

## Válaszok Prof. Dr. Szijártó Attila opponensi véleményére

Tisztelt Szijártó 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 ezeket mindenképp megszívlelem.

Az alábbiakban részletesen válaszolok az opponensi véleményben megfogalmazott kérdésekre.

*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?*

A **neoadjuváns kezelés** a nyelöcsőrák esetén az előrehaladott, de sebészetileg primeren resezálható daganatok kezelésére alkalmazott szisztémás terápia (kemoterápia, sugárkezelés vagy kombináció), amelyet sebészeti intervenciót megelőzően végeznek el azzal a céllal, hogy csökkentsék a tumor méretét, javítsák az R0-rezekció esélyét, és eliminálják a szisztémás mikro-metasztázisokat. Ezzel szemben a **konverziós kezelés** olyan elméletileg nem resezálható, előrehaladott betegségben alkalmazott onkológiai terápia, amely műtétre alkalmassá teszi a korábban irreszekábilis daganatot – ez egy radikálisabb, salvage-jellegű megközelítés. A neoadjuváns stratégia feltételezi az alapvető resezabilitást, míg a konverziós kezelés azt a betegpopulációt célozza, akik kezdetben lokálisan előrehaladott, nem resezálható stádiumban vannak. Mindkét stratégia célja az összességében javított túlélés, de az indikáció és a morbiditási-mortalitási profil jelentősen eltér.

Az NCCN és az ESMO/ESDO ajánlásai szerint **neoadjuváns kezelés** javasolt az előrehaladott (II–III. stádium), rezekcióra alkalmas, megfelelő általános állapotú betegeknek, különösen T3–T4a vagy nyirokcsomó-pozitív betegségben. Vagyis ezen szervezetek nem használnak külön neoadjuváns, illetve konverziós kezelés kifejezést, noha per definitionem csak a II. stádium esetén beszélhetnénk neoadjuváns kezeléstről és a többi esetben inkább talán a konverziós kezelés lenne a helyes megjelölés.

*1, NCCN Guidelines for Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers (<https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?id=1433>)*

*2, Malekzada F, Vladimirov M, Leitz M, Michel J, Nimzewski F, Hoepfner J. Neoadjuvant treatment of esophageal cancer: chemotherapy, chemoradiation, immunotherapy, and future trends of therapy. *Innov Surg Sci.* 2024 Nov 25;10(1):3-9.*

*3, Shah MA, Kennedy EB, Catenacci DV, Deighton DC, Goodman KA, Malhotra NK, Willett C, Stiles B, Sharma P, Tang L, Wijnhoven BPL, Hofstetter WL. Treatment of Locally Advanced Esophageal Carcinoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2020 Aug 10;38(23):2677-2694. doi: 10.1200/JCO.20.00866. Epub 2020 Jun 22. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2020 Nov 20;38(33):3976.*

*4, Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannová R, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016 Sep;27(suppl 5):v50-v57.*

*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?*

Igen, ennél az elemzésnél is ugyanaz a 102 eset szerepelt, mint az első fejezetben. Ezek a betegek a következő képpen voltak definiálva: „A vizsgált időszakban kezelésre kerültek a nyelőcső trachea-oszlás környéki és e feletti szakaszán elhelyezkedő előrehaladott stádiumú, szövettanilag igazolt, távoli metasztázissal nem rendelkező, 75 év alatti laphámrákos betegek, függetlenül a nyirokcsomó áttét meglététől” Ezek között nem volt alsó harmadi lokalizáció, de ennek fő oka, hogy csak laphámrákos betegek kerültek beválasztásra. A két csoport elkülönítése lokalizáció alapján történt: „A lokalizáció szerepének tisztázására a vizsgálatba bevont betegeket két csoportra osztva értékeltük, attól függően, hogy a daganat a nyelőcső felső harmadában (azaz a nyelőcső aortaív feletti szakaszán: I. csoport), vagy a középső harmadában (a trachea oszlás környékén: II. csoport) helyezkedett el.”

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

A betegek együttműködése szerencsére megfelelő volt, és mindegyiküknél végig tudtuk vinni a kezelést, bár ismert, hogy a laphámrákos nyelőcsőtumoros beteganyag tekintettel a gyakori alkohol problémákra nem mindig megfelelően együttműködő. Érdekesség, hogy a kemoterápia megadása ezekben az esetekben még a Sebészeti Klinikán valósult meg, így az kezelés alatti kapcsolat a betegekkel talán javított az együttműködésen is.

