

PappAndras_341_25

VÁLTOZÁSOK A NYELŐCSŐ SEBÉSZETÉBEN

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS

DR PAPP ANDRÁS

**PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR
SEBÉSZETI KLINIKA**



PÉCS

2025

„A történelem minden nyelőcső sebész számára az emlékek kis temetője, ahová eljár, hogy megkeresse hibáinak tanulságát.” René Leriche (1879–1955)

Tartalomjegyzék:

Rövidítések jegyzéke	4
1. Bevezetés: a nyelőcsősebészet történelme	7
2. Neoadjuváns kezelés bevezetése a nyelőcsőrákok kezelésében	12
3. Epidemiológiai felmérés a szövettani típusok változásának követésére Magyarországon.....	27
4. A HPV fertőzés kóroki szerepének vizsgálata nyelőcső laphámrákok esetén	33
5. Komplet remisszió vizsgálata adenocarcinómák esetén.....	43
6. A nyelőcsőrák minimál invazív sebészete	53
7. A pylorus plasztika elhagyása a nyelőcsőreszekciók kapcsán	62
8. Robotsebészet bevezetése a nyelőcsőbetegségek sebészeti kezelésében	72
8/A. Achalasia miatt végzett robot asszisztált cardiomyotomia	72
8/B Robot-asszisztált nyelőcsőreszekció	79
9. Speciális rekonstrukciók nyelőcsőreszekció kapcsán	85
10. Korai per orális táplálás bevezetése felső gasztrointesztinális műtétek során	91
10/A: Metaanalízis.....	91
10/B. Propensity score-matching vizsgálat.....	104
11. A vizsgálatok összefoglalása, új megállapítások.....	111
12. Hivatkozások	115
13. A dolgozat alapjául szolgáló közlemények listája	139
14. Köszönetnyilvánítás	143

Rövidítések jegyzéke

5-FU: 5-fluorouracil

AC: adenokarcinóma

AE: adverse event (kedvezőtlen esemény)

AJCC: American Joint Committee on Cancer

ASMR: korra standardizált halálozási arány

cGy: centi-Gray, 0,01 Gray

CI: konfidenciaintervallum

CISH: kromogén in situ hibridizáció

CROSS: ChemoRadiotherapy for Oesophageal cancer followed by Surgery

CRT: kemo-radioterápia

CT: Komputertomográfia

DE KK: Debreceni Egyetem Klinikai Központ

DFS: disease-free survival (betegségmentes túlélés)

DGE: delayed gastric emptying (lassult gyomorürülés)

DNS: deoxiribonukleinsav

EEA: End-to-end anastomosis

EFOP: Emberi Erőforrás Fejlesztési Operatív Program

EOF: early oral feeding (korai szájon keresztüli táplálás)

ERAS: Enhanced recovery after surgery

ESCC: Nyelőcső laphámrák

ESPEN: European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

F-POEM: Gastric peroral endoscopic myotomy (per-orális gyomor pyloromyotomia)

GEJ: Gastroesophagealis junkció

GERD: gastroesophagealis reflux betegség

GET: gastric emptying time (gyomorürülési idő)

GHRH: Growth hormone-releasing hormone

GHRH-R: Growth hormone-releasing hormone receptor

GOO: gastric outlet obstruction (gyomorkimeneti obstrukció)

G-POEM: Gastric peroral endoscopic myotomy (per-orális gyomor pyloromyotomia)

GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations
(Javaslatok, Becslések, Fejlesztések és Értékelések fokozati rendszere)

Gy: Gray, az elnyelt sugárdózis, illetve a fajlagos (közölt) energia SI származtatott egysége

HPV: Human papillomavírus

HR: Hazard ratio (kockázati arány)

Hsp: hősokkfehérje
KM: Kaplan-Meier
LM: Laparoszkópos Heller myotomia
LOF: late oral feeding (késői szájon keresztül táplálás)
MIE: Minimálisan invazív nyelőcső reszekció
MR: Mágneses rezonancia vizsgálat
MUST: Malnutrition Universal Screening Tool
nCT: Neoadjuváns kemoterápia
nCRT: Neoadjuváns kemo-radioterápia
NMA: Network metaanalízis (hálózati metaanalízis)
OM: nyitott Heller myotomia
OOI: Országos Onkológiai Intézet
OS: overall survival (teljes túlélés)
OR: Odds ratio (esélyhányados)
pCR: patológiailag komplett remisszió
PET: pozitronemissziós tomográfia
POEM: perorális endoszkópos myotomia
PSM: propensity score-matching
PTE KK: Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ
QoL: Quality of life (életminőség)
OS: overall survival (teljes túlélés)
RAMIE: Robot-asszisztált minimálisan invazív nyelőcső reszekció
RAMIS: robot asszisztált minimál invazív sebészet
RATS: Robot-asszisztált thoracoscopy
RCT: randomizált kontrollált vizsgálat
RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumours
RTG: Röntgen
SCC: laphámrák
SD: standard deviáció (szórás)
STÉG: Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinika
TDK: Tudományos diákkör
TRG: Tumor regression grade
UGI: Upper gastrointestinal (felső tápcsatornai)
UH: Ultrahang
UICC: Union for International Cancer Control

PappAndras_341_25

USA: Amerikai Egyesült Államok

VATS: Videó-asszisztált thoracoscopy

WMD: weighted mean difference (súlyozott átlagkülönbség)

1. Bevezetés: a nyelvőcsősebészet történelme

A nyelvőcsősebészet története meglepően hosszú időre nyúlik vissza. A „Smith Sebészeti Papírusz”, amelyet i.e. 3000 és 2500 között írtak, tartalmazza az első írásos említést a nyelvőcsöműtétről. A papírust Edwin Smith amerikai egyiptológus fedezte fel 1862-ben, és Henry Breasted 1930-ban szerkesztette olvasható formába. (1) A munkában leírt 48 eset közül a 28. eset címe „A torkot átszűrő sebesült” volt, és a következőket mondja: „... ha megvizsgálsz egy embert, akinek a torkán tátongó seb van, ami átszúrja a nyelvőcsövet; ha vizet iszik, 'fulladozik' (és) a sebéből kijön a víz; ha nagyon begyullad, hogy láz alakul ki nála, össze kell húznod azt a sebet varrással...” (1. Ábra)

TITLE

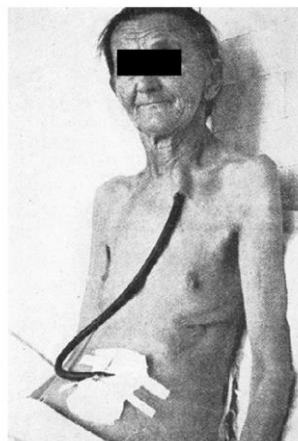


Translation

Instructions concerning a wound in his throat.

1. Ábra: A „Smith Sebészeti Papírusz” 28. esetének címe: „A torkot átszűrő sebesült” (2)

Azonban hiába a korai ismeret, csak 2000 évvel később, a tizenhetedik században végeztek először nyaki nyelvőcsömetszést. Később is az volt az általános vélemény, hogy nincs a rákos megbetegedésben szenvedő betegek között senki, aki boldogtalanabb lenne, mint azok, akik a nyelvőcsőrák okozta elzáródásában szenvednek, mert végül lassú éhhalált fognak halni. Egészen 1877-ig, amikor Czerny (3), miután alapos kísérleteket végzett állatokon, egy betegnél sikeresen reszekálta a nyaki nyelvőcső carcinomáját, 1 éves túléléssel. Franz Torek (4) 1913-ban sikeresen reszekálta a daganatos mellkasi nyelvőcsövet bal oldali thoracotomiából. A beteg 12 évig élt a műtét után nyelvőcső rekonstrukció nélkül. Az étel egy gumicsövön keresztül jutott a nyaki nyelvőcsőcsőcsőből a meg hagyott gyomorba. (2. ábra)



2. Ábra: Franz John A. Torek (1861 to 1938) első sikeres mellkasi nyelőcsőreszekciója 1913-ból

Kezdetben a cél az volt, hogy a nyelőcsövet eltávolítsák, rekonstrukció nem jött szóba. Leggyakrabban a fő cél a jó palliatív ellátás volt; Belsey nyilatkozata szerint ezeknél a betegeknél „a gyógyulás egy véletlen baleset.” A nyelőcsőrák rossz hírnevének okai sokrétűek. A gyenge általános állapot, a diagnóziskor előrehaladott stádium, a kaotikus nyirokterjedés és a multicentrikus lokalizáció csak néhány jól bizonyított tényező. Azon ritka esetekben, amikor egy beteg túlélte a műtétet, különböző rekonstrukciós módszereket dolgoztak ki, de további probléma volt, csak kevés beteg vetette alá magát ezeknek a rekonstrukciós eljárásoknak, amelyek aztán általában nem is hoztak kielégítő eredményeket. A második világháború után az intratracheális intubáció bevezetése, lehetővé tette a merészebb műtétek végrehajtását. A sebészek nem fogadták el a Torek féle műtét után tapasztalt kényelmetlenségeket. A dupla sztómák elviselhetetlen fogyatékossgot okoztak a betegeknél, napi több mint egy liter nyál folyamatos ürítésével és egy rosszul illeszkedő nyíláson keresztüli táplálkozással, ami bőrelváltozásokhoz, valamint a csövek elzáródásához vagy elmozdulásához vezetett. Ez arra ösztönözte a sebészeket, hogy a rövid túlélési idő és az összes kockázat mérlegelése mellett egyetlen műtét keretében végezzék el a reszekciót és a rekonstrukciót, akár a gyomor mobilizálásával, akár jejunum, vastagbél vagy bőr felhasználásával. A bal oldali thoracotomia phrenotomiával mindkét eljárást megkönnyítette. Ez a megközelítés azonban továbbra is az alsó harmad daganatokra korlátozta a nyelőcső reszekcióját. A „királyi megközelítés”, mely a 2 lépésből álló hasi és jobb oldali thoracalis megközelítést jelölte az 1940-es évek második felében és az 50-es évek elején terjedt el (Lewis az Egyesült Államokban (5), Tanner az Egyesült Királyságban (6) és Santy Franciaországban (7) vezette be), mely kibővítette a reszekció indikációit a középső harmad daganataira. Ronald Belsey mondása, miszerint “The right approach is the right approach” uralkodott a legtöbb kortárs mellkassebészeti műtőben. A gyomor, a vastagbél és a vékonybél alternatívaként szolgált a nyelőcső helyettesítésére, lehetővé téve a bypass kialakítását olyan esetekben, amikor a nyelőcső karcinóma nem volt reszekálható. Ez biztosította a beteg számára, hogy ételt tudjon fogyasztani, miközben egyidejűleg sugárterápián esett át a rák kezelése érdekében.

Az első generációs antibiotikumok rendkívül hatékonyak voltak a műtét utáni fertőzések kezelésében, de kevésbé voltak hatékonyak a mediastinalis anasztomózis-elégtelenség okozta sipolyok és következménye mediastinitissel szemben. A műtétek összetettsége nőtt a gépi lélegeztetés fejlődésével. Ezek a gépek kulcsszerepet játszottak a nyelőcső reszekciók anesztéziájában és a posztoperatív ellátásban. (8) A kézzel varrt anasztomózis, amely mindig kihívást jelentett, szintén technikai fejlődésen ment keresztül. Az a mondás, miszerint „a nyelőcső varrása olyan, mint a varrhatatlan varrása”, elavulttá vált. A varróanyagok fejlődtek, a selyem majd később a különböző drótvarratok helyett fokozatosan megjelentek a szintetikus mono-, pseudomono- és polyfilamentum sebészeti varróanyagok, melyek felszívódó és nem felszívódó formákban egyaránt elérhetők az 1970-es évek elejétől kezdve. (9) De a sebészeti varrógépek megjelenése képviselte a valódi forradalmat a nyelőcsősebészet történetében. Az első mechanikai lineáris varrógép a 20. század elején, Budapesten született Hüttl és Fischer révén 1908-ban. (10) A nehéz (3,5 kg) és nehezen tölthető, -sterilizálható és -kezelhető fém monstrum továbbfejlesztésre került, és a sokkal egyszerűbb és felhasználóbarátabb Petz féle varrógép (1921) (11) nagy népszerűségnek örvendett, főként a német nyelvterületeken. 1978-ban az Auto Suture Company/United Surgical Corporation bemutatta EEA varrógépeit (end-to-end anastomosis varrógép), amelyek biztonságos és elegáns sebészeti varrógépet kínáltak a tubuláris szervek legfinomabb mechanikai anasztomózisához. A mellkasi nyelőcső anasztomózisait illetően a mechanikai varratok megjelenése csökkentette a műtét utáni fisztulák

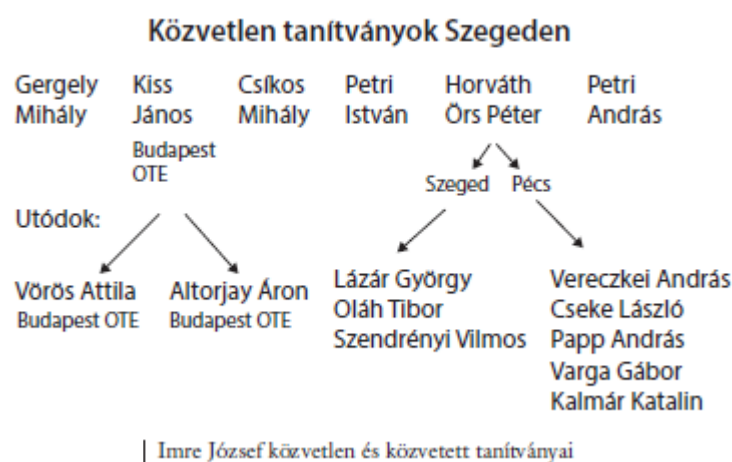
számát és súlyosságát, amelyek a posztoperatív halálozás fő okai voltak. A továbbfejlesztett varrógépek könnyebbek, artikuláltak, és kisebbek lettek, ahogy a sebészeti paradigmaváltás a minimálisan invazív/video asszisztencia égisze alatt lezajlott a 20. század utolsó évtizedének műtőiben. De már több, mint 100 évvel az első varrógépek megjelenése után, ez az eszköz továbbra is nélkülözhetetlen a nyelőcsősebészetben, még a robot-asszisztált műtétek során is.

A sebészeti megközelítések fejlődését egyértelműen támogatták az érzéstelenítés, az intenzív ellátás és az instrumentális technológia fejlődése. A bal oldali thoraco-abdominalis megközelítés (Sweet technika) az első és legegyszerűbb módszerként alkalmas volt az alsó harmad nyelőcső daganatok reszekciójára, és nyelőcső anasztomózis készítésére az aorta ívének szintje alatt. (12) Végül a reszekció és anasztomózis nyakra történő kiterjesztését – az úgynevezett háromlépcsős nyelőcső reszekciót – egyidejűleg Kenneth C. McKeown az Egyesült Királyságból (13) és Hiroshi Akiyama Japánból (14) írta le 1976-ban. Ezen maximálisan invazív eljárások mellett Mark Orringer az Egyesült Államokban, újjáélesztette a transhiatalis nyelőcső reszekciót, hogy minimalizálja a thoracotomiával okozott sebészeti traumát (15), előrevetítve a minimálisan invazív megközelítések közelgő korszakát, de szembesülnie kellett súlyos kritikákkal, beleértve Belsey megjegyzését, aki a transhiatalis nyelőcső reszekciót, mint „expedíció a sötét középkorba” emlegette. Ennek ellenére, bármilyen eljárásról is legyen szó, világszerte a posztoperatív halálozási arány jelentősen csökkent az idő múlásával. Jamieson 2004-ben végzett átfogó irodalmi áttekintése 8%-os posztoperatív halálozást és 28%-os ötéves túlélési arányt igazolt. (16)

A nyelőcsőrák sebészetének Achilles-sarka mindig is a magas szövődmenyráta volt, még a nagy volumenű központokban végzett beavatkozások esetén is, amelyek főként anasztomózis-elégtelenségből, mediastinitisből és pneumóniából álltak. Az általános sebészet más területeihez hasonlóan a minimálisan invazív technikákat az 1990-es évek eleje óta vezették be ennek a morbiditásnak a minimalizálására, anélkül, hogy kompromisszumot kötöttek volna a műtét onkológiai hatékonyságával. Alfred Cuschieri végezte az első thoracoscopos nyelőcső reszekciót 1992-ben. (17) 1993-ban Jean Marie Collard Brüsszelben, Belgiumban tovább finomította a technikát (18), majd 1995-ben Aureo Lodovico DePaula São Paulóban, Braziliában megvalósította az első teljesen laparoscopos transhiatalis nyelőcső reszekciót. (19) Azonban James D. Luketich (20) Pittsburghból érdemel elismerést a teljesen minimálisan invazív nyelőcső reszekció (MIE) kifejlesztéséért és népszerűsítéséért, amely mostanra világszerte a standard sebészeti kezeléssé vált. A következő évtizedben megjelent a robotasszisztált nyelőcső reszekció, amely a legújabb innovációt képviseli a MIE terén, egyedi előnyeivel és kihívásaival, különösen a speciális oktatási programok és a proktorált tanulás szükségességével, amelyek kötelezőek ezen technika elsajátítása során. 2002-ben Melvin és munkatársai voltak, akik elsőként közölték a robot-asszisztált Ivor Lewis nyelőcső reszekció elvégzését. (21) A következő évben, 2003-ban, Horgan jelentette az első robotasszisztált transhiatalis nyelőcső reszekciót (22), 2004-ben pedig Kernstine és munkatársai az első teljesen robot-asszisztált McKeown hárommezős nyelőcső reszekciót. (23) Manapság világszerte számos VATS és RATS MIE variációt végeznek, különböző laparoscopos és thoracoscopos megközelítések, valamint különféle nyitott és endoszkópos fázisokat összekapcsoló hibrid megközelítések kombinációit alkalmazva. Az idő múlásával a nyelőcsőrák kezelésének paradigmája is megváltozott a minimálisan invazív nyelőcső reszekciók növekvő használatával a nyitott nyelőcső reszekciók rovására. De a minimálisan invazív, vagy robot-asszisztált nyelőcső reszekció (MIE, RAMIE) csupán egy lépés a hosszú úton, amely még nem érte el végső célját. Kétségtelen, hogy a legjobb onkológiai eredményeket és életminőséget biztosító

megközelítés keresése, miközben minimalizáljuk a posztoperatív szövődményeket, különösen az anasztomózis elégtelenséget, továbbra is rendkívül releváns. Általában minden anasztomózis-elégtelenséget technikai hibának kell tekinteni. Az ilyen szövődmények megelőzése érdekében történő technikai módosítások közé tartozik a supercharge mikrovaszkuláris anasztomózis használata, vagy az ischaemiás prekondicionálás, de hatékonyságuk még vitatott, így bőven van lehetőség egyéb technikai fejlesztésekre. De ugyanennek a problémának a megoldásában játszhat szerepet a megfelelő betegszelekció mellett a rehabilitáció alkalmazása, vagy a betegellátást komplexen kezelő ERAS irányelvek alkalmazása. (ERAS: Enhanced recovery after surgery: célja a műtétek utáni korai felépülés elérése a preoperatív szervi funkciók erősítése és a műtét alatti és utáni stressz reakció csökkentése révén) A technikai (r)evolúciók mellett a nyelőcsősebészet eredményeinek további javítása a sebészek és társszakmák szuper-specializációjából és együttműködéséből, a nyelőcsősebészet nagy volumenű központokba történő központosításából, klinikai kutatásban és multicentrikus prospektív kontrollált tanulmányokban megjelenő és az ezeket még magasabb evidenciával összegző metaanalíziseket eredményező nemzetközi együttműködésekéből származik.

A nemzetközi kitekintést követően pár szó a magyarországi helyzetről. Abban mindenki egyetért, hogy a modern magyar nyelőcsősebészet megteremtője Imre József volt. Ő Szegeden a kórélettani alapokon nyugvó koncepciózus sebészetet az 1958-ban igazgatónak kinevezett Petri Gábortól ismerhette meg. Petri Professzor Úr segítségével jutott ki Angliába, és hazatérve az ott tanultakat továbbfejlesztve és kiterjesztve teremtette meg Szegeden a nemzetközileg is elismert magyar nyelőcsősebészetet. Sebészi újításai és sikeres műtétei miatt a hetvenes évek elejétől szinte állandóan voltak sebész vendégek Szegeden, akik szerették volna ellesni Imre József sikereinek titkát. Jelentős újítása volt, hogy abban az időben úttörőnek és nagyon modernnek számító módon a nyelőcső anasztomózisokat atraumatikus dróttal egy rétegben varrta. Imre József elvei, tanításai tovább élnek tanítványaiban, akik kifejezetten sikeresek a magyar sebészetben. Végtelenül büszke vagyok arra, hogy Tanítómesterem Horváth Örs Péter Professzor úr Imre Józsefről írt megemlékezésében a közvetlen és közvetett tanítványok között engem is említett olyan, a magyar és nemzetközi nyelőcsősebészetben később nagy sikereket elérő és meghatározó szerepet játszó sebészekkel együtt, mint Kiss János, Vörös Attila, Altorjay Áron, Lázár György vagy Oláh Tibor. (3. Ábra) (24)



3. Ábra: Imre József és tanítványai (24)

Magam abban a szerencsés helyzetben voltam, hogy az egyetem elvégzését követően Horváth Örs Péter Professzor Úr által vezetett klinikán tudtam elhelyezkedni és kezdetektől fogva a felső gasztrointesztinális munkacsoportban dolgoztam. Munkába lépésem szinte egybe esett az akkor még úttörő ellátásnak számító neoadjuváns kezelések bevezetésével, mely aztán tudományos munkásságom középpontjába is került és ennek kapcsán sok előadást tartottam mind hazai, mind nemzetközi kongresszusokon. Még szakvizsga előtt az Európa Mellkassebész Társaság ösztöndíjával fél évet Bécsben dolgoztam, mely során tüdőtranszplantációt tanultam. A gyakorlat alatt lehetőségem volt mellkassebészeti tudásom fejlesztésére, mely a későbbiek során is hasznomra vált. Később, már a szakvizsga után egy Bajor Állami Ösztöndíj segítségével Münchenben dolgoztam 4 hónapot az akkor Európa vezető nyelőcsősebészetének tartott TUM Universitätsklinikum rechts der Isar Sebészeti Klinikáján. Itt részt vettem Siewert és Stein professzorok műtétein és lehetőségem volt betekinteni abba fantasztikus munkába, mely a betegszelekciótól kezdve, a neoadjuváns kezeléseken és műtéteken keresztül a világ akkori legnagyobb és legjobb eredményeivel büszkélkedő centrumot jellemezte. Egész későbbi életem során nagyon fontos szerepet játszott az ott látott munka, mely jelentős inspirációt is jelentett. Saját munkásságomban mindig kerestem az újítás lehetőségét, melyben munkahelyi vezetőim mindig támogattak és így jutottunk el oda, hogy hazánkban ez elsők között végeztem minimál invazív nyelőcső reszekciót, majd igyekeztem ezt a technikát a mindennapi rutinba beépíteni. Horváth Örs Péter Professzor Úr nyugdíjba vonulása után én lettem a klinika felső gasztrointesztinális munkacsoportjának a vezetője és ennek során saját PhD hallogatóimmal együtt a nyelőcső sebészetének, a nyelőcső betegségek ellátásának különböző aspektusait vizsgáltuk és vizsgáljuk jelenleg is. Sebészeti karrierem egyik csúcspontjaként pedig lehetőségem volt a robot-asszisztált sebészet megtanulására és egyben én lettem az első vidéki robotsebészeti interdiszciplináris munkacsoport vezetője. Így hazánkban elsőként tudtam ezt a technikát bevezetni a nyelőcső benignus és malignus betegségeinek ellátásába, melyet azóta is nagyon nagy örömmel és lelkesedéssel csinálok.

A következőkben megpróbálom bemutatni, hogy eddigi munkám során milyen változásokat eszközöltünk és vezettünk be a nyelőcső sebészetében, melyek mindegyike a biztonságosabb betegellátást és jobb eredmények elérését szolgálták. Mivel célom a nyelőcsősebészetben végzett munkásságom komplex bemutatása, a tankönyvi sorrendtől eltérően először az első változásokat eredményező, a doktori disszertációmban szereplő megállapításokat ismertetem, hiszen a további tudományos munkásságom erre épülve bontakozott ki. Ezt követően a már hagyományos, tankönyvi sorrendet követő módon ismertetem az epidemiológiai (szöveti), majd etiológiai faktorok (HPV) vizsgálata alapján észlelt változásokat, melyet a műtéttechnikai változ(tat)ások, végül pedig a perioperatív ellátásban eszközölt módosítások ismertetése követ.

2. Neoadjuváns kezelés bevezetése a nyelőcsőrákok kezelésében

A nyelőcsőrákok kezelésében az első komoly változás a neoadjuváns kezelés bevezetése volt. Szerencsés voltam, mivel a klinikai munkám kezdetétől fogva részt tudtam venni ennek magyarországi bevezetésében és aztán ebből írtam a PhD dolgozatomat is. Azonban a későbbi fejezetekben jól látható, hogy az akkor még alapvető tényként szereplő megállapítások (laphámrák dominanciája, komplett remisszió prognosztikai szerepe, stb.) azóta szintén megváltoztak. A változások nyomonkövetése céljából mindenképp fontosnak tartom az akkori vizsgálatok ismertetését, mivel a további kutatások ezekre épültek.

Általános áttekintés

A nyelőcsőrák egy 2003-ban megjelent és a gasztrointesztinális daganatok epidemiológiájával foglalkozó cikk szerint Európában a malignus gasztrointesztinális daganatok 5,9%-át teszi ki, a férfi/női arány 3:1, a betegség életkor szerinti megoszlás alapján 60-80 éves kor között a leggyakoribb. Ugyanezen cikk adatai szerint Magyarországon évente 829 új esetet regisztrálnak és emellett 709-en halnak meg nyelőcsőrákban (25). Szemben az USA és Nyugat Európa adataival ekkor Magyarországon a nyelőcsőrákok döntő többsége a rosszabb prognózisú laphámrákok közé tartozott (28). A kuratív kezelést a sebészi reszekció jelentené, de a betegek későn, lokálisan előrehaladott állapotban kerülnek orvoshoz és ilyenkor a sebészi beavatkozás lehetőségei behatároltak melyet a lokalizációból származó nehézségek csak tovább rontanak. A felső szakaszra lokalizálódó daganatok esetén ugyanis a korrekt lymphadenectomy elvégzése (mely az R0 reszekció alapvető feltétele) technikailag lényegesen nehezebb és több szövődménnyel jár, mint az alsó szakaszon (v. azygos szintje alatt) és valószínű ez a magyarázata annak a korábbi megállapításnak, hogy nyelőcsőrákok prognózisa lokalizáció alapján felfelé haladva romlik. (26,27) Az is nyilvánvaló napjainkra, hogy a sebészi technika fejlődése önmagában nem képes ezt a rossz prognózist érdemben javítani.

Mindezen adatok és tények birtokában az ismertetett vizsgálatok során ebben az időben hazánkban leggyakoribb, ugyanakkor hisztológiájából, elhelyezkedéséből és előrehaladott stádiumából fakadóan legrosszabb kilátásokkal rendelkező nyelőcsőrákos csoport (felső-középső harmadi, lokálisan előrehaladott laphámrák) kezelésének problémáira kerestük a választ.

