

Válaszok Prof. Dr. Oláh Attila opponensi véleményére

Tisztelt Oláh Attila Professzor Úr! Mindenekelőtt szeretném megköszönni Professzor Úr bíráló munkáját, építő hozzászólásait és támogató véleményét az MTA doktori értekezésemről!

Köszönöm a formai szempontok kapcsán adott tanácsokat, a jövőben figyelni fogok ezekre.

Az alábbiakban részletesen válaszolok az opponensi véleményben megfogalmazott kérdésekre.

1. A pécsi munkacsoport elévülhetetlen érdeme, hogy 1997-ben hazánkban először vezették be a nyelőcső carcinomák neoadjuváns, voltaképpen konverziós kezelését. Ennek a fejezetnek az első része ennek a történelmi áttekintése, amelynek során Magyarországon elsőként igazolták, hogy a komplett remisszió szignifikáns mértékben javítja a túlélést. Ez a komplett patológiai remisszió összesen 17 betegnél volt kimutatható. Ez a táblázatban 16,7%, a szövegkörnyezetben 24%. Az ellentmondás nyilván abból adódik, hogy a teljes betegszámot (102), vagy a resectián átesett betegek számát (82) vesszük alapul.

Köszönöm az észrevételt. Igen, a különbség a Professzor Úr által is leírt dologból adódik, vagyis, hogy a szövegben az szerepel, hogy „A műtéti reszekátum hisztopatológiai vizsgálata 17 betegnél (24%) komplett remissziót (ypT0,ypN0) igazolt”, mely műtét 82 esetben volt kivitelezhető, míg a 3. Táblázatban az egész beteganyagot bemutatva elemzem a kezelésre adott választ, ahol a bevont 102 betegből 17 komplett remisszióba került, ez pedig 17%.

Izgalmasabb kérdéseket vet fel a fejezet második része, amely a komplett remisszió tekintetében ugyanazon beteganyagot a tumor lokalizáció alapján vizsgálja. A felső harmadi daganatok esetében a teljes patológiai regresszió szignifikánsan magasabbnak bizonyult (50% vs 7%). Ennek a különbségnek a magyarázatául 20 betegnél prediktív faktorokat is vizsgáltak. Az úgynevezett dajka fehérjék (Hsp 90 és Hspl6.2) expresszióját a felső harmadi lokalizáció esetén szignifikánsan alacsonyabbnak találták. Mindez lehetséges magyarázatul szolgálhat, egyben felveti a kérdést, hogy magas Hsp szint esetén érdemes-e neoadjuváns kezelésben részesíteni a betegeket? A vizsgálat pontosan 20 évvel ezelőtt zajlott. Kérdésem, hogy a nemzetközi irodalom alapján történt-e azóta előrelépés ennek a hipotézisnek az igazolására?

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.

[Slotta-Huspenina J, Wolff C, Drecoll 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 ösophagus-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 kemoterápiarezisztenciához társul

Ugyanakkor az irodalomban végig visszatérő kritika, hogy a biomarker-teszt hasznossága korlátozott abban az esetben, ha nincsenek a biomarker-teszt eredménye alapján kiválasztható hatékony terápiák. Alternatív kezelésre (pl. immunoterápia, célzott terápia) jelenleg nincsen jól megalapozott algoritmus a HSP-profil alapján. Noha az HSP90-gátlók (pl. 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin, BIIB021) in vitro ígéretes eredményeket mutatnak, még hiányoznak a nyelőcsőrák esetén HSP detektáláson alapuló szelekciós kritériummal végzett klinikai fázis III vizsgálatok.

*Uemura, N., & Kondo, T. (2014). "Current status of predictive biomarkers for neoadjuvant therapy in esophageal cancer." *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, 5(3), 322-334.*

*Sauvageot CM, Weatherbee JL, Kesari S, Winters SE, Barnes J, Dellagatta J, Ramakrishna NR, Stiles CD, Kung AL, Kieran MW, Wen PY. Efficacy of the HSP90 inhibitor 17-AAG in human glioma cell lines and tumorigenic glioma stem cells. *Neuro Oncol*. 2009 Apr;11(2):109-21*

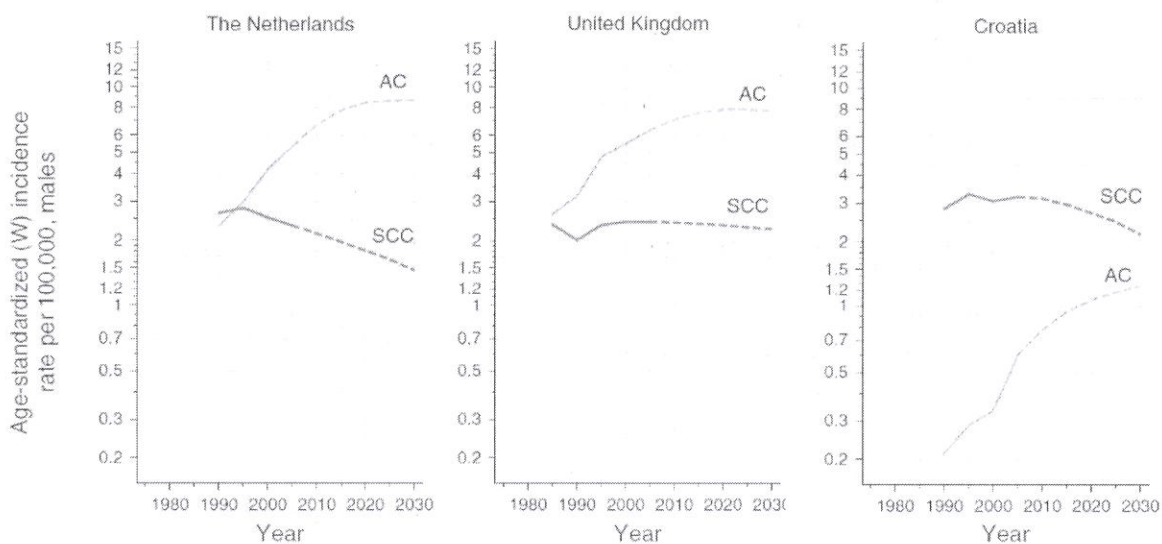
*Li M, Zhang X, Zhou WJ, Chen YH, Liu H, Liu L, Yang CM, Qan WB. Hsp90 inhibitor BIIB021 enhances triptolide-induced apoptosis of human T-cell acute lymphoblastic leukemia cells in vitro mainly by disrupting p53-MDM2 balance. *Acta Pharmacol Sin*. 2013 Dec;34(12):1545-53]*