*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 halálzási adataival, amelyek közül a felső harmadban 6, a középső harmadban 18 eset volt T2 stádiumú?*

Mi ezen betegcsoportban nem végeztünk erre vonatkozó elemzést. Ha megnézzük a jelenlegi irodalmat azt találjuk, hogy van **túlélési különbség az upfront surgery-vel kezelt cT2-es betegek és az ypT2-re „stádium-csökkent” cT3-4-es betegek között** [1][2][3]. Az upfront surgery-vel kezelt cT2N0 betegek 5 éves túlélése körülbelül 49-53%, ugyanakkor nagyon fontos, hogy ezen esetekben több mint 50%-ban klinikai understaging történt (a valós patológiai stádium magasabb, mint az előzetes klinikai stádium), mely értelemszerűen rontja a cT2 csoport túlélési eredményét [1]. Ezzel szemben a neoadjuváns kezelés után ypT2-re „stádium-csökkent”betegek (akik korábban cT3-4 voltak) jobb túléléssel rendelkeztek: a „stádium-csökkent”csoportban az 5 éves túlélés 63% [2]. Ebből tehát azt a következtetést lehet levonni, hogy az azonos stádiumúnak tartott betegek túlélési eredményit összehasonlítva (azaz cT2 vs. ypT2) a neoadjuváns kezelés után „stádium-csökkent”betegek az upfront sebészileg kezelt betegekhez képest legalább olyan jó, vagy esetleg még jobb hosszú távú túléléssel is rendelkeznek [1].

1, Kamarajah SK, Navidi M, et al. Significance of Neoadjuvant Downstaging in Carcinoma of Esophagus and Gastroesophageal Junction. *Annals of Surgical Oncology*. 2020;27:3182-3192

2, Korst RJ, Kansler AL, Port JL, et al. Downstaging of T or N Predicts Long-Term Survival After Preoperative Chemotherapy and Radical Resection for Esophageal Carcinoma. *Annals of Thoracic Surgery*. 2006;82(2):480-485

3, Zhang JQ, Hooker CM, Brock MV, et al. Neoadjuvant Chemoradiation Therapy Is Beneficial for Clinical Stage T2 N0 Esophageal Cancer Patients Due to Inaccurate Preoperative Staging. *Annals of Thoracic Surgery*. 2012;93(2):429-437

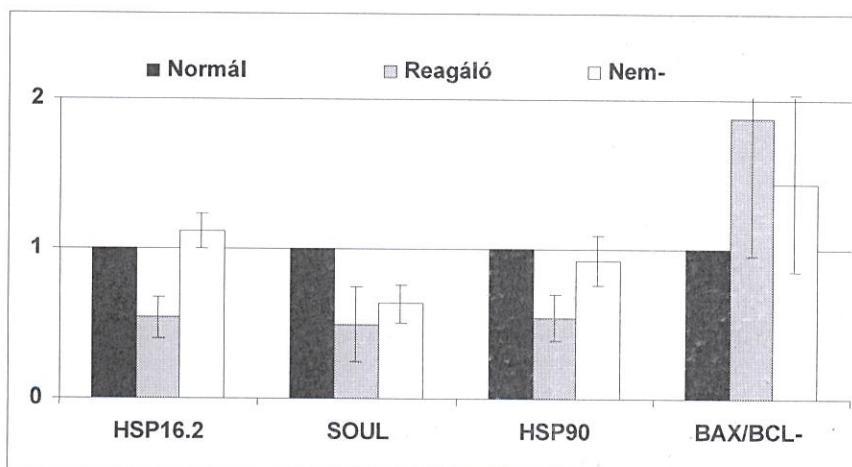
5, Hipotetikus kérdésként merül fel, hogy a 19. oldalon szereplő megállapítás – miszerint a felső harmadi tumorok jobban reagáltak a neoadjuváns kezelésre – nem magyarázható-e azzal, hogy a 90-es évek végén a radioterápia technikai adottságai a felső szakaszon kedvezőbbek voltak, mint a középső harmad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

Ez a lehetőség bennünk is felmerült, különösen az első időszakban kezelt betegeknél, ahol még Cobalt 60 besugárzás történt. Azonban utána nézve a modern radiobiológiai kutatások azt demonstrálták, hogy a tumort körülvevő hipoxia és a tumor mikrokönyezete a sugárérzékenység legfontosabb meghatározója, nem pedig a besugárzási technológia típusa. Ez a mechanizmus lokalizáció-független, és egyformán érvényes a nyaki és mellkasi nyelőcső rákokra. Később 2004 és 2005 során 3D CT vezérelt konformális technika került fokozatosan bevezetésre, mely esetén a besugárzás minden esetben izodózis görbék által meghatározott célterületen történt, így ennek már biztos nem volt hatása a lokalizációból fakadó eltérő eredményekre.

