20%, Progression-free survival (PFS): HR 3.81 (95% CI 2.19–6.64) ami 3.8-szoros mortalitás-rizikót jelöl, Overall survival (OS):** HR 3.00 (95% CI 1.64–5.50) és pCR odds: OR 0.11 (95% CI 0.04–0.33), vagyis azok között, akik ctDNA-pozitívak voltak, szignifikánsan alacsonyabb volt a pCR-ráta. **És még erősebb a műtétet követően detektált ctDNA prognosztikai értéke.** (PFS: HR 4.17 (95% CI 2.17–8.04) mely 4.2-szeres mortalitás-rizikó, OS: HR 4.00 (95% CI 1.90–8.42))

További ígéretes megoldások lesznek a Professor Úr által említett Droplet Digital PCR (dPCR/ddPCR) és Next-Generation Sequencing (NGS) melyek közül az első olcsóbb és gyorsabb, azonban csak általában kevesebb mutáció detektálására szolgál, az NGS viszont 50-500+ mutáció követésével akár a daganat teljes subklonális utánkövetésére alkalmas, viszont lényegesen drágább és hosszabb időt igényel.

Ahogy a 2025-ös cikkben is kiemelik, a ctDNA-detektálás legújabb fejlődése az ultra-érzékeny NGS-platformok révén nyitott új lehetőségeket az MRD-detektálásban. Ennek az az alapja, hogy nyelőcső adenocarcinómák esetén specifikus ctDNA-fragmentációs minta detektálható a vérben. Ezt kombinálva az NGS-szekvencia-adatokkal, a szenzitivitás és specificitás sokszorozódásához vezethet.

Ezek alapján tudtak egy egészen érthető választ adni a mi vizsgálatunkban is megjelenő pCR-paradoxonra (nCRT magasabb pCR, de rosszabb OS/RFS).

Az intenzívebb lokális sugárkezelés DNS-károsodást okoz, és sugárzás-indukált immunmoduláció révén magas pCR-rátákat ér el. AZONBAN a sugárkezelés hosszútávon olyan citokin-erősítéséhez vezethet, amely biológiailag agresszívebb szubklónak szelekcióját eredményezi. A neoadjuváns kezelés utáni ctDNA-analízis képes lehet detektálni a szubklónális heterogenitást az nCRT után a kiegészítésként végzett NGS során észlelt erős mutációs profilok által. (ellentétben nCT után viszont a ctDNA gyakran tiszta klonális szerkezet fog mutatni NGS során, hiszen itt nincs sugárzás okozta mutáció). Ezen kívül az nCRT okozta erős fibrózis potenciálisan szubklónikus szisztémás betegséget rejt el a hisztopatológiai értékelésben, míg az ultra-érzékeny ctDNA ezt detektálni képes.

Vagyis az ultra-érzékeny ctDNA-monitorozás integrálása a post-neoadjuváns terápia értékelésbe nem csak a pCR-paradoxont oldja meg, hanem a kezelési döntéseket is szisztematikussá teheti:

- Az nCRT után pCR-t elért és egyben ctDNA-negatív páciensek esetén kezelés de-eszkaláció vagy surveillance-alapú követés lesz a megoldás
- Míg az nCRT után ctDNA-pozitív páciensek esetén adjuváns terápia-intenzifikáció jön szóba (pl. immunoterápia) pCR esetén is.

[1]: Shen T, Li T, Cao Y, Zhang Y, Li H. Circulating tumor DNA as a biomarker for progression and survival in esophageal cancer after neoadjuvant therapy and esophagectomy: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Surgery*. 2025 Nov;111(11):8515-8522

[2]: Azad TD, Chaudhuri AA, Fang P, et al. Circulating tumor DNA analysis for detection of minimal residual disease after chemoradiotherapy for localized esophageal cancer. *Gastroenterology*. 2020 Feb;158(3):494-505.e6.

[3]: Cabalag CS, Yates M, Corrales MB, et al. Potential clinical utility of a targeted circulating tumor DNA assay in esophageal adenocarcinoma. *Annals of Surgery*. 2022 Aug;276(2):e120-e126.