2. Epidemiológiai felmérés a szövettani típusok változásának követésére Magyarországon

A vizsgálat egyértelműen igazolja, hogy az adenocarcinómák aránya hazánkban is folyamatosan növekvő tendenciát mutat. Az adatok azonban nagyon nagy szórást mutatnak. Ennek a nyolc központot involváló retrospektív vizsgálatnak az alapján 2018-ra az adenocarcinoma aránya meghaladta a 60%-ot. Egy másik, ugyancsak a kilencvenes évek elejétől zajlott, 2003-ban publikált hazai felmérés kapcsán viszont ez az arány mindössze 4%-os volt. Rendkívül valószínűtlen, hogy a két cikk publikálása között eltelt 15 év során ez a relatív incidencia tizenötszörös (!) növekedést ért volna el. Kérdésem, hogy miben látja a jelölt ennek a nehezen feloldható különbségnek az okát?

Az ellentétet látva ez úgy gondolom a kérdés mindenképp jogos! Az említett vizsgálat a Lakatos és munkatársai által írt: A nyelőcső és a gastrooesophagealis junctio daganatainak gyakorisága és szövettani megoszlása 1993-2003 között című, az Orvosi Hetilapban 2005-ben publikált munka. Ebben 451 beteg adata szerepel, akiket a Semmelweis Egyetem 1.sz. Belgyógyászati, illetve I.sz. Sebészeti Klinikáján diagnosztizáltak ezen időszakban. Az általunk elemzett 1992 és 2018 között diagnosztizált beteganyag lényegesen nagyobb (3283 beteg) és nyolc tercier referenciaközpontból gyűjtöttük, amelyek négy nagyvárosban található Magyarországon: Pécs, Budapest, Székesfehérvár és Debrecen. A beteganyagnak azonban nagy része 2003 utánról származik (2222 beteg), vagyis az előző vizsgálat lezárását követő időszakból.

A korábban publikált elemzésben megtalálható, hogy a cardia tumorokat elkülönítve kezeli a nyelőcső rákaktól, ha azonban ezeket a mi elemzésünkhöz hasonlóan ide soroljuk, akkor az adenocarcinóma arány rögtön más lesz: 72/451, azaz 15,9%. Ha ehhez hozzávesszük azt, hogy a 2 tanulmány között eltelt 15 év, már talán kevésbé meglepő az adenocarcinómák gyakoriságának 4x-es növekedése. Az elmúlt két évtizedben az nyelőcső adenocarcinóma incidenciájának növekedése a fejlett világban kifejezett és dokumentált, amit többirányú epidemiológiai kutatás támogat. Ha megnézzük, hogy ez milyen mértékű, akkor látható, hogy az icidencia növekedés akár 6-7x-es is lehet, aminek tükrében a nálunk észlelt 4x növekedés már nem is olyan drámai.



[Arnold, Melina PhD1; Laversanne, Mathieu MSc1; Brown, Linda Morris DrPH2; Devesa, Susan S PhD3; Bray, Freddie PhD1. Predicting the Future Burden of Esophageal Cancer by Histological Subtype: International Trends in Incidence up to 2030. *American Journal of Gastroenterology* 112(8):p 1247-1255, August 2017. | DOI: 10.1038/ajg.2017.155]

Ezen kívül Professzor Úrnak igaza van abban, hogy a mi vizsgálatunk során az adatok nagyobb számban származtak sebészeti adatbázisokból, és az adenocarcinóma nagyobb arányban reszekálható, ennek is lehet torzító hatása. Azonban azt is tudjuk, hogy az adenocarcinóma relatív előfordulásának növekedése a fejlett országokra jellemző kockázati tényezők emelkedésének tudható be. Ezek közé tartozik az elhízás, a dohányzás, a gastrooesophagealis reflux betegség (GERD) és a következményes Barrett-nyelőcső. Hasonlóan más fejlett országokhoz, Magyarországon az elhízás előfordulása az elmúlt 30 évben folyamatosan

növekedett, 2013-ra a korra standardizált elhízás előfordulása a felnőtt férfiak körében 21,7%, a nőknél pedig 24,7% volt! Az elhízás elősegíti a GERD kialakulását és így független kockázati tényezőként szerepel az AC kialakulásában. Minezek alapján azt gondolom, hogy az észlelt 400%-os incidencia növekedés valós az elmúlt 15 év tekintetében.

3, A HPV fertőzés kóroki szerepének vizsgálata nyelőcső laphámrákok esetén

Ebben a vizsgálatban a laphám carcinomák HPV statusának a hatását vizsgálták a prognózis és a CRT-re adott válasz tekintetében. Számos egyéb daganattól eltérően nyelőcsőtumorok esetében a HPV pozitívitas negatív prognosztikai faktornak bizonyult. Jelölt azt a hipotézist veti fel a jelenség magyarázatául, miszerint hazánkban a HPV-nek elsősorban nem közvetlen kóroki szerepe van, a HPV megjelenése, mint a tumorsejtek felülfertőzése, csak addicionális jelenség. A hőshock fehérjék következményes, fokozott expressziója pedig magyarázhatja a daganatellenes kezelésekre adott rosszabb választ.

Az érdekes gondolatkísérlet azonban a fentiek alapján két, egyelőre még nem bizonyított hipotézisen alapul. A kérdésem az, hogy amennyiben ez a magyarázat helytálló, miért csak a nyelőcső rákok esetében van így... ?

Az irodalmat átnézve nem találtam más olyan tanulmányt, amely együtt vizsgálta volna a HPV és a Hsp prognosztikai/prediktív szerepét nyelőcső daganatok esetén. Olyan tanulmány is csak egyet találtam, mely fej-nyak daganatok esetén együttesen vizsgálta a HPV infekció és Hsp expresszió prognosztikai szerepét, noha ez sem erre fókuszált. Ebben az eredmények azt mutatták, hogy a HSP70 expresszió és a tumor-infiltráló NK sejtek a túlélés prognosztikai indikátorai voltak kemoradioterápia után. A tanulmány azt is megmutatta, hogy a HPV-pozitív betegek eltérő HSP70 expresszió profilt mutattak a HPV-negatívakhoz képest, de a tanulmány nem fejtette ki közvetlenül, hogy az HPV-pozitív páciensek magasabb vagy alacsonyabb HSP70 expressziót mutattak-e, és hogy ez hogyan befolyásolt a kezelési választ.