Chen GZ, Zhu HC, Dai WS, Zeng XN, Luo JH, Sun XC. The mechanisms of radioresistance in esophageal squamous cell carcinoma and current strategies in radiosensitivity. *J Thorac Dis.* 2017 Mar;9(3):849-859

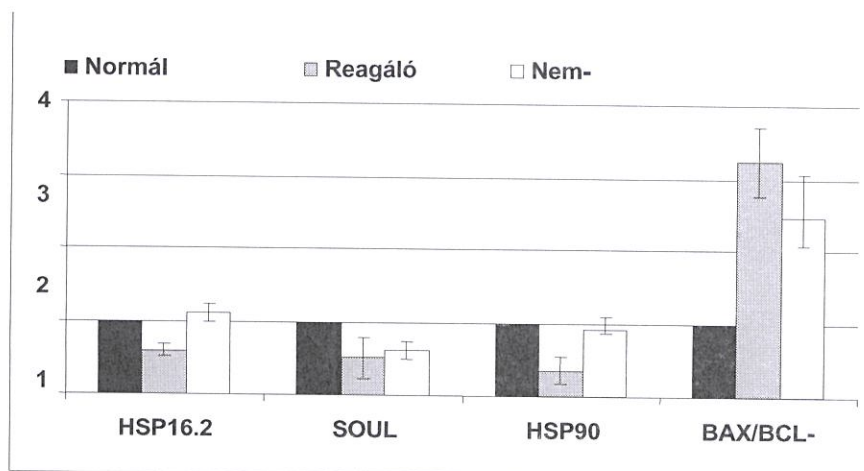
6, A 22. oldalon a szerző egy érdekes módszert ismertet a prediktív faktorok vizsgálatára. Leírja, hogy a betegek esetében a tumoros és a tumormentes nyelőcsőszakaszból is történt biopsziavétel a fehérjeexpresszió meghatározására, amelyet autokontrollként értelmeznek. A későbbi leírásban azonban nem 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 betegekhöz képest?

Sajnos a szövegben erre tényleg nem tértem ki, de a dajkafehérje expressziókat minden esetben az autokontrollként szolgáló, nem tumoros nyelőcsőszövetben mért fehérje expressziókhöz hasonlítva ábrázoltuk, majd az összehasonlítás a reagáló és a nem reagáló tumorból történő minták fehérjeexpressziójára vonatkozik. (24. oldal 11. és 12. ábra)



p= 0,019\*   p=0,247   p=0,049\*   p=0,883

11. Ábra: Klinikai eredmények és fehérje expressziók



p=0.002\*    p=0.218    p=0.0005\*    p=0.499

## 12. Ábra: Patológiai eredmények és fehérje expressziók

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?

A minták elemzése során a HPV jelenlétét kromogén in situ hibridizációval (CISH) és ZytoFast PLUS Implementációs Kit segítségével detektáltuk. Röviden, ez a rendszer a HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51 és 82 típusait észleli primer antitestek segítségével. Ezeket az antitesteket ezután polimerizált enzimmal konjugált másodlagos antitestek észlelik. A kromogén szubsztrátok enzimatis reakciója erős színprecipitátumok képződéséhez vezet, amelyeket fénymikroszkóppal lehet vizualizálni. A CISH által HPV-pozitív szövetminták esetén a formalin fixált paraffinba ágyazott nyelőcső nyálkahártya bióptátumok HPV-genotípusának analízisét a vizsgálatok idején használt LinearArray HPV Genotyping Test (Roche, Mannheim, Germany) alkalmazásával végeztük.

A vizsgálatok azonban nem adtak értékelhető eredményt, melynek oka a kis mennyiségű FFPE mintákból kinyert rossz minőségű fragmentált DNS, melyből a PCR amplifikációhoz szükséges 450 bázispár hosszú humán genomból származó béta-globin és a hasonló hosszúságú virális genomból származó HPV L1 génszakasz már nem volt megfelelő mennyiségben integráltan jelen az izolátumokban a sikeres vizsgálatához. Szerettük volna egy másik, rövidebb target ampikonhosszok felsokszorozására tervezett multiplex PCR technológiával is elvégezni a HPV genotipizálást (Seegene Allplex II HPV28 genotyping test, Seegene, South Korea), de nem állt további szövetminta rendelkezésünkre ismételt DNS-izoláláshoz.

## Leggyakoribb HPV Törzsek és koinfekció kérdése

Nyelőcső laphámrákokban a HPV genotípusok előfordulása földrajzi régióként eltérő, de abban a közlemények egybehangzóak, hogy a nyelőcső laphámrákokban leggyakrabban detektált HPV genotípus a HPV 16 (a HPV pozitív betegek közel 50%-ában). Ezt követi a HPV 57, HPV 26, HPV 18, HPV 33, melyek prevalenciája a különböző közleményekben változó

1, Syrjänen K, Pyrhönen S, Aukee S et al. Squamous cell papilloma of the esophagus: a tumour probably caused by human papilloma virus (HPV). *Diagn Histopathol.* 1982 Oct–Dec; 5(4): 291–6.

2, Li X, Gao C, Yang Y et al. Systematic review with meta-analysis: the association between human papillomavirus infection and oesophageal cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Feb; 39(3): 270–81.

Az is ismert, hogy egy daganatból több HPV-törzs is kimutatható, amely HPV koinfekció vagy multiplex infekció néven ismert. Egy 435 esophageal karcinóma mintát vizsgáló tanulmányban, amely négy földrajzi régióból származó tumorokat elemzett, a HPV-pozitív minták között több HPV-típus szimultán jelenléte volt megfigyelhető. Az úgynevezett magas rizikójú HPV-16, -18 és -57 összehasonlító vizsgálata során Kínában (Shantou régió) kimutatták, hogy az ESCC-ben a koinfekció gyakoriságát befolyásolja a HPV-típusok integráció státusza és a vírus DNS-mennyisége, amely összességében alacsonyabb az ESCC-ben, mint a cervicális rákban. Az ESCC-ben azonosított HPV koinfekció klinikai relevanciája még nem tisztázott.