Bevezetés

A szegényes eredmények miatt világszerte erőteljes kutatások folytak a prognózis javítására a sebészi kezelés, a sugárkezelés és a kemoterápia különböző kombinációjával. A kemoterápia és sugárterápia kombinálása már a kezdetektől jobb eredményeket hozott, mint az a külön-külön kezelések alapján várható lett volna. A két kezelési mód együttes alkalmazása esetén ugyanis ezek synergista módon erősítik egymás hatását, mely különösen értékes a sebészi kezelést megelőzően, azaz neoadjuváns módon alkalmazva. Ennek a műtétet megelőző terápiának általánosságban az az előnye a postoperatív (adjuváns) kezelésekkal szemben, hogy ép vér- és nyirokkeringésű szövetekre hatva effektívebben fejti ki hatását, ezzel csökkentve a mikrometasztázisok számát és a daganat méretét. Mindezek hatására a műtét közbeni tumorszóródás esélye csökken, a reszekabilitás és az R0 reszekciók aránya nő és ezek összegződéseként javul a túlélés. Az onkológiai kezelés változásának részletezése nélkül azt mondhatjuk, hogy napjainkban az általánosságban használt kezelési protokollban 35-45 Gy besugárzási dózis mellett a szimultán alkalmazott platina bázisú és 5-Fluorouracillal kombinált kemoterápia szerepel. (29)

Beteganyag és módszer:

Klinikánkon 1992 júniusa és 2005 szeptembere között 382 esetben végeztünk nyelőcsőreszekciót nyelőcsőrák miatt (a kardia-táji daganatok közül csak a Siewert I-es típusú tumorokat soroltuk ide). Figyelembe véve a hazai sajátságokat (laphámrák szöveti dominanciája), a sebészi kezelés eredményeit befolyásoló lokalizációs problémákat (a nyelőcsőrákok prognózisa felfelé haladva romlik) valamint a biztató irodalmi adatokat 1997 novemberétől - Magyarországon először - neoadjuváns kemo-radioterápiát vezettünk be középső és felső harmadi lokálisan előrehaladott nyelőcső laphámrák esetében (30). (T3-4, N0-1, M0-1A; ekkor a UICC 6. változata alapján az M1A a felső harmadi tumoroknál a nyaki, az alsó alsó harmadi tumoroknál a truncus coelicus melletti nyirokcsomó áttétet jelentette) Az adatokat folyamatosan rögzítettük és a kiértékelés retrospektív vizsgálat keretében történt. Mai szemmel nézve ezek tulajdonképpen konverziós kezelések voltak, tehát ezek a betegek nem lettek volna primer műtéttel radikálisan kezelhetők. Emiatt a randomizálás és prospektív vizsgálat nem is jöhetett szóba.

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 (T3-4, N0-1, M0-1/a). Kizáró tényező volt, ha a beteg általános állapota műtéti beavatkozást nem tett lehetővé. (Karnofsky score < 60%) 1997 novemberé és 2005 szeptembere között 102 beteg került be a vizsgálatba. A kivizsgálási protokoll során kontrasztanyagossal nyelésvizsgálat, mellkas-röntgenvizsgálat, biopsziával kiegészített nyelőcsőtükrözés, endoszkópos ultrahang vizsgálat, hasi és nyaki UH, mellkasi és hasi CT/MR vizsgálat, és légút-tükrözés történt. A betegek átlagéletkora 55,55 év volt, nemek szerinti megoszlás férfi túlsúlyt mutatott: 90 Ffi és 12 nő. A kivizsgálás után a betegek konkomitáló kemo-radioterápiában (CRT) részesültek, a besugárzás 3D CT alapú konformális technikával készült.

- 1.nap: sugárkezelés + Cisplatin (75 mg/m²) infúzióban
- 1.-5. nap: sugárkezelés + 5 FU 1000mg/m² és Ca-folate 20 mg/m² infúzióban
- 8. naptól: sugárkezelés
- A besugárzás 180 cGy frakciókkal történt hetente 5 nap napi egy alkalommal (3960 cGy összdózisban)

1. Táblázat: kezelési protokoll

A kezelést követően 4 héttel az ismételt vizsgálatok eredményének tükrében döntöttünk a műtétről, vagy további kezelésről. A túlélési vizsgálat során történelmi kontrollcsoportként a 1992-1997 novemberé között hasonló stádiumú (T3-T4) nyelőcső laphámrák miatt Klinikánkon reszekcióra került 65 beteg szerepelt, akiknek mind a nemek szerinti megoszlása (59 férfi és 6 nő), mind átlagéletkora (56,15 év) hasonló volt. A klinikai adatok a táblázatban láthatók.

Történelmi kontroll csoport 1992 jún.- 1997 nov. 65 beteg (T3-T4)

- T3: 39; T4:26
- Reszekció: 65 R0 reszekció: 49/65 (75%)
- 6 nő / 59 ffi
- Átlagéletkor: 56,15 év (36-72)

CRT+Sebészet 1997 november- 2005. 09.30. 102 beteg (T3-T4)

- T3: 45; T4:57
- Reszekció: 71 R0 reszekció: 59/71 (83,1%)
- 12 nő / 90 ffi
- Átlagéletkor: 55.55 év (41-73)

2. Táblázat: Klinikai adatok

A kezelés hatására bekövetkező változásoknál az értékelés a következőképpen történt:

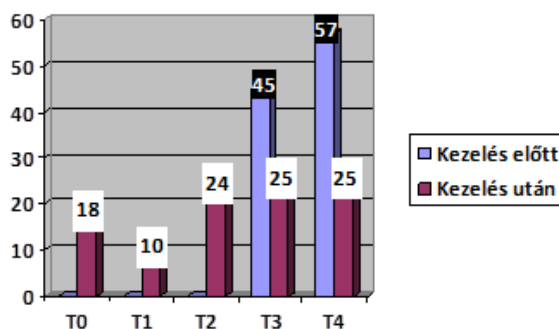
Komplett remisszió (pCR) a daganat szignifikáns megkisebbedése (normál nyelés-Rtg, negatív endoszkópia és CT), valamint a patológiai feldolgozás során nem volt viabilis daganatsejt a műtéti preparátumban;

Részleges remisszió: A daganat mérete a kezelés hatására képalkotó vizsgálatokkal több, mint 50%-kal csökkent, de a patológiai vizsgálat daganatot igazolt;

Stabil betegség: a daganat mérete a képalkotó vizsgálatokkal 50%-nál kisebb mértékben csökkent;

Progresszió: a daganat mérete a képalkotó vizsgálatokkal értékelhető módon nőtt, fisztula alakult ki, illetve távoli áttét jelent meg.

Eredmények: A CRT következtében a megismételt vizsgálatok (re- staging) során észlelt T- stádium változásokat mutatja a 4. ábra, melyen egyértelműen látható a kezelést követően a daganat méretének nagyfokú csökkenése.



4. Ábra: Kezelés hatására észlelt T stádium változások

PappAndras_341_25

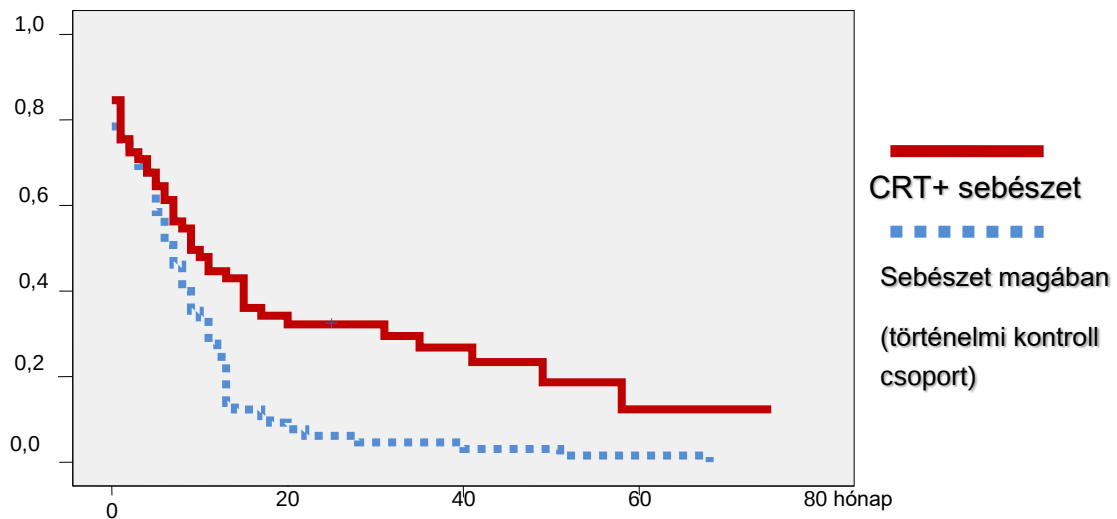
A kezelést követően a 102 betegből 82 esetben végeztünk műtétet. Ennek során azonban 11 esetben csak exploráció történt, vagyis a reszekciós ráta 71/82 (86,6%). A reszekciók során 59 esetben R0 reszekció történt (83%) A műtéti reszekátum hisztopatológiai vizsgálata 17 betegnél (24%) komplett remissziót (ypT0,ypN0) igazolt. A postoperatív időszakban 12 beteget veszítettünk el (16,9%), a műtét körüli morbiditásunk 55%-os volt (39/71). Utóbbiak közül anasztomózis elégtelenség 11 (15,5%), pulmonális szövődmény 20 betegnél (28,2%) fordult elő. A kezelési eredményeket a 3. táblázatban tüntettük fel.

KEZELÉSRE ADOTT VÁLASZ		
Komplett remisszió:	17/102	(16,7%)
Részleges remisszió:	54/102	(52,9%)
Stabil betegség:	16/102	(15,7%)
Progresszió:	15/102	(14,7%)
KEZELÉSI EREDMÉNYEK		
Sebészeti:	82/102	(80,4%)
Exploráció:	11/82	(13,4%)
Reszekció:	71/82	(86,5%)
R0 reszekció:	59/71	(83,1%)
KOMPLIKÁCIÓK		
Perioperatív mortalitás	12/71	(16,9%)
Perioperatív morbiditás	39/71	(55%)
Anasztomózis elégtelenség	11/71	(15,5%)
Pulmonalis komplikációk	20/71	(28,2%)
Egyéb	8/71	(11,3%)
Kórházi tartózkodás (nap)	17.54	(9-54)

3. Táblázat: Kezelési eredmények

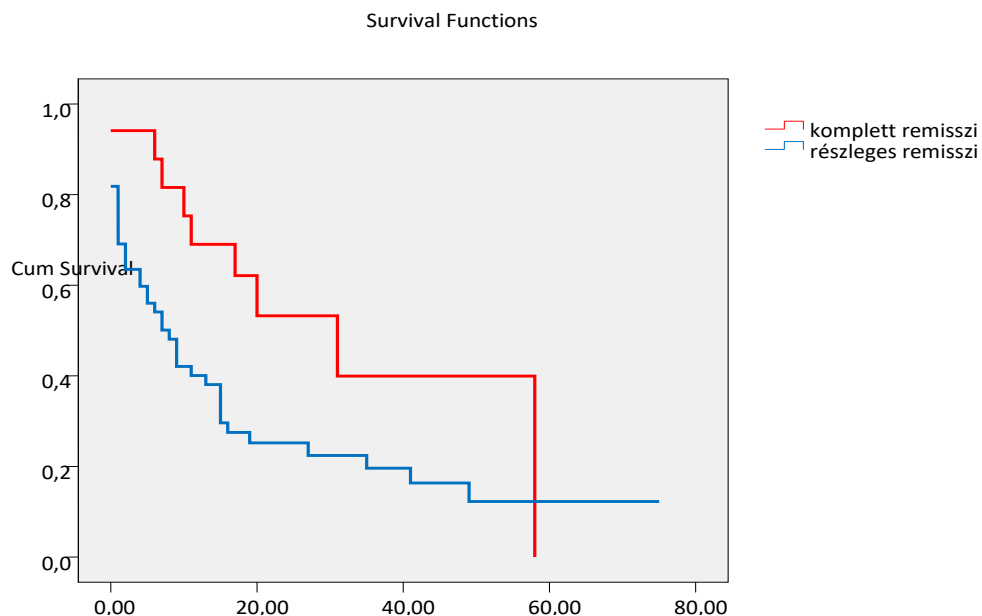
A túlélési vizsgálatok során először a korábbi időszak (1997 novembere előtti) hasonló stádiumú és lokalizációjú csoportját használtuk történelmi kontrollnak, és azt láttuk, hogy a

neoadjuváns kezelést követően reszekcióra került betegek túlélési eredménye szignifikánsan jobb. (22,7 hónap vs. 9,3 hónap, $p:0,001$) (5. Ábra)



5. Ábra: Túlélési eredmények összevetése a történelmi kontroll csoporttal

Ha a komplett remissziót elért esetek átlagos túlélését hasonlítjuk össze a többi reszekcióra került esettel a különbség az irodalmi adatokhoz hasonlóan szembetűnő, és statisztikailag szignifikáns. (32 hónap vs. 18 hónap; $p<0,028$). (6. Ábra)



6. Ábra: Komplett remisszió esetén észlelt jobb túlélés

Megbeszélés

Magyarországon úttörő munkásságot végeztünk az előrehaladott nyelőcső laphámrákok neoadjuváns kemo-radioterápiával történő kezelésével. Az új, kombinált terápia

eredményeként korábban irreszekábilis daganatoknál vált lehetővé sebészi reszekció elvégzése. Az irodalmi adatokkal összhangban vizsgálatunkkal igazoltuk, hogy a preoperatív módon alkalmazott kemo-radioterápia javítja a túlélést előrehaladott nyelőcső laphámrákrok esetén. Bebizonyítottuk, hogy a komplett patológiai remisszió elérése szignifikánsan javítja a hosszútávú túlélést, azaz az irodalmi adatokhoz hasonlóan a túlélés tekintetében független prognosztikai faktornak tekintendő. Mindezek alapján az a véleményünk, hogy ennek a csoportnak a legfontosabb az onkológiai kezelés sebészi reszekcióval történő kiegészítése, hiszen a komplett remisszió ténye objektívan csak szövettani vizsgálattal igazolható és e betegek így részesülhetnek a legmagasabb szintű tumor kontrollban. Mivel a világ nagy részén az adenokarcinómák aránya meghaladja a laphámrákrokét, az eredményeink értékét külön növeli, hogy az irodalomban ritka az általunk ismertetett anyaghoz hasonló homogén, csak előrehaladott planocelluláris rákokkal foglalkozó tanulmány. Saját eredményeink mindenben megfelelnek az irodalmi átlagnak, az alacsony esetszámok az akkori irodalmat tükrözik. (31,34,35,36). (4. Táblázat)

Szerzők	Operált betegek száma	Reszekabilitás (%)	R0 (%)	Perioperatív mortalitás (%)	pCR (%)	2-éves túlélés (%)	Median túlélés (hónap)
Bidoli P és mtsai (n:34) Proc Am Soc Clin Oncol 1990;9:110	25	100	84	20	24	38	12
Fink és mtsai (n:55) Ann Oncol 1994;5:517	47	100	83	0	15	40	
El Nakadi és mtsai (n:61) World J Surg. 2002; 26(1) 72-78	38	97	78	19	30	32	21
Brücher BLDM és mtsai (n:311) Cancer 2006; 106(10) 2119-27	311	100	79.4	6.1	25	55.4	27
Jelen sorozat (n:102)	82	86.5	83	16.9	24	32	12

4. Táblázat: Irodalmi összevetés

A nyaki lokalizációjú daganatok kezelésének sajátosságai

Bevezetés

A nyelőcső sebészettel foglalkozók előtt jól ismert az az általános nézet, hogy a betegség prognózisa rosszabb a felső harmadi lokalizációjú daganatok esetén, és ez különösen igaz a nyelőcső-bemeneti tumorokra. (26,27,37-39) Ennek egyik oka a már korábban is említett anatómiai tény, hogy e szakaszra lokalizált betegség esetén a hosszú távú túlélés szempontjából alapvetően fontos korrekt lymphadenectomia elvégzése sokszor technikailag nagyon nehéz, másrészt a környező szervek infiltrációja (trachea, aorta) a műtét extrém kiterjesztését teszi szükségessé, melyek jelentősen növelik a műtét körüli halálozást. (40,41) Ezen kívül az onkológiai elvek, miszerint a reszekció síkjának a daganattól minimum 2 cm-re proximálisan

kell lennie, a nyaki szakaszon már kevésbé előrehaladott stádiumú betegség esetén is magas mortalitással (20-30%) járó kiterjesztett műtéteket tesznek szükségessé (laryngo-pharyngo-esophagectomia), melyek gyógyulás esetén is jelentősen rontják a beteg életminőségét. (42-45) (permanens tracheostoma viselése, rossz nyelési funkció, stb.)

Beteganyag és módszer

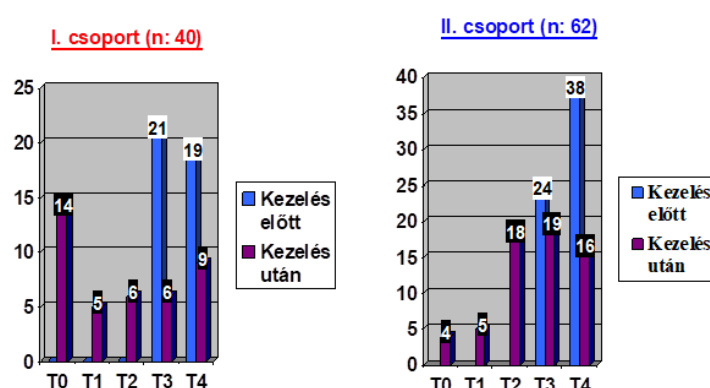
1997 novembere és 2005 szeptembere között neoadjuváns kezeléssel átesett 102 beteg került be a vizsgálatba. A lokalizáció szerepének tisztázására a vizsgálatba bevont betegeket két csoportra osztva értékeltük, attól függően, hogy a daganat a nyelőcső felső harmadában (azaz a nyelőcső aortaív feletti szakaszán: I. csoport), vagy a középső harmadában (a trachea osztás környékén: II. csoport) helyezkedett el. A kezelések és a betegek beválasztása az előző fejezetben leírtaknak megfelelően történt. Az egyes csoportok klinikai adatai az 5. táblázatban láthatóak

KLINIKAI ADATOK	
I. csoport N:40 (Felső harmad)	II. csoport N:62 (Középső harmad)
5 nő / 35 ffi	7 nő / 55 ffi
Átlagéletkor: 54 év (41-70)	Átlagéletkor: 57.11 év (41-73)
T3:21; T4:19	T3:24 ; T4:38

5. Táblázat: Klinikai adatok

Eredmények

A kezelési hatására létrejövő tumor-méret csökkenést (T stádium) látható a 7. ábrán.



7. Ábra: Tumor méret csökkenés T stádium alapján

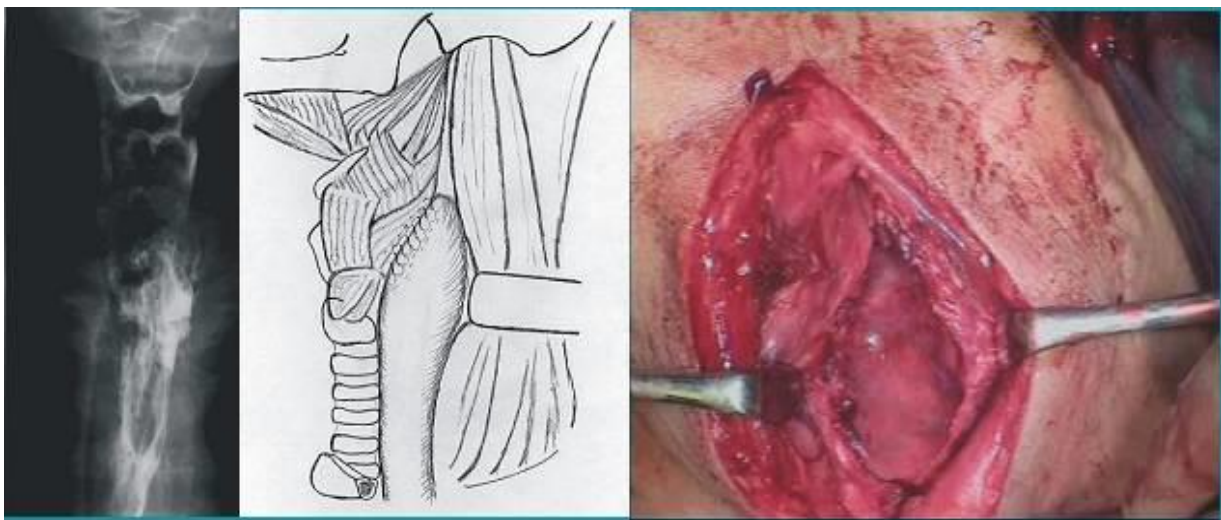
A reszekciók aránya hasonló a két csoportban (28/40; 70% illetve 43/62; 69%). A műtéti reszekátum hisztopatológiai vizsgálata az I. csoportban 14 betegnél (14/28, 50%), a II. csoportban 3 betegnél (3/43, 7%) komplett remissziót (ypT0,ypN0) igazolt, a különbség a két csoport között szignifikáns. (p<0,001). Ennek külön jelentőségét az mutatja, hogy az eltérő pCR

arány mellett a kezelésre reagáló daganatok aránya hasonló a két csoportban (70% vs. 69%), vagyis a felső harmadi tumorok sokkal jobban reagáltak a kezelésre. Az észlelt regressziók hatására a nyelőcső-bemeneti daganatoknál összesen 24 esetben szervkímélő műtétet tudtunk végezni, így ezen esetekben elkerülve a magas mortalitással járó pharyngo-laryngo-esophagectomiát. A műtétek során a reszekciót 18 esetben transzhiatálisan végeztük Orringer szerint (43), egy esetben történt McKeown szerinti 3 lépcsős nyelőcsőreszekció jobb oldali thoracotomiából (45), 9 esetben pharyngo-laryngectomiát végeztünk nyaki feltárásból vékonybél szegmentum transzplantációjával. Pótlásra 18 esetben a gyomrot, 1 esetben a bal colon felet, 9 esetben pedig szabad jejunum szegmentumot használtunk. A műtétek során összesen 15 esetben gégemegtartó műtétet végeztünk részleges garat-reszekcióval kiegészített esophagectomiával. A postoperatív időszakban a felső harmadi csoportban 4/28 beteget veszítettünk el (14%), a műtét körüli morbiditásunk 43%-os volt (12/28). A középső harmadi lokalizációjú betegeknél a perioperatív mortalitás 18%-os (8/43), a perioperatív morbiditás 62%-os (27/43) volt, de a két csoport közötti különbség egyik paraméter esetében sem szignifikáns.

Szervkímélő műtétek

1, A gégemegtartó esophagectomia parciális pharyngectomiával

Ennek az új műtéti eljárásnak az a lényege, hogy amennyiben a nyelőcső bemenet szintjében elhelyezkedő lokálisan előrehaladott daganat a kezelés hatására a garat felől a nyelőcső felé húzódik össze, a korábbi standard laryngo-pharyngo-esophagectomia helyett szervkímélő, gégemegtartó műtétet végzünk. (63,64,46,47) (8. Ábra)



8. Ábra: A műtét utáni nyelés Rtg, a műtét sematikus rajza és az intraoperatív szituáció

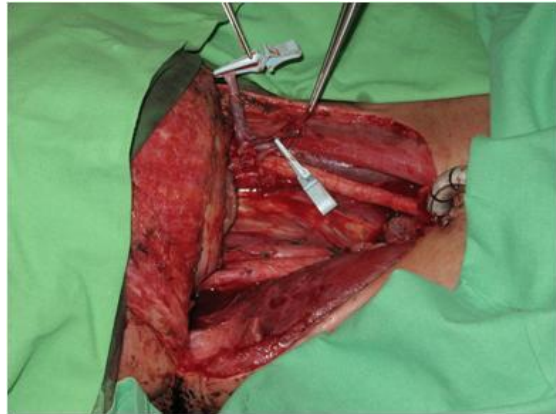
2, Laryngo-pharyngectomia szabad jejunum-szegment transzplantációval

Amennyiben a nyelőcső bemeneti daganat a kezelés hatására a hypopharynx területére húzott vissza, akkor részleges nyaki nyelőcső reszekcióval kiegészített laryngo-pharyngectomia volt a műtéti eljárás. Utóbbi esetben a tápcsatorna folytonosságát mikrosebészeti technika

alkalmazása mellett szabad jejunum transzplantációval állítottuk helyre. (63,64,48,49) (9. Ábra)



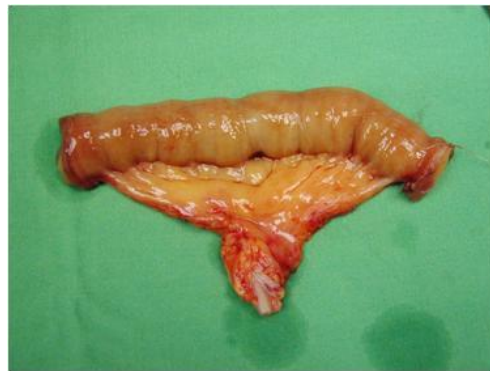
A



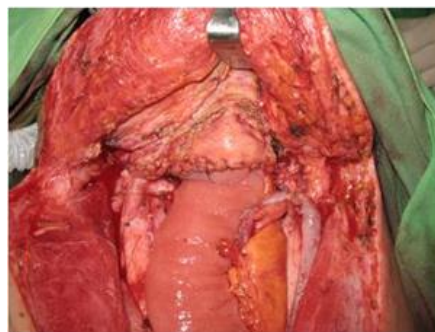
B



C



D



E

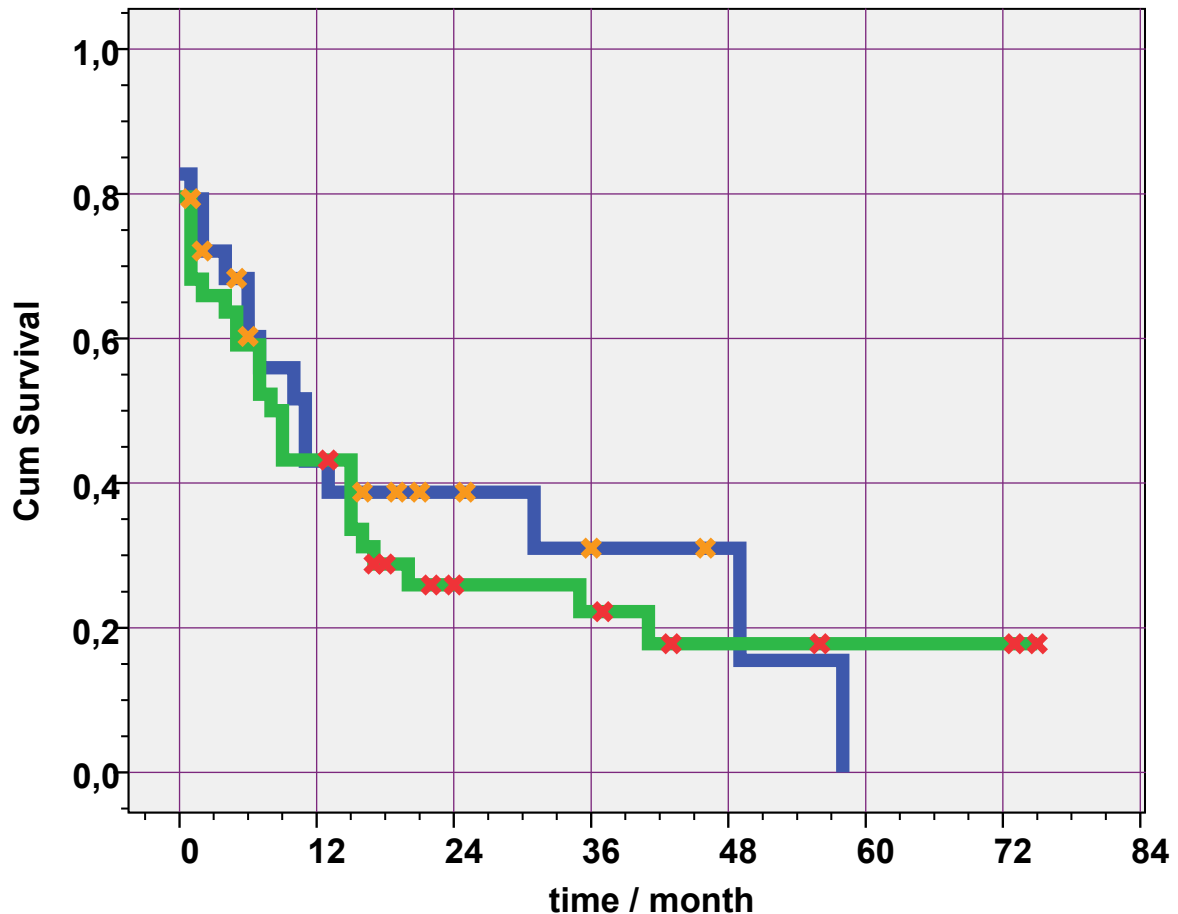
9. Ábra: Pharyngo-laryngectomia szabad jejunum pótlással

A: Reszekált garat és gége; B: nyaki blockdisszekciót követően a nyaki befogadó erek előkészítése; C: jejunum szegment izolálás; D: szabad jejunum érnnyéllel; E: beültetett szabad jejunum

Statisztikai vizsgálatok:

A túlélési vizsgálatok során a 2 éves túlélés: 41%, 4 éves túlélés 33% lett. A komplett remisszió természetesen ebben a csoportban is szignifikáns túlélésbeni javulást

eredményezett. ($p=0.024$) Azonban amikor a magasabb pCR-val rendelkező felső harmadi csoportot hasonlítottuk össze a szintén neoadjuváns kezelés után reszekción átesett középső harmadi csoporttal, a korábban irodalomban leírt túlélésbeni különbség megszűnt. $p=0,67$ (10. Ábra)



10. Ábra: túlélési görbék: **Felső harmadi csoport**, **Középső harmadi csoport**

Megbeszélés

A nyelöcsőrákok kezelésében mindig külön gondot jelentettek a felső szakaszra lokalizálódó daganatok. Ezen lokalizációban a daganat már korábbi stádiumban is irreszekábilis, vagy csak kiterjesztett, magas mortalitású és morbiditású műtétekkel távolítható el. (40,42) Éppen ezért valószínűleg ez a betegcsoport az, amelyik a legtöbbet profitálhat a műtétet megelőző CRT-ből és az ennek a sebészi reszekabilitást pozitívan befolyásoló hatásából. Vizsgálatunk során igazoltuk, hogy a felső harmadi nyelöcsőtumorok jobban reagálnak a neoadjuváns kemo-radioterápiára, mint a mélyebben elhelyezkedő daganatok. Ezt támasztja alá, hogy ezeknél a tumoroknál az irodalmi adatokat lényegesen meghaladó arányú komplett remissziót észleltünk. A nagyfokú tumorméret csökkenés hatására az onkológiai eredményeket nem rontó, szervkímélő és életminőséget javító műtéteket vezettünk be. Mindezek hatására a lokalizációból fakadó túlélésbeni hátrány kiegyenlítődt.