Stangl S, Tontcheva N, Sievert W, Shevtsov M, Niu M, Schmid TE, Pigorsch S, Combs SE, Haller B, Balermipas P, Rödel F, Rödel C, Fokas E, Krause M, Linge A, Lohaus F, Baumann M, Tinhofer I, Budach V, Stuschke M, Grosu AL, Abdollahi A, Debus J, Belka C, Maihöfer C, Mönnich D, Zips D, Multhoff G. Heat shock protein 70 and tumor-infiltrating NK cells as prognostic indicators for patients with squamous cell carcinoma of the head and neck after radiochemotherapy: A multicentre retrospective study of the German Cancer Consortium Radiation Oncology Group (DKTK-ROG). Int J Cancer. 2018 May 1;142(9):1911-1925

Viszont több olyan vizsgálat is van, amely cervix rákok esetén hasonló eredményre jutott, mint mi. HPV-pozitív cervix carcinomákban gyakran fokozott a hőshockfehérjék – különösen a Heat shock protein 27, Heat shock protein 70 és Heat shock protein 90 – expressziója, részben a HPV onkoproteinek (E6/E7) által kiváltott sejtes stressz következtében. A magas HSP-szint elősegítheti a tumorsejtek túlélését, az apoptózis gátlását és a DNS-repair mechanizmusokat, ami hozzájárulhat radio- és kemoterápia-rezisztenciához. Újabb molekuláris vizsgálatok azt is kimutatták, hogy HPV-pozitív cervixrákban a HSP90 stabilizálhatja onkogén jelátviteli útvonalakat (pl. HER2/PI3K/AKT), fokozva a tumorsejt proliferációját és az immunelkerülést (PD-L1 expresszió). Emiatt a magas HSP-expresszió több tanulmányban agresszívebb tumorbiológiával és potenciálisan rosszabb prognózissal vagy kezelési válasszal társult, bár a marker jelenleg még nem része a rutinszerű prognosztikai értékelésnek.

1. Lee JH et al. Overexpression of HSP90 is associated with poor prognosis in uterine cervical cancer. Gynecologic Oncology. 2012;124(3):435-441.

2. Arts HJ et al. Heat-shock-protein 27 (HSP27) expression in cervical carcinoma and its association with prognosis. *Gynecologic Oncology*. 1999;74(2):261-267.
3. Liu et al. Hsp90 up-regulates PD-L1 to promote HPV-positive cervical cancer via HER2/PI3K/AKT pathway. *Molecular Medicine*. 2021.
4. Ramezani A et al. Significance of serum antibodies against HPV E7, Hsp27, Hsp20 and Hp91 in HPV-exposed women. *BMC Infectious Diseases*. 2019;19:142.

A vizsgált 74 beteg kapcsán egyébként nők esetében szignifikánsan magasabb volt a HPV pozitív esetek aránya. Lehet ennek a nemek közti differenciának valamilyen magyarázata?

Az irodalmat átnézve a következő adatokat találtam, mely HPV-pozitív ESCC-ben általunk látott női túlsúly lehetséges magyarázataként szolgálhat:

A nemi hormonok és szexuális viselkedésbeli eltérések alapvető szerepet játszhatnak a magasabb női HPV-prevalenciában: az orális szexuális viselkedésben megfigyelt nemi különbségek magyarázzák az orális HPV-prevalencia nemi eltéréseit (1,2,3).

Az ösztrogén és progeszteron által közvetített immunmoduláció központi mechanizmusként szolgál a HPV fertőzés során, és az endogén ösztadiol szignifikánsan magasabb volt a HR(High Risk)-HPV-pozitív nőknél (4,5).

Bár az ösztrogén csökkenti az elsődleges HPV-fertőzés fogékonyságát, volt olyan vizsgálat, mely szerint a már kialakult és perzisztáló fertőzésben a nemi steroid hormonok emelkedett szintje SCC kialakulásához, perzisztenciájához és malignus progressziójához vezet (6).

A nemek szerint eltérő mennyiségű ösztrogén-receptor jelenlétét a nyelöcső nyálkahártyájában szintén figyelembe kell venni, mivel azt az előbb már említettem, ezek a hormonok befolyásolhatják a HPV-fertőzés perzisztenciáját és a sejtek transzformációját (7,8).

A nemek szerint eltérő immunválaszban megfigyelt alapvető biológiai különbségek a HPV-felismerés mechanizmusaiban, az immunsejtek funkcióban és a karcinogenezis molekuláris folyamataiban nyilvánulnak meg, melyet fej-nyak daganatos beteganyagon is megfigyeltek (9).

[1] Bodily J, Laimins LA. Persistence of human papillomavirus infection: keys to malignant progression. *Trends Microbiol*. 2011 Jan;19(1):33-9.

[2] D'Souza G, Cullen K, Bowie J, Thorpe R, Fakhry C. Differences in oral sexual behaviors by gender, age, and race explain observed differences in prevalence of oral human papillomavirus infection. *PLoS One*. 2014 Jan 24;9(1):e86023.

[3] Gypsyamber D'Souza, Alicia Wentz, Nicole Khuz, Yuehan Zhang, Elizabeth Sugar, Renee M. Youngfellow, Yingshi Guo, Weihong Xiao, Maura L. Gillison. Sex Differences in Risk Factors and Natural History of Oral Human Papillomavirus Infection. *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 213, Issue 12, 15 June 2016, Pages 1893–1896.

[4] Morgan K Collins, Cole R McCutcheon, Margaret G Petroff. Impact of Estrogen and Progesterone on Immune Cells and Host-Pathogen Interactions in the Lower Female Reproductive Tract. *The Journal of Immunology*, Volume 209, Issue 8, October 2022, Pages 1437–1449.

[5] Kristina R. Dahlstrom, Ann N. Burchell, Agnihotram V. Ramanakumar, Allita Rodrigues, Pierre-Paul Tellier, James Hanley, François Coulée, Eduardo L. Franco. Sexual Transmission of Oral Human Papillomavirus Infection among Men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 December 1;23(12):2959–2964.

[6] Windon, M. J., Waterboer, T., Hillel, A. T., Chien, W., Best, S., Stewart, C., & D'Souza, G. (2019). Sex differences in HPV immunity among adults without cancer. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 15(7–8), 1935–1941.