[1] Yong HS, Park KJ, Lim HS, et al. Comparison of HPV-16 and HPV-18 in esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *J Gastrointest Oncol.* 2013. DOI: 10.1016/j.jco.2012.12.016

[2] Tian X, Tian Y, Liu Y, et al. Comparison of prevalence, viral load, physical status and expression of human papillomavirus-16, -18 and -58 in esophageal and cervical cancer: a case-control study. *BMC Cancer.* 2010;10:650. DOI: 10.1186/1471-2407-10-650

[3] 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. DOI: 10.1186/1471-2407-10-19

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 választását 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?

Meg kell mondanom, mi is azt vártuk, hogy főleg a felső harmadi tumorok lesznek HPV pozitívak és ez jó prognózist fog jelezni. De hát az eredmények nem ezt mutatják. Ha megnézzük az irodalmi adatokat, akkor látható, hogy amíg a fej-nyak daganatoknál például a HPV pozitív prognosztikai marker, a nyelőcső esetén ez korántsem egyértelmű. Egy kínai szerzők által 2016-ban publikált metaanalízis 8 tanulmány esetében vizsgálta a HPV pozitívítás és a teljes túlélés (overall survival, OS) kapcsolatát és a statisztikai eredmények azt mutatták, hogy a HPV-fertőzés nyelőcsőrákos betegekben szignifikánsan rosszabb OS-sel társult, ami azért is érdekes, mert 5 vizsgálat Ázsiából származott.

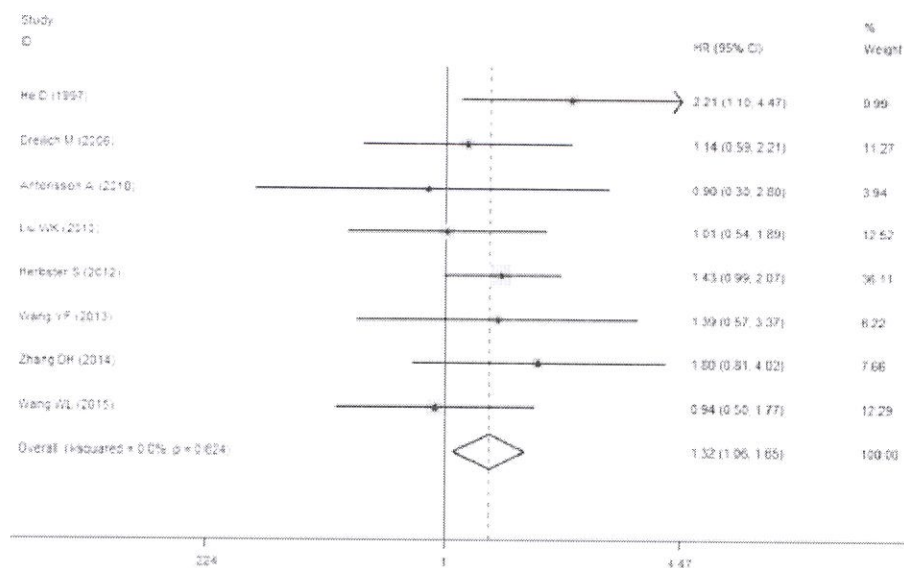


Figure 2. Forest plot for the association between HPV infection and OS of patients with esophageal cancer.

Az ábra alapján a legtöbb egyedi tanulmány önmagában nem szignifikáns, **de az összesített eredmény egyértelműen a HPV-pozitivitás kedvezőtlen túlélési hatása felé mutat (HR 1,32)**, heterogenitás nélkül ( $I^2=0\%$ ), tehát a vizsgálatok következetes képet adnak.

Tianliang Zheng, Yong Liu, Deping Li, Haizhou Guo, Kai Zhang, Guanghui Cui, Song Zhao: Prognostic role of human papillomavirus in esophageal cancer: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2016;9(3):6093-6099.