Prediktív faktorok vizsgálata

Mint azt láttuk, a preoperatív alkalmazott kemo-radioterápia és a sebészi reszekció kombinációja javítja a túlélést előrehaladott nyelőcső laphámrák esetében. A neoadjuváns kezelés azonban több, megválaszolandó kérdést is felvet, melyek közül az egyik legintenzívebben kutatott kérdés, hogy megjósolható-e a kezelésre adott válasz. Ugyanis az egyértelmű, hogy egyébként reszekábilis esetekben a kezelésre nem reagáló betegek túlélési esélye rosszabb, mint ha csak sebészi kezelésben részesültek volna. Éppen ezért fontos olyan prediktív faktorok kutatása, melyek alapján a terápiára adott válasz megjósolható, mivel így a nem reagáló esetekben a felesleges, drága és mellékhatásoktól sem mentes onkológiai kezelés elkerülhető és a sebészi kezelés idővesztés nélkül elvégezhető. Az irodalomban ezzel kapcsolatban nagyon sok közlemény található, de ez is jelzi, hogy még nem sikerült általános érvényű, egyszerű és a mindennapi klinikai gyakorlatban is használható faktort azonosítani. (50-54) A fenti ismeretek alapján egy prospektív vizsgálatot terveztünk, melynek célja az volt, hogy egyes molekuláris-biológiai markerek klinikai prediktív értékét elemezzük a kezelésre adott válasz tekintetében. Kiindulásul szolgált az az ismeret, hogy az onkológiai kezelés cytotoxikus hatása köztudottan különböző sejthalál utakon történik (nekrózis, apoptózis). Ezért olyan fehérjéket vizsgáltunk, melyek karakterisztikusan jellemzőek a két fő sejthalál útra. Előzetes Etikai Bizottsági engedély birtokában neoadjuváns kezelés megkezdése előtt nyelőcső tumorból származó biopsziákból vizsgálatuk anti-apoptótikus (Hsp 90, Hsp 16.2, Bcl-2), pro-apoptótikus (Bax), valamint nekrozis-indukáló (SOUL) fehérjék expresszióját, hogy megbecsüljük ennek prediktív értékét a kezelésre adott válasz tekintetében. Ezen felül célkitűzésként szerepelt a különböző elhelyezkedésű daganatok eltérő válaszkészségének vizsgálata, azaz, hogy van-e különbség a tumor elhelyezkedése alapján a kezelés hatására fellépő cytotoxikus válaszokban.

Beteganyag és módszer

2005-2006-ban összesen 20 nyelőcső tumoros beteget vettünk be a vizsgálatba, akiknél az elvégzett diagnosztikus vizsgálatok neoadjuváns kezelés szükségességét igazolták. Minden betegnek cT3-4, N0-1, M0-1A stádiumú, lokálisan előrehaladott, a nyelőcső felső vagy középső szakaszán elhelyezkedő laphámrákja volt. Minden beteg részletes felvilágosítást követően írásban beleegyezett adatainak a vizsgálatba történő felhasználásába.

A kivizsgálás minden esetben a rutinszerűen használt vizsgálatokat tartalmazta: Nyelés Rtg, nyelőcső-tükrözés biopsziával, nyelőcső endoszkópos-ultrahang vizsgálata, has és mellkasi CT, légcső-tükrözés. A kötelező szövettani mintavételen felül minden betegnél plusz szövettani mintavétel történt a tumorból, valamint az egészséges nyelőcsőszakaszból. Western-blot segítségével vizsgálatuk a 20 beteg tumoros nyelőcsővéből és ugyanezen 20 beteg ép, tumormentes nyelőcsővéből származó mintáját. A Hsp90, Hsp 16.2, SOUL fehérje, valamint a Bax és Bcl-2 fehérjék expresszióját elemeztük a klinikai válasz függvényében, a tumormentes szövettani mintákat használva kontrollként. A pro-apoptótikus Bax és az anti-apoptótikus Bcl-2 fehérjéknél az egyes fehérjék expressziója helyett a gyakorlatban széles körben használt arányt használtuk (Bax/Bcl-2) A betegeknél ezt követően preoperatív kemo-radioterápia történt a korábban már leírt módon (~40 Gy besugárzás 1,8 Gy frakciókban és konkomitáló platina és 5-FU bázisú kemoterápia) A kezelés során fellépő mellékhatásokat rögzítettük. Négy héttel a kezelést követően az ismételt vizsgálatok során határoztuk meg a klinikai reszponz mértékét RECIST kritériumok alapján. (55) Hat-kilenc héttel az onkológiai kezelést követően a kezelésre

reagáló betegeknél műtétet végeztünk és a reszekátum szövettani vizsgálata alapján meghatároztuk a patológiai választ.

Eredmények

Klinikai eredmények

Összesen 20 lokálisan előrehaladott nyelőcső tumoros beteg részesült neoadjuváns célú kemo-radioterápiában. (6. Táblázat)

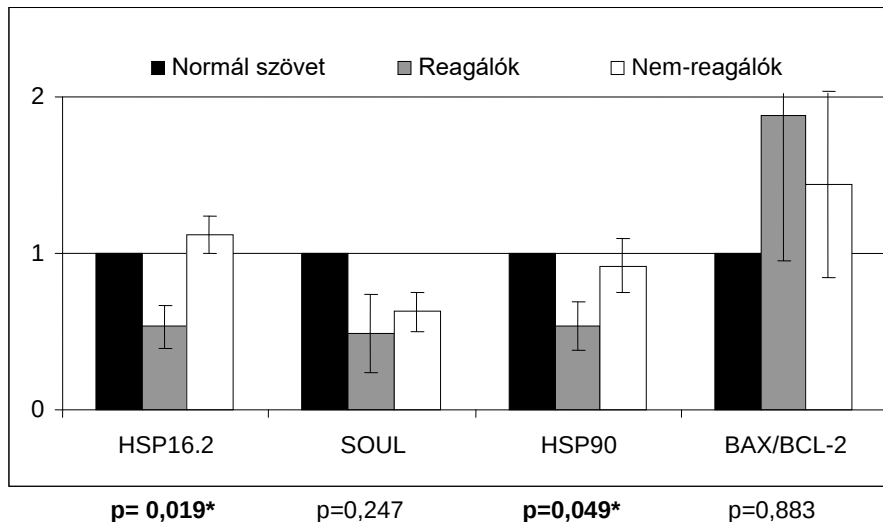
Kor (év)	60 (41-69)
Daganat fogaktól mért távolsága (cm)	25 (17-31)
Férfi/Nő arány	16/4
T3/T4	11/9
N0/N1	6/14
Reszekció	13/20
R0 reszekció	9

6. Táblázat: Beteganyag

A klinikai válasz 65% -os volt. E szerint 1 betegnél találtunk klinikailag komplett remissziót (5%), 12 betegnél a klinikai válasz részleges volt (60%). Öt esetben stabil (25%), 1 esetben pedig progresszív betegséget észleltünk (5%) és egy beteget vesztettünk el a kezelés során. (5%) Az onkológiai terápia során Grade 3-as, vagy 4-es gasztrointesztinális, hematológiai és pulmonális mellékhatásokat észleltünk, egy beteget vesztettünk el a kezeléssel összefüggő súlyos szeptikus állapot következtében. A teljes, vagy részleges remisszióban részesült betegeknél sebészi reszekciót végeztünk. A reszekátum szövettani feldolgozása során a következő eredmények születtek: pCR: 2 eset (10%), részleges remisszió: 11 esetben (55%). A 13 sebészi reszekció során 9 esetben R0 reszekció történt, perioperatív halálozásunk nem volt.

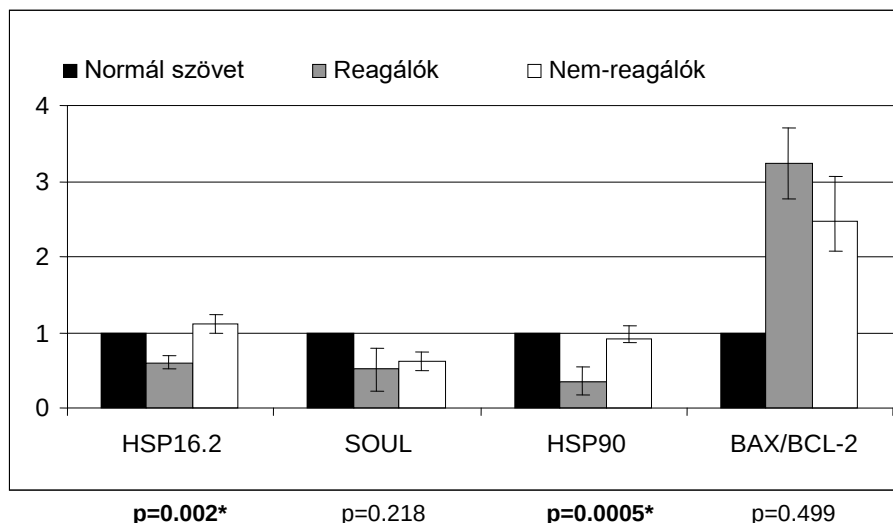
A lehetséges prediktív markerek vizsgálata Western-blottal

A klinikailag nem reagáló tumor minták kb. kétszer magasabb Hsp 90 és Hsp 16.2 expressziót mutattak a klinikailag jól reagáló csoporthoz viszonyítva, mely különbség mindkét fehérje tekintetében szignifikánsnak bizonyult ($p=0.049$ and $p=0.019$). A jó klinikai választ mutató csoporthoz képest a nem reagáló betegekből származó mintákban a SOUL fehérje expressziója szintén magasabb volt és alacsonyabb Bax/Bcl-2 arányt láttunk, azonban ezek a különbségek statisztikailag nem bizonyultak szignifikánsnak ($p=0.247$ and $p=0.883$). (11. Ábra)



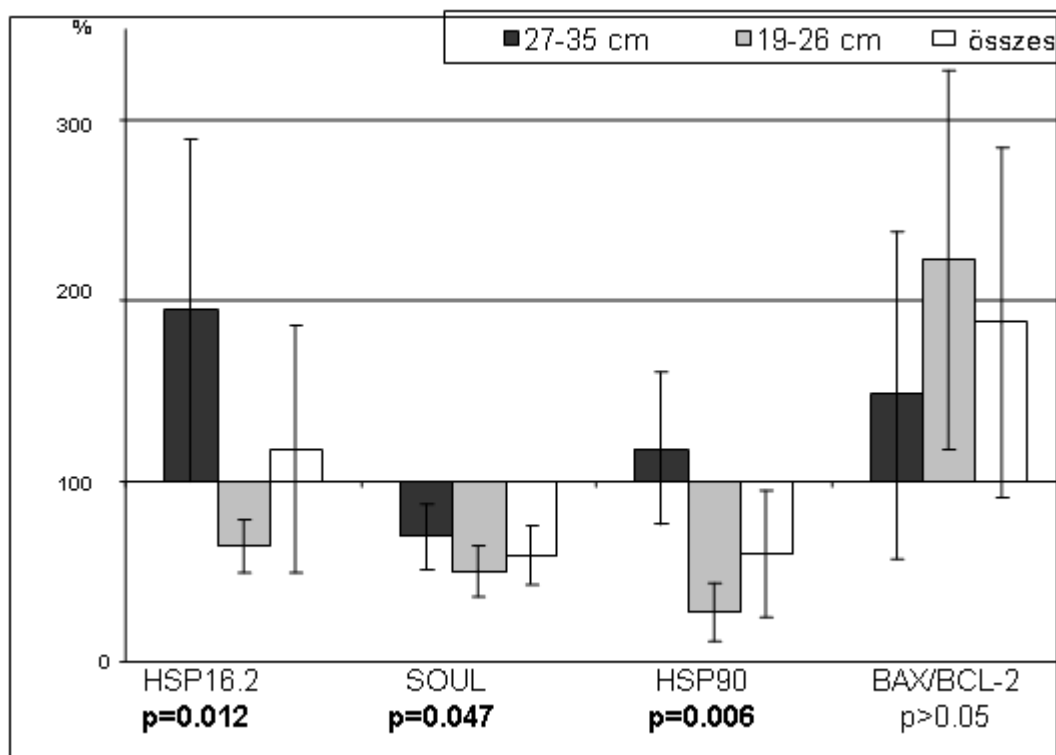
11. Ábra: Klinikai eredmények és fehérje expressziók

A patológiai vizsgálat eredményei jól korreláltak a klinikai eredményekkel. (12. Ábra)

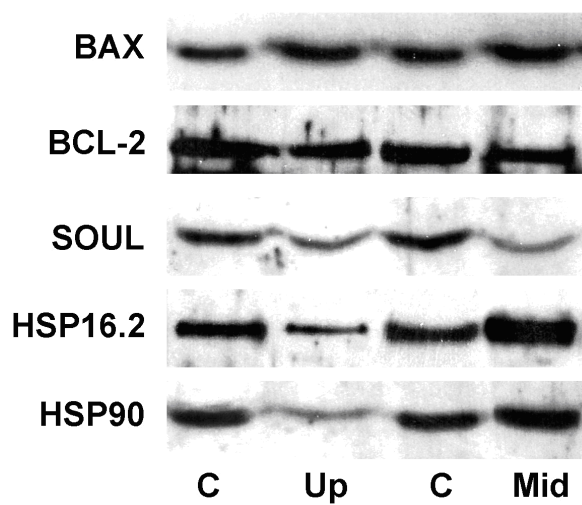


12. Ábra: Patológiai eredmények és fehérje expressziók

Ezt követően a tumor lokalizációja alapján vizsgáltuk a mintákat és érdekes eredményt kaptunk. A felső harmadi tumorokból származó mintákban a dajka fehérjék (Hsp90 és Hsp16.2) expressziója szignifikánsan alacsonyabb, mint a mélyebben elhelyezkedő tumorokból származó biopátumokban. (Hsp90 felső harmad vs. középső harmad $p=0.006$ és Hsp16.2 felső vs. középső $p=0.012$). A SOUL fehérje szintén szignifikánsan alacsonyabb mértékben expresszáldott a felső harmadi nyelőcső tumorokban ($p=0.047$). Noha a Bax/Bcl-2 arány alacsonyabb a lentebbi daganatoknál, a különbség ez esetben nem volt szignifikáns. ($p>0.05$). (13. és 14. Ábra)



13. Ábra: Fehérje expressziók a tumor elhelyezkedésének függvényében



14. Ábra: Fehérje expressziók Western-blot képe

Megbeszélés

Nyelőcső- laphámrákok esetén ugyan jelenleg még nincs olyan prediktív marker a kezelések kimenetelének megjósolására, mely mindenki számára hozzáférhető és a klinikai gyakorlatban könnyen használható lenne, de ezzel kapcsolatban erőteljes kutatások folynak világszerte. (score rendszerek használata, metabolikus reszponz vizsgálata PET-tel, gén expressziós vizsgálatok)

A neoadjuváns kezelés eredményessége különböző aktivációjú stressz mechanizmusokhoz köthető, mely eltérő jelátviteli utakon eredményezik a tumoros sejt halálát. Vizsgálatunk eredményei ígéretesek arra nézve, hogy endoszkópos biopsziával vett tumormintákból a szignál-fehérjék expressziójának meghatározásával a radio-kemoterápiára adott választ meg tudjuk jósolni. (magas Hsp szint esetén a kezelés valószínűleg hatástalan) Ennek az a jelentősége, hogy egy ilyen jól használható prediktív faktor nagymértékben segíti az individualizált, betegre szabott terápia kialakítását és a kezelésre nem reagáló esetekben az onkológiai kezelés helyett a sebészi reszekció késlekedés nélkül elvégezhetővé válik.

Ezen felül eredményeink egy lehetséges magyarázattal szolgálnak a felső harmadi daganatok magasabb pCR arányára és felvetik ezen tumorok külön entitásként történő kezelésének szükségességét. Azonban ennek bizonyítása, valamint e fehérjéknek a kezelés hatékonyságát előre jelző biomarkerként történő használhatósága az alacsony esetszám miatt még további vizsgálatokat igényel.

3. Epidemiológiai felmérés a szövettani típusok változásának követésére Magyarországon

A PhD dolgozatom volt az első olyan munka, mely már azzal foglalkozott, hogy miként változik a nyelőcsőrákok kezelése. Az azóta eltelt idő is sok változást hozott, kezdjük rögtön a szövettani típusokkal. Amikor a PhD munkám készült, a klinikai anyagunkban még közel 10:1 volt a laphámrák: adenokarcinóma arány. A nyugat-európai és USA-ból származó tanulmányok azonban már ekkor is adenokarcinóma túlsúlyról számoltak be és az évek folyamán mi is felfigyeltünk ezek növekvő számára. Ezért elhatároztuk, hogy ennek ellenőrzésére egy vizsgálatot készítsünk arról, hogy Magyarországon mi az aktuális helyzet.

Az nyelőcsőrák két fő hisztológiai típusa az adenokarcinóma (AC) és a laphámrák (SCC). A világszerte a SCC előfordulási gyakorisága hagyományosan magasabb, mint az AC-é. (2012-ben 398 000 és 52 000 új eset SCC és AC esetében, megfelelően) (57) Az utóbbi időben jelentős változásokról számoltak be a két szövettani típus arányában több fejlett ország vonatkozásában Észak-Amerikában, Óceániában, Nyugat- és Észak-Európában. Ezekben az országokban az AC előfordulási gyakorisága növekedett egyidőben a SCC előfordulásának csökkenésével (58) és ennek eredményeként az AC most már gyakoribb ezekben a populációkban. Ennek a jelenségnek (amit az "özofágusz adenokarcinóma járványnak" neveznek) egy lehetséges magyarázata az AC és SCC kockázati tényezőinek különbsége és ezek változó prevalenciája mely elsősorban a fejlett és magas jövedelmű országokra jellemző. (58-61)

Magyarországon és Kelet-Európában az nyelőcsőrákban, és azon belül is különösen a szövettani típusok arányára vonatkozó hiányos epidemiológiai adatok tükrében nem világos, hogy a fent említett epidemiológiai trendek, amelyeket nyugati országokban észleltek, hogyan érintik ezt a régiót.

Beteganyag

A tanulmányba bevont betegek adatait nyolc tercier referenciaközpontból gyűjtöttük, amelyek négy nagyvárosban találhatók Magyarországon: Pécs, Budapest, Székesfehérvár és Debrecen. A betegeket 1992 és 2018 között diagnosztizálták nyelőcsődaganattal. A betegek adatait retrospektíven azonosítottuk az egyes központok elektronikus adatbázisából.

Adatgyűjtés

Az adatokat a betegek nemére, életkorára a diagnózis időpontjában, a diagnózis évére, a daganat hisztológiai típusára és lokalizációjára vonatkozóan gyűjtöttük. A betegeket két fő hisztológiai típus alapján csoportosítottuk: adenokarcinóma (AC) és laphámrák (SCC).

Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzés során lineáris regressziós modelleket alkalmaztunk az időbeli változások vizsgálatára a nyelőcső AC és SCC előfordulásában. A nemek közötti különbségeket khi-négyzet tesztekkel vizsgáltuk, míg a folytonos változók (pl: az életkor) különbségeit független mintás t-tesztekkel elemeztük. Trendek vagy asszociációk észlelésére lineáris regressziós elemzéseket végeztünk, és a trendvonal meredekségét 95%-os konfidenciaintervallumokkal jelentettük. A népességszintű öregedés hatásának kiküszöbölésére a diagnózis és a születéskor várható átlagéletkor közötti különbséget alkalmaztuk, és ezeket az indexeket használtuk statisztikai számításokhoz.

PappAndras_341_25

Minden elemzést az IBM-SPSS Statisztikai Szoftver 25-ös verziójával (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) végeztük. Az magyar népesség nemi eloszlására és a születéskor várható éves átlagéletkorra vonatkozó adatokat a Magyar Statisztikai Hivatal weboldaláról szereztük be. (62) A tanulmány korlátait a retrospektív adatgyűjtés és az adatok hiányosságai jelentették. Emellett az eltérő adatforrások és az adatbázisok eltérő időpontokban történő bevezetése további korlátokat jelentettek az elemzés során.

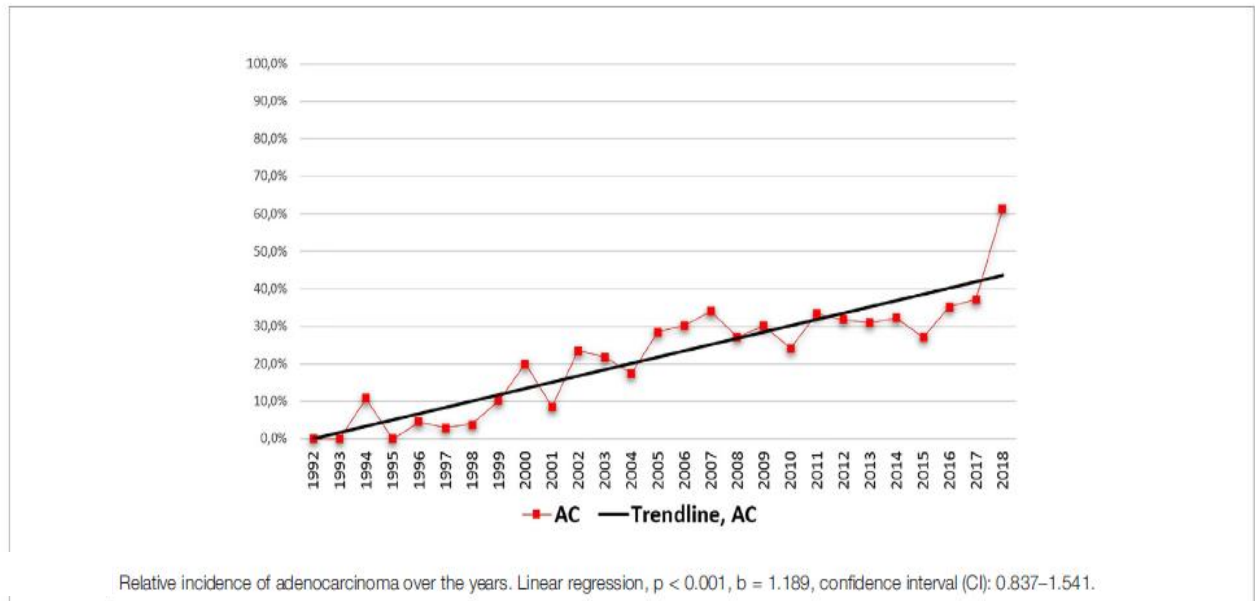
Eredmények

Az összesen 3 283 beteg adatait elemeztük a tanulmány során. Ezek közül 2 632 betegnél diagnosztizálták a nyelőcsőrák két fő szövettani típusa közül valamelyiket: 737 betegnél adenokarcinómát (AC), míg 1 895 betegnél laphámkarcinómát (SCC) állapítottak meg. (7. Táblázat)

Adatok	N (darabszám és %)
Összes eset	3283 (100%)
Férfi	2608 (80,1%)
Szövettani típus	
Laphámrák	1895 (57,7%)
Adenokarcinóma	737 (22,4%)
Egyéb szövettan	79 (2,4%)
Nincs adat (de primer nyelőcsőrák)	271 (8,3%)
Áttét vagy nem nyelőcső eredetű malignóma infiltrációja	217 (6,6%)
Malignitás nem bizonyított (kizárva a vizsgálatból)	84 (2,6%)
Átlagos életkor	62,0 (+/- 11,0 ¹) év
¹ Standard deviáció	

7. Táblázat: Az elemzett adatok

Megállapítottuk, hogy az adenokarcinóma relatív előfordulása jelentősen növekedett a vizsgált időszakban a laphámsejtes karcinóma (SCC) relatív előfordulásához képest ($p < 0.001$, $b = 1.19$ CI: 0.84–1.54, 15. ábra). 2018-ra az adenokarcinóma relatív előfordulása meghaladta a laphámsejtes karcinómaét, az AC a vizsgált csoport 61.3%-át tette ki.



15. Ábra: Nyelöcsőrák szövettani típusainak előfordulási gyakorisága a vizsgált időszakban

Az is kiderült, hogy az adenokarcinóma csoportba tartozó betegeket jelentősen magasabb életkorban diagnosztizálták, mint a laphámsejtes karcinóma csoportba tartozó betegeket (átlagos életkor: 64.37 ± 11.59 és 60.30 ± 10.07 év az AC és SCC csoportokban; $p < 0.001$; 8. táblázat). Az elemzett csoportban a diagnózis felállításakor észlelt átlagos életkor az évek során jelentősen növekedett, és ez úgy is igazolást nyert, amikor az adatokat a születéskor várható átlagos élettartammal korrigáltuk ($R = 0.119$; $p < 0.001$). Ez a korreláció a SCC csoport esetében is jelen volt ($R = 0.132$; $p < 0.001$), ugyanakkor nem volt megfigyelhető az AC csoport elemzésekor ($R = 0.016$; $p < 0.671$).