[7] Stabellini, N., Chandar, A.K., Chak, A. et al. Sex differences in esophageal cancer overall and by histological subtype. *Sci Rep*. 2022;12:5248.

[8] Wang, X., Tian, X., Liu, F. et al. Detection of HPV DNA in esophageal cancer specimens from different regions and ethnic groups: a descriptive study. *BMC Cancer*. 2010;10:19.

[9] DE Oliveira Neto CP, Brito HO, DA Costa RMG, Brito LMO. Is There a Role for Sex Hormone Receptors in Head-and-neck Cancer? Links with HPV Infection and Prognosis. *Anticancer Res*. 2021 Aug;41(8):3707-3716.

4. Komplet remissziók vizsgálata adenokarcinómák esetén

Ennek a metaanalízisnek az eredménye ugyancsak egy (látszólagos) ellentmondás: noha az nCRT csoportban jelentősen magasabb volt a pCR aránya, mindez nem mutatkozott meg a túlélési adatokban. Ennek feloldására jelölt ismét hipotézist használ konklúzió gyanánt. Kérdésem, hogy a talált eredmények alapján kijelenthető-e, hogy a nCRT-nak nincs helye az adenocarcinómák kezelési protokolljában? Különösen annak tükrében, hogy a 30 napos mortalitás kockázata jelentősen magasabb a kemoradiotherápiát követően.

A nyelöcső adenocarcinómák neoadjuváns kezelésének optimális stratégiája évtizedek óta vitatott kérdés az onkológiában, azonban az utóbbi egy-két évtized randomizált kontrollált és multicentrikus tanulmányai egyre világosabban mutatnak a neoadjuváns kemoterápia (nCT) előnyeire a neoadjuváns kemoradioterápiával (nCRT) szemben. A multicentrikus randomizált **NeoRes I vizsgálat**, amely 181 beteget követett 2006 és 2013 között, szignifikáns több patológiai teljes remissziót (pCR) tapasztalt a kemoradioterápia csoportban (28% versus 9%), azonban a döntő megfigyelés az volt, hogy az 5 éves túlélésben nem mutatkozott statisztikailag szignifikáns különbség a kemoradioterápia és a kemoterápia között (42,2% versus 39,6%, $P=0,60$) (1).

A 2023-ban publikált **ENSURE** nemzetközi multicentrikus tanulmány, amely 2211 beteg adatait elemezve az eddigi legnagyobb, közvetlenül nCRT és nCT összehasonlító vizsgálat, még nyomatékosabban támasztotta alá ezt az eredményt, mivel az összes beteg tekintetében az átlagos túlélésben nem voltak eltérések ($HR=1,10$, $P=0,113$), ugyanakkor az in-hospital mortalitás szignifikánsan magasabb volt a kemoradioterápiás csoportban ($HR=2,73$, $P=0,002$) (2) Ez a paradoxon – hogy a magasabb patológiai teljes remisszió nem fordítódik át hosszú távú túlélési előnnyé – rávilágít a válaszreakció és a végeredmények közötti bonyolult kapcsolatra a nyelöcső adenocarcinómák esetén. Az **ENSURE tanulmány** számos figyelemreméltó alcsoport elemzést tartalmazott, amelyek közül az egyik legjelentősebb megállapítás az volt, hogy az R0 komplett reszekcióhoz jutó betegek a kemoterápiás kezelést követően szignifikánsan hosszabb átlagos túlélést mutattak az átlagos 60,7 hónappal, mint a 40,8 hónappal képviselt a kemoradioterápiás csoport ($P<0,001$) (2) Ez a felfedezés alapvetően megváltoztatja az értékelést, mivel azt sugallja, hogy az R0 reszekcióra alkalmas betegek számára a kemoterápia által elért, kevésbé toxikus kezelés ténylegesen jobb onkológiai kimenetekhez vezethet.

A szövődmények tekintetében a metaanalízis adatok azt mutatják, hogy az adenocarcinómás betegeknél a kemoradioterápia után magasabb perioperatív mortalitás és kardiovasculáris komplikáció előfordulás figyelhető meg (3) A korábbi tanulmányokból ismert életminőség-mutatók azt igazolták, hogy a nCT-betegek esetében általában magasabb funkcionális kapacitás és kevesebb hosszú távú szövődmény észlelhető. (3) A 2021-ben publikált kínai Network-metaanalízis kimutatta, hogy az adenocarcinómák esetén az nCRT-nek nincs egyértelmű túlélési előnye az nCT-hez képest, még akkor sem, ha a helyi recidíva valamelyest csökkentett az nCRT után. (4)

Összességében az ENSURE, a NeoRes I és az utóbbi Network-metaanalízis megállapításai arra vezetnek, hogy a nyelöcső adenokarcinómában a nCT az első választandó neoadjuváns kezelési modalitás, különös tekintettel az R0 reszekcióra alkalmas betegek csoportjában, ahol az alacsonyabb perioperatív kockázat, a jobb postoperatív funkcionális kapacitás és az R0

csoportban észlelt magasabb átlagos túlélés egyértelműen a kemoterápia mellett szól. Ez az ajánlás nem jelenti azt, hogy az nCRT-nek nincs helye a kezelési arzenálban – különösen magas kockázatú betegek vagy specifikus pT4b léziók esetén fontosnak marad – de az evidencia-alapú gyakorlatban az adenocarcinómák neoadjuváns kezelésében a kemoterápia az első választandó stratégia.

I, G A von Döbeln, F Klevebro, A-B Jacobsen, H-O Johannessen, N H Nielsen, G Johnsen, I Hatlevoll, N I Glenjen, S Friesland, L Lundell, J Yu, M Nilsson, Neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the esophagus or gastroesophageal junction: long-term results of a randomized clinical trial, Diseases of the Esophagus, Volume 32, Issue 2, February 2019

2, Elliott, Jessie A. MD, PhD; Klevebro, Fredrik MD, PhD†; Mantziari, Styliani MD, MSc‡; Markar, Sheraz R. MD, PhD§,¶; Goense, Lucas MD, PhD¶; Johar, Asif PhD¶; Lagergren, Pernilla PhD¶,¶; Zaninotto, Giovanni MD, PhD#; van Hillegersberg, Richard MD, PhD¶; van Berge Henegouwen, Mark I. MD, PhD**,††; Schäfer, Markus MD‡; Nilsson, Magnus MD, PhD†; Hanna, George B. MD, PhD#; Reynolds, John V. MD*; ENSURE Study Group. Neoadjuvant Chemoradiotherapy Versus Chemotherapy for the Treatment of Locally Advanced Esophageal Adenocarcinoma in the European Multicenter ENSURE Study. *Annals of Surgery* 278(5):p 692-700, November 2023.*