Több tanulmány explicit módon igazolja, hogy a HPV-infekció kedvezőtlen prognosztikai marker a nyelöcső laphámrákok esetén, különösen az alacsony ESCC-incidenciájú (ESCC: Esophageal Squamous Cell Cancer, nyelöcső laphámrák) régiókban. A tanulmányunk mellett Kína egy alacsony ESCC-incidenciájú területéről származó tanulmány (1) azt dokumentálta, hogy HPV-16-infekció a rossz klinikai kimenetel előrejelzője, szignifikánsan redukálva a túlélési rátákat az előrehaladott ESCC-ben. Egy brazil tanulmány (2) pedig azt figyelte meg, hogy a HPV-pozitív betegek agresszívabb tumorbiológiát mutattak, bár a multivariációs elemzés statisztikai szignifikanciát nem igazolt a túlélés tekintetében. Egy az USA-ból származó vizsgálat nagyon alacsony HPV pozitivitást igazolt nyaki nyelöcsőlaphámrák esetén (5,3%) és a HPV pozitivitásnak nem igazolta a prognosztikai szerepét. (3) Hasonlóan vélekedtek egy svéd tanulmányban, amely szerint a HPV-16 igazolása nyelöcső laphámrákos betegekben nem befolyásolta a kezelési választ vagy javította a prognózist. (4). Ugyanakkor jól ismertek az irodalomban olyan, főleg Ázsia, magas ESCC incidenciájú területeiről származó vizsgálatok, melyek a daganatok magas HPV pozitivitását és az ehhez kapcsolódó túlélésbeli előnyökről számolnak be ESCC esetén. (HPV-pozitív betegek jobb 5 éves túléléssel rendelkeztek (65,9% vs. 43,4%,  $P=0,002$ ) (5,6)

Mindezek az irodalmi adatok alátámasztani látszanak azt az elgondolásunkat, hogy az alacsony ESCC-incidenciájú régiók (Magyarország, USA, Svédország) tanulmányai a HPV negatív prognosztikai hatását demonstrálták, míg az magas incidenciájú kínai-tajvani régiók (250+ per 100.000/év, HPV-prevalencia 32,8-63,6%) ellentétes eredményeket mutattak (5,6). Ez azt

sugallja, hogy a nyelöcső laphámrákok esetén a HPV prognosztikai szerepe nem univerzális, hanem populáció- és epidemiológia-specifikus, valószínűleg azért, mert a magas incidenciájú régiók HPV-asszociált ESCC-jei eltérő tumor-biológiával és genetikai háttérrel rendelkeznek az alacsony HPV-prevalenciájú környezetnél észlelt betegségekkel szemben.

1, Xi, R., Zhang, X., Chen, X., Pan, S., Hui, B., Zhang, L., ... Che, S. (2015). Human papillomavirus 16 infection predicts poor outcome in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Oncotargets and Therapy*, 8, 573–581

2, da Costa, A.M., Fregnani, J.H.T.G., Pastrez, P.R.A. et al. HPV infection and p53 and p16 expression in esophageal cancer: are they prognostic factors?. *Infect Agents Cancer* 12, 54 (2017)

3, Ludmir EB, Palta M, Zhang X, Wu Y, Willett CG, Czito BG. Incidence and prognostic impact of high-risk HPV tumor infection in cervical esophageal carcinoma. *J Gastrointest Oncol*. 2014 Dec;5(6):401-7

4, Dreilich M, Bergqvist M, Moberg M, Brattström D, Gustavsson I, Bergström S, Wanders A, Hesselius P, Wagenius G, Gyllensten U. High-risk human papilloma virus (HPV) and survival in patients with esophageal carcinoma: a pilot study. *BMC Cancer*. 2006 Apr 18;6:94

5, Wang, W.-L., Wang, Y.-C., Lee, C.-T., Chang, C.-Y., Lo, J.-L., Kuo, Y.-H., Hsu, Y.-C. and Mo, L.-R. (2015), Human papillomavirus in esophageal SCC. *Journal of Digestive Diseases*, 16: 256-263

6, Cao, Fangli, Han, Hui, Zhang, Fang, Wang, Baozhong, Ma, Wei, Wang, Yanwen, Sun, Guiming, Shi, Miao, Ren, Yubo, Cheng, Yufeng, HPV Infection in Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Its Relationship to the Prognosis of Patients in Northern China, *The Scientific World Journal*, 2014, 804738, 9 pages, 2014

*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 „szuperfertőzősként” 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?*

Ahogy Professzor Úr is említi, fontos lett volna a p16 expresszió vizsgálata, azonban ennek elemzése nem volt elvégezhető a szövetminták degradációja miatt, (ugyanúgy, mint a HPV genotipizálás esetén) ami a tanulmányunk jelentős korlátját jelenti. Ennek megfelelően, a hipotézis megerősítéséhez további prospektív tanulmányra lesz szükség.

A HPV és Hsp összefüggése kapcsán az irodalomban azonban található a mi elképzelésünket támogató tanulmány, mely 2022-ben jelent meg. Ez több aspektusból elemzi a Hsp-k szerepét nyelöcsőrakok esetén, többek között HPV fertőzéssel összefüggésben. Az a vélemény, hogy az emberi papillomavírus (HPV) fertőzés egy megkülönböztetett mikrokörnyezetet hoz létre a nyelöcső laphámrák esetén. A HPV-fertőzés az HSP 90 és HSP 16.2 túltermelődésével jár, amely olyan mikrokörnyezetet alakít ki, amely a DNS-instabilitásra hajlamos. A heat-shock fehérjék, különösen az HSP 90, a HPV-vírus fehérjék stabilitásához és funkcióhoz szükséges molekuláris dajka szerepét töltik be. Az HSP-k HSP 27 izomeráz aktivitása csökkenti a reaktív oxigén származékok felhalmozódását és blokkolja az apoptózist, ami kedvez a vírusfertőzött sejtek túlélésének és a daganatos transzformációnak. Ezek az adatok azt sugallják, hogy az HSP-k, különösen az HSP 90 és HSP 27, kulcsfontosságú biomarkerek lehetnek a HPV-pozitív betegek daganatos progressziójának megértéséhez.