	Esetszám (%)	Laphámrák (%)	Adenokarcinóma (%)	p-érték
Betegek száma	2632 (100%)	1895 (100%)	737 (100%)	
Férfi	2142 (81,38%)	1550 (81,79%)	592 (80,33%)	0,261 ²
Átlagéletkor	61,44 (10,68 ¹)	60,3 (10,07 ¹)	64,37 (11,59 ¹)	<0,001 ³
Lokalizáció				
<i>Felső</i>	399 (15,16%)	389 (20,53%)	10 (1,36%)	<0,001 ²
<i>Középső</i>	710 (26,96%)	674 (35,57%)	36 (4,88%)	
<i>Alsó</i>	1125 (42,74%)	492 (25,96%)	633 (85,89%)	
<i>Alsó-középső</i>	158 (6%)	125 (6,6%)	33 (4,48%)	
<i>Felső-középső</i>	81 (3,08%)	80 (4,22%)	1 (0,14%)	
<i>Nincs adat</i>	159 (6,04%)	135 (7,12%)	24 (3,26%)	

¹ Standard deviáció; ² Chi-négyzet teszt; ³ Egymintás T próba; p érték a laphámrák és az adenokarcinóma csoport közti különbséget jelzi

8. Táblázat: A nyelvöcsőrákos betegek adatai

További érdekes megfigyelés volt, hogy az adenokarcinómák aránya magasabb azoknál a betegeknél, akik adatai sebészeti központból származott, mint azoknál, akik gasztroenterológiai osztályról származnak. Az adenokarcinómás betegek aránya a sebészeti és gasztroenterológiai központokban 34.53% (394 a 1,141 betegből) és 19.57% (73 a 373 betegből) volt ($p < 0.001$).

Az AC és SCC betegek nemek közötti arányában nem mutatkozott szignifikáns különbség (az AC esetében 80,1% férfi, míg az SCC esetében 81,8% férfi volt; $p = 0,261$). Az AC relatív előfordulása észrevehetően nőtt az évek során ($p < 0,001$, $b = 1,19$ CI: 0,84–1,54) és ezen betegek átlagos életkora a diagnózis időpontjában magasabb volt, mint az SCC-s betegeké ($64,37 \pm 11,59$ év az AC esetében, míg $60,30 \pm 10,07$ év az SCC esetében; $p < 0,001$). A betegek átlagos életkora a daganat diagnózisakor az idő előrehaladtával nőtt ($p < 0,001$, $R = 0,119$).

Szintén látható, hogy férfi túlsúly jellemzi mindkét csoportot, és nem találtunk jelentős különbséget a nemek eloszlásában a két csoport között. A férfi betegek aránya az SCC és AC csoportokban 81.79% (1,550 a 1,895 betegből) és 80.33% (592 a 737 betegből) volt ($p = 0.261$; 8. táblázat). Ugyanakkor jelentős különbség adódott a vizsgált kohorsz nemi eloszlásának és Magyarország teljes népességében látható nemi eloszlás összevetésében, és a férfiak aránya sokkal magasabb volt az előbbi esetén (80.38% és 47.80%, $p < 0.001$). Elemzésünk igazolta azt a jól ismert tény is, hogy az adenokarcinóma gyakrabban alakul ki a nyelőcső disztális részén, mint a laphámsejtes karcinómák. Az SCC és AC csoportokban a nyelőcső alsó harmadából származó daganatok aránya 25.96% és 85.89% volt ($p < 0.001$, 8. táblázat).

Megbeszélés

Tanulmányunk eredményei azt mutatják, hogy az adenokarcinóma (AC) relatív előfordulása Magyarországon évről évre növekszik, miközben a laphámsejtes karcinóma (SCC) relatív előfordulása csökken. Ezenkívül látható az is, hogy az AC esetén a diagnózis felállításakor mért életkor is növekszik az évek során. Megállapítottuk, hogy a sebészeti központban jelentkező betegek körében az adenokarcinóma aránya magasabb, mint a laphámsejtes karcinómáé. Tanulmányunk továbbá megerősítette néhány jól ismert tény, például a férfiak dominanciáját mindkét csoportban, valamint azt, hogy az adenokarcinóma gyakrabban fordul elő a distális nyelőcsőben, mint a SCC.

A rosszindulatú nyelőcsődaganatok előfordulásáról Magyarországon szűkös és hiányos adatok állnak rendelkezésre. Az ismert források körülbelül évi 800 új esetet jelentenek, átlagos 5 éves túlélési arányuk 15–34% (55,62). Egy magyarországi adatokat feldolgozó 2016-ban publikált vizsgálat jelentős csökkenést mutatott ki a nyelőcsőrák korra standardizált halálozási arányában (ASMR) 1998 és 2012 között, mely szerint 2012-ben az ASMR 7.83 volt 100,000 emberre vetítve (64). Szomorú tény azonban, hogy még e tendencia ellenére is a magyar ASMR a nyelőcsőrákok esetében a legmagasabb volt az EU tagállamai között a 2000–2009-es időszakban (65).

Érdekes és mi vizsgálatunkkal kissé ellentétes eredményre jutott egy, az 1993 és 2003 között nyelőcső- vagy cardia daganattal diagnosztizált 451 betegre vonatkozó tanulmány, mely nem talált növekedést az adenokarcinómák arányában (az SCC és AC arány 93% és 4% volt), és így arra a következtetésre jutott, hogy ez a szövettani típus Magyarországon még mindig ritka. (66) Ez alapján a mi megállapításunk, miszerint az adenokarcinóma (AC) előfordulása növekszik a nyelőcsőben, ellentmond a fent említett retrospektív tanulmány következtetésének, és összhangban áll számos epidemiológiai vizsgálattal, melyek Magyarország földrajzi

szomszédjaiból származnak, mint például Horvátország és Szlovákia. (58,61,67,68) Az AC relatív előfordulásának növekedése a fejlett országokra jellemző kockázati tényezők emelkedésének tudható be. (58-61,69) Ezek közé tartozik az elhízás, a dohányzás, a gastroesophagealis reflux betegség (GERD) és a következményes Barrett-nyelőcső. Mindezek a kockázati tényezők a városi életmóddal állnak összefüggésben. (59,70,71)

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! (72) Az elhízás elősegíti a GERD kialakulását és így független kockázati tényezőként szerepel az AC kialakulásában. (73,74)

Sajnos nincs országos adat a Barrett-nyelőcső és a GERD előfordulásáról Magyarországon, ezért a betegségek előfordulásának esetleges növekedését nem lehet kizárni, mint az AC relatív előfordulásának emelkedésének mögöttes okát. Ismert azonban az is, hogy a krónikus *H. pylori* fertőzés csökkenti a GERD kialakulását, melynek legvalószínűbb magyarázata, hogy a baktérium által okozott krónikus atrófiás gastritis csökkenti a gyomorsav-termelést. (75) Egy retrospektív 4,627 beteg bevonásával készült tanulmány jelentős csökkenést mutatott ki a *H. pylori* fertőzések számában Budapesten. (76) Ez a tendencia összhangban áll más fejlett országok eredményeivel, és egy lehetséges magyarázatként szolgálhat az AC előfordulásának növekedésére. (77)

Megállapításunk, miszerint a nyelőcsőrákot idősebb korban diagnosztizálják, részben az AC arányának növekedésével és ezen betegek a diagnózis felállításakor ismert jelentősen magasabb életkorával magyarázható. Azonban nincsenek nyilvánvaló magyarázatok arra, hogy miért látható ugyanez a növekedés az SCC csoportban, mely így alapjául szolgálhat egy jövőbeli kutatásnak.

Megállapítottuk, hogy az AC aránya jelentősen magasabb a sebészeti központokban, mint a gasztroenterológiai központokban, ami arra utal, hogy az AC-val rendelkező betegek valószínűbb, hogy alkalmasak a kuratív reszekciós műtét mérlegelésére, mivel a daganat túlnyomórészt distális lokalizációval bír.

A nyelőcső AC előfordulásának növekedésével kapcsolatban Magyarország és a modern nyugati országok között körülbelül 3 évtizedes késlekedést figyelhetünk meg. Feltételezzük, hogy a „nyugati életmóddal” kapcsolatos tényezők és azok Magyarországon való késlekedett megjelenése állhat a háttérben. Ezek közé tartozik a feldolgozott és gyors ételek fogyasztása, valamint a következményes elhízás, amely sokkal korábban terjedt el az Egyesült Államokban (78), mint Magyarországon. (79) Hazánkban ezek az étkezési szokások a berlini fal 1990-es leomlása után kezdtek népszerűvé válni, amikor a nyugati ideológiák és szokások kezdték felváltani a régi kommunista rendszert. Például az elhízott emberek aránya 1990-ben 50% volt az Egyesült Államokban, míg Magyarországon csak 13%, azonban ez a szám az évek során mindkét országban tovább növekedett. (80,81) Ezenkívül a nyelőcső SCC-vel összefüggő kockázati tényezők magasabb előfordulása Magyarországon szintén magyarázhatja, hogy miért az SCC marad a domináló szövettani típus. Az egyik ilyen tényező az alkoholfogyasztás, amely hagyományosan magasabb Magyarországon, mint az Egyesült Államokban. (82,83)

Korlátok

Tanulmányunk során számos akadályba ütköztünk, amelyek potenciálisan gyengíthetik eredményeink erejét. Az EAGLE-R tanulmánnyal kapcsolatos kezdeti célunk az volt, hogy

sokkal szélesebb körű adatgyűjtést végezzünk, például részletes információkat szerettünk volna gyűjteni a beteg korábbi orvosi anamnéziséről, beleértve a kockázati tényezőket, korábbi betegségeket és terápiás eljárásokat. Azonban a retrospektív adatgyűjtés nehézségeivel szembesültünk, ami azt jelentette, hogy csak a tervezett paraméterek egy része volt elérhető olyan minőségben, melyeket aztán korrekt módon ki lehetett értékelni.

Az az tény, hogy nem gyűjtöttek adatokat a nyelőcsőrák kockázati tényezőiről, tanulmányunk néhány eredményét nehezen magyarázhatóvá teszi. Egy ilyen példa, hogy a Barrett-nyelőcső előfordulásáról képet adó epidemiológiai adatok magyarázatot adhatnak az AC előfordulásának évek során történő növekedésére. Csak sejthetjük, hogy észrevétlenül emelkedik a Barrett-nyelőcső előfordulása és részben ez az oka, hogy az AC előfordulása nő..

Szintén gondot jelentett, hogy az elektronikus adatbázisok bevezetésének időpontja központonként eltérő volt, ami azt jelentette, hogy mindegyik központ más időszakból szolgáltatott betegeket. Ezeket a 26 éves időszakot felölelő eltérő időszakokat pedig szintén figyelembe kell venni az eredményeink értelmezésekor.

A klinikai gyakorlatra vonatkozó következtetések

Tanulmányunk fő következtetése az, hogy az "nyelőcső adenokarcinóma járvány", amelyet főként a magas jövedelmű nyugati országokban írtak le, Magyarországon is észlelhető. Ez a tény komoly következményekkel járhat a klinikai gyakorlatban, figyelembe véve, hogy a nyelőcső AC (bár továbbra is egy rossz prognózisú daganat) általában kevésbé invazív és később metasztatizál, mint az SCC. Ezért arra számítunk, hogy enyhe növekedés lesz majd megfigyelhető azon nyelőkcsőrákok számában, ahol kuratív terápiát lehet alkalmazni, és ennek párhuzamosan enyhe csökkenését várunk a mortalitás tekintetében.

4. A HPV fertőzés kóroki szerepének vizsgálata nyelöcső laphámrákok esetén

A különböző lokalizációjú nyelöcsőrakok neoadjuváns kezelésre adott eltérő válaszkészségére a vizsgált HSP-k eltérő expressziója adott egy lehetséges választ. Azonban a kérdés továbbra is foglalkoztatott bennünket. Ennek kapcsán merült fel a HPV (humán papillomavírus) fertőzés vizsgálatának szükségessége, hiszen az utóbbi időszakban a fej-nyak daganatok esetében egyértelműen prognosztikai faktorként azonosították, mely az onkológiai kezelésre adott válaszban is megnyilvánult. Mivel ismert tény, hogy a fej-nyak daganatok és a nyelöcsőrak (főleg a nyaki szakaszra lokalizálódó laphámrák) együttesen is előfordulhat, logikus lépésnek tűnt nyelöcsőrakok esetében is megvizsgálni a HPV fertőzés esetleges kóroki szerepét, melyhez a korábban már elemzett hő-shock fehérje expressziókat, valamint a GHRH-receptor expresszióját is görseő alá vettük. Az általunk vizsgált növekedési hormon felszabadító hormon (GHRH) egy peptid hormon, amelyet a hipotalamusz választ ki, de különböző szövetekben és daganatokban is jelen van, serkentve a növekedési hormon (GH) kiválasztását, miután kötődik az elülső hipofízis GHRH receptoraihoz (GHRH-R). A GH serkenti az inzulin-szerű növekedési faktor I (IGF-I) termelését, amely fontos szerepet játszik a rosszindulatú átalakulásban, a metasztázisban és a daganatképződésben különböző rákokban. (84) A GHRH-R és annak splice variánsai különböző daganatos sejtvonalakon kimutathatók. (85-87)

A nyelöcsőrak etiológiájában szereplő fő kockázati tényezők jól ismertek, beleértve az alkoholfogyasztást, a dohányzást és az alacsony társadalmi-gazdasági státuszt. A hipotézis, miszerint a HPV potenciálisan részt vehet a nyelöcső daganatos megbetegedéseinek kialakulásában, először Syrjänen és mtsai. által került megfogalmazásra 1982-ben. (88) Azóta a HPV-fertőzés és a nyelöcső laphámsejtes karcinóma közötti kapcsolatot széleskörűen tanulmányozták. Számos szisztematikus áttekintés és metaanalízis készült, amelyek szoros összefüggést igazoltak a HPV-fertőzés és az ESCC előfordulása között. (89-92) Azonban a HPV által indukált nyelöcső laphámsejtes karcinóma hátterében feltételezett onkogén mechanizmusok még mindig nem tisztázottak, és eddig a International Agency on Research on Cancer (Nemzetközi Rákkutató Ügynökség) nem tett egyértelmű állásfoglalást a HPV és az ESCC közötti potenciális etiológiai kapcsolatáról.

A HPV-fertőzés hatása az onkológiai kezelésre és a túlélésre még nem teljesen tisztázott. A lokálisan előrehaladott nyelöcsőrakoknál alkalmazott neoadjuváns kemoradioterápia (CRT) csökkentheti a daganat méretét, csökkentheti a metasztázis lehetőségét, növelheti a reszekabilitás arányát, és következésképpen javíthatja a hosszú távú túlélést. (93,94) Jól ismert, hogy a lokálisan előrehaladott nyelöcsőrakban szenvedő betegek különböző módon reagálnak a neoadjuváns terápiára, és az eltérő reakció háttere mai napig nem tisztázott. Jelen ismereteink szerint a multimodális kezeléssel átesett betegeknél a hosszú távú túlélés jelentős javulása csak azoknál a betegeknél várható, akiknél teljes patológiai válasz áll fenn, hangsúlyozva a prognosztikai markerek keresésének szükségességét, amelyek meg tudják különböztetni a kezelésre reagáló és nem reagáló csoportot, és következésképpen meg tudják kímélni a nem válaszoló betegeket a felesleges onkológiai kezeléstől. Eddig nem találtak klinikailag releváns markert, amely előre jelezhetné a preoperatív terápia választ.

Szintén jól ismert tény, hogy a stressz-indukált hőshock fehérjék (Hsp) expressziós szintjei megváltoznak a rosszindulatú daganatok kialakulása során (95), és az eddigi vizsgálatok azt is igazolták, hogy a hőshock fehérjék expressziója szorosan összefügg egyes malignómák prognózisával. (96,97) Hasonlóképpen, a növekedési hormon felszabadító hormon receptorait

(GHRH-R) különböző daganatos szövetekben és sejtvonalakban vizsgálva azt találták, hogy ennek expressziója független prediktornak bizonyult a betegek prognózisát tekintve. (98) Azonban az irodalmat áttekintve korlátozott és ellentmondásos eredményeket találunk a Hsp expressziója és a neoadjuváns kemoradioterápiára adott válasz közötti kapcsolatról az ESCC betegek esetében. Továbbá, tudomásunk szerint nem voltak olyan tanulmányok, amelyek a HPV-fertőzés és a hőshock fehérje kifejeződési mintázatok közötti kapcsolatot vizsgálták volna az ESCC betegek esetében. A jelen tanulmány célja az volt, hogy megvizsgáljuk a daganat HPV státuszának hatását a prognózis és a CRT-re adott válasz tekintetében a nyelőcső laphámrákos betegek esetében. Célunk volt továbbá a Hsp-k (Hsp-90, Hsp-27, Hsp-16.2), GHRH-R és a neoadjuváns kezelésre adott válasz közötti korreláció vizsgálata is.

Betegek és módszerek

Retrospektív módon hisztológiai vizsgálatot végeztünk a lokálisan előrehaladott nyelőcső laphámsejtes karcinómában szenvedő betegek kezelés előtt vett szövetmintáiból. Minden beteg a Pécsi Tudományegyetem Onkoterápiás Intézetében részesült kemoradioterápiában 2006 és 2016 között. Az onkológiai kezelés után a betegek vagy műtéten estek át, vagy további onkológiai kezelésben részesültek. A beválasztási kritériumok közé tartozott, hogy minden, a vizsgálatba bevont beteg összes vizsgálatát és kezelését a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központjában végezzék. Eredetileg 80 beteget vontunk be a tanulmányba, de egyéb okok miatt 6 beteget ki kellett zárni, így végül 74 beteg adatait tudtuk elemezni. A nemek arányában magas férfi dominancia volt megfigyelhető (58 férfi, 16 nő). 12 betegnek a nyelőcső felső harmadában, 41 betegnek a középső harmadában és 21 betegnek az alsó harmadában volt daganata. Minden beteg laphámsejtes rákban szenvedett, cT3–4, cN0–2, cM0–1 stádiumban. A staging eljárás endoszkópiát, endoszkópos ultrahangot, mellkasröntgent, CT vizsgálatot és szükség esetén bronchoszkópiát tartalmazott, mely esetekben keftcitológia is történt. Onkológiai kezelésként a betegek 3D CT alapján tervezett sugárkezelést kaptak (180 cGy naponta 5 napon keresztül, hetente ismételve, 39.6–55 Gy összdózisban) és egyidejű kemoterápiát a besugárzás első hetében: cisplatint (60–100 mg/m²) az 1. napon, 5-fluorouracilt (750–1000 mg/m²/nap) és Ca-folínatot (20 mg/m²/nap) infúzió formájában az 1–5. napokon. Hat hétig tartó kezelésmentes időszak után a restaging vizsgálatok eredményét a RECIST kritériumok alapján értékelték. (55) Az eredmények további elemzésének egyszerűsítése érdekében a betegeket két csoportra osztottuk: válaszoló csoportba, amely a teljes vagy részleges regressziót mutató betegeket tartalmazta, és nem válaszoló csoportba, ahol a kezelést követően stabil betegség vagy betegségprogresszió volt megfigyelhető.

HPV detektálás: A daganatból a kezelést megelőzően vett szövetmintákból ismételt patológiai szeletek készültek, melyeket formalinban rögzítettek és paraffinba ágyaztak. 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 szövetmintákat a Linear Array HPV Genotipizáló Teszt (Cat. No: 04391853190, Roche Diagnostics, Mannheim, Németország) segítségével genotipizálták, a

Pécsi Tudományegyetem Laboratóriumi Medicina Tanszékének Molekuláris Genetikai Laboratóriumában végzett akkreditált molekuláris biológiai rutin módszer szerint (akkreditációs szám: NAH molekuláris biológiai diagnosztika L7–1 MLMB01, Roche Linear Array HPV Genotipizáló Teszt). Ez a teszt egyszerre akár 37 különböző HPV genotípust képes észlelni egy mintában.

Immunhisztokémiai festés Hsp 90, 27 és 16.2, valamint GHRH-R esetében: Az immunhisztokémiai reakciókat LEICA BOND automatizált rendszerekkel végezték, poliklonális nyúlból származó antitestek felhasználásával, amelyek az emberi Hsp 90, 27, 16.2 és GHRH-R ellen irányultak. A formalinban rögzített, paraffinba ágyazott daganat-biopsziákat 4 µm vastag szakaszokra vágták, és 56 °C-os termosztátban 2 órán át szárították. A szövetmintákat Bond Dewax oldattal deparaffinálták 8 percig. Az antigén visszanyerés Bond Epitope Retrieval oldat segítségével történt 20 percig, 97 °C-on és pH 6.00-n. A feltételek minden 4 antitest esetében azonosak voltak. Ezután a mintákat primer antitestekkel inkubálták 42 °C-on, 15 percig, a következő hígítások szerint: Hsp 90–1:100; Hsp 27–1:4000; Hsp 16.2–1:1000; GHRH-R: 1:50. A mintákat ezután a másodlagos antitestekkel inkubálták 42 °C-on, 10 percig, hígítás nélkül, majd hematoxilinnel és eosinnal megfestették. Az immunreakciókat Bond Polymer Refine Detection segítségével vizualizálták. A szövetmintákat fokozatos alkoholsorozaton keresztül dehidratálták, majd xilénnel és Pertox-szal fedték le. Az immunfestést patológusunk vakon értékelte, anélkül, hogy tudomása lett volna a betegek kezelésre adott válaszána arányáról. A citoplazmatikus festés jelenléte, nukleáris festéssel vagy anélkül, szükséges volt a hőshock fehérjék és GHRH-R pozitivitásának megállapításához. A festési intenzitást három kategóriába sorolták: 1. minták, amelyek homogén erős antigénkifejeződést mutattak; 2. minták, amelyek heterogén festési mintázatot mutattak, jellemzően gyengébb festési intenzitással; 3. minták, amelyek egyáltalán nem mutattak antigénfestődést. Az egyszerűbb értékelés érdekében ezeket a kategóriákat végül két osztályba soroltuk: magas intenzitású (1) és alacsony intenzitású (2 + 3) mintákra.

Statisztikai elemzés: Végül a HPV státusz és a válasz, valamint a HPV státusz és a különböző biomarkerek közötti korrelációkat Chi-négyzet teszttel elemeztük. A HPV pozitív és negatív csoportok túlélési arányait a Kaplan-Meier módszer segítségével becsültük meg, és a log-rank teszttel hasonlítottuk össze. A p-érték <0,05 szignifikánsnak számított a összehasonlítás során. A statisztikai elemzéshez az IBM SPSS Statistics v23 szoftvercsomagot használtuk.

Eredmények

Klinikai és betegadatok: A tanulmányban részt vevő 74 beteg közül 22 beteg (30%) neoadjuváns CRT-t kapott, míg 52 beteg (70%) definitív CRT-t kapott általános állapotuk és/vagy a betegség előrehaladott stádiuma miatt. 38 beteg (51%) jól reagált a kezelésre. Végül a 22 beteg közül, akik neoadjuváns CRT-t kaptak, 14-en műtéti reszekción estek át. A műtét elmaradásának okai között szerepelt: nem megfelelő válasz a CRT-re (5 beteg), a műtéthez való hozzájárulás megtagadása (2 beteg) és a kezelés során 1 beteg exitált. A 74 ESCC beteg közül tizennégy (19%) bizonyult HPV-pozitívnak. A nemek eloszlását és a daganatok elhelyezkedését tekintve a HPV-pozitív csoportban 8:6 arányú férfi/nő megoszlást találtunk, ahol 4 betegnek a nyelöcső felső harmadában, 6 betegnek a középső harmadában és 4 betegnek az alsó harmadában volt daganata, míg a HPV-negatív csoportban a férfi:nő arány 5:1 volt, közöttük 8 betegnek volt felső harmadban, 35-nek középső harmadban és 17-nek alsó nyelöcső daganata. A HPV-pozitív és HPV-negatív betegek alapjellemezőit az 9. táblázat mutatja.

Változó	HPV-negatív (n = 60) no. (%)	HPV-pozitív (n = 14) no. (%)
Diagnóziskor életkor		
≤ 60	29 (48,3%)	4 (28,6%)
> 60	31 (51,7%)	10 (71,4%)
Neme		
Nő	10 (16,7%)	6 (42,9%)
Férfi	50 (83,3%)	8 (57,1%)
Daganat elhelyezkedés		
Felső harmad	8 (13,3%)	4 (28,6%)
Középső harmad	35 (58,3%)	6 (42,8%)
Alsó harmad	17 (28,4%)	4 (28,6%)
Klinikai T stádium		
cT3	26 (43,3%)	8 (57,1%)
cT4	34 (56,7%)	6 (42,9%)
Klinikai N stádium		
cN0	6 (10,0%)	4 (28,6%)
cN1–2	54 (90,0%)	10 (71,4%)
Klinikai M stádium		
cM0	49 (81,7%)	14 (100,0%)
cM1	11 (18,3%)	0 (0,0%)

9. táblázat: A HPV-negatív és HPV-pozitív betegek jellemzői

Célunk volt a HPV DNS szekvencia észlelése is a pozitív esetekben a HPV genotípusok eloszlásának vizsgálatára. Sajnos a megismételt lineáris array tesztek nem adtak eredményt a megfelelő laboratóriumi értékeléshez. Ez valószínűleg a kis szövetminták túlrögzítésének következménye, amely a DNS károsodását és degradálódását eredményezte.

A HPV státusz hatásai a terápiás válaszra és a prognózisra:

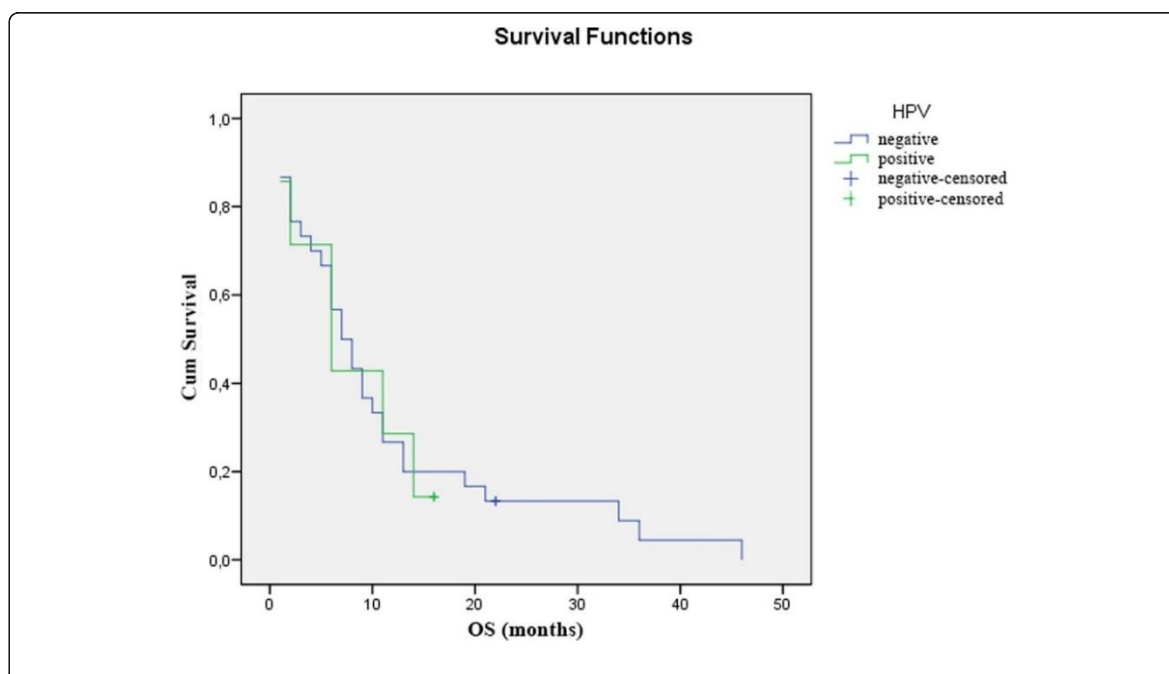
A HPV státusz és a CRT-ra adott klinikai válasz vizsgálata során azt találtuk, hogy a HPV-pozitivitás magasabb arányú a kezelésre nem megfelelően reagáló betegek esetében (HPV pozitivitás 71,4% a nem válaszoló vs. 28,6% válaszoló betegcsoportban), azonban ez a különbség nem volt szignifikáns (Chi-négyzet $p = 0,058$) (10. táblázat). Azt is észleltük, hogy

PappAndras_341_25

a HPV-pozitív betegek összesített túlélése rövidebb volt, mint a HPV-negatív betegeké (átlagos túlélés 8 hónap vs. 11 hónap, medián túlélés 6 hónap vs. 7 hónap), de ez a különbség szintén nem volt szignifikáns (log-rank $p = 0,898$) (16. ábra).