[4]: Lüke JA, Powel B, Lichtenstein M. Droplet-based digital PCR and next generation sequencing for monitoring circulating tumor DNA: a cancer diagnostic perspective. *Expert Review of Precision Medicine and Drug Development*. 2018;3(3):289-301.

4, Vitathatatlan, hogy a minimálisan invazív sebészet a robot megjelenésével újabb lendületet kapott. Tetszik, hogy a jelölt igényesen fogalmaz amikor az achalasia miatt végzett laparoscopos és robot sebészeti cardiomyotomiák esetén a nem feledkezik meg ez utóbbi lényegesen magasabb fajlagos költségéről. Óvatosságra intenek mindenkit ebben a betegcsoportban azonban a módszerek prioritizálásától, ugyanis az eredményt legalább annyira hanem alapvetően a preoperatív kezelések száma, típusa- pneumatikus dilatációk, botulin inj.-, előrement diaganosticus biopsziák - különösen a big particle biopsziák -, maga a stadium illetve az egyidejű pathológia - GOR, hiatus hernia stb. - határozza meg semmint hogy laparoscoppal vagy robottal operáljuk. Sajnos az elemszám kicsiny, de később a késői funkcionális eredmények összevetése is izgalmasnak ígérkezik terveznek e ilyet?

Az esetszámunk tényleg nem alkalmas egyelőre messzemenő következtetések levonására. Azonban az elmúlt évben jelent meg az európai achalasia sebészet egyik legnagyobb alakjának Luigi Bonavina munkacsoportjának metaanalízise és irodalmi összefoglalója a témában.

[*Robotic versus laparoscopic Heller myotomy for esophageal achalasia: an updated systematic review and meta-analysis. Langenbeck's Archives of Surgery. 2025 Feb 17;410:75.*]

Ezen vizsgálat is azt igazolja, hogy a robot-asszisztált Heller myotomia (RHM) szignifikánsan alacsonyabb intraoperatív nyelőcsőperforációval jár (1,67% versus 2,07% laparoszkópos megközelítés után) és hasonló funkcionális eredményekkel társul, mint a laparoszkópos forma.

Persze nagyon fontos lenne a saját késői funkcionális eredményeink összevetése a hagyományos minimál invazív módon végzett műtétekkel, ezt mindenképp megszívlelem és igyekszem a jövőben egy prospektív vizsgálat keretében majd megvizsgálni. Egy bázeli munkacsoport 2022-ben 43 beteg bevonásával (11 RHM és 32 LHM) már végzett ilyen vizsgálatot átlagosan 24 hónapos utánkövetéssel, igaz itt ennek során a GERD-Hr-QuoL (gastroesophageal reflux disease health-related quality of life) kérdőívet használták, de a két csoport között nem volt különbség.

[*Raab SM, Mueller C, Fernicola A, et al. From laparoscopic to robotic-assisted Heller myotomy for achalasia in a single high-volume visceral surgery center: postoperative outcomes and quality of life. BMC Surgery. 2022 Nov 11;22:391.*]

Egy másik, 2023-ban lipcei szerzők által publikált vizsgálat során 78 betegnél történt vagy RHM vagy LHM (47 vs 31 beteg). A funkcionális utánkövetés során a postoperatív 6 hónapon belül végzett nagy felbontású nyelőcső manometria (HRM) jelentős csökkenést igazolt a LES nyomásában mindkét csoportban. Hasonlóan az Eckardt score-t vizsgálva – amely a dysphagia, regurgitáció, mellkasi fájdalom és súlyvesztés gyakoriságát és intenzitását méri – szignifikáns javulást mutatkozott mindkét csoportban és az egyik vizsgált utánkövetési paraméter esetén sem lehetett igazolni az RHM superior voltát.

[*Rabe SM, Burmeister E, Niebisch S, Gockel I. Clinical and functional outcome following robotic Heller-myotomy with partial fundoplication in patients with achalasia. Journal of Robotic Surgery. 2023 Mar 25;17:1689–1696*]

Mindezeket figyelembe véve - ahogy azt a doktori értekezésemben is írtam - úgy gondolom, hogy az achalasia sebészi kezelésére nem szükséges robotsebészeti rendszert beszerezni, azonban ahol ez már amúgy is elérhető, ott az achalasia miatt végzett minimálisan invazív műtéteket robot-asszisztált módon javasolt végezni.