Tustumi F, Agareno GA, Galletti RP, da Silva RBR, Quintas JG, Sesconetto Lda, Szor DJ, Wolosker N. The Role of the Heat-Shock Proteins in Esophagogastric Cancer. *Cells*. 2022; 11(17):2664.

Az általunk még vizsgált növekedési hormon felszabadító hormon (GHRH) receptor expresszió vizsgálata során nem találtunk összefüggést sem a GHRH-R expresszió és a HPV státusz, sem a GHRH-R expresszió és a kezelésre adott válasz között. Valószínű ez nem annyira meglepő, mivel a GHRH-R elsősorban adenocarcinómák esetén expresszálódik ( prosztatata, emlő, tüdő, gyomor, pancreas, vastagbél daganatokban) ahol prognosztikai szerepét tekintve a túlélésre és terápiás válaszra van hatása daganattípustól függően (a GHRH-R expresszió szintje korrelál az adenocarcinómák progressziójával). (1,2,3), illetve ma már vannak GHRH antagonisták, amelyek hatékonyan gátolják a tumor növekedést több daganattípusban, így terápiás célpontként is szolgál. (4,5) Külön megjegyzendő, hogy ezen kutatásokban magyar szereplők is aktívan részt vesznek. Tulajdonképpen a mi vizsgálatunk is erre vezethető vissza, mivel a HPV vizsgálatokban részvevő Bellyei Szabolcs Professzor Úr Miamaiban együtt dolgozott Andrew V. Schally Professzorral, aki 1977-ben megosztott fiziológiai és orvostudományi Nobel-díjat kapott az agyban termelődő peptidhormonokkal kapcsolatos felfedezéseierért de későbbi kutatómunkájában elsősorban a GHRH-R daganatokban kimutatható szerepével foglalkozott. Ezért vettük be a vizsgálatba és ahogy várható is volt, a nyelőcső-laphámrákok esetén ennek nem volt prognosztikai szerepe és a HPV infekció meglétével sem mutatott összefüggést. Az irodalomban sem találtam GHRH-R státusz és HPV érintettség összefüggéseit taglaló vizsgálatot.

1, Schally, A., Varga, J. & Engel, J. Antagonists of growth-hormone-releasing hormone: an emerging new therapy for cancer. *Nat Rev Endocrinol* 4, 33–43 (2008)

2, Mehrabadi S, Velayati M, Zafari N, Hassanian SM, Mobarhan MG, Ferns G, Khazaei M, Avan A. Growth-hormone-releasing Hormone as a Prognostic Biomarker and Therapeutic Target in Gastrointestinal Cancer. *Curr Cancer Drug Targets*. 2023;23(5):346-353. doi: 10.2174/1568009623666221228094557. PMID: 36582060.

3, Halmos, G., Szabo, Z., Dobos, N. et al. Growth hormone-releasing hormone receptor (GHRH-R) and its signaling. *Rev Endocr Metab Disord* 26, 343–352 (2025).

4, Szepeshazi K, Schally AV, Groot K, Armatis P, Hebert F, Halmos G. Antagonists of growth hormone-releasing hormone (GH-RH) inhibit in vivo proliferation of experimental pancreatic cancers and decrease IGF-II levels in tumours. *Eur J Cancer*. 2000 Jan;36(1):128-36. doi: 10.1016/s0959-8049(99)00230-0. PMID: 10741306.

5, Szepeshazi, K., Schally, A., Groot, K. et al. Antagonists of growth hormone-releasing hormone (GH-RH) inhibit IGF-II production and growth of HT-29 human colon cancers. *Br J Cancer* 82, 1724–1731 (2000)

9, Az 5. fejezetben a szerző az adenokarcinómák esetében észlelhető komplett patológiai remissziót vizsgálja. 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?

Meg kell mondani, hogy a nyelőcső adenokarcinómák tekintetében nem végeztünk ilyen vizsgálatot a saját beteganyagunkon. Ezen kívül nálunk kb. 2019 óta a klinikai gyakorlat az, hogy nyelőcső vagy cardia adenokarcinómák esetén neoadjuváns kemoterápia történik FLOT protokoll alapján, így a kérdés megválaszolása még kevésbé kivitelezhető. Azonban egy dolgot megemlítenék. A vizsgálat ötletét viszont az adta, hogy korábban volt olyan adenokarcinomás beteg esetén akik kemoradioterápiában részesültek és komplett remissziósok voltak, de az utánkövetés során viszonylag hamar a műtétet követően agyi metasztázis jelentkezett. Ez azt az ismert hipotézist támogatja, mely szerint az intenzívebb lokális sugárkezelés DNS-károsodást okoz, és sugárzás-indukált immunmoduláció révén magas pCR-rátákat ér el. AZONBAN a sugárkezelés hosszú-távon olyan citokin-erősítéséhez vezethet, amely biológiailag agresszívebb szubklónak szelekcióját eredményezi. Az nCRT okozta erős fibrózis pedig

potenciálisan szubklónikus szisztémás betegséget rejt el a hisztopatológiai értékelésben, mely aztán áttét formájában jelentkezik.