Összes eset (n = 74)	CRT-re adott válasz		p érték
	Válaszoló	Nem válaszoló	
HPV-negatív	34 (56,7%)	26 (43,3%)	p = 0,058
HPV-pozitív	4 (28,6%)	10 (71,4%)	

10. táblázat: A HPV státusz hatása a CRT-re adott válaszra



16. ábra: A HPV státusz hatása az összesített túlélésre

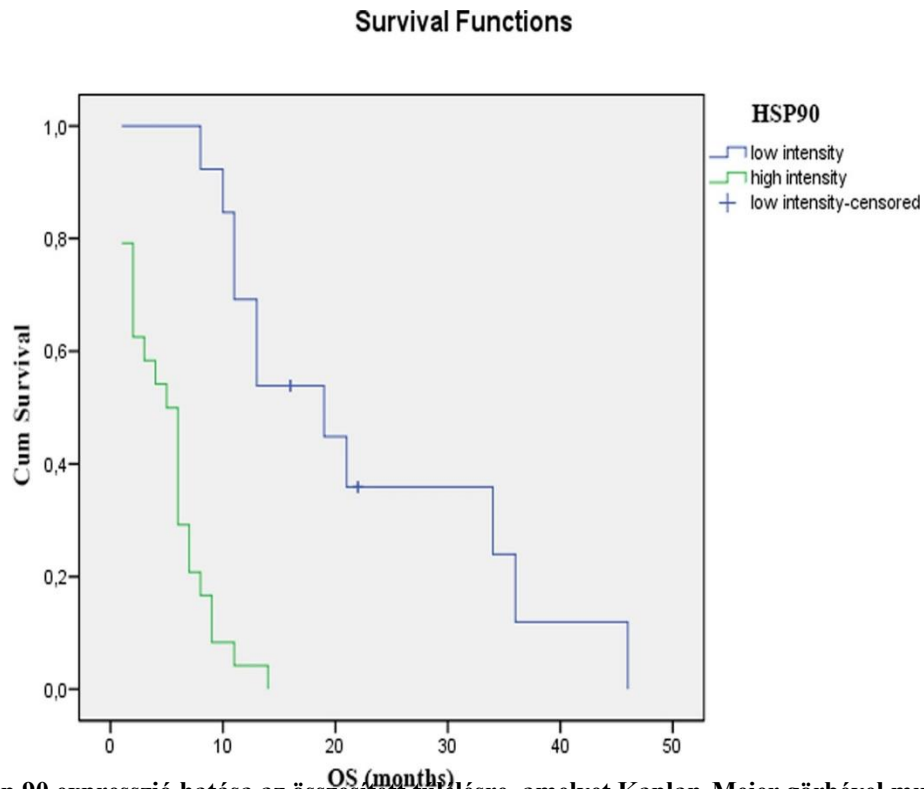
A HPV státusz és az Hsp 16.2, 27, 90 és GHRH-R expressziók közötti kapcsolat:

Szignifikánsan több HPV-pozitív daganat mutatott magas intenzitású Hsp 90 és 16.2 expressziót, mint alacsony intenzitásút (Chi-négyzet $p = 0,019$ és $p = 0,031$). Ezzel szemben a HPV-negatív daganatokban a Hsp festés alacsony és magas intenzitásának eloszlása közel egyenlő volt. Nincs szignifikáns korreláció a Hsp 27 és GHRH-R expressziós mintázatai, valamint a HPV-pozitivitás között (11. táblázat).

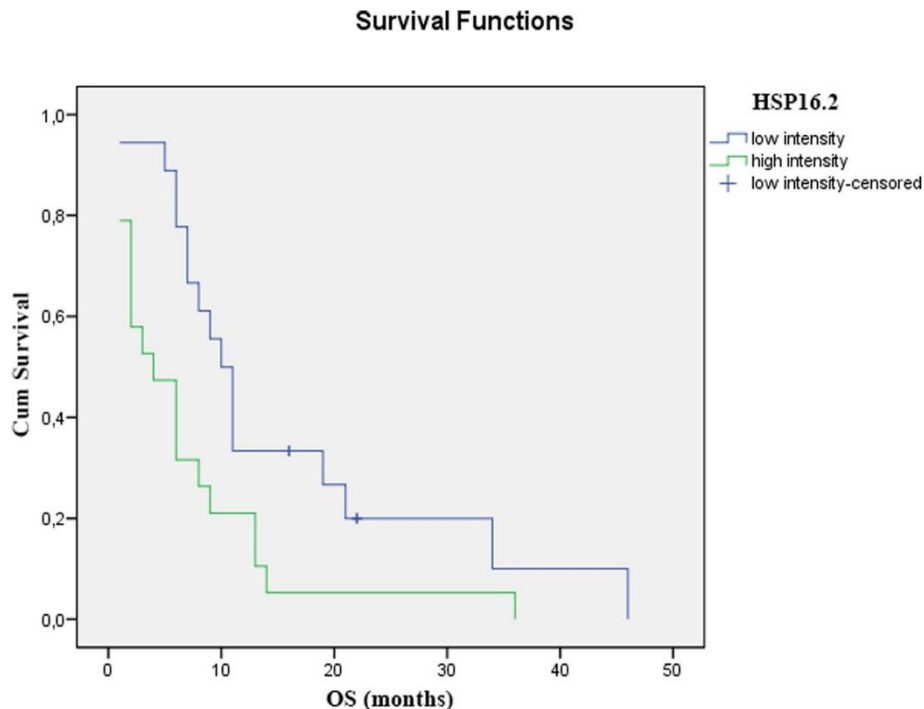
Molekuláris Marker	HPV státusz (n = 74)		p érték
	negatív	pozitív	
Hsp 16.2			
alacsony intenzitás	32 (53,3%)	3 (21,4%)	p = 0.031
magas intenzitás	28 (46,7%)	11 (78,6%)	
Hsp 27			
alacsony intenzitás	30 (50,0%)	6 (42,9%)	p = 0.630
magas intenzitás	30 (50,0%)	8 (57,1%)	
Hsp 90			
alacsony intenzitás	24 (40,0%)	1 (7,1%)	p = 0.019
magas intenzitás	36 (60,0%)	13 (92,9%)	
GHRH-R			
alacsony intenzitás	42 (70,0%)	8 (57,1%)	p = 0.355
magas intenzitás	18 (30,0%)	6 (42,9%)	

11. táblázat: A HPV státusz és az Hsp 16.2, 27, 90 és GHRH-R expressziók közötti kapcsolat

Az Hsp expresszió hatásai a terápiás válaszra: A kezelésre nem jól reagáló betegek körében szignifikánsan több daganat mutatott magas szintű Hsp 90 és 16.2 expressziót (Chi-négyzet $p < 0,001$ és $p < 0,01$). Ez a tendencia az Hsp 27 expressziós szintjeiben is megfigyelhető volt, de a különbség nem volt szignifikáns. Azt is megállapítottuk, hogy azok a betegek, akiknek daganataik magas szintű Hsp expressziót mutattak, szignifikánsan rövidebb összesített túléléssel rendelkeztek, mint azok, akiknél alacsony Hsp festés volt megfigyelhető (17. és 18. ábra).



17. ábra: A Hsp 90 expresszió hatása az összesített túlélésre, amelyet Kaplan-Meier görbével mutatunk be, és a szignifikancia szintjét a log-rank teszttel határozzuk meg. A valószínűségi (p) értékek $< 0,05$ statisztikailag szignifikánsnak számítanak. $p < 0,001$



18. ábra: A 16.2 expresszió hatása az összesített túlélésre, amelyet Kaplan-Meier görbével mutatunk be, és a szignifikancia szintjét a log-rank teszttel határozzuk meg. A valószínűségi (p) értékek $< 0,05$ statisztikailag szignifikánsnak számítanak. $p < 0,001$

Megbeszélés:

Az utóbbi években számos tanulmány vizsgálta a humán-papillomavírus fertőzést a nyelőcső laphámsejtes karcinómájában, nagyrészt inkonzulív eredményekkel. (89-92) A HPV-ESCC észlelési arányai világszerte magas variabilitást mutatnak. Nagy földrajzi eltérések vannak az ESCC összesített előfordulásában, a magas előfordulási arányú országok, amelyek az ázsiai „cancer belt” területén helyezkednek el, akár százszor magasabb ESCC arányokat is jelentettek az alacsony előfordulású országokhoz képest, mint például az Egyesült Államok, Európa vagy Ausztrália. (99) A magas ESCC előfordulású országokban a HPV észlelési arány a daganatos szövetekben szintén jelentősen magasabb, mint az alacsony ESCC előfordulású országokban. (32,8–63,6% Kínában vs. 8,7–16,6% Észak-Amerikában) (100) Tanulmányunkban a magyar populáció körében az ESCC betegek HPV-pozitivitásának aránya a kis kockázatú országokéhoz hasonlított. Nevezetesen, a 74 beteg közül 14 (19%) HPV-pozitívnak bizonyult CISH segítségével. A HPV státusz prognosztikai értékét korábban már vizsgálták ESCC-s betegek körében. (101-103) Az első metaanalízis, amely a HPV-hez kapcsolódó nyelőcsőrák összesített túlélését vizsgálta, 2016-ban jelent meg, és nem mutatott szignifikáns kapcsolatot a HPV-fertőzés és a túlélés között. (104) A bevont tanulmányok ellentmondásos eredményei ellentétben állnak az oropharyngealis elváltozásokkal, ahol a HPV-pozitivitás következetesen erős pozitív prognosztikai tényezőnek bizonyult a betegség kimenetele szempontjából. (105,106) A HPV-fertőzés és a neoadjuváns kezelésre adott válasz közötti lehetséges korrelációt többen is vizsgálták ESCC-s betegek esetében és a téma jelenleg is folyamatban lévő viták tárgya. Számos tanulmány kimutatta, hogy a HPV-pozitív méhnyakrákos betegek szignifikánsan jobb klinikai választ adtak az onkológiai kezelésre, és szignifikánsan tovább éltek, mint a HPV-negatív betegek. (107,108) Ezért a HPV önálló prognosztikai paraméternek tekinthető a radioszenzitivitás és a túlélés szempontjából a méhnyakrákos betegeknek. A HPV-fertőzést nyelőcsőrákban, mint a neoadjuváns terápia egy lehetséges prediktív tényezőjét korábban is vizsgálták. (109,110) Bognár és munkatársai és Wang és munkacsoportja korrelációt találtak a HPV-fertőzés és a CRT-re adott válasz között. Mindketten arról számoltak be, hogy a HPV-pozitív betegek jobban reagáltak a CRT-re, és szignifikánsan kedvezőbb túlélést mutattak a HPV-negatív csoporthoz képest; azonban a résztvevő betegek viszonylag alacsony száma miatt messzemenő következtetéseket nem lehetett levonni. Tanulmányunkban ellentétes eredményt észleltünk, nevezetesen, hogy a HPV-pozitív csoport rosszabbul reagált a CRT-re, és rosszabb összesített túléléssel rendelkezett, mint a HPV-negatív csoport. Ezért tanulmányunkban a HPV-pozitivitás negatív prognosztikai tényező volt a multimodális terápia és az összesített túlélés szempontjából, bár a különbségek nem voltak szignifikánsak. Tanulmányunkban megvizsgáltuk az anti-apoptotikus Hsp 90, 27 és 16.2 expressziós mintázatait a kezelés előtti daganat-biopsziákban. A hőshock fehérjék széles spektrumú fiziológiai és környezeti hatásokra indukálódnak, cytoprotektív funkcióik alapján lehetővé téve a sejtek számára, hogy túléljék a számukra letális körülményeket. Működésüket tekintve igen erőteljes anti-apoptotikus fehérjék, melyek képesek blokkolni a sejthalál folyamatát különböző szinteken. Az Hsp túlzott expressziója rossz prognózist jelez a túlélés és a terápiás válasz szempontjából bizonyos daganattípusok esetén. (111,112) A korábbi vizsgálatunkban nyelőcsőrákban vett szövettani minták Hsp 90 és 16.2 expresszióját vizsgáltuk a CRT előtt, a multimodális terápia válaszána lehetséges prediktív biomarkereit keresve. (113) Megállapítottuk, hogy a klinikai válasz nélküli betegek daganatszövetmintái körülbelül kétszeres Hsp 90 és 16.2 szintet tartalmaztak, ami szignifikánsan magasabb volt, mint a válaszoló daganatok esetében. A jelen tanulmányban azt vizsgáltuk, hogy a HPV-fertőzés, mint környezeti ártalom, befolyásolja-e az ESCC betegek Hsp expressziós mintázatát. Megállapítottuk, hogy a HPV-pozitív daganatmintákban emelkedett Hsp 90 és 16.2 expressziós

szintek voltak megfigyelhetők a HPV-negatív mintákhoz képest. Ahogy várható volt, a Hsp 90 és 16.2 expresszió emelkedett szintje szignifikánsan rosszabb válaszhoz vezetett a CRT során és rosszabb összesített túléléshez vezetett. Nem világos, hogy miért bizonyul a HPV-pozitivitás az ESCC betegek esetében negatív prognosztikai markernek bizonyos földrajzi régiókban, míg másokban pozitív prognosztikai markernek. A fej-nyaki daganatok esetében a rák kialakulását eltérő onkogén mechanizmusoknak tulajdonítják a HPV-pozitív daganatokkal rendelkező betegek és azok között, akik nem hordozzák a vírust, de domináns alkoholfogyasztási és dohányzási előtörténettel rendelkeznek. (114) A HPV-pozitív oropharyngealis rák biológiáját a p53 lebontása, a retinoblastoma Rb pálya inaktiválása és a p16 upregulációja jellemzi, míg ezzel szemben a dohányzással kapcsolatos oropharyngealis rákot a TP53 mutáció és a CDKN2A (p16 kódolása) lecsökkent expressziója jellemzi. (115) Az is jól ismert, hogy a HPV-pozitív oropharyngealis rákok jobban reagálnak a kemoterápiára és a sugárkezelésre, mint a HPV-negatív daganatok. Ezen megállapításokkal összhangban felállítottunk egy hipotézist, amely magyarázatot adhat arra, hogy miért reagálnak a HPV-pozitív nyelőcső laphámsejtes rákok eltérően a multimodális terápiára. Azokban a régiókban, ahol a HPV észlelési arány a nyelőcső daganatokban magas, pozitív korreláció figyelhető meg a HPV-pozitivitás és a kezelésre adott válasz között. Feltételezzük, hogy ezekben az esetekben a vírusfertőzés szerepet játszik magában a daganatképződésben, míg az alacsony kockázatú régiókban a rák kialakulása más tényezőknek tulajdonítható, mint például a kedvezőtlen társadalmi-gazdasági környezet, a túlzott alkoholfogyasztás és dohányzás, és a HPV megjelenése csak addicionális. A p16 expresszió értékelése, amely a HPV-fertőzés egyik biomarkere, szintén fontos az ESCC prognózisa szempontjából. A p16 expressziója az ESCC-ben aktív HPV-fertőzést jelent a daganatsejtekben, és kimutatták, hogy ez korrelál a patológiai teljes remisszió magasabb arányával a neoadjuváns kemoterápián átesett betegeknél, azon p16-negatív egyénekhez képest, akik HPV DNS-t hordoznak. (116) Feltételezzük, hogy ez annak tudható be, hogy a p16-pozitív egyének esetében a vírus maga indukálta a daganatképződést, míg a p16-negatív esetekben, akik HPV DNS-pozitívak, a HPV csupán a tumorsejtek szuperfertőződését jelenti. Ez a szuperfertőzés, mint környezeti ártalom, a hőshock fehérjék fokozott expressziójához vezethet, és ennek következtében ezek a daganatok rosszabbul reagálnak a daganatellenes kezelésekre. A p16 expressziójának értékelése a HPV DNS státusz mellett ezért elengedhetetlen a kezelés előtti ESCC mintákban, hogy megkülönböztessük az aktív és a passzív HPV-fertőzést, valamint a következő, potenciálisan eltérő prognózist. Sajnos, a tanulmányunkban a p16 expresszió elemzése nem volt elvégezhető a szövetminták degradációja miatt, ami a tanulmányunk jelentős korlátját jelenti. Ennek megfelelően, a hipotézis megerősítéséhez további prospektív tanulmányra lesz szükség. 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.

És még egy fontos gyakorlati megfontolás kiemelendő ezen vizsgálat kapcsán: Ma már több ország rutinszerű HPV-vakcinálást javasol a lányok és fiúk számára 11 vagy 12 éves korban, hogy megelőzzék a HPV-típusokkal kapcsolatos fertőzéseket, amelyek bizonyos rákokkal társulnak. (beleértve a méhnyak-, hüvely-, vulva-, anális-, torok- és péniszrákokat) (117) A javaslat nem terjed ki a HPV-hoz kapcsolódó nyelőcsőrák megelőzésére, azonban a növekvő irodalom azt mutatja, hogy a vírus részt vehet a nyelőcső laphámsejtes karcinóma kialakulásában, vagy súlyosbíthatja a prognózist. Véleményünk szerint ez az adat is alátámasztja azt, hogy a profilaktikus immunizáció fiúkra történő kiterjesztése elengedhetetlen.

Következtetés

Összegzésként ez a vizsgálat megállapította, hogy az ESCC-s betegek egyötöde HPV-pozitív daganatokkal rendelkezett Magyarország délnyugati régiójában. A HPV-pozitivitás szignifikánsan megnövekedett Hsp 90 és 16.2 expresszióval járt együtt. A HPV-pozitív esetek és a magas intenzitású Hsp 90 és 16.2 szinteket kifejező esetek szignifikánsan rosszabb válaszokat mutattak az onkológiai kezelésre, és rosszabb összesített túlélést tapasztaltunk ezekben az esetekben. Természetesen tanulmányunk több korláttal rendelkezik. Figyelembe véve a korlátozott és alacsony mintaszámot, a vizsgálat eredményeit óvatosan kell értelmezni és megfigyeléseink jelentőségének megerősítéséhez további nagyobb léptékű tanulmányokra van szükség.

5. Komplet remisszió vizsgálata adenokarcinómák esetén

Ahogy az epidemiológiai felmérésünk mutatta, mára Magyarországon az adenokarcinóma lett a domináns szövettani típus a nyelöcsőrakoknál. Persze a betegek itt is majdnem mindig neoadjuváns kezelést követően kerülnek műtetre, de ahogy egyre több beteget kezeltünk, azt vettük észre, hogy a korábban a laphámrákok esetén egyértelműen pozitív prediktív faktornak bizonyult komplet remisszió ebben a betegcsoportban már nem mindig jelentett egyértelműen túlélésbeni előnyt. Ennek tisztázására irodalomkutatót végeztünk majd a kinyert adatokból metaanalízist végeztünk.

A téma jelentősége

A neoadjuváns terápia hatékonyságát több metaanalízis is igazolta. (118-120) A neoadjuváns kemoterápia (nCT) vagy a műtét előtti neoadjuváns kemoradioterápia (nCRT) egyaránt javíthatja az onkológiai végpontokat (119-126), növelheti az általános és progressziómentes túlélést, valamint a patológiai komplet remissziót is eredményezhet (pCR); azonban számos sebészeti szövődményt okozhat és egyéb morbiditásért tehető felelőssé és az életminőség romlásával is járhat. Ezért ezeknek a módszereknek a költség-haszon egyensúlya továbbra sem tisztázott, különösen a nyelöcső és a cardia (GEJ) adenokarcinómája esetén.

A korábban publikált metaanalízisek számos korláttal rendelkeznek, melyek közül az egyik legfontosabb, hogy a SCC-s és AC-s betegeket homogén populációként kezelik, ezért az eredményeket nem lehet egyértelműen alkalmazni egyik altípusra sem. Ezen kívül jelenleg már hazánkban is az adenokarcinóma a gyakoribb szövettani forma a nyelöcsőrak esetén, így ezen metaanalízissel egy átfogó, naprakész vizsgálatot végeztünk annak meghatározására, hogy az nCT vagy az nCRT biztosít kedvezőbb eredményeket a nyelöcső és az gastroesophagealis junkció adenokarcinómájának sebészi kezelésében.

ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

Protokoll regisztráció

E metaanalízis céljait és módszertanát előre meghatároztuk egy protokollban, amelyet a PROSPERO-nál regisztráltunk. (127) A regisztrációt 2023. november 01-jén fogadták el, CRD42023478615 szám alatt.

A metaanalízis megtervezéséhez a PICO protokollt használtuk, összpontosítva azokra a betegekre, akik nyelöcső- vagy cardia AC-vel rendelkeztek, és akik műtét előtt neoadjuváns terápiát kaptak. Az értékelt beavatkozás a műtét előtti nCT volt, amelyet az nCRT-vel hasonlítottunk össze. A következő eredményeket vizsgáltuk: Túlélés, remisszió aránya, mortalitás, rövid- és hosszú távú klinikai és sebészeti szövődmények, valamint az életminőség. Először csak randomizált kontrollált vizsgálatokat (RCT-eket) terveztünk vizsgálni a torzítás kockázatának minimalizálása érdekében, azonban, hogy elegendő mintanagyságot és megalapozott következtetéseket érjünk el, propensity score matching analíziseket és magas minőségű kohorsz tanulmányokat is bevontunk a vizsgálatba. Azokat a tanulmányokat azonban kizártuk, amelyek nem kizárólag AC-s betegeket foglaltak magukban.

Keresési stratégia és keresési kifejezések

2023. szeptember 15-én átfogó keresést végeztünk a PubMed, Embase, Cochrane, Web of Science és Scopus adatbázisokban. Korábban meghatározott keresési kifejezéseket használtunk, beleértve a „neoadjuváns”, „kemoterápia”, „kemoradioterápia”, „nyelöcsőrak”,

„oesophagectomia” kulcsszavakat, valamint azok változatait. Az összegyűjtött adatkészleteket az EndNote (ver. x9.3.3; Alfasoft AB, Göteborg, Svédország) könyvtárba importáltuk.

Kiválasztási folyamat

Két független szerző végezte a kiválasztási folyamatot az EndNote szoftver segítségével. Az eredményekből számítottuk ki a Cohen kappa együtthatókat és az eltéréseket konszenzussal oldottuk fel.

Adatok kinyerése

Az adatokat a bevonásra került cikkek szövegéből, ábráiból és táblázataiból két független szerző nyerte ki, az esetleges kiválasztás béli eltéréseket kölcsönös megegyezéssel oldották fel. Plot digitizer alkalmazásokat használtunk azoknak az adatoknak a gyűjtésére, amelyek nem numerikus formátumban álltak rendelkezésre. (127) A gyűjtött leíró adatok magukban foglalták a tanulmány jellemzőit (szerző, év, típus és elemek száma), a betegek demográfiai adatait (életkor, nem), a daganatokat (stádium, elhelyezkedés) és a terápiát (neoadjuváns kezelési módszer, sebészeti eljárás). A metaanalízist azokra az eredményekre végeztük el, amelyek legalább négy homogén adatkészlettel rendelkeztek. Azok az eredmények, amelyek nem voltak alkalmasak statisztikai elemzésre, minőségileg lettek leírva. Az értékelt eredmények között szerepelt a pCR, a túlélés (általános, progressziómentes, betegségmentes), a perioperatív mortalitás (30 vagy 90 nap), a daganat kiújulása (helyi vagy távoli), a klinikai szövődmények (tromboembólia, légzőszervi és szív-érrendszeri szövődmények, veseelégtelenség, neutropénia) és a sebészeti szövődmény (anasztomózis-elégtelenség, nyirokszivárgás, sebfertőzés, vérzés, hangszalagbénulás).

Statisztikai elemzés

A metaanalízis során az odds arányokat (OR) számítottuk ki a hatásméret mérésére 95%-os konfidenciaintervallummal. Az OR és az összesített odds arány kiszámításához az egyes csoportokban az érdeklődésre számot tartó adatokat az érintett betegek teljes számára vonatkozó adatokból („nyers adatok”) nyertük ki vagy számoltuk ki azokból a tanulmányokból, ahol ez elérhető volt. Az eredményeket az érdeklődésre számot tartó adat esélyeként mutattuk be a vizsgált csoportban a kontrollcsoporthoz képest. Az eredményeket statisztikailag jelentősnek tekintettük, ha az összesített CI nem tartalmazott nullértéket. Kiegészítő elemzést is végeztünk. A WebPlotDigitizer online eszközzel digitalizáltuk az érintett tanulmányokban közzétett Kaplan-Meier (KM) görbét. Ezután Guyot és mtsai (129,130) módszertanát alkalmazva megbecsültük az egyéni idő-az-eseményig adatokat. Végül minden elérhető KM görbét ugyanabban az ábrában ábráztuk. A becült nyers adatok alapján kiszámítottuk a kockázati arányt (HR) a tanulmányokon belül és az összesített HR-t. A kevesebb mint egy HR kisebb kockázatot jelez a kísérleti csoportban. Az HR eredményt jelentősnek tekintettük, ha nem szerepelt a konfidenciaintervallumban.

Az eredményeket forest plot diagramokon ábráztuk. Ahol alkalmazható - a tanulmányok száma elegendően nagy volt és nem túl heterogén - az eredmények predikciós intervallumait is jelentettük (azaz a jövőbeli tanulmányok várható hatásainak tartománya).

A tanulmányok közötti heterogenitást Higgins és Thompson (I²) statisztikájával írtuk le (Higgins és Thompson, 2002). (131)

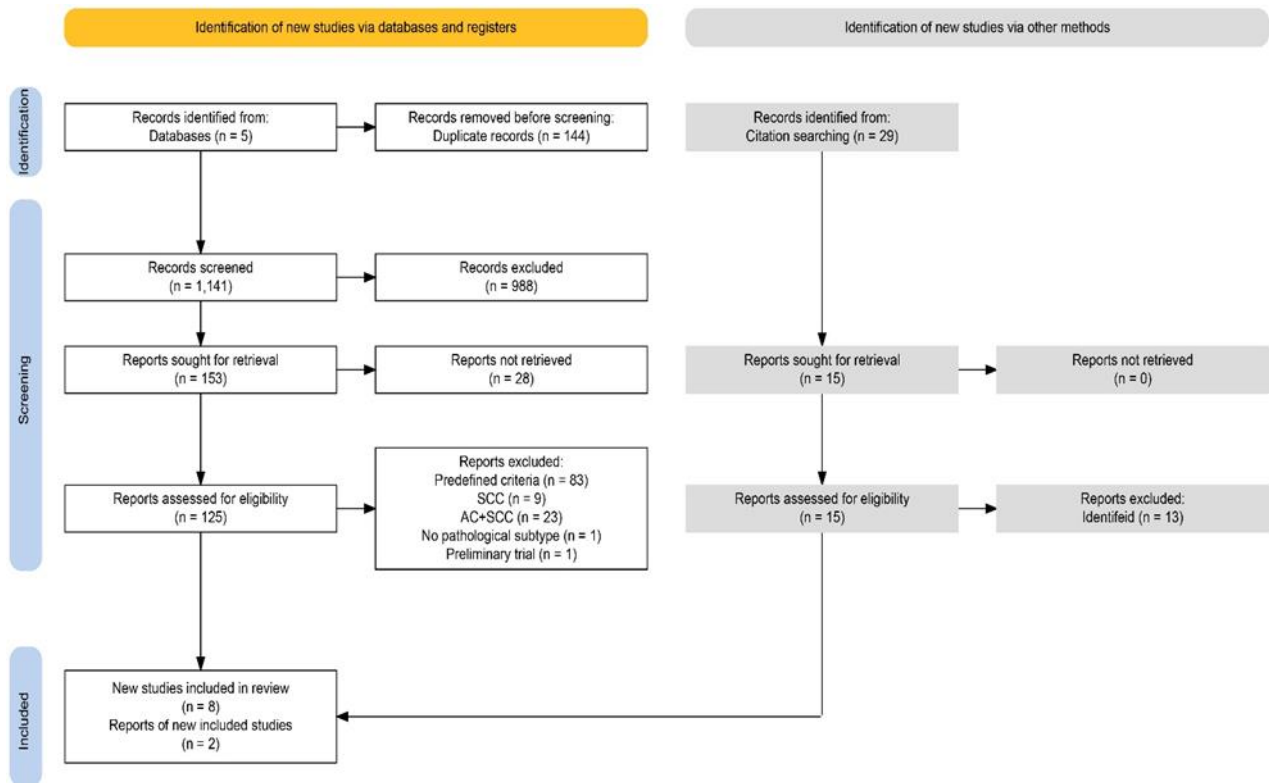
A publikációs torzítást a funnel plots grafikonok vizuális ellenőrzésével és a Harbord (módosított Egger-féle) teszt P értékének (132) kiszámításával becsültük meg. Feltételeztük a lehetséges kis tanulmányokra vonatkozó torzítás jelenlétét, ha a P érték <10% volt. Azonban figyelembe vettük, hogy a tesztnek korlátozott a diagnosztikai értékelése (10 tanulmány alatt).