5, Kicsit ugyanilyennek érzem az örökzöld, de a metaanalízis végére is költőinek tűnő kérdést a pylorus plastica vonatkozásában, mármint hogy „myotomizálni vagy sem”. A tény az hogy a nyelőcsőpótlásra használt gyomorban elektromechanicus adaptációs folyamatok zajlanak és a gyomor motilitás rendellenességeinek elsődleges patogenetikai tényezője a tachygastria. Ez viszont lassult gyomorürülést is jelent, tendenciáját tekintve viszont az idő előrehaladtával közelít a normogastriához, de ennek időbeni lefolyásában nagy egyedi különbségek vannak és a post operatív funkciózavarok egyik objectív tényezőjét jelentik. Ráadásul nem tudjuk, hogy a pylorus alapfunkciója egyénileg milyen és milyen ütemű lesz a „nyelőcső-gyomor” elektromechanicus adaptációja. Vagyis aki myotomizál csinálja, aki nem az ne és legalább még meg is magyarázhatja, hogy ezáltal a műtéti időt csökkenti - ami egyébként nyitott műtétnél nem egészen 5 perc.

Azt gondolom, hogy a nyelőcső reszekcióban a pyloromyotomia szerepe átértékelés alatt van, és számos magas-volumenű centrum ezt már nem végzi rutinszerűen a minimálisan invazív műtéteknél. Különösen így van ez, ha a műtét után esetleg szükségessé váló nem sebészi pylorus drainage eljárások (endoszkópos tágitás, botulinum toxin injekció) elérhetőek igény szerint. Ezt mutatja az is, hogy a robot-asszisztált minimálisan invazív nyelőcsőreszekció protokolljaiban (pl. ROBOT-2 trial, mely a robot asszisztált módszert hasonlítja össze a konvencionális minimál invazív nyelőcsőreszekcióval) a pyloromyotomia nem kötelező lépés, hanem igény szerinti beavatkozás.

Szintén a pylorus drainage, így a pyloromyotomia elhagyását támasztja alá az a vizsgálat is, amely 198 beteg elemzésekor azt találta, hogy nyelőcsőreszekció után a pylorus drainage (beleértve a pyloromyotomiát) gyakoribb epés refluxszal és reflux esophagitisszel jár, mint ha ilyen beavatkozás nem történik, viszont nem javítja érdemben a gyomorürülést.

Robot-assisted minimally invasive thoraco-laparoscopic esophagectomy versus minimally invasive esophagectomy for resectable esophageal adenocarcinoma, a randomized controlled trial (ROBOT-2 trial). BMC Cancer. 2021;21:1060

Palmer et al: Effect of pyloric drainage procedures on gastric passage and bile reflux after esophagectomy with gastric conduit reconstruction (Langenbecks Arch Surg, 2007, PMID: 17216285)

6, A korai szájon át történő táplálás kérdése metaanalízis ide vagy oda finoman szólva is megosztó. Persze a mögöttes szándék dícséretes. Azért az össz. varratelégtelenségi arány 8/72 - 8.3% nem kicsi és a korai táplálási csoportban kétszer annyi mint a hagyományosban. Jó, tudom az elemszám is kevés, de talán éppen ezért sem meggyőző az eredmény. Ami igazán érdekelne az a 6 varratelegételenség klinikai kórlefolyása - post op. ápolási napok, és költség vonzat - vajon ezek függvényében nem drágább e a gyorsabb azaz a siettetett orális táplálás. Mindenesetre ahogy a prehabilitáció igen, úgy az 5 nappal korábbi per orális táplálás nem tud meggyőzni.

Köszönöm a hozzászólást!

Valóban, a 8%-os varratelégtelenségi arány (6/72) nem alacsony, de azért nem nevezhető túlzottan magasnak, hiszen a **német nemzeti kohorsz (2013-2021) valós adatokat nyújtva 17,1% ± 2,4%-os varratelégtelenséget közöl**, mely nem függött a kórházi caseload-tól sem.