*3, Han, J., Wang, Z., & Liu, C. (2021). Survival and Complications After Neoadjuvant Chemotherapy or Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer: A Meta-Analysis. *Future Oncology*, 17(17), 2257–2274*

*4, Fan N, Wang Z, Zhou C, Bludau M, Contino G, Zhao Y, Bruns C. Comparison of outcomes between neoadjuvant chemoradiotherapy and neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced esophageal cancer: A network meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021 Nov 6;42:101183. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101183. PMID: 34805809; PMCID: PMC8585620.*

5, A nyelvcsőrák minimál invazív sebészete

A fejezet egy újabb metaanalízist tartalmaz, amely egyértelműen demonstrálja a minimál invazív módszerek előnyeit, bár statisztikailag szignifikáns különbséget csak a pulmonális komplikációk esetében lehetett kimutatni. A vizsgálat értékét elsősorban az adja, hogy csak RCT-eket vontak be az elemzésbe. Hátránya viszont, hogy a különböző study-k rendkívül eltérő módszereket randomizáltak, és a transihoracalis resectiókat négy vizsgálat is csak a transhiatalis technikával hasonlította össze. Mindössze két vizsgálat volt multicentrikus, a robot-asszisztált resectio pedig mindössze egy holland tanulmányban szerepel. A jövőben minden bizonnyal a robot-asszisztált és a klasszikus minimál invazív módszerek összehasonlítása lesz az érdekes, bár kérdés, hogy várható-e ezen a területen megvalósítható randomizált vizsgálat?

Köszönöm a kérdést és meg kell mondjam, nagyon örülök neki, mert azt hiszem ebben a betegcsoportban a robotsebészet mindenképp előnyt jelent. De nézzük a tényeket:

A robotasszisztált minimál invazív esophagectomia (RAMIE) az elmúlt másfél évtizedben gyors terjedésnek indult a nyelvcsőrák sebészi kezelésében, azonban az eddigi publikált adatok alapján az összehasonlítás a konvencionális thoracoscopos és laparoscopos MIE-vel (cMIE) nem mutat egyértelmű onkológiai előnyt a robotasszisztált megközelítés esetén (1) A 2021-ben publikált JAMA Network Open metaanalízis 38 tanulmány alapján végzett összehasonlítása azt mutatta, hogy a RAMIE és cMIE között a legfontosabb onkológiai paraméterben, az eltávolított nyirokcsomók számában nincs szignifikáns különbség, valamint az anasztomózis-elégtelenség, a recurrens idegsérülés és a 90 napos mortalitás tekintetében szintén hasonló az kimenetel mindkét módszer között (1)

Azonban egy később, 2024-ben publikált, több, mint 18000 beteget magában foglaló metaanalízis szerint a RAMIE statisztikailag szignifikáns előnyöket mutatott a műtét alatti

vérvesztés, az összes eltávolított nyirokcsomó szám, valamint a pulmonális szövődmények tekintetében, továbbá rövidebb kórházi tartózkodási időt eredményezett (3,03 nappal kevesebb), amely közvetett módon gazdasági előnyöket jelenthet. Ugyanakkor ugyanez vizsgálat azt is kimutatta, hogy a konvencionális MIE szignifikánsan rövidebb operációs idővel járt a RAMIE-hoz képest (29 perccel gyorsabb), valamint az anasztomózis-elégtelenség gyakorisága az RCT-adatok alapján valamelyest magasabb volt a robotasszisztált csoportban (2) Az onkológiai szempontból legfontosabb hosszú távú kimenetel – a betegségmentes és általános túlélés – nem mutatott szignifikáns különbséget a két módszer között a jelenlegi publikációk alapján, annak ellenére, hogy a JAMA-tanulmány egy RCT-ből származó adat szerint a RAMIE-csoport magasabb medián betegségmentes túléléssel kecsegtetett. (1) A nyirokcsomó-eltávolítás terén tapasztalt tendenciális különbség (több eltávolított nyirokcsomó RAMIE-ban, bár nem szignifikáns) a propensity-matched tanulmányok összevetésénél is jól megfigyelhető volt, mint például a Tagkalos és munkatársai által 2020-ban közölt 100 beteget magában foglaló elemzésben, ahol ezen kívül az intenzív osztályos tartózkodás terén szignifikáns előny volt látható a RAMIE-csoportban (3) Az egyik legnehezebb kérdés a RAMIE rutinszerű bevezetése szempontjából a hosszabb operációs idő, valamint a robotasszisztált eszköz magas kezdeti költsége (2)

Az egyetlen folyamatban levő randomizált kontrollos vizsgálat – a **ROBOT-2 trial** – az európai adatokra összpontosít, amely az eddigi főleg Kínából származó tanulmányok limitációjához (ahol laphámsejt-carcinóma dominál az adenocarcinómával szemben) képest jobb összehasonlítást nyújthat az adenocarcinóma-betegek számára, és várható, hogy közepes forgalmú, középeurópai centrumokban végzett adatokkal együtt új lehetőséget biztosít a korrekt összehasonlításra (4)

Azonban az is tény, hogy a RAMIE eredményei látható módon javulnak a gyakorlat megszerzésével és ez talán a későbbi elemzésekben meg fogja erősíteni a módszer konvencionális MIE-vel való összevetésben superior voltát. Erre bizonyíték egy európai multicentrikus regiszter analízis. A tanulmány az Upper GI International Robotic Association (UGIRA) nemzetközi regisztrációs adatai alapján 2016 és 2023 között 4 ország 28 központjából származó 3192 robotasszisztált minimálisan invazív nyelöcsőreszekció műtét eredményeit elemzi. Az Ivor–Lewis és McKeown műtét-típusok esetén az idő előrehaladtával fokozatosan javuló tankönyvi kimenetel-arányok észlelhetők (39%-ról 49%-ra és 49%-ról 61%-ra). A legalább 70 eseten túli tapasztalattal rendelkező centrumok még kedvezőbb eredményeket mutattak, különösen a McKeown-műtétek esetén. A műtéti számok növekedésével jelentősen csökkent a varratelégtelenség gyakorisága (22%-ról 16%-ra Ivor–Lewis és 14%-ról 11%-re McKeown), míg a kórházi tartózkodás hossza stabilan alacsony maradt. A tanulmány arra következtetésre jut, hogy a RAMIE technika biztató eredményeket nyújt, de a varratelégtelenség csökkentése továbbra is javítandó terület. (5)