A lehetséges kilógó publikációkat különböző befolyásolási mértékek és grafikonok segítségével vizsgáltuk Harrer és mtsai (133) ajánlásai alapján. Az összes statisztikai elemzést az R-rel (R Core Team 2023, v4.3.0)(134) végeztük, a meta (Schwarzer 2023, v6.2.1) (135) csomagot használva az alapvető meta-analízis számításokhoz és grafikonokhoz, az IPDfromKM-et a nyers adatok szimulációjához, és a dmetar (v0.0.9000) (136) csomagot további befolyásolási analízis számításokhoz és grafikonokhoz. Az összefoglalt hatásméret számításához az összefoglalt OR-t a nyers adatok alapján a Mantel-Haenszel módszerrel (137,138) számoltuk ki. Az Exact Mantel-Haenszel módszert (kontinuitási korrekció nélkül) használtuk a nulla cellaszámok kezelésére. (139,140) A CI-khez a Hartung-Knapp korrekciót (141,142) alkalmaztuk. A nyers adatok OR számításához a heterogenitás varianciájának becslésére a Paule-Mandel módszert (143) használtuk a Q profil módszerrel a konfidenciaintervallumhoz. (Veroniki és mtsai (144) által ajánlott) A predikciós intervallum számítások a t-eloszláson alapultak. 0 cellaszám esetén az egyes tanulmányok OR-jét 95%-os CI-vel úgy számoltuk ki, hogy 0,5-öt adtunk hozzá, mint kontinuitási korrekciót (csak a forest plot diagramon való vizualizációhoz használtuk). Az összefoglalt HR-t a klasszikus inverz-variancia metaanalízissel számoltuk ki a log-transzformált HR arányokból, a REML heterogenitás variancia becslőt használva. Leíró elemzéseket végeztünk az átlagok, szórások és százalékok kiszámításával. Az átlagbecsléseket a mediánból és tartományból a következőképpen számoltuk ki (145): A torzítás kockázata és a bizonyítékok bizonyossága esetében a Torzítás Kockázatának Eszköze 2 (RoB2) és a GRADE megközelítéseket használtuk a cikkek és kutatásunk minőségének értékelésére.

EREDMÉNYEK

Keresési folyamat

Az öt adatbázisból összesen 1285 cikket azonosítottunk. A duplikátumok eltávolítása után 1141 cikket vizsgáltunk meg, amelyből a cím és az összefoglaló alapján rendre 485 és 153 cikket választottunk ki. Ezt követően 125 teljes szövegű jelentést tekintettünk át, és nyolc tanulmányt vontunk be a kvantitatív szintézisbe. A Cohen kappa 99,74%-os jelentős egyetértést jelzett. Néhány jelentést nem sikerült beszerezni, mivel azok konferenciai összefoglalók voltak. (139) A cikkeket előre meghatározott kritériumok alapján zártuk ki (83 cikk), beleértve azokat, amelyek csak SCC-ket (9 cikk) vagy AC-k és SCC-k kevert csoportját (23 cikk) tárgyalták, nem említettek patológiai altípust (1 cikk). Két további cikket a korábbi áttekintések ismételt szűrése során vontunk be. Összességében az elemzés tíz cikket tartalmazott. További információk a 19. ábrán találhatók.



19. Ábra: A Flow chart diagram a kiválasztási folyamat különböző szakaszaiban lévő cikkek számát (n) mutatja. AC: Adenokarcinóma; SCC: Laphámsejtes karcinóma.

A metaanalízisbe bevont tíz cikket 2011 és 2018 között publikálták. Hét tanulmányt Európában, kettőt Ausztráliában és egyet az Egyesült Államokban végeztek. (146-155) A 10 tanulmányból kettő volt RCT (154,155), négy volt „propensity score-matched” kohorsz tanulmány (150-153), és négy volt prospektív intézményi adatbázisokon (klinikai rákregiszter) alapuló kohorsz tanulmány. (146-149) Hat tanulmány egyközpontú vizsgálat volt. (147,150,151,153-155) A cikkek összesen 1928 beteg adatait tartalmazták, 956 és 972 beteg került az nCT és az nCRT csoportokba és minden bevonásra került betegnél nyelőcső AC-t diagnosztizáltak. További részletek az 12. táblázatban találhatók.

Author	Design	Center	Country	Year	Number of patients	nCT	nCRT	AC
Stahl et al., 2017	RCT, Phase III	1	Germany	n/a	119	59	60	100%
Burmeister et al., 2011	RCT, Phase II	1	Australia	n/a	75	36	39	100%
Visser et al., 2018	PSM	1	Australia	2000-2017	262	131	131	100%
Markar et al., 2017	PSM	10	UK	2001-2012	442	221	221	100%
Goense et al., 2017	PSM	1	Netherlands	2006-2015	172	86	86	100%
Favi et al., 2017	PSM	1	Germany	2011-2015	80	40	40	100%
Anderegg et al., 2017	Cohort, PID	3	Netherlands	2005-2011	313	137	176	100%
Spicer et al., 2016	Cohort, PID	3	USA	2002-2012	214	114	100	100%
Luc et al., 2014	Cohort, PID	1	France	2000-2012	116	61	55	100%
Münch et al., 2017	Cohort, PCCR	70	Germany	1998-2014	135	71	64	100%

RCT: Randomized controlled trial
 PSM: Propensity score matched cohort
 PID: prospective institutional databases
 PCCR: population-based clinical cancer registry

12. táblázat: a vizsgálatba bevont tanulmányok jellemzői

A betegek jellemzői

A csoportokban lévő betegek becsült átlagéletkora 60 év volt. Az életkor tartománya 12-84 és 19-83 év volt. Az nCT és az nCRT csoportok 829 (91%) és 857 (94%) férfi beteget tartalmaztak. Az elérhető adatok alapján a betegek 84%-a, 16%-a és <0,1%-a rendelkezett az Amerikai Aneszteziológusok Társaságának I-II, III és IV pontszámával. A betegek között szívbetege (18%), diabetes mellitus (16%), tüdőbetegség (9%), előzményekben szereplő malignitás (6%) és dohányzás (42%) volt megfigyelhető.

A daganat és a patológiai megközelítés jellemzői

Az elérhető adatok alapján a daganatok 99%-át a nyelöcső alsó harmadában vagy a GEJ-ben diagnosztizálták. A klinikai T-stádium alapján a T1-T4 az esetek 1%-át, 16%-át, 80%-át és 3%-át tették ki. Nyirokcsomó-érintettséget 367 (61%) és 350 betegnél (59%) figyeltek meg az nCT és az nCRT csoportokban. A daganat differenciáltsági foka az nCT és az nCRT csoportokban jól differenciált volt 2% és 1%-ban, közepes 36% és 31%-ban, és gyenge 57% és 64%-ban. Margin negatív reszekciót (R0) 696 (81%) és 800 (92%) betegnél hajtottak végre az nCT és az nCRT csoportokban. A patológiai T-stádium alapján a pT1-pT4 az esetek 13%-át, 15%-át, 22%-át és 47%-át tették ki, míg az N-stádium alapján az N0-N3 az esetek 45%-át, 31%-át, 14%-át és 9%-át tették ki. A daganat regressziós fokozata (TRG, Mandard) stádiumai 1-4/5 (az nCT és az nCRT csoportokban) az esetek 14% (6%-22%), 17% (7%-26%), 24% (18%-29%) és 42% (62%-22%) -át tették ki.

A neoadjuváns terápia jellemzői

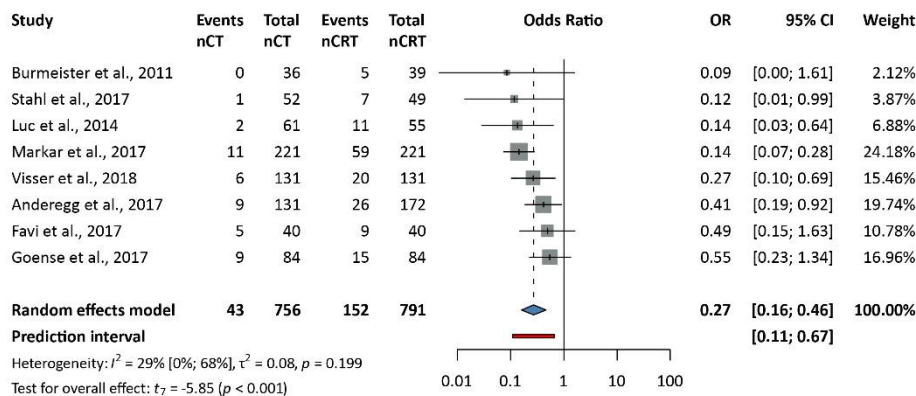
A neoadjuváns kezelésben minden beteg részesült, aki bekerült a metaanalízisbe. A leggyakrabban használt neoadjuváns kemoterápiás gyógyszerek a ciszplatin, 5-fluorouracil és a docetaxel voltak. A kemoradioterápiás csoportban a CROSS protokoll volt a leggyakrabban használt protokoll. (118,119,121)

A sebészeti eljárás jellemzői

Az elérhető adatok alapján az Ivor-Lewis (transthoracalis), Orringer (transhiatalis), McKeown (thoraco-abdomino-cervicalis) esophagectomiákat és a total gastrectomiát a betegek 67%-ánál, 23%-ánál, 5%-ánál és 4%-ánál végezték el. Minimálisan invazív vagy hibrid sebészeti technikákat 27% és 51%-ban végeztek, illetve, és nyílt műtétet csak a betegek 23%-ánál végeztek. A kétmezős lymphadenectomia volt az alapvető eljárás a betegek 74%-ánál, míg a hárommezős lymphadenectomiát csak a betegek 5%-ánál.

Patológiai komplett remisszió

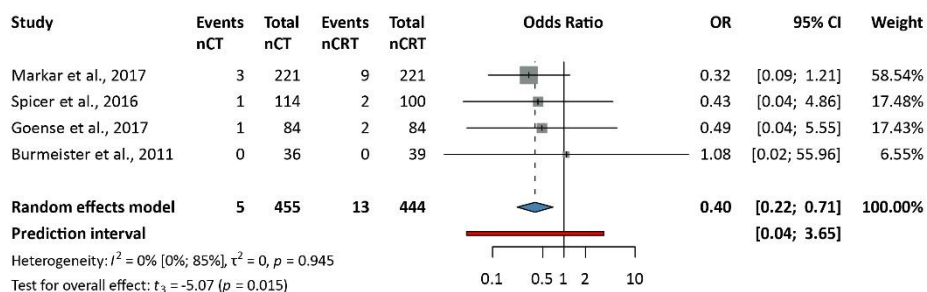
Nyolc tanulmány adatait elemeztük, amelyek összesen 1547 beteget fedtek le. (146,147,150-155) Az OR 0,27 volt (95%CI: 0,16-0,46). Szignifikáns különbséget észleltünk, az nCRT javára az nCT-vel szemben (P <0,001). A tanulmányok közötti heterogenitást az I² érték fejezte ki, ami 0,29 volt (95%CI: 0-0,68; 20. ábra).



20. Ábra: A patológiai komplett remisszió elemzése OR: odds ratio

Harmincnapos mortalitás

Négy tanulmány adatait elemeztük, amelyek 899 beteget tartalmaztak. (148,150,151,153) Az OR 0,4 volt (95%CI: 0,22-0,71). Szignifikáns különbséget észleltünk, az nCRT javára az nCT-vel szemben ($P = 0,015$), tanulmányok közötti heterogenitás nélkül. (I² érték: 0; 95%CI: 0-0,85; 21. ábra)



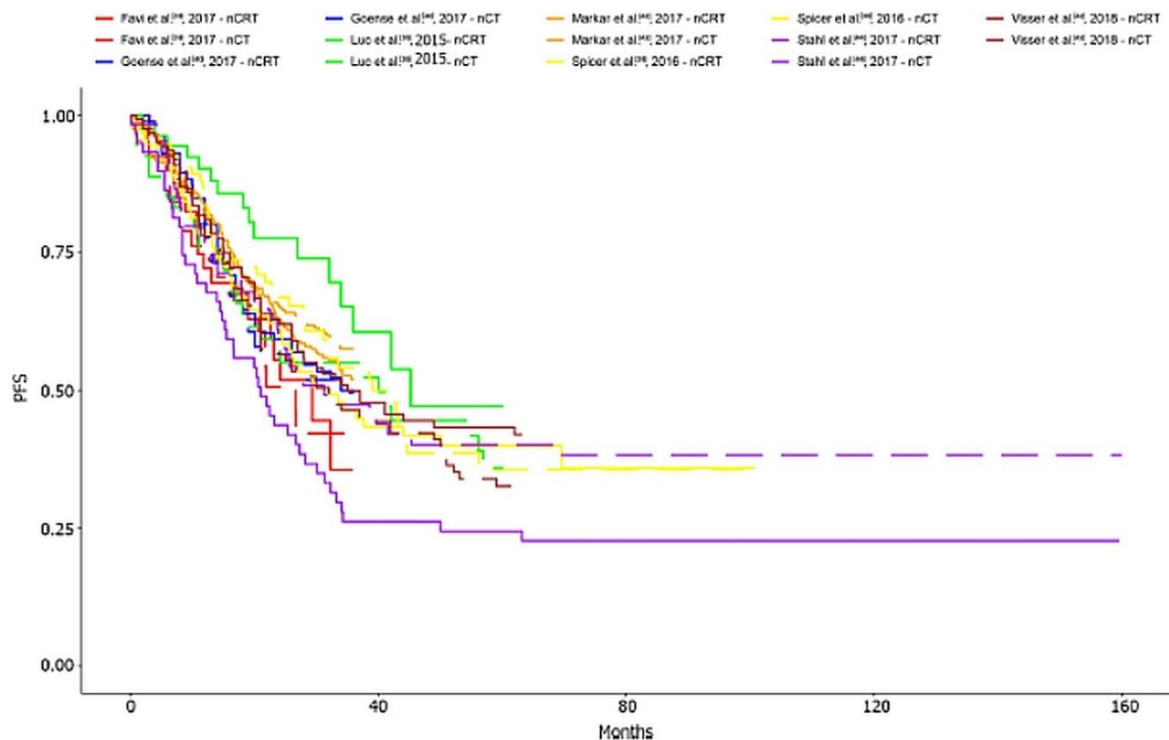
21. Ábra: 30 napos mortalitás elemzése: nCT: neoadjuváns kemoterápia; nCRT: neoadjuváns kemoradioterápia; OR: odds ratio

Kilencvennapos mortalitás

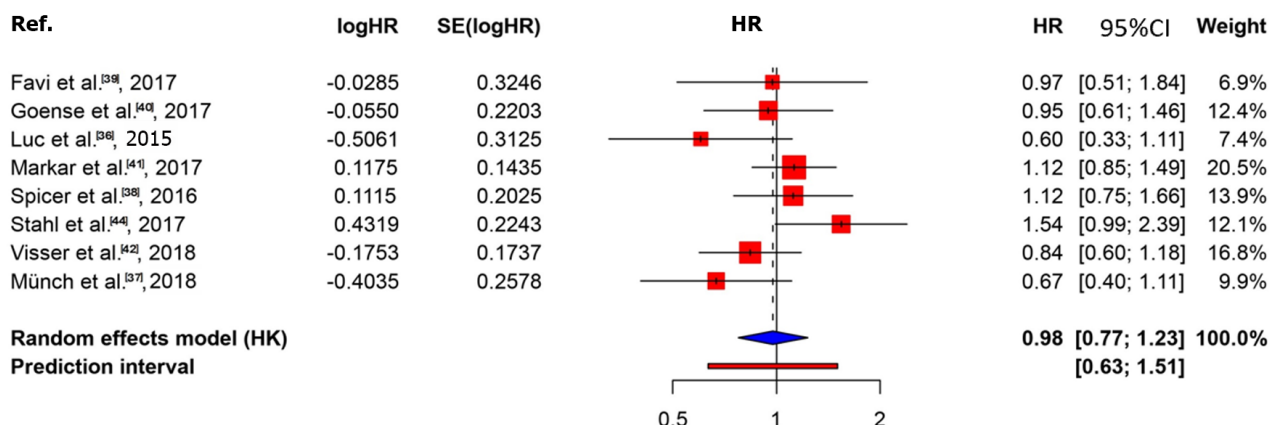
Négy tanulmány adatait elemeztük, amelyek 108 beteget foglaltak magukban. (149,151-53) Az OR 0,71 volt (95%CI: 0,28-1,84). Az nCRT és az nCT között nem észleltünk szignifikáns különbséget ($P = 0,34$), tanulmányok közötti heterogenitás nélkül (I² érték: 0; 95%CI: 0-0,85).

Teljes túlélés

A KM görbék és logHR elemzés, amelyet nyolc tanulmányra végeztünk 1540 betegre, nem mutatott szignifikáns különbséget a két csoport között a teljes túlélés tekintetében. ($P = 0,82$) (147-153,155) Az OR 0,98 volt (95%CI: 0,77-1,23) és a tanulmányok közötti heterogenitás 0,35 volt. (95%CI: 0-0,71; 22. és 23. ábra)



22. Ábra: A Kaplan-Meier görbék az összes túlélésről. A vízszintes tengely a hónapokban eltelt időt, a függőleges tengely a betegek számát százalékban mutatja. nCT: Neoadjuváns kemoterápia; nCRT: Neoadjuváns kemoradioterápia; PFS: Progressziómentes túlélés.



23. Ábra: A teljes halálozás összesített kockázati arányának elemzése. HR: Kockázati arány; HK: Hoffman-Kringle véletlen hatás modell.

Teljes túlélés

A 12,24,36,48 és 60 hónapos teljes túlélés (OS) tekintetében a log HR elemzés nem mutatott szignifikáns különbségeket a csoportok között

Betegségmentes túlélés

A 12,24,36,48 és 60 hónapos betegségmentes túlélés (DFS) tekintetében a logHR elemzés nem mutatott jelentős különbségeket a csoportok között.

Az előzőkhöz hasonló módon a statisztikai elemzések során a *Progressziómentes túlélés* ($P = 0,101$), *Helyi kiújulás* ($P = 0,966$), *Távoli (áttétes) kiújulás* ($P=0,462$), *Thromboemboliás események* ($P = 0,535$), *Kardiális komplikációk* ($P = 0,425$) és *Légzőszervi komplikációk tekintetében* ($P = 0,835$) a két csoport között nem észleltünk jelentős különbséget. Szintén nem volt különbség a két csoport között a *Neutropénia* ($P = 0,964$), az *Anasztomózis elégtelenség* előfordulása ($P = 0,539$), a *Nyirok szivárgás* ($P = 0,961$), a *Sebfertőzés* ($P = 0,930$), a *Vérzés* ($P = 0,581$), és a *Hangszalagbénulás* ($P = 0,537$) előfordulása között.

Ugyanakkor a *Veseelégtelenség* előfordulását vizsgálva az nCT csoportban statisztikailag szignifikáns mértékben több beteget észleltünk az nCRT csoporttal szemben ($P = 0,039$). A tanulmányok közötti heterogenitás 0 volt (95%CI: 0-0,9).

A leíró elemzések során *Leukopénia* az nCT csoportban a betegek 8%-ban, az nCRT csoportban 12%-ban; *Anémia* az nCT csoportban 1%-ban, az nCRT csoportban 0,4%-ban; *Hányinger vagy hányás* az nCT csoportban 9%-ban, az nCRT csoportban 3%-ban; és végül *Hasmenés* az nCT csoportban a betegek 7%-ban, míg az nCRT csoportban nem fordult elő.

Kórházi tartózkodás: Két tanulmány került be a leíró elemzésbe, amelyek 430 beteget tartalmaztak. (150,152) Az nCT csoportban a becsült átlagos kórházi tartózkodás 20 nap volt (tartomány: 7-97 nap), az nCRT csoportban pedig 18 nap (tartomány: 7-75 nap).

Elfogultság kockázata: Ahogy vártuk, a két RCT alacsony elfogultsági kockázatot mutatott. Azonban a többi bevonásra került vizsgálat esetében a ROB2 néhány aggályt jelzett, főként a randomizációs folyamat miatt (D1). További információk a 13. táblázatban találhatók.

Ref.	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Stahl et al[44], 2017	+	+	+	+	+	+
Burnmeister et al[45], 2011	+	+	+	+	+	+
Visser et al[42], 2018	!	+	+	+	+	!
Markar et al[41], 2017	!	+	+	+	+	!
Goense et al[40], 2017	!	+	+	+	+	!
Favi et al[39], 2017	!	+	+	+	+	!
Andereggs et al[35], 2017	!	+	+	+	+	!
Spicer et al[36], 2016	!	+	+	+	+	!
Luc et al[36], 2015	!	+	+	+	+	!
Münch et al[37], 2016	!	+	+	!	+	!

13. Táblázat: +: Alacsony kockázat; !: Néhány aggály; -: Magas kockázat. D1: Randomizálási folyamat; D2: Eltérés a tervezett beavatkozásoktól; D3: Hiányzó eredményadatok; D4: Az eredmény mérése; D5: A jelentett eredmény kiválasztása.

GRADE megközelítés

A GRADE megközelítés alkalmazásával megállapítottuk, hogy a legtöbb kimenetel esetében alacsony a bizonyosság; a 30 napos mortalitás esetében közepes a bizonyosság; a 12 hónapos OS, a 36 hónapos PFS és a thromboemboliás események előfordulása esetében nagyon alacsony a bizonyosság. A RoB2 használata minden kimenetelnél közepes kockázatot jelez. Magas heterogenitást jelentettek a 36 hónapos PFS és a thromboemboliás események előfordulása esetében. Pontatlanságot észleltek a pCR és a 12 hónapos OS esetében.

Megbeszélés

A neoadjuváns terápia előnyeiről korábban már többen beszámolták. (118-120) Az is ismert, hogy már korábbi metaanalízisek is vizsgálták az nCT és a kemoradioterápia hatását AC vagy SCC esetében szenvedő betegeknél. Ezek során az nCRT csoportban ugyan előnyöket figyeltek meg a 3 éves túlélés tekintetében R0 reszekció esetén, azonban az észlelt magasabb pCR arány nem volt hatással a hosszú távú túlélésre. Egyik másik vizsgálat azt mutatta, hogy AC-s betegeknél a nCRT csoportban a perioperatív mortalitás és a szív- és érrendszeri szövődmények gyakoribbak. (156) Egy további, korábban készült hálózati metaanalízis azt igazolta, hogy a hármas kombinációjú nCT növeli az általános túlélést és a DFS-t a gyomor vagy GEJ adenokarcinómák esetén. (157)

Általában a pCR-t a vizsgálatok úgy definiálják, mint a tumor hiányát a reszekált mintában vagy nyirokcsomókban. (pT0 pN0 cM0) (126,147) Voltak vizsgálatok, melyek alapján az 5 éves túlélési arány 88% a pCR-rel rendelkező betegeknél, szemben a 39%-kal azoknál, akik nem rendelkeznek pCR-rel. (126,158) Egy nemrégiben végzett vizsgálat, amely a teljes betegpopuláció hosszú távú túlélését hasonlította össze azokkal a betegekkal, akik TRG 1-2 fokozatot értek el, és akik műtét előtt nCT-t vagy kemoradioterápiát kaptak, azt találta, hogy a neoadjuváns kezelés hatására fellépő tumor regresszió mértéke függ össze szignifikánsan a hosszú távú túléléssel, és ez az előny a kezelési formától független. (159) Egy másik retrospektív kohorszvizsgálat jobb OS-t és DFS-t talált azoknál a betegeknél, akik pCR-t értek el nCT után, szemben azokkal, akik pCR-t értek el nCRT után. Ebben a szerzők szignifikáns összefüggést találtak a TRG és a túlélés között mindkét csoportban. Ezenkívül azok a betegek, akik pCR-t értek el az nCRT csoportban, nem rendelkeztek olyan jó túlélési aránnyal, mint akik a nCT csoportban voltak, annak ellenére, hogy arányuk magasabb volt az nCRT csoportban. Ezek az eredmények felvetik annak a lehetőségét, hogy a nyelőcső AC-t szisztémás betegségként tanácsos kezelni, és ennek megfelelően kell a terápiát megválasztani. (159,160) Az általunk készített metaanalízisben jelentősen magasabb pCR-t találtunk az nCRT csoportban, ugyanakkor nem találtunk különbséget az OS, a DFS vagy a PFS tekintetében, ami összhangban van az előző metaanalízisek eredményeivel. (156,161) Ezen eredmény alapján arra következtettünk, hogy ebben a betegcsoportban a laphámkarcinómás betegekkal ellentétben nincs egyértelmű összefüggés a pCR és az OS között; ezért a pCR használatát prognosztikai faktorként AC esetében meg kell fontolni. Ezek az eredmények összhangban vannak Gebauer és mtsai vizsgálatának eredményeivel, amely arról számolt be, hogy a magas pCR a CROSS rendszer után nem egyértelműen függ össze a hosszabb általános túléléssel. (162) Egy másik tanulmány arra a következtetésre jutott, hogy csak a nyirokcsomó-áttétek nélküli pCR áll összefüggésben a hosszú távú túléléssel; ezért a „wait and see” stratégiákat nagyon alaposan meg kell fontolni és csak azoknál a betegeknél alkalmazni, akik tényleg pCR-t értek el. (163)

A mi vizsgálatunk azt állapította meg, hogy egyik vizsgált csoport sem bizonyult jobbnak a helyi kiújulás tekintetében (ez kb. 12% volt mindkét csoportban), ami összhangban van egy

korábbi metaanalízis eredményeivel. (156) Ez azt jelzi, hogy a kemoradioterápiás csoportban a sugárterápia által nyújtott magasabb helyi kontroll a kemoterápiával szemben nem csökkentette a lokális kiújulás előfordulását. A vizsgálat során távoli áttét a betegek 39%-ánál alakult ki és szintén nem észleltünk jelentős különbséget a két kezelési csoportban. Viszont jól látható, hogy metasztázis sokkal magasabb számban fordult elő mindkét kezelési csoportban, mint amennyi helyi kiújulás volt detektálható. (39% vs 12%) A helyi kiújulásnál magasabb számban észlelt távoli áttét előfordulás pedig szintén utalhat arra, hogy az AC-t szisztémás betegségként kell kezelni.

Vizsgálatunk azt mutatta, hogy jelentősen magasabb a 30 napos mortalitás kockázata a kemoradioterápiás csoportban. Ez valószínű a műtét utáni időszakban felmerülő komplikációknak tulajdonítható. Ugyanakkor a műteti szövődmények kimenetelei között nem jegyeztünk fel különbségeket, ami összhangban van egy korábbi metaanalízis eredményeivel, amelyben nem találtak különbséget az anasztomózis elégtelenség vizsgálata során. (156) Ezenkívül ugyanezen vizsgálat szerint hozzánk hasonlóan a nCRT magasabb posztoperatív mortalitás kockázatát jelentette az AC-s betegek körében, ami további vizsgálatok elvégzését igényli az nCRT posztoperatív szövődményekre gyakorolt hatásának felmérésére. (156)

Az nCT és a sugárterápia is összefüggésbe hozható a kezelések következtében kialakuló mellékhatásokkal, beleértve a thromboemboliás eseményeket, a neutropéniát, a leukopéniát, az anémiát, a hányingert vagy hányást és a hasmenést. (146) Mi azt találtuk, hogy a veseelégtelenség gyakrabban fordult elő az nCT csoportban, mint az nCRT csoportban, ami az nCT toxikus mellékhatására utal. Az életminőséget az EORTC QLQ-C30 kérdőívvel lehet értékelni (164), amely magában foglalja a hányinger, a hányás és a hasmenés előfordulásának meglétét. Fontos megjegyezni, hogy ezek a mellékhatások körülbelül 7%-kal gyakrabban fordultak elő az nCT csoportban, mint az nCRT csoportban.