[Weber, Marie-Christin MDa; Jorek, Nicolas MDa; Neumann, Philipp-Alexander MDa; Bachmann, Jeannine MDa; Dimpel, Rebekka MDa; Martignoni, Marc MDa; Feith, Marcus MDa; Friess, Helmut MDa; Novotny, Alexander MDa; Berlet, Maximilian MDa; Reim, Daniel MDa,*. Incidence and treatment of anastomotic leakage after esophagectomy in German acute care hospitals: a retrospective cohort study. International Journal of Surgery 111(4):p 2953-2961]

Ezen kívül, ahogy azt a 28. Táblázatban is jeleztem, a korai táplálási csoportban (EOF), ezek közül egy subklinikai lefolyású volt, azaz a betegnél 3. napon este láz jelentkezett, de másnap a magasabb CRP ellenére az elvégzett nyelés Rtg negatív volt, ezt követően CT sem pneumóniát, sem kilépést nem igazolt, a következő nap elvégzett endoscopia az anasztomózisnál egy kis nyálkahártya lelökődést mutatott, de sipoly itt sem látszott és 2 nap carentia után a 6. napon a beteg panaszmentesen folytatta a szájon keresztüli folyadék fogyasztását, CRP normalizálódott, láz nem ismétlődött. Egy másik esetben azt hiszem a nem megfelelő betegszelekció vezetett a varratelégtelenséghez, majd exitushoz. Ebben az esetben egy korábban más intézetben sikertelen nyelőcsőreszekción, majd gyomornekrozis miatt Torek műtéten átesett betegnél végeztem colonpótlást. A beteg sajnos nem végezte a prehabilitációt, nem hagyta abba a dohányzást és alultáplált is volt, így nála azt gondolom, hogy nem volt szerencsés, hogy EOF csoportba került. Őt sajnos a varratelégtelenség után

fellépő rapid lefolyású szeptikus állapot miatt 2 nap múlva el is veszítettük. Az EOF csoportban ezen kívül még egy beteget veszítettünk el, szintén varratelégtelesség következtében. Nála szintén a műtét után 3. napon jelentkezett a varratelégtelesség, megtörtént az endoszkópos stent behelyezés, azonban átmeneti javulás után ő is szeptikussá vált, végül 4 nappal később reoperáció és Torek műtét történt, de 2 nap múlva exitált, a boncolás szerint a halál oka a generalizált szepszis volt. Az EOF csoportban ezen kívül még egy varratelégtelesség fordult elő. Itt már emissziót követően a postoperatív 9. napon alakult ki varratelégtelesség. Visszavétel, endoszkópos stentelés és empyema miatt VATS decorticatio történt, de ő emittálható volt, majd később a stenetet is el tudták távolítani.

Természetesen a fellépő varratelégtelesség minden esetben jelentős többlet-terhet jelent (elhúzódó kórházi ápolás, stent behelyezés, stb), de ennek kialakulásában azt gondolom nem a korán megkezdett szájon keresztüli táplálás játszik szerepet. Az irodalom sem egységes

A nyelőcsőreszekciók után végzett korai szájon át táplálás (EOF) az elmúlt évtizedben a perioperatív ellátás paradigmaváltásának középpontjában áll. Több metaanalízis és randomizált kontrollált vizsgálat azt mutatja, hogy az EOF biztonságos és hatékony, amely rövidítette a kórházi tartózkodás időtartamát, gyorsította az intestinális működés helyreállítását és nem növelte a szövődmények arányát a késői szájon át tápláláshoz (LOF) képest

Mei, LX., Liang, GB., Dai, L. et al. Early versus the traditional start of oral intake following esophagectomy for esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. Support Care Cancer 30, 3473–3483 (2022).

Liu XB, Xing WQ, Sun HB. Early oral feeding following esophagectomy. J Thorac Dis. 2019 Apr;11(Suppl 5):S824-S830. doi: 10.21037/jtd.2019.01.24. PMID: 31080665; PMCID: PMC6503286.

A kínai szerzők által készített 2022-es szisztematikus áttekintés és metaanalízis 1947 beteg adatait feldolgozva azt találta, hogy a korai szájon át táplálás csoportban a kórházi tartózkodás átlagosan 3,94 nappal rövidebb volt ($p < 0,001$), továbbá az első székelés időpontja és az első székibocsátás időpontja is szignifikánsan előbb következett be.