Összegezve, az eddigiekben elsősorban az rövid távú mutatók (csökkent vérvesztés, rövidebb kórházi tartózkodás, alacsonyabb pulmonális szövődmények) mutatnak szerény előnyt a RAMIE-ben, azonban az onkológiai hosszú távú kimenetel – amely végső soron a legfontosabb kritérium – mind ez ideig nem támasztja alá objektíven az egyik módszer egyértelmű előnyét. Ezért azt kell mondanom, hogy az evidence-based adatok alapján a RAMIE bevezetése az konvencionális MIE-helyett jelenleg sebészi preferencia és az intézeti lehetőségek függvénye, és nem onkológiai szükségesség. A konvencionális MIE-t és RAMIE-t összehasonlító randomizált vizsgálat pedig már folyamatban van (ROBOT-2) amely érdekessége még az is, hogy az összehasonlítás során a pénzügyi kérdéseket is érinteni fogja.

1, Mederos MA, de Virgilio MJ, Shenoy R, Ye L, Toste PA, Mak SS, Booth MS, Begashaw MM, Wilson M, Gunnar W, Shekelle PG, Maggard-Gibbons M, Girgis MD. Comparison of Clinical Outcomes of Robot-Assisted, Video-Assisted, and Open Esophagectomy for Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021 Nov 1;4(11):e2129228.

2, Perry, R., Barbosa, J.P., Perry, I. et al. Short-term outcomes of robot-assisted versus conventional minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis of 18,187 patients. *J Robotic Surg* 18, 125 (2024)

3, E Tagkalos, L Goense, M Hoppe-Lotichius, J P Ruurda, B Babic, E Hadzijusufovic, W Kneist, P C van der Sluis, H Lang, R van Hillegersberg, P P Grimmer, Robot-assisted minimally invasive esophagectomy (RAMIE) compared to conventional minimally invasive esophagectomy (MIE) for esophageal cancer: a propensity-matched analysis, *Diseases of the Esophagus, Volume 33, Issue 4, April 2020*

4, Tagkalos, E., van der Sluis, P.C., Berlth, F. et al. Robot-assisted minimally invasive thoraco-laparoscopic esophagectomy versus minimally invasive esophagectomy for resectable esophageal adenocarcinoma, a randomized controlled trial (ROBOT-2 trial). *BMC Cancer* 21, 1060 (2021)

5, Kooij, C.D., de Jongh, C., Kingma, B.F. et al. The Current State of Robot-Assisted Minimally Invasive Esophagectomy (RAMIE): Outcomes from the Upper GI International Robotic Association (UGIRA) Esophageal Registry. *Ann Surg Oncol* 32, 823–833 (2025)

6, A pylorus plasztika elhagyása a nyelőcsőreszekciók kapcsán

A fellelhető kilenc tanulmány közül mindössze egy zajlott Európában, az USA-ban egy sem. Vajon mi lehet az oka, hogy ezt a kérdést nyugati sebészek szinte egyáltalán nem vizsgálták?

Mint a válaszból is látszik majd, ez nincs teljesen így, noha randomizált vizsgálat nem történt, egyéb tanulmányok igen, csak ezeket nem tudtuk a szelekciós kritériumok miatt felhasználni, noha a mi megállapításainkat támasztják alá.

Az elmúlt másfél évtizedben megjelent tanulmányok egyre inkább arra mutatnak rá, hogy a rutinszerű pyloromyotomia vagy pyloroplastika elhagyható a minimál invazív nyelőcsőreszekció során, amely jelentős módosítást jelent a nyelőcsőrák sebészi kezelésében (1,2) A Memorial Sloan Kettering Cancer Center 2019-es vizsgálata 283 minimál invazív esophagectomián (MIE) átesett beteg adatait vizsgálta, és az 55% arányban elhagyott pylorus drenázs csoportban nem talált szignifikáns különbséget a postoperatív szövődményekben, sőt paradox módon a Botulinum Toxin vagy a sebészi drenázsban részesült betegek hosszú távon több szövődményt mutattak, amely azt sugallja, hogy a drenázs „a MIE során szükségtelennek bizonyulhat” (1) Az AUGIS/POQI (Association of Upper Gastrointestinal Surgery of Great Britain and Ireland/ Perioperative Quality Initiative) konszenzus 2022-ből, amely a brit és ír felső gasztrointesztinális sebészeti társaságok ajánlása volt, szintén nem talált statisztikailag szignifikáns különbséget nyelőcsőreszekciók esetén a pyloromyotómiában/pyloroplasticában részesült vagy nem részesült betegek esetén a pulmonális szövődmények tekintetében (3) A mi vizsgálati eredményeinkhez hasonlóan a *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2023-as metaanalízise szerint, amely több mint 15 tanulmányt foglalt magában azt mutatta, hogy a pyloromyotomia ugyan csökkenti a lassult gyomorürülés előfordulásának incidenciáját, azonban a perioperatív morbiditás és mortalitás tekintetében nem jelentett előnyt (2)

Érdekesebb szempont, hogy a jelenlegi tanulmányok túlnyomórészt az Egyesült Államokból és nyugat-európai centrumokból származnak. Az USA-ban, különösen magas-volumenű centrumokban, mint a Memorial Sloan Kettering, az evidencia-alapú, a pyloromyotomia elhagyását támogató trend egyértelmű; a 2010-es Nguyen és munkatársai által történt

publikáció óta az USA sebészei progresszíven csökkentették a rutinszerű pylorus drenázs alkalmazását (4) A legújabb 2025-ös európai tanulmány, amely 8 magas esetszámmal dolgozó európai centrum sebészeti gyakorlatait dokumentálta, azt mutatta, hogy a nyelőcsőreszekcióknál a pylorus drenázs rutinszerű alkalmazásában 50%-os variabilitás mutatkozott (4/8 centrum használja/nem használja) (5) A sebészeti gyakorlatban tehát a MIE során a pylorus drenázs elhagyása felé mutató gyakorlat jelenleg inkább az amerikai intézetek kezdeményezésére vezethető vissza, ahol az MIE évekkel korábbi bevezetése és a magas esetszámú centrumok létezése lehetővé tette az erős vizsgálatokra alapozott irányelv-módosulást, amit az európai centrumok még nem követnek konzisztensen.