[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

*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?*

Bár részletes elemzés a saját beteganyagban ezzel kapcsolatban sem történt, ami elmondható, hogy már a MIE esetén is, aztán a RAMIE során még inkább látható, hogy a thoracotomia elhagyása (illetve, hogy csak egy kis „utility thoracotomiát” használunk a specimen eltávolításra) jelentősen csökkentette a pulmonális komplikációkat. Hasonlóan pozitív az eredmény, ha transhiatalis MIE és nyitott transhiatalis műtétet hasonlítunk össze, mivel ilyenkor a laparotomia elkerülése szintén a kisebb fájdalom miatt csökkentette a pulmonális komplikációt. Mindezek alapján a betegnek jobb az életminősége, gyorsabban mobilizálhatóak és javultak a posztoperatív morbiditási adatok. Megnézve a propensity score matching tanulmányban szereplő nyelőcső reszekciók esetén az R0 reszekciók arányát, ebben sem találtam szignifikáns különbséget a minimál invazív és nyitott műtėti csoportban (1/8 illetve 2/14 volt az R1/R0 arány). Őszintén megmondván, a saját gyakorlatomban a MIE esetén, amikor thoracospos műtét történt, úgy gondolom nem volt meg mindig a nyitott műtételnél megszokott eltávolított nyirokcsomó mennyiség (nehéz a korrekt lymphadenectomia), viszont a RAMIE bevezetésével nőtt az eltávolított nyirokcsomók száma, ez jelenleg az általam végzett 28 robot-asszisztált nyelőcső reszekció során 15,8 átlagos nyirokcsomó eltávolítást jelent (range 6-42). Ez nagyjából korrelál a REVATE vizsgálattal (1) és az egyik legújabb nagy hálózati metaanalízis eredményeivel (2), ahol az eltávolított nyirokcsomók száma szerint a műtét típusok sorrendje: RAMIE, OE (open esophagectomy: nyitott nyelőcsőreszekció), VATE (video assisted thoracoscopic esophagectomy: thoracospos nyelőcső reszekció), bár szignifikáns különbséget egyik vizsgálat sem igazolt ebben a kérdésben.

1, Chao YK, Li Z, Jiang H, et al. Multicentre randomized clinical trial on robot-assisted versus video-assisted thoracoscopic oesophagectomy (REVATE trial). *BJS*. 2024 Jul 4;111(7)

2, Aiolfi A, Cammarata F, Bonitta G, et al. Open, hybrid, minimally invasive, and robotic-assisted transthoracic esophagectomy for cancer: a network meta-analysis of randomized trials. *Int J Surg*. 2025 Nov;111(11):8503-8514.

*11, A 9. fejezet a nyelőcsőreszekció kapcsán felmerülő speciális pótlási és rekonstrukciós lehetőségeket tárgyalja. A graftok sikerességének egyik kulcskérdése a megfelelő ereztetés 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?*

Saját gyakorlatomban a robotsebészeti és konvencionális minimál invazív nyelőcsőműtétek esetén is alkalmazom az ICG-t a pótlásra használt szerv keringésének ellenőrzésére és többször előfordult, hogy ez a nem megfelelő keringést mutató terület reszekcióját eredményezte. Ellentétben a HPB sebészetben történő alkalmazással, ezekben az esetekben mindig a műtét alatt beadott ICG festést használjuk, hiszen valós idejű szervi keringés ellenőrzése a cél. Saját gyakorlatomban 2 alkalommal történik ellenőrzés: először amikor elkészült a gyomorcső még a hasüregben és másodszor a mellkasban, közvetlenül az anasztomózis varrása előtt.

Ha megnézzük az irodalmi adatokat, azt találjuk, hogy az intraoperatív indocianin-zöld (ICG) fluoreszcencia vizsgálat potenciális értékkel bír a pótlásra használt szerv (gastric conduit) keringésének értékelésében és az anasztomózis optimális helyének meghatározásában minimál invazív nyelőcsőreszekcióknál, különös tekintettel a RAMIE módszerre, ahol a DaVinci rendszer beépített Firefly módja alapról biztosítja ennek használatát. Azonban ez sem tévedhetetlen! Amíg egy 2019-es szisztematikus metaanalízis azt mutatta, hogy az ICG-vel történt ellenőrzés hatására 24.55%-ban terápia-módosítás fordult elő és így az ICG használata 30%-os relatív rizikócsökkentéshez vezetett az anasztomózis elégtelenség tekintetében (OR 0.30, 95% CI: 0.14–0.63) (1), addig egy másik, 2022-es metaanalízis nem talált szignifikáns csökkentést az anasztomózis elégtelenség rátájában az ICG-csoport (9%, 95% CI 5–17%) és a nem-ICG csoport (9%, 95% CI 7–12%) között ( $p = 0.45$ ) (2) Az irodalmi adatok alapján így azt lehet mondani, hogy az ICG-fluoreszcencia használata ígéretes és biztonságos technológia, amely főleg a robot-asszisztált nyelőcső reszekciókban az anasztomózis varrás előtt a pótlásra használt szerv keringésének objektív értékelésére ajánlható, azonban jelenlegi evidenciák mellett nem számít kötelezőnek és nem garantálja a varratelégtelenség kialakulását, különösen a mellkasi anasztomózis képzésnél.