Tanulmányunknak azonban vannak korlátai. A protokolltól eltérve belevettünk propensity score matched tanulmányokat és kohorsz vizsgálatokat, amelyek kevésbé megbízhatóak, mint az RCT-k, és potenciálisan az eredmények torzításához vezethetnek. Továbbá, minden vizsgálatot nyugati országokban végeztek, ami az AC egy jellemzőjét tükrözi, így korlátozza az eredmények általánosíthatóságát az ázsiai populációra vagy más országokra. A különböző neoadjuváns kezelési rendszerek használata és néhány bevonásra került tanulmányban a preoperatív és perioperatív terápiák közötti elkülönítés hiánya is korlátokat jelent. Továbbá, a legtöbb kimenetel esetében az evidencia alacsonynak minősült; ezért a valódi hatás jelentősen eltérhet a becsléstől.

Összefoglalva, felmerülhet a kérdés, hogy miért nincs hatása a sugárterápiának az általános túlélésre, annak ellenére, hogy javulást mutat a patológiailag komplett regresszió előfordulásában, mely jelenlegi ismeretink alapján összefügg a túléléssel? Ezt az eltérést a helyi terápia fontosságának megváltozásával lehet talán magyarázni. A modern sebészeti technikák használata esetén, melyek a komplex lymphadenectomia mellett biztosítják a magas szintű lokális betegségkontrollt, a daganat szisztémás komponense tűnik az elsődleges túlélési meghatározónak a nyelőcső és a gastroesophagealis junkció adenokarcinómáiban. Így a szisztémás kemoterápia, kiegészítve az új immunterápiákkal és az egyre újabb célzott kezelések bevezetésével nagyobb potenciállal bír a betegek túlélésének javítására a jövőben, mint a lokális kontrollt biztosító egyéb modalitások.

6. A nyelőcsőrák minimál invazív sebészete

A nyelőcsőrákok sebészeti ellátása talán a legnagyobb műtétek közé tartozik. Tekintettel arra, hogy a nyelőcső a nyaktól a mellkason keresztül futva a hasüregben ér a gyomorhoz, a hagyományos, nyitott műtétek során gyakran mindhárom testtájon nagy metszésekre volt szükség, mely jelentős fájdalmat okozott a betegeknek és csökkentette az életminőséget. Munkacsoportunk hazánkban az elsők között végzett minimál invazív nyelőcsőreszekciókat, melyek során mind a teljes egészében, mind a részleteiben minimál invazív technikával kivitelezett, úgynevezett hibrid műtétek megtalálhatóak voltak. Azonban sokáig kérdéses volt az irodalomban is, hogy a minimál invazív technikával végzett műtétek onkológiai eredményei megfelelnek-e a nyitott műtétek eredményeinek, illetve, hogy melyik minimál invazív technikát javasolt alkalmazni? Ennek megválaszolására egy network (hálózati) metaanalízist készítettünk. A hálózati metaanalízis (NMA) egy viszonylag új módszertan, amely lehetővé teszi több beavatkozás közvetlen és közvetett összehasonlítását, így több információt nyújt, mint a hagyományos metaanalízisek. Ennek segítségével közvetett összehasonlítások végezhetők, és lehetővé teszik egy adott betegség esetén kettőnél több beavatkozás hatásának szimultán felmérését.

A sebészi kezelés alapvető szerepet játszik a nyelőcsőrák kezelésében. Azonban a késői diagnózis miatt nem alkalmazható rutinszerűen, mivel a tünetek általában akkor jelentkeznek, amikor a daganat már nem reszekálható. A műtétek során hagyományosan nyitott beavatkozásokat végeztek, beleértve a transhiatalis és transthoracalis technikákat. Egy metaanalízis, amely ezeket a két nyitott sebészeti módszert hasonlította össze, nem talált szignifikáns különbséget az 5 éves túlélésben. Azonban annak ellenére, hogy mindkét technika sikeres a daganat eltávolítása szempontjából, a nyitott esophagectomiák jelentős korlátokkal járnak, melyek közül legfontosabb a magas arányban előforduló posztoperatív morbiditás. (165,166) Az utóbbi években a nem nyitott sebészeti technikákra való áttérés a sebészet szinte minden területén tendencia. Ezen belül többféle megoldás áll rendelkezésre, beleértve a konvencionális minimálisan invazív sebészetet (thoracoscopos, laparoscopos) vagy akár a robot-asszisztált esophagectomiát is. (167,168) Mindezekon kívül hibrid sebészeti beavatkozások formájában a nyitott és nem nyitott technikák kombinációja érhető el. (169) Korábbi metaanalízisek a különböző sebészeti technikákat hasonlították össze, változó sikerrel és jelentős korlátokkal. (170-177) Napjainkig hiányoznak a meggyőző bizonyítékok a reszekálható nyelőcsőrák optimális sebészeti megközelítéséről, ahogyan azt egy nemrégiben megjelent irányelv is bemutatta. (178)

Tanulmányunk célja, hogy objektív bizonyítékokat nyújtson a reszekálható nyelőcsőrák sebészi kezelésével kapcsolatban, az NMA formájában összehasonlítva minden kezelési módot, és lehetőség szerint rangsorolni a különböző megközelítéseket.

ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

A hálózati metaanalízist (NMA) a Rendszeres Áttekintések és Meta-Analízisek Preferált Jelentési Elemei-NMA irányelvei szerint végeztük. (179)

Protokoll

Az NMA protokollját előzetesen regisztráltuk a PROSPERO rendszerében a CRD42020160978 szám alatt. A torzítás kockázatát egy frissített kockázatértékelő eszközzel értékeltük.

Keresési stratégia és beválasztási kritériumok

Szisztematikus keresést végeztünk a MEDLINE (a PubMed-en keresztül), az EMBASE, a Reference Citation Analysis (<https://www.referencecitationanalysis.com/>) és a Cochrane Központi Ellenőrzött Vizsgálatok Nyilvántartása (CENTRAL) adatbázisokban 2019 novemberéig, hogy azonosítsuk azokat a tanulmányokat, amelyek legalább kétféle esophagectomiát hasonlítanak össze transthoracalis, transhiatalis, hibrid, laparoszkópos vagy robot-asszisztált megközelítéssel a nyelőcsőrák kezelésére, a szövettani altípus korlátozása nélkül, és NMA-t végeztünk. A következő keresési kulcsszót használtuk: (((esophagus OR oesophagus OR esophageal OR oesophageal) AND (tumor OR tumour OR malign* OR cancer OR adenocarcinoma OR carcinoma)) AND (esophagectomy OR oesophagectomy OR Ivor-Lewis OR „Ivor Lewis” OR hybrid OR laparoscop* OR „minimal invasive”)) AND random*. A megfelelő cikkek hivatkozási listáit is átnéztük további tanulmányok keresése érdekében. Csak randomizált kontrollált vizsgálatokat (RCT-eket) vontunk be.

Kiválasztás és adatkinyerés

A duplikációk eltávolítása után két független értékelő végezte a kiválasztást: először a cím, másodszor az összefoglaló, végül a teljes szöveg alapján, a korábban megbeszélte szempontok szerint. Az adatkinyerést ugyanaz a két független értékelő végezte egy előre meghatározott Excel munkalapon (Office 365, Microsoft, Redmond, WA, Egyesült Államok). A kinyert adatok tartalmazták a publikálás évét, az első szerző nevét, a tanulmány tervezetét, az országot, az alkalmazott sebészeti módszereket, a halálozást, az általános túlélési arányt (túlélésként hivatkozva), a kedvezőtlen eseményeket (AE), a vérvesztést, a kórházi tartózkodás időtartamát, a sebészeti eljárás időtartamát, valamint a demográfiai adatokat, beleértve az életkort, a férfi-nő arányt és az SCC/AC arányt. A kiválasztással és adatkinyeréssel kapcsolatos nézeteltéréseket konszenzussal oldották meg. Ha konszenzus nem született, egy harmadik értékelő döntött a nézeteltérésről.

Statisztikai elemzés

A páros metaanalízisek és NMA-k elvégzéséhez Bayesiánus módszert alkalmaztunk. Minden elemzést véletlenszerű hatások modelljével hajtottunk végre. Az NMA eredmények értelmezhetőségének biztosítása érdekében (közvetlen és közvetett adatok összesítése) bemutattuk a hálózat geometriáját, az eredményeket valószínűségi állításokkal, valamint a beavatkozások hatásainak becslését a megfelelő 95%-os konfidencia intervallumokkal (CI) együtt, valamint forest plot grafikonokat használtunk a beavatkozások rangsorolásához. A kumulatív rangsor alatti felület (SUCRA) görbét használtuk, amely numerikus összefoglalót nyújt a különböző kezelések rangeloszlásáról.

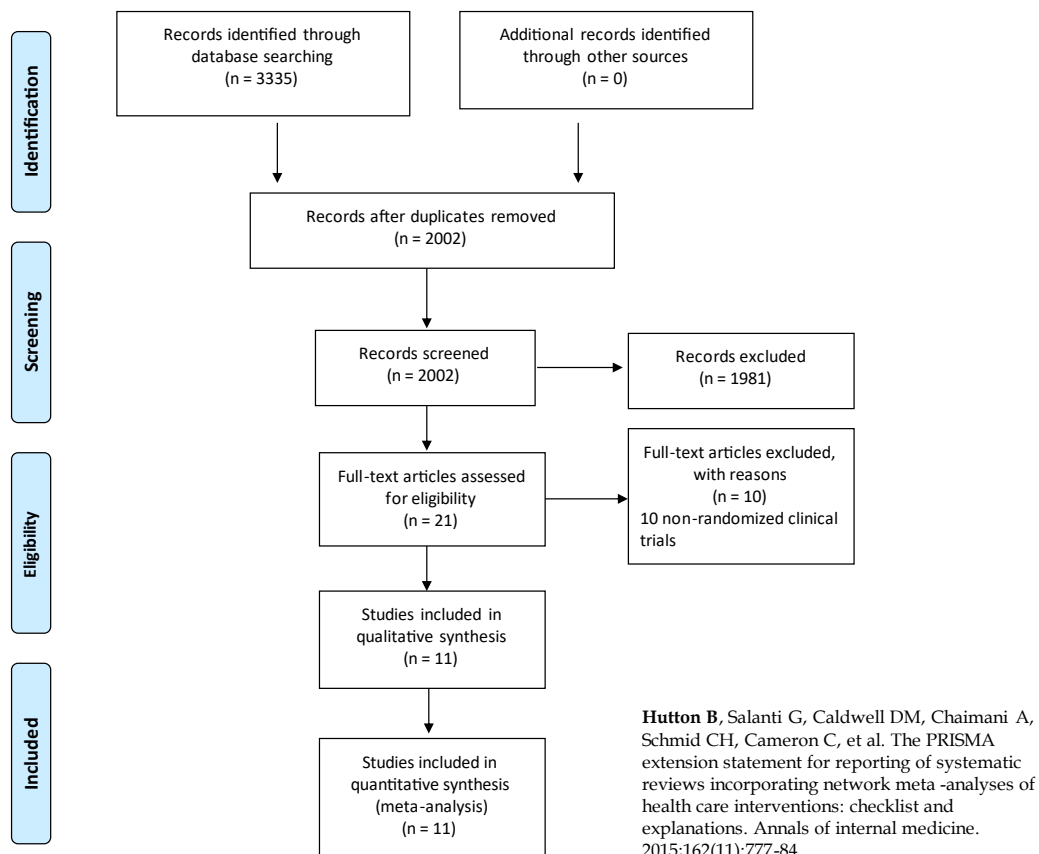
A torzítás kockázatának értékelése és a bizonyítékok minősége

A torzítás kockázatának értékelését az egyes tanulmányok szintjén végeztük a RCT-k számára kidolgozott Felülvizsgált Cochrane torzítási kockázati eszköz szerint. (180) A Javaslatok, Becslések, Fejlesztések és Értékelések fokozati rendszerét (GRADE) használtuk a bizonyítékok megbízhatóságának négy szintre történő értékelésére: magas, mérsékelt, alacsony és nagyon alacsony. A bizonyítékok megbízhatóságát négy szintre osztottuk: magas, mérsékelt, alacsony és nagyon alacsony. Két független értékelő döntött a bizonyítékok összesített minőségéről. (181) A nézeteltéréseket konszenzussal oldották meg. Ha konszenzus nem született, egy harmadik értékelő oldotta meg a nézeteltérést.

EREDMÉNYEK

Kiválasztási folyamat

Az adatbázis keresése 3335 rekordot eredményezett, amelyek közül 2002 cikk maradt a duplikációk eltávolítása után. Huszonegy teljes szövegű cikket értékeltünk a jogosultság szempontjából. Végül 11 randomizált kontrollált vizsgálatot (RCT) vontunk be a kvantitatív szintézisbe (182-192), összesen 1525 beteggel. (24. ábra) A bevont tanulmányok alapvető jellemzői a 14. táblázatban találhatók.



24. ábra: A kiválasztási folyamat eredményei a PRISMA irányelvek szerint.

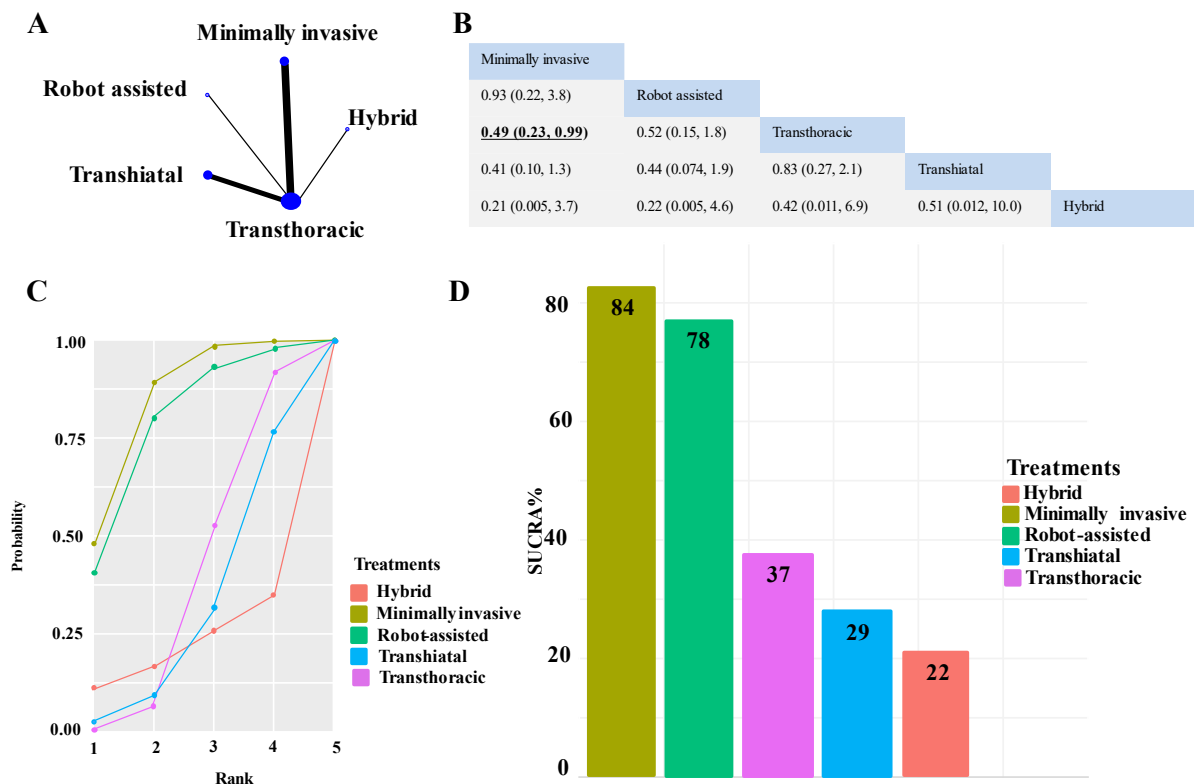
PappAndras_341_25

Szerző	Év	Ország	Vizsgálat formája	Összehasonlított intervenciók	Betegek száma	Ffi/nő arány	Életkor (átlag; év)	SCC/AC arány	Beválasztási kritérium
Straatman	2012	Hollandia, Spanyolország Olaszország	Multicenter	MI - TT	59 - 56	43/16 - 46/17	62.3 – 61.8	24/35 - 19/36	cT1-3, N0-1, M0
Van der Sluis	2019	Hollandia	Single center	RA-TT	54 - 55	46/8 - 42/13	64 - 65	13/41 - 12/43	T1-4a, N0-3, M0
Mariette	2019	Franciaország	Multi center	H-TT	103 - 104	88/15 - 175/32	59 - 61 (median)	46/57 - 84/123	T1-3, N0-1, M0
Guo	2013	Kína	Single center	MI-TT	111 - 110	68/43 - 72/38	57.3 - 60.8	Nincs információ	T1-3, N0-1, M0
Ma	2018	Kína	Single center	MI-TT	47 - 97	36/11 - 83/14	61 - 59.3	43/0 - 91/2	Reszekábilis daganat
Jacobi	1997	Németország	Single center	TH-TT	16 - 16	Nincs információ	54 - 55	13/3 - 13/3	Reszekábilis daganat
Goldwinc	1993	Ausztrália	Single center	TH-TT	32 - 35	31/1 - 33/2	57.4 - 57.4	32/0 - 35/0	Reszekábilis laphámrák
Chu	1997	Kína	Single center	TH-TT	20 - 19	18/2 - 17/2	60.7 - 63.9	Nincs információ	Alsó harmadi Reszekábilis cancer
Hulscher	2002	Hollandia	Multicenter	TH-TT	106 - 114	92/14 - 97/17	69 - 64	0/106 - 0/114	Reszekábilis adenocarcinoma
Yang	2016	Kína	Single center	MI-TT	120 - 120	82/38 - 87/33	62.5 - 67.8	75/45 - 72/48	T1-3, N0-1, M0
Paireder	2018	Ausztria	Single center	H-TT	14 - 12	10/4 - 10/2	64.5 - 62.5 (median)	4/10 - 1/11	Siewert I-II, Reszekábilis laphámrák

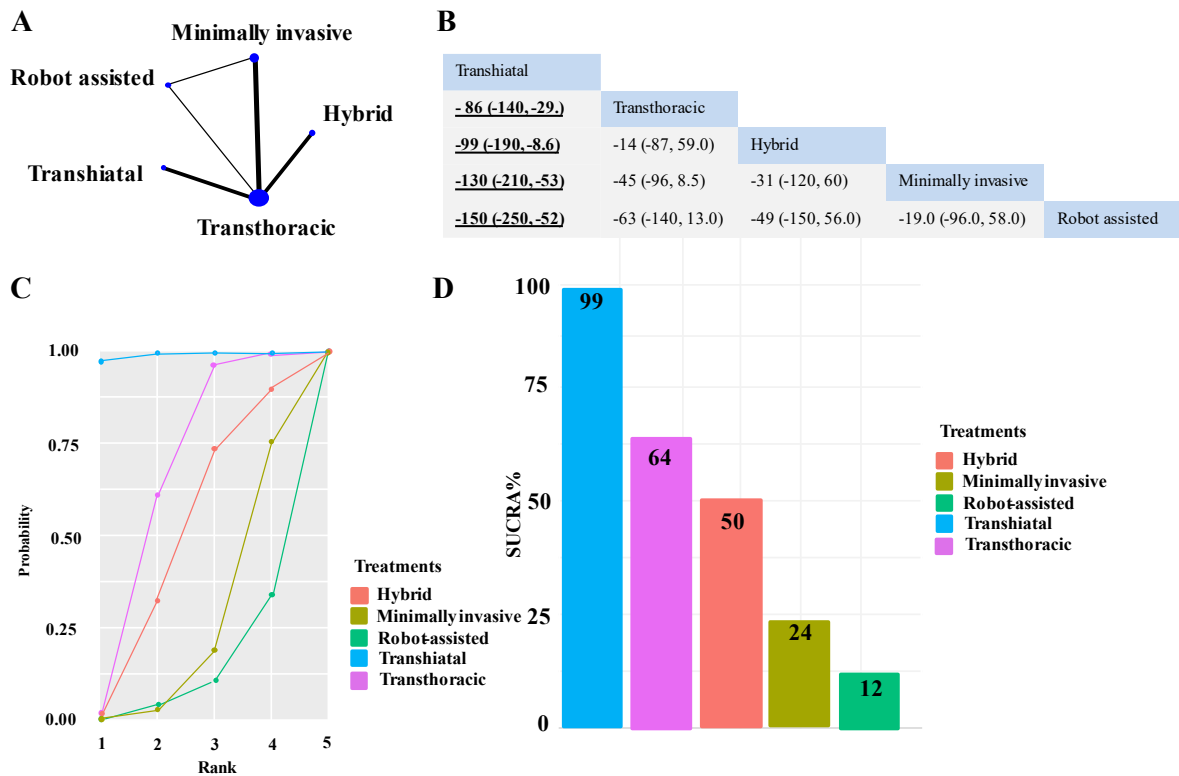
14. Táblázat: A bevont tanulmányok alapvető jellemzői: A betegek száma, a férfi/nő arány, az életkor, valamint a laphámsejtes karcinóma és az adenokarcinóma aránya a összehasonlított beavatkozási csoportok szerint van bemutatva. MI: minimálisan invazív esophagectomia, TT: transthoracalis esophagectomia, RA: robot-asszisztált esophagectomia, H: hibrid esophagectomia, TH: transhiatalis esophagectomia.

Eredmények

Jelentős különbséget találtunk a pulmonális komplikációk tekintetében, amely a minimálisan invazív beavatkozás javára billent a transthoracalis sebészettel szemben. (relatív kockázat [RR]: 0,49, 95%CI: 0,23-0,99) (25. ábra) A műtési idő jelentősen rövidebb volt a transhiatalis megközelítés esetén a transthoracalis sebészettel összehasonlítva (átlagos különbség: -86 perc, 95%CI: -150-tól -29 percig), akárcsak a hibrid beavatkozásnál (átlagos különbség: -99 perc, 95%CI: -190-től -9,4 percig), a minimálisan invazív technikánál (átlagos különbség: -130 perc, 95%CI: -210-től -53 percig), és a robot-asszisztált esophagectomiánál. (átlagos különbség: -150 perc, 95%CI: -250-től -52 percig) (26. ábra) Nem találtunk jelentős különbségeket a túlélés, a kedvezőtlen események (AE) összessége, a szív- és érrendszeri AE-k, az anasztomózis elégtelenség, a pitvarfibrilláció, a sebfertőzés, a tüdő AE-k összessége, a hangszálbénulás, a kórházi tartózkodás időtartama, és a vérveszteség tekintetében.



25. ábra: **A:** A bevont tanulmányok tüdő komplikációkra vonatkozó hálózata [A vonalak szélessége arányos a kezelések minden párját összehasonlító vizsgálatok számával, és minden kör mérete arányos a résztvevők számával (mintanagyság)]. **B:** Ligatábla a tüdőkomplikációk elemzéséhez. Az összehasonlításokat balról jobbra kell olvasni. Az értékek kockázati arányban vannak bemutatva, a megfelelő megbízhatósági intervallummal. A jelentős eredmény félkövér és aláhúzott formában szerepel. **C:** A kezelések rangsorolásának kumulatív valószínűsége. **D:** A kezelések rangsorolása SUCRA%-os hisztogramon.



26. ábra: **A:** A bevont tanulmányok műtéti időre vonatkozó hálózata [A vonalak szélessége arányos a kezelések minden párját összehasonlító vizsgálatok számával, és minden kör mérete arányos a résztvevők számával (mintanagyság)]. **B:** Ligatábla a műtéti idő elemzéséhez. Az összehasonlításokat balról jobbra kell olvasni. Az értékek súlyozott átlagos különbségben (perc) vannak bemutatva, a megfelelő megbízhatósági intervallummal. A jelentős eredmények félkövér és aláhúzott formában szerepelnek. **C:** Az intervenciók rangsorolásának kumulatív valószínűsége. **D:** Az intervenciók rangsorolása SUCRA%-os hisztogramon.

A torzítás kockázatának értékelése és a bizonyítékok minősége

A túlélés kimenetele szempontjából a torzítás kockázatának értékelésének eredményeit a Cochrane Torzítási Kockázati Értékelő Eszköz 2 alapján végeztük. A részletek a 15. táblázatban találhatók.

Első szerző	Randomizációs folyamat	A tervezett beavatkozástól való eltérés	Hiányzó kimeneti adatok	Kimenet mérése	Közölt adatok szelekciója	Szuma
Straatman	+	+	+	+	+	+
Van der Sluis	+	+	+	+	+	+
Mariette	+	+	+	+	+	+
Guo	?	+	+	+	?	?
Ma	?	?	+	+	?	-
Jacobi	?	?	+	+	?	-
Goldwinc	?	?	+	+	+	?
Chu	?	?	+	+	?	-
Hulscher	+	?	+	+	?	?
Yang	?	?	+	+	?	-
Paireder	+	?	+	+	?	?

15. táblázat: A torzítás kockázatának értékelésének eredményei minden terület szerint

Zöld plusz jel: alacsony torzítási kockázat; **sárga kérdőjel:** nem egyértelmű torzítási kockázat; **piros mínusz jel:** magas torzítási kockázat. Az összesített torzítási kockázat értékelésekor alacsony torzítási kockázatot kapott az, ahol minden területen alacsony torzítási kockázatot állapítottak meg; ha egy vagy két területet nem egyértelmű torzítási kockázatnak minősítettek, akkor nem egyértelmű összesített torzítási kockázatot adtak, és ha legalább három területet kísért nem egyértelmű torzítási kockázat, akkor az összesített torzítási kockázatot magas torzítási kockázatnak értékelték.

MEGBESZÉLÉS

A hálózati metaanalízisünk megerősítette a minimálisan invazív esophagectomia fölényét a transthoracalis nyitott sebészettel szemben a tüdő eredetű komplikációk tekintetében. Másrészt igazolódott, hogy egyelőre a nem nyitott sebészeti technikák jelentősen több időt igényelnek a végrehajtásukhoz a nyitott technikákhoz képest. Míg statisztikailag szignifikáns eredmények csak a pulmonális komplikációk esetében mutatkoztak, a SUCRA görbék egyértelmű tendenciája a nem nyitott technikák iránti preferenciát jelzi, amit az egyes tanulmányok önmagukban is alátámasztanak.

A korábbi metaanalízisek és szisztematikus irodalmi áttekintések eredményei nem egyeznek meg a minimálisan invazív és nyitott sebészeti technikák összehasonlítása tekintetében. Kauppila és munkatársai (172) a minimálisan invazív esophagectomia (MIE) előnyét igazolták az életminőség (QoL) szempontjából, amelyet a mi munkánk nem tudott elemezni, mivel nem volt elegendő RCT, amely a QoL-ról számolt be. Guo (171) szintén a minimálisan invazív technikák előnyeit emelte ki a teljes szövődmény arány, a műtéti vérveszteség, a sebfertőzés és a tüdőfertőzés tekintetében, ami alátámasztja megállapításainkat. A MIE szintén kedvezőbb volt Wang (177) elemzésében a vérveszteség szempontjából. A vérveszteség és a kórházi tartózkodás mellett a Nagpal (173) által végzett metaanalízisben a MIE a mi vizsgálatunkhoz hasonlóan kevesebb légzőszervi szövődményt mutatott. Yibulayin (176) munkája szintén támogatja a MIE előnyét a kórházi halálozás és a posztoperatív morbiditás tekintetében. Ezzel szemben Dantoc és munkatársai (170) az onkológiai kimenetekre összpontosítottak a metaanalízisükben, ahol jelentős különbségeket nem tudtak bizonyítani. Sgourakis munkacsoportjának tanulmánya (175) azt mutatta, hogy a nyitott sebészet előnyösebb volt a műtét után kialakuló anasztomózis szűkület szempontjából, míg a morbiditási mutatók alacsonyabb szintje a MIE-t támogatta. Oor és munkacsoportja (174) szintén a nyitott sebészet előnyét emelte ki a nyelőcsőrák mellett meglévő hiatus hernia esetében.