1, Nobel T, Tan KS, Barbetta A, Adusumilli P, Bains M, Bott M, Jones D, Molena D. Does pyloric drainage have a role in the era of minimally invasive esophagectomy? *Surg Endosc.* 2019 Oct;33(10):3218-3227.

2, Loo JH, Ng ADR, Chan KS, Oo AM. Outcomes of Intraoperative Pyloric Drainage on Delayed Gastric Emptying Following Esophagectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 2023 Apr;27(4):823-835. doi: 10.1007/s11605-022-05573-w. Epub 2023 Jan 17. PMID: 36650418.

3, Pritam Singh, James Gossage, Sheraz Markar, Philip H Pucher, Alex Wickham, Jonathan Weblin, Swathikan Chidambaram, Alexander Bull, Oliver Pickering, Monty Mythen, Nick Maynard, Mike Grocott, Tim Underwood, AUGIS/POQI Pulmonary Consensus Group, Association of Upper Gastrointestinal Surgery of Great Britain and Ireland (AUGIS)/Perioperative Quality Initiative (POQI) consensus statement on intraoperative and postoperative interventions to reduce pulmonary complications after oesophagectomy, *BJS, Volume 109, Issue 11, November 2022, Pages 1096–1106*

4, Nguyen NT, Dholakia C, Nguyen X-MT, Reavis K. Outcomes of Minimally Invasive Esophagectomy without Pyloroplasty: Analysis of 109 Cases. *The American Surgeon™.* 2010;76(10):1135-1138

5, Daniel G Jones, Peter Griminger, John Reynolds, Riccardo Rosati, George Hanna, Magnus Nilsson, Sheraz Markar, Richard van Hillegersberg, Mark van Berge Henegouwen, Suzanne Gisbertz, Lorenzo Ferri, Andrew J E Seely. *Toward standardization in esophageal cancer surgery: patterns of practice across high-volume European centers, Diseases of the Esophagus, Volume 38, Issue 6, December 2025*

7, Robotsebészet bevezetése a nyelőcsőbetegségek sebészeti kezelésében

Az első részben 11 cardiomyotomiás esetet ismertem a jelölt, amely műtéti technikát elsőként ő végezte Magyarországon robotsebészeti módszerrel. Egy szegedi munkacsoport korábban publikált, laparoscoppal végzett műtéteinek eredményeivel összehasonlítva a robot-asszisztált műtétek után lényegesen hamarabb tudták emittálni a betegeiket (4,7 vs 7,3 nap). Kérdésem, hogy mi volt ennek az eltérésnek az oka? A szövődmények előfordulásában keresendő a válasz? Mert ha a műtéti morbiditás azonos arányú, akkor csak szubjektív tényezők határozzák meg a hazabocsátás napját.

A válaszom az, hogy Professzor Úrral egyetértve a különbség elsősorban szubjektív, szemléletbeli okokra vezethető vissza. Noha mára az is egyértelműen bizonyított, hogy a robot-asszisztált módon végzett cardiomyotomiák esetén kevesebb a kórházi tartózkodást megnyújtó perforáció (1,2), a különbség inkább abból adódik, hogy a szegedi munkacsoport korábbi tanulmánya idején más műtetet követő protokollt követtek. Ennek során a vízdékony kontrasztanyaggal (Gastrografin®) végzett nyelési vizsgálatot (átlagosan) a műtét utáni 4. napon végezték el és csak utána kezdték felépíteni a szájon keresztüli táplálást, még saját gyakorlatomban a betegemnél a műtetet követően napon történik a Rtg kontroll és aznap már korlátlan

folyadékfogyasztás engedélyezett, majd a dietetikus segítségével végzett táplálás felépítést követően a műtét után 3.-4. napon a betegeket emittálom.

1, Milone M, Manigrasso M, Vertaldi S, et al. Robotic versus laparoscopic approach to treat symptomatic achalasia: systematic review with meta-analysis. *Dis Esophagus*. 2019; 32:1-8.

2, Aiolfi A, Damiani R, Manara M, Cammarata F, Bonitta G, Biondi A, Bona D, Bonavina L. Robotic versus laparoscopic heller myotomy for esophageal achalasia: an updated systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2025 Feb 17;410(1):75

8, Speciális rekonstrukciók nyelőcsőreszekció kapcsán

Kérdésem: a pécsi munkacsoporton kívül hol és milyen számban végeznek supercharged ileocolonnal történő nyelőcsőpótlást, és jelenleg mikor, milyen kritériumok alapján indikálnak ilyen típusú rekonstrukciót?

Először az indikációkról: Elsődlegesen akkor végzünk vastagbél pótlást, ha a gyomor valamilyen okból nem használható. Ezekben az esetekben az ileocolon pótlást részesítem előnyben és akkor tervezünk ezekben az esetekben supercharged megerősítést, ha a műtét előtt készült angio CT vizsgálat során a colon vérellátásnak árkádrendszere nem tűnik megfelelőnek, vagy bármely más érellátást érintő anatómia eltérés kerül felfedezésre.

Tudomásom szerint Magyarországon a pécsi Klinika az egyedüli, ahol ilyen műtétet végeznek, de tekintettel arra, hogy ebből évente maximum 3-4 eset van, azt gondolom nincs is szükség több centrumra. Ha megnézzük az irodalmat az elmúlt két évtized során az ebben a technikában szerzett tapasztalatok javarészt az Amerikai Egyesült Államokból származnak, ahol a nagyvolumenű mellkassebészeti centrumok vezetők az innovációban és innen származnak a közlések (1,2,3) A Cleveland Clinic legújabb 2025-ben publikált tanulmánya, amely 25 éves időszakban 99 nyelőcsőreszekción és substernalis colon pótláson átesett beteg eredményeit tekinti át. A vizsgálat kiemeli a supercharge technika hatékonyságát: a microvascularis anasztomózzal ellátott betegek esetén (n=16, 16%) csupán 6,3%-ban (1 betegnél) alakult ki nyaki varratelégtelenség, amely drámai mértékben alacsonyabb a supercharge nélküli csoportnál (43%, n=36/83 beteg) és statisztikailag szignifikáns. (P=0,004) (1) Nincs randomizált vizsgálat, amely a supercharged és nem-supercharged colon pótlást direkt módon összehasonlítaná, így az evidencia-szint retrospektív elemzett vizsgálatokra szorítkozik. De kiemelendő, hogy a nyaki varratelégtelenség csökkentésének perspektívája erős terápiás indokot nyújt azok számára, akiknek szükségük van primer vagy secunder indikációval végzett hosszú-szegmens colon pótlásra nyelőcsőreszekciót követően. Azonban itt is kiemelném, hogy az általunk bevezetett technika, mely szerint a befogadó ereket (artéria és véna thoracica inetrna) a 2. bordaközben végzett kis feltárásból érjük el világviszonylatban is egyedülálló.