Azonban az anasztomózis elégtelenség tekintetében a helyzet bonyolultabb, melyet egy 2020-ban publikált metaanalízis jól érzékeltet: a nyitott reszekcióknál végzett szisztematikus elemzés során az EOF csoportban magasabb anasztomózis elégtelenségi arányt találtak, míg a minimálisan invazív eljárások (MIE) után végzett korai szájon át táplálás nem mutatott statisztikailag szignifikáns különbséget. A cervicális anasztomózisok esetében az EOF-höz kapcsolódó varratelégtelességi szövődmények magasabbak, míg a thoracalis anasztomózisok után az EOF biztonságosabbnak bizonyult, de az is tudott, hogy nyaki anasztomózis esetén eleve magasabb a varratelégtelesség aránya.

Li X, Yan S, Ma Y, Li S, Wang Y, Wang X, Wang Y, Wang J, Lv C, Yang Y, Wu N. Impact of Early Oral Feeding on Anastomotic Leakage Rate After Esophagectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. World J Surg. 2020 Aug;44(8):2709-2718. doi: 10.1007/s00268-020-05489-z. PMID: 32227277.

A jelenleg elérhető magas minőségű randomizált vizsgálat (Berkelmans és munkatársai NUTRIENT II vizsgálata) azt sugallják, hogy különösen a minimálisan invazív esophagectomia után az EOF biztonságos és preferált módszer lehet, de a döntés individualizált, figyelembe kell venni az anasztomózis helyzetét, a sebészeti technikát és az intézmény tapasztalatát. Ugyanakkor érdekes eredményként ebben a vizsgálatban még hosszú távú túlélésbeli előnyt is jelentett a korai táplálás. (a 3 éves OS és az 5 éves DFS szignifikánsan jobb volt a közvetlen szájon át történő táplálás csoportjában) Ez a szerzőknek is meglepetésként szolgált, mivel sem a posztoperatív szövődmények arányában, sem a bevitt kalóriamennyiségben nem volt különbség a csoportok között. A szerzők következtetése szerint a megfigyelt túlélési előny hátterében feltehetően a korai per os táplálás kedvező rövid távú posztoperatív hatásai állhatnak (gyorsabb „recovery”, biztonságosan kivitelezhető posztoperatív onkológiai kezelés, stb), ugyanakkor a jelenség pontos mechanizmusa nem tisztázott.

*Geraedts TCM, Weijs TJ, Berkelmans GHK, Fransen LFC, Kouwenhoven EA, van Det MJ, Nilsson M, Lagarde SM, van Hillegersberg R, Markar SR, Nieuwenhuijzen GAP, Luyer MDP. Long-Term Survival Associated with Direct Oral Feeding Following Minimally Invasive Esophagectomy: Results from a Randomized Controlled Trial (NUTRIENT II). *Cancers (Basel)*. 2023 Oct 5;15(19):4856.*

Berkelmans, Gijs H. K. MD; Fransen, Laura F. C. MD*; Dolmans-Zwartjes, Annemarie C. P. MANP*; Kouwenhoven, Ewout A. MD, PhD†; van Det, Marc J. MD, PhD†; Nilsson, Magnus MD, PhD‡; Nieuwenhuijzen, Gerard A. P. MD, PhD*; Luyer, Misha D. P. MD, PhD*. Direct Oral Feeding Following Minimally Invasive Esophagectomy (NUTRIENT II trial): An International, Multicenter, Open-label Randomized Controlled Trial. *Annals of Surgery* 271(1):p 41-47, January 2020.*

Összességében az aktuális evidencia azt támogatja, hogy az EOF általában biztonságos, de az egyedi klinikai döntéseket az anasztomózis elhelyezkedésével, a reszekció típusával és az intézmény perioperatív protokolljaival összhangban kell meghozni.

Végezetül még egyszer szeretném megköszönni Professzor Úrnak, hogy a doktori értekezésemet elolvasta és a bírálatát elkészítette. Építő jellegű észrevételei, kritikai megállapításai és kérdései érdemben hozzájárulnak a dolgozat pontosításához és további munkámhoz.