1, Slooter MD, Eshuis WJ, Cuesta MA, Gisbertz SS, van Berge Henegouwen MI. Fluorescent imaging using indocyanine green during esophagectomy to prevent surgical morbidity: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2019 Apr;11(Suppl 5):S755–S765

2, Casas MA, Angeramo CA, Harriott CB, Dreifuss NH, Schlottmann F. Indocyanine green (ICG) fluorescence imaging for prevention of anastomotic leak in totally minimally invasive Ivor Lewis esophagectomy: a systematic review and meta-analysis *Dis Esophagus.* 2022 Apr;35(4)

*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?*

Az emberi szervezet napi átlagos nyáltermelődése 0,5–1,5 liter (kb. 500–1500 ml), amely nap közben és napszakok szerint jelentősen változik.

Napi termelődés: Ébrenlét alatt: kb. 0,5–1,5 liter/nap, Alvás közben: jelentősen csökken (kb. 0,1 ml/perc vagy kevesebb) Összesen 24 óra: átlagosan 1–1,5 liter/nap

A korai szájon át történő táplálás biztonságos kivitelezhetőségének hipotézise is ebből a fiziológiai tényből indult ki. Nevezetesen, amennyiben a műtét után ugyan redukáltan, de legalább napi 0,5-1 liter nyál termelődik, amit a betegek lenyelnek és az áthalad az anasztomózison, úgy, hogy nem okoz komplikációt, akkor a beteget biztonságosan itathatjuk is már az első naptól kezdve.

*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 betegeknel a sebészi előjegyzés során mindig rákérdezzük, hogy vannak -e nyelészavarai, de deglutológiai vizsgálat célzottan nem történik és amely centrumokban én eddig jártam, ilyen jellegű célzott vizsgálat nem volt. Azonban a betegek elkülönítése a propensity score matching vizsgálatban nem a kezdeti táplálás bevezetés során észlelt félrenyelés/köhögés alapján történt, hanem az operatőr döntésén. Amíg az általam operált betegek a korai táplálási csoportba kerültek, a mások által végzett műtétek során még tartották a műtét után megszokott 5-7 napos carentiát. A saját beteganyagomban alkalmazzuk azt a szabályt, hogy a korai per orális táplálást nem erőltetjük rá azokra a betegekre, akiknél a táplálásterápia bevezetése során köhögés vagy félrenyelés jelentkezik, náluk dietetikus segítségével igyekszünk a megfelelő nyelést megtanítani és ehhez adaptáljuk a táplálásterápiájukat.

*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 saját gyakorlatunk a következő: az első találkozáskor a rehabilitációs felvilágosítás során a beteg kap egy légzőtornára vonatkozó részletes leírást, illetve gyógytornással beszél és kap légzőtrainert. Javaslatot kap a napi rendszeres testmozgásra és annak kivitelezésére, mely jellemzően fokozatosan növekvő távú/intenzitású sétát jelent. Felhívjuk a figyelmét a szigorú dohányzási és alkoholfogyasztás tilalmára, valamint dietetikushoz irányítjuk, ahol a célzott étkezési tanácsadáson kívül testösszetétel vizsgálat is történik. Mivel általában a műtét előtt onkológiai kezelésben részesül, ezért van idő a rehabilitációra és a műtét előtt igyekszünk mindenkinél rögzíteni a változásokat, illetve a betegeknel a műtét előtt tápszeres módon megtörténik a szénhidrátfeltöltés. A vizsgálat torzítását okozza, hogy ez csak a korai szájon át táplált csoport betegeinél (és itt sem mindenkinél) történt meg, így az eredményeket ennek figyelembevételével kell értékelni. Deglutológus bevonása itt sem történt. Az ERAS elvek közül mindenkinél igyekszünk a minimális drain használatra és ezek mielőbbi eltávolítására, a minimál invazív műtétek végzésére, a megfelelő fájdalomcsillapításra, a korai mobilizációra, stb. Sajnos annak ellenére, hogy ismert tény, hogy csak a minden ERAS elem betartása eredményez igazán javuló kimeneteket és akár egyetlen elem elhagyása ezt már szignifikánsan rontja, nem sikerült minden beteg esetében maradéktalanul betartani minden lépést.

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.