1, Barron JO, Ramji S, Jain N, Conner A, Toth AJ, Sudarshan M, Raymond DP, Ahmad U, Blackstone EH, Lamarre E, Lipman JM, Murthy SC, Raja S. Salvage esophageal reconstruction with colonic conduit: A single-center 25-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2026 Mar;171(3):762-770

2, Kesler KA, Pillai ST, Birdas TJ, Rieger KM, Okereke IC, Ceppa D, Socas J, Starnes SL. "Supercharged" isoperistaltic colon interposition for long-segment esophageal reconstruction. *Ann Thorac Surg*. 2013 Apr;95(4):1162-8; discussion 1168-9

3, N Esmonde, W Rodan, K R Haisley, N Joslyn, J Carboy, J G Hunter, P H Schipper, B H Tieu, J Hansen, J P Dolan, Treatment protocol for secondary esophageal reconstruction using 'supercharged' colon interposition flaps, *Diseases of the Esophagus*, Volume 33, Issue 10, October 2020

9, Korai perorális táplálás bevezetése felső gastrointesztinális műtétek során

Az analízis eredménye valójában azt demonstrálja, hogy a korai táplálásnak nincs semmilyen hátránya, nem jelent kompromisszumot, nem növeli a szövődmények arányát. A kórházi tartózkodás idejét tekintve ismét felmerül ugyanaz a kérdés: ha a morbiditás tekintetében nem volt igazolható semmilyen különbség, akkor mi a magyarázata az EOF csoportban a szignifikánsan korábbi emissiónak?

Erre az a válasz, hogy az EOF csoportban közvetlenül a műtét után megkezdett per orális táplálás felépítés rövidíti le a kórházi tartózkodást. Így a betegek a műtét után 7-8 nappal már emittálhatók, szemben azzal a gyakorlattal, amikor a műtét után 5 vagy 7 nappal kezdődik (a negatív nyelés Rtg-t követően) a táplálás felépítése és ezért az emisszió kitolódik.

Kérdésem, hogy a 2022-ben Haiyan He és mtsai által publikált, hasonló témájú metaanalízis és a jelölt által végzett elemzés mennyiben fedi út egymást?

A két meta-analízis tanulmány – He és munkatársai (2022) a gastrectomia eseteiről és mi vizsgálatunk (2023) az általános felső GI tumor reszekcióról szignifikáns tematikus átfedéssel rendelkezik ugyan, de közel sem azonos. Mindkét tanulmány az early oral feeding (EOF) versus late oral feeding (LOF) postoperatív stratégiákat hasonlítja össze randomizált kontroll vizsgálatok metaanalízise révén, és mindkettő azt találta, hogy az EOF a kórházi tartózkodási idő szignifikáns csökkentésével jár, ugyanakkor nem járul magasabb postoperatív szövődményadatokkal. Az átfedés azonban nem teljes: He és munkatársai 9 tanulmányból 1087 beteg adatait szintetizálták, szigorúan a gyomorrákos gastrectomiára korlátozva, míg a saját vizsgálatunkban 6 tanulmányból 703 beteg adatait elemeztük, amely magában foglalt nyelőcsőreszekciót, és gastrectomiát, ezáltal szélesebb klinikai spektrumot lefedve. A szekunder kimenetek értékelésében is eltérnek: He és munkatársai az albumin- és prealbuminszintekre és egyéb táplálási paraméterekre fókuszálnak, míg a mi analízisünk az anasztomózis-elégtelenségre és az egyéb súlyos szövődményekre helyezte a hangsúlyt. Az eredmények konvergens módon támogatják az EOF-ot mindkét vizsgálatban: a gastrectomiás esetek terén jelentős átfedés látható, azonban az nyelőcsőreszekciókra vonatkozó adatok (mint az anasztomózis-elégtelenség) csak a mi tanulmányunkban jelennek meg, amely He és munkatársai gastrectomia-fokuszált elemzéséhez képest új eredményként szolgál.

Ezt követően a jelölt saját beteganyagán végzett vizsgálati eredményeit ismerteti, amelyek teljesen korrelálnak a nemzetközi eredményekkel. Kérdésem, hogy ez a study miért nem történt randomizált módon, miért volt szükség propensity score-matching vizsgálatra?

Ennek az az egyszerű magyarázata, hogy a korai orális táplálás bevezetése a Klinikánkon sem egységes, főleg a kezdeti időszakban ezt csak én alkalmaztam ezen beteganyagán, így a randomizáció gyakorlatilag úgy valósult meg, hogy ha én operáltam ilyen beteget, akkor ő az EOF csoportba került, a klinikán ezen időszakban mások által végzett hasonló műtét pedig a LOF csoportba. Ez viszont így csak propensity score matching vizsgálatot tett lehetővé, de a továbbiakban tervezzük egy hazai multicentrikus, prospektív, randomizált vizsgálat elvégzését is.

A 27. táblázatból sajnálatos módon hiányoltam a betegcsoportok részletezését. Mindössze a „gyomorrák” és „nyelőcsőrák” kategória van feltüntetve, de a műtéti típusok, a rekonstrukciók módja hiányzik.

Köszönöm a jogos megjegyzést és alább pótlom a kért adatokat!

	EOF	LOF
Gyomorrák	25	25
Total gastrectomia	15	15
Resectio subtotalis ventriculi	2	3
Resectio proximalis ventriculi	4	2
Resecti partilais esoph et total gastrectomia	4	5

	EOF	LOF
Nyelőcsőrák	11	11
Oesophagectomia sec. Orringer laparoscopica	5	0
Ivor-Lewis (laparoscop+thoracoscop)	2	0
Ivor-Lewis (nyitott)	0	4
McKeown (robot asszisztált)	1	0
McKeown (nyitott)	0	1
Oesophagectomia sec. Orringer (nyitott)	2	6
Substernalis colonpótlás	1	0
(korábban más intézetben Torek műtét)		

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.

dr. Ron R