Bár az elemzésünk eredményei csak a tüdőszövődmények szempontjából jelentenek előnyt a MIE kapcsán, a jövőbeli kilátások ígéretesek a minimálisan invazív esophagectomia terén, mivel a figyelem a robot-asszisztált sebészeti technikák felé fordul. A technika időigényes, de az új robotplatformok fejlesztésével a kevesebb kedvezőtlen esemény (AE) és a pontosabb eljárás előnyei valószínűleg felülmúlják ezt a hátrányt. (193) Ezen kívül a konvencionális minimál invazív technikák esetén látható meredek tanulási görbe kezelhetővé válik, ha a beavatkozást csak nagyobb központokban végzik, ahogyan azt a centralizált ellátást már bevezetett északi országokban tapasztalták. (194) A kumulatív bizonyítékok hiánya ellenére a minimálisan invazív technikák a TIME tanulmány óta világszerte a nyelőcsőrák kezelésének arany standardjává váltak. Ennek a randomizált kontrollált vizsgálatnak (RCT) az eredményei megfelelő bizonyítékot nyújtanak a minimálisan invazív sebészet alkalmazására a reszekálható nyelőcsőrákban szenvedő betegeknél, igazolva a posztoperatív eredmények (különösen a tüdőszövődmények) és az életminőség (QoL) javulását, a minimum a nyitott műtétek által biztosított onkológiai eredmények mellett. (182)

Az elemzésünk erősségeit figyelembe véve, mivel csak RCT-ket vontunk be, sikerült magasabb minőségű bizonyítékokat elérnünk, mint a korábbi munkák. A NMA alkalmazásával közvetett összehasonlításokat is tudtunk végezni, így eddig ez a munka nyújtja az egyik legátfogóbb áttekintést a rendelkezésre álló RCT-kről.

A tanulmányunk egyik korlátozó tényezője az alacsony esetszám és a közvetlen összehasonlítások korlátozott száma volt. További korlátozást jelentettek az egyes tanulmányok eltérő beválasztási kritériumai a szövettani altípus és a nyelőcsőrák stádiuma szempontjából. Ezenkívül az elemzésünk számos közvetett összehasonlítást tartalmazott, gyenge közvetlen összehasonlításokkal.

Vizsgálatunk alapján hangsúlyozzuk a MIE alkalmazásának előtérbe helyezését a nyitott sebészeti technikákkal szemben. Az a véleményünk, hogy a további elemzéseknek a robot-asszisztált esophagectomiák eredményeire kellene összpontosítaniuk, és közvetlen összehasonlításokat szükséges végezni a robot-asszisztált esophagectomia és a MIE között. A közelmúlt trendjeit követve javasolt a felső gasztrointesztinális sebészet centralizálása, mely így az alacsony esetszámból és a minimálisan invazív technikák tanulási görbájéből adódó korlátozások nélkül biztosítaná az új technikák alkalmazását.

7. A pylorus plasztika elhagyása a nyelőcsőreszekciók kapcsán

A minimál invazív technika elterjedése a nyelőcsőrák sebészetében eredményezett bizonyos technikai változtatásokat. Saját gyakorlatunkban már a nyitott műtétek során is elhagytuk a korábban obligátnak számító pyloroplasztikát és helyette gyomorpótlásoknál a sebészi pyloromyotomia helyett a pylorus régió kézzel történő roncsolását alkalmaztuk és gyomorürülési problémánk emellett gyakorlatilag nem volt. Ebből kiindulva a MIE során munkacsoportunk a pyloroplasztikát már nem alkalmazta és ennek ellenére gyomorürülés problémát nem észleltünk. Azonban utánanézve a kérdésnek a szakirodalom ebben a tekintetben nem volt egységes, így a kérdés tisztázására metaanalízist készítettünk.

Bevezetés

A nyelőcsőrákok kezelésére a UICC-AJCC TNM Klasszifikáció 8. kiadása esophagectomiát javasol az I-IIIB stádiumokban, amikor a műtét kuratív kezelést jelenthet, lehetőség szerint minimálisan invazív esophagectomiával (MIE) vagy robot-asszisztált minimálisan invazív esophagectomiával (RAMIE), amelyek egyre inkább az arany standard eljárásoknak tekinthetők. (195,196) Az intraoperatív pylorus-drainage hosszú ideig a nyelőcsőreszekciók obligát részének számított, azonban a minimálisan invazív reszekciók alkalmazása során ez technikai nehézségekhez és meghosszabbított műtéti időhöz vezetett, ezért a pylorus-drainage eljárások szükségessége újra vitatottá vált. (197) A téma fontosságát az is alátámasztja, hogy manapság megjelenő új tanulmányok sem egységesek, az irodalom még mindig ellentmondásos. (198-200)

A minimálisan invazív technikák elterjedése előtt a pyloroplasztika vagy pyloromyotomia végrehajtása az esophagectomiánál kötelező volt a vagotomiából következő gyomor stázis csökkentése érdekében. (201) Az volt ennek az alapja, hogy a sebészi pylorus-drainage megakadályozhatja a gyomorürülés biztosításával az emiatt esetleg kialakuló anasztomózis-elégtelenséget, vagy a stázis kapcsán fellépő aspirációk okozta posztoperatív tüdőkomplikációkat, melyek elkerülése rövidebb kórházi tartózkodáshoz és alacsonyabb általános perioperatív halálozási kockázathoz vezethet. (202) Ezzel szemben más szerzők azt mutatták be, hogy a pylorus beavatkozások hosszú távú szövődményei elősegítik a biliáris refluxot és a reflux esophagitishez és ennek kapcsán rossz életminőséghez vezethetnek. (203) Ezt is figyelembe véve volt olyan tanulmány, mely véleménye szerint a pylorus-drainaget egyenesen kerülni kell, mivel a gyomorcső ürülését érdemben nem befolyásolja és biliáris reflux esophagitishez is vezethet. (204)

Több tanulmány leírja, hogy a pyloroplasztika nem jelent előnyöket a halálozás vagy bármilyen típusú hosszú távú szövődmények tekintetében hasznossága megkérdőjelezhető. (203,205,206) Célunk annak vizsgálata volt, hogy a pylorus-drainage eljárások alkalmazása jelent-e előnyt a beavatkozások elhagyásához képest a halálozás, a gyomorürülési idő, az anasztomózis elégtelenség, a hányás és az aspirációs tüdőgyulladás szempontjából, a legújabb módszertan szerint végzett metaanalízis elvégzésével. Csak a legmagasabb minőséget jelentő randomizált kontrollált vizsgálatokat vontuk be az elemzésbe a minél pontosabb és megbízhatóbb eredmények érdekében.

Módszerek

A protokollunkat előre regisztráltuk a medRxiv szerveren, a 10.1101/2022.08.24.22279164 szám alatt. (207)

Keresési stratégia

Olyan tanulmányokat vettünk figyelembe, amelyek nyelőcsőrák miatt reszekción átesett betegekről számoltak be. Vizsgálatunkból kizártuk azokat a betegeket, akik nem malignitás miatt estek át nyelőcsőreszekciókon. Az elemzésünk vizsgálati csoportját azok alkották, akik bármilyen típusú intraoperatív pylorus-drainage eljáráson estek át, míg a kontrollcsoportot azok képezték, akiknél ilyen eljárás nem történt. A vizsgált kimenetek a halálozás, a gyomorürítési idő (GET), az anasztomózis elégtelenség, az aspiráció, a hányás és a légzőszervi szövődmények voltak. Bár a vizsgálatunkat 2022-ben regisztráltuk, később egy megismételt keresést végeztünk 2024. március 18-án, hogy megújítsuk adatbázisunkat, lehetővé téve az esetleg azóta megjelent RCT-k megtalálását. Az alábbi adatbázisokat kerestük: MEDLINE (a PubMed-en keresztül), Embase, Cochrane Library, Web of Science és Scopus. Nem alkalmaztunk semmilyen korlátozást. A keresési kifejezés a következőképpen lett meghatározva: „[(esophagus OR oesophagus OR esophageal OR oesophageal) AND (surgery OR surgical OR operative OR operation OR resection)] OR (esophagectomy OR oesophagectomy OR minimal invasive OR MIE OR RAMIE) AND (pyloroplasty OR pyloromyotomy OR drain*).”

Kiválasztás

A kiválasztást két független szerző végezte, az esetleg felmerülő nézeteltéréseket egy harmadik szerző oldotta meg. Az EndNote (EndNote X9.3.3, AlfaSoft AB, Göteborg, Svédország) szoftvert használtuk a kiválasztási lépésekhez, amelyet a cím, az absztrakt és a teljes szöveg alapján végeztünk. Olyan randomizált klinikai vizsgálatokat vettünk figyelembe, amelyek nyelőcsőrákos betegekkel foglalkoztak, akiket nyelőcsőreszekcióval és intraoperatív pylorus-drainage-zsal kezeltek. A vizsgálatnak tartalmaznia kellett egy kontrollcsoportot, amelyben nem hajtottak végre pylorus-drainage eljárást. Az elfogadott cikkek és korábbi metaanalízisek hivatkozásait is átvizsgáltuk további publikációk keresése érdekében. A kizárás okai között szerepelt a retrospektív tanulmányterv, a randomizáció vagy kontrollcsoport hiánya, gyermekgyógyászati vizsgálatok vagy állatkísérletek, nem malignus nyelőcsőpatológiák, valamint posztoperatív pylorus-drainage eljárások (pl. ballon dilatáció, botulinum toxin injekció) vagy perorális endoszkópos myotomia (POEM).

Adatkinyerés

Két független szerző az előre megállapított kritériumok alapján exportálta az adatokat a cikkekből. Az adatok Excel adatlap (Office 365, Microsoft, Redmond, WA, Egyesült Államok) használatával kerültek gyűjtésre és módszertani rendszerezésre. Az adatgyűjtés során a publikációról, demográfiáról, patológiáról, műtétről és a vizsgált kimenetekről szóló adatokat nyertünk ki.

Statisztikai elemzés

A metaanalitikai számításokat a STATA statisztikai szoftvercsomag (StataCorp. 2017. Stata Statistical Software: Release 15. College Station, TX: StataCorp LLC) használatával végeztük. Az adatszintézis során a Cochrane Collaborations munkacsoportjának ajánlásait alkalmaztuk. A nyers adatokból a dichotóm változók esetében összesített esélyhányadosokat (OR) és a 95%-os konfidenciaintervallumaikat (CI) számítottuk ki. A folyamatos változók esetében a súlyozott átlagkülönbségeket (WMD) és azok 95%-os konfidenciaintervallumait számítottuk ki. A random hatásmodell DerSimonian és Laird (208) által végzett becslésével készült, és az eredményeket Forest plot diagramon mutattuk be. A heterogenitás értékelésére a Cochrane Q és az I² statisztikákat használtuk. Statisztikai szignifikanciát $p < 0.05$ esetén értünk el. A szükséges esetek számának megállapítására a trial sequential analysis eszközt használtuk a Koppenhágai Kísérleti Egység (Centre for Clinical Intervention Research, Dánia) által.

A torzítás kockázatának értékelése

Két független szerző a Cochrane Risk of Bias Assessment Tool 2. verzióját használta a lehetséges torzítások értékelésére, a nézeteltéréseket pedig egy harmadik szerző oldotta fel. (209)

Az bizonyítékok megbízhatósága

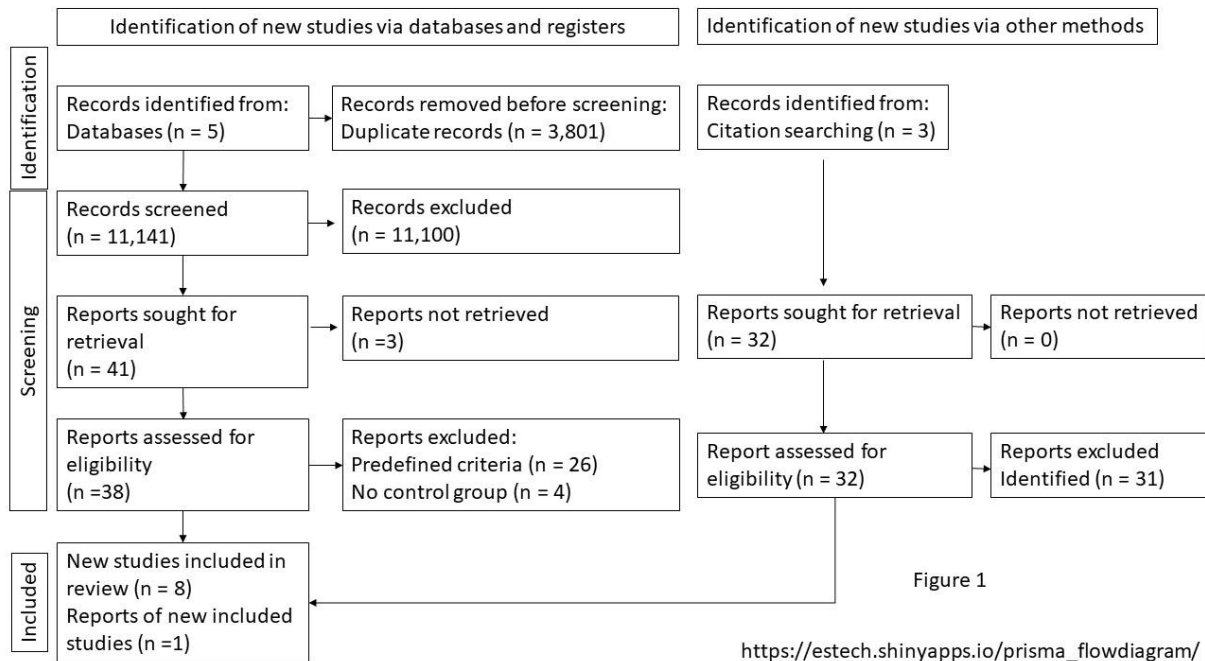
Az bizonyítékok megbízhatóságának értékelésére a GRADE megközelítést alkalmazták két független szerző és egy harmadik szerző a nézeteltérések megoldására.

Eredmény

A kiválasztási folyamat eredményei

Öt adatbázisban 11,141 cikket azonosítottunk. A cikkszelekció során négy cikket zártunk ki, mert hiányzott a kontrollcsoport, és további három cikket azért, mert ezeknél a teljes szöveg nem volt elérhető, még az írókkal való kapcsolatfelvétel után sem. (219-225) A kiválasztási eljárások után nyolc cikket vettünk be a vizsgálatba, (205,211-217) majd később egy további cikket találtunk a korábbi meta-analízis hivatkozásai között (218), így összességében kilenc releváns cikket vontunk be az elemzésbe. (205,211-218)

A kiválasztás részletes eredményei az alábbiakban találhatók (27. ábra).



27. Ábra: Cikkszelekció folyamata

A bevont tanulmányok jellemzői

Ez a kilenc tanulmány mindegyike randomizált kontrollált vizsgálatok volt, amelyeket 1985 és 2016 között publikáltak. Az 16. táblázat bemutatja e tanulmányok részleteit.

Szerző	Publikáció éve	Ország	Betegek száma (n)	Férfi/ Nő	Kor	Pyloroplastika típusa	Követés (átlag)
Huang et al. [31]	1985	Kína	52	—	—	Heineke - Mikulicz	—
Gupta et al. [30]	1989	India	24	—	—	Heineke - Mikulicz	—
Mannel et al. [25]	1990	Dél-Afrika	40	—	53.0	Aust	5 Hónap
Chattopadhyay et al. [26]	1991	India	24	—	—	Heineke - Mikulicz	—
Fok et al. [24]	1991	Hong Kong	200	9.5	61.0	Heineke - Mikulicz	17 Hónap
Chattopadhyay et al. [27]	1993	India	24	3.8	49.0	Heineke - Mikulicz	6 Hónap
Kao et al. [29]	1994	Kína	38	3.8	62.3	Pyloroplasty (n = 15) Pyloromyotomy (n = 4)	—
Zieren et al. [28]	1995	Németország	107	3.9	57.5	Pyloroplasty	6 Hónap (median)
Mohajeri et al. [18]	2016	Egyesült Arab Emírségek	20	2.3	57.4	Pyloroplasty	—

16. táblázat: a tanulmányok jellemzői n: a beavatkozáson átesett betegek száma;

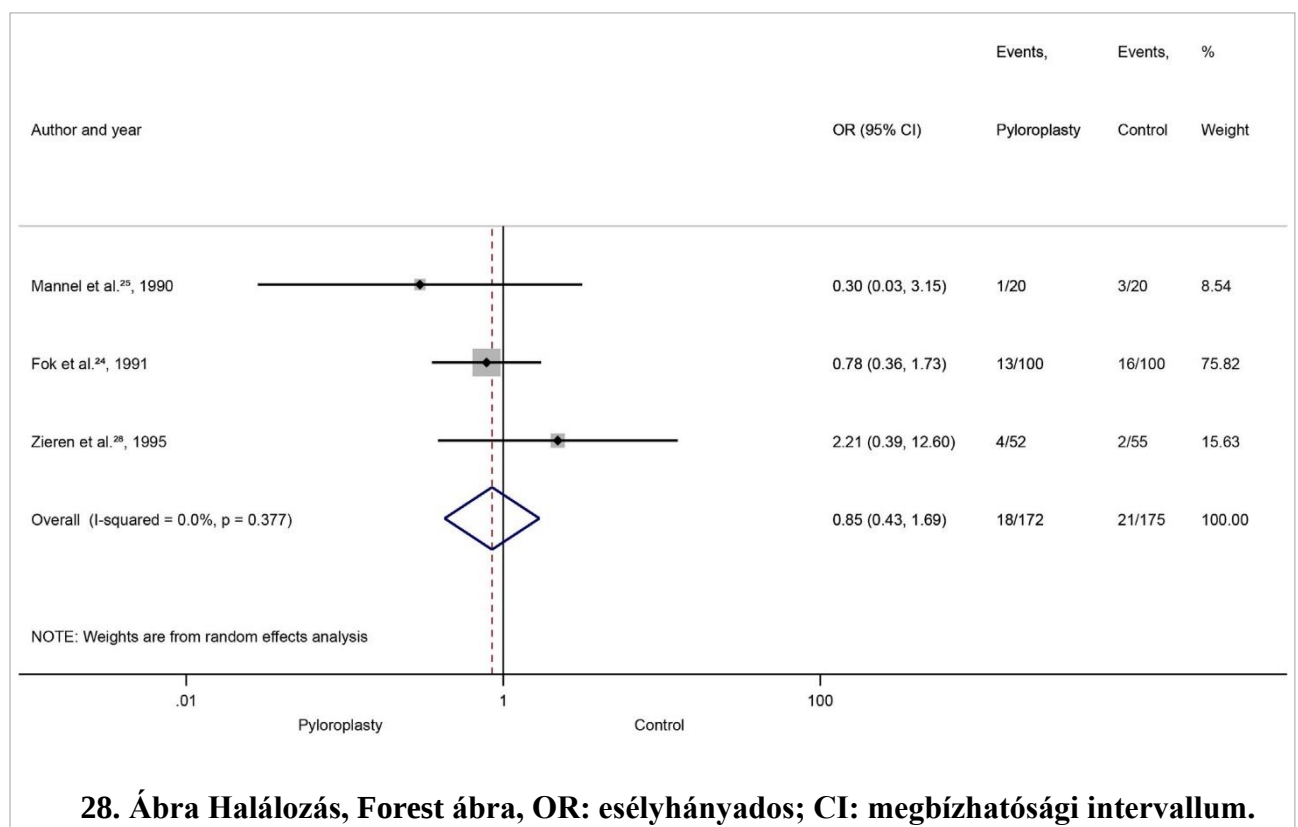
MTH: hónap. Az üres cella azt jelenti, hogy nincs említett információ.

A betegek jellemzői

A vizsgált populáció 529, nyelőcsőrákkal diagnosztizált betegekből állt, ahol 524 esetben (99%) megerősítették a rosszindulatú daganatokat. 257 (48.6%) beteget véletlenszerűen az intraoperatív pylorus-drainage csoportba osztottak, ahol 253 (98.4%) pyloroplasztikát és 4 (1.6%) pyloromyotomiát hajtottak végre. A populáció súlyozott átlagéletkora 58.6 év volt és a férfiak száma 6.7-szerese volt a nőknek. A betegek 20%-a európai, 73%-a ázsiai és 7%-a afrikai volt. A követési adatok nagyon heterogének voltak. A betegeket 2 héttől 15 évig követték nyomon, de az átlagos követési idő 1 év volt.

Halálozás

347 beteget vontunk be az elemzésbe három randomizált kontrollált vizsgálatból. (212,215,217) Nem találtunk különbséget a pyloroplasztika és a kontrollcsoport között (OR: 0.85, 95% CI: [0.43, 1.69], $p = 0.642$), és jelentős heterogenitást sem észleltünk ($I^2 = 0\%$, $p = 0.37$) (28. ábra). A TSA-elemzés nem végezhető el, mivel a két csoport között nem volt elegendő különbség.

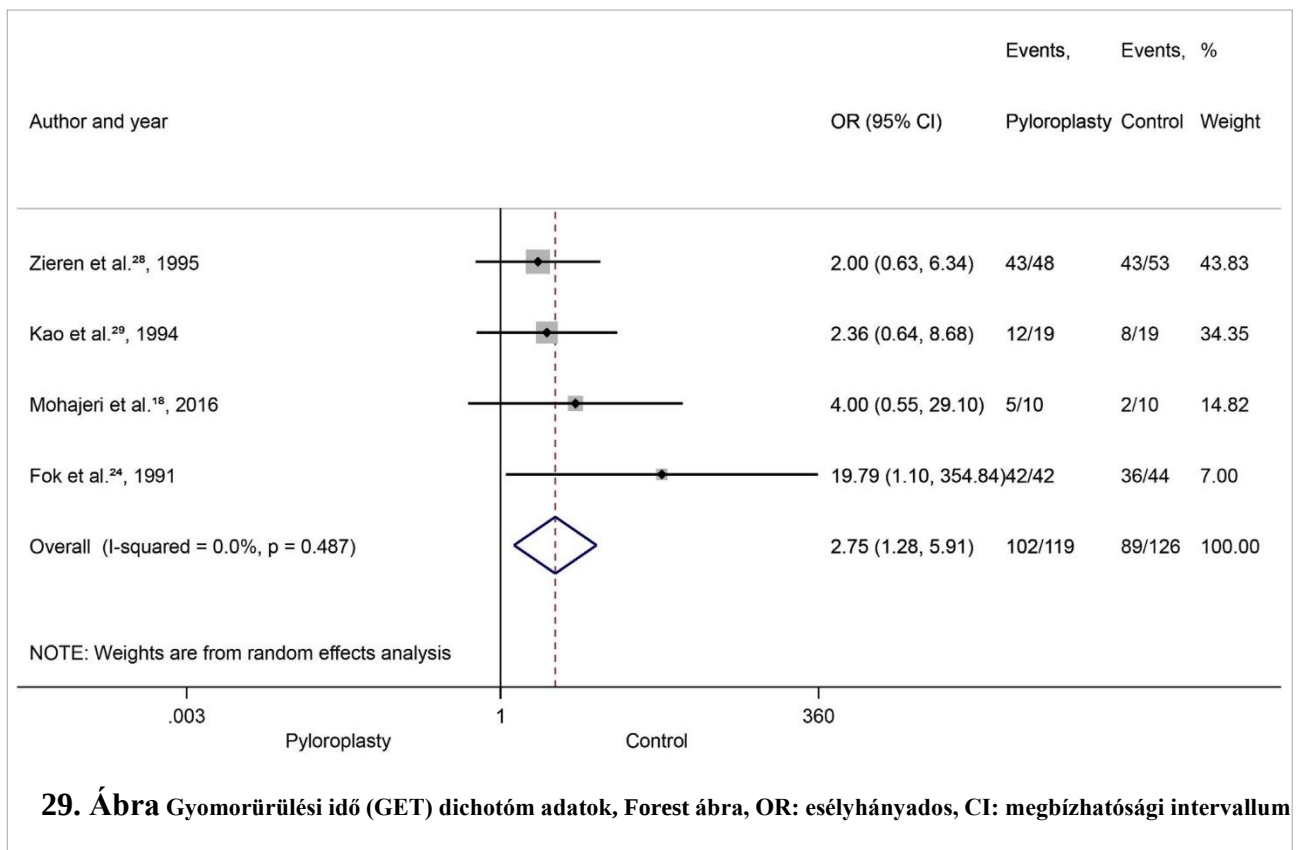


Az Anasztomózis elégtelenség ($p = 0.254$), Légzőszervi szövődmények ($p = 0.214$) és Hányás ($p = 0.62$) előfordulásának elemzése során szintén nem találtunk különbséget a pyloroplasztikában részesült és a kontrollcsoport között.

Gyomorürülési idő

Négy RCT-ből 245 beteget vontunk be dichotóm adatokhoz. (205,215-217) A statisztikai elemzés eredményei azt mutatták, hogy a kontrollcsoportban lévő betegek 2.75-ször nagyobb eséllyel szenvedtek késlekedő gyomorürülésben (GET), mint a pyloroplasztika csoport (OR: 2.75, 95% CI: [1.28, 5.91], $p = 0.009$), és jelentős heterogenitást sem észleltünk. ($I^2 = 0\%$, $p = 0.48$) (29. ábra) A TSA-elemzés szerint a szükséges betegszámot elértük.

Hét RCT-ből 253 beteget vontunk be folyamatos változó adatokhoz. (205,211-213,215,216,218) A két csoport között nem találtunk különbséget (WMD: -67.71 , 95% CI: $[-141.60, 6.18]$, $p = 0.072$), és jelentős heterogenitást észleltünk ($I^2 = 99\%$, $p < 0.001$), azonban ehhez az eredményhez 623 betegre lett volna szükség a megalapozott következtetéshez.



A torzítás kockázata

A torzítás kockázatának értékelésére a Risk of Bias Assessment Tool 2-t használtuk, amely az összes kimenetet alacsony kockázatúnak értékelte. (17. táblázat) (209)

Kimenet	Cikk	Randomizáció	Eltérés a tervezett beavatkozástól	Hiányzó kimeneti adatok	Kimenet mérése	A közölt adatok szelekciója	Összeségében
Halálozás	Mannel et al. 1990	+	+	+	+	+	+
	Fok et al. 1991	+	+	+	+	+	+
	Zieren et al. 1995	+	+	+	+	+	+
Anasztomózis- elégtelenség	Mannel et al. 1990	+	+	+	+	+	+
	Fok et al. 1991	+	+	+	+	+	+
	Zieren et al. 1995	+	+	+	+	+	+
	Mohajeri et al. 2016	+	+	+	+	+	+
Légzési Komplikáció	Mannel et al. 1990	+	+	+	+	+	+
	Chattopadhyay et al. 1991	+	+	+	+	+	+
	Zieren et al. 1995	+	+	+	+	+	+
Hányás	Huang et al. 1985	+	+	+	+	+	+
	Mannel et al. 1990	+	+	+	+	+	+
	Chattopadhyay et al. 1991	+	+	+	+	+	+
	Zieren et al. 1995	+	+	+	+	+	+
Gyomor ürülés Ideje (dichotomic)	Fok et al. 1991	+	+	+	+	+	+
	Kao et al. 1994	+	+	+	+	+	+
	Zieren et al. 1995	+	+	+	+	+	+
	Mohajeri et al. 2016	+	+	+	+	+	+
Gyomor ürülés Ideje (folyamatos)	Huang et al. 1985	+	+	+	+	+	+
	Gupta et al. 1989	+	+	+	+	+	+
	Mannel et al. 1990	+	+	+	+	+	+
	Chattopadhyay et al. 1991	+	+	+	+	+	+
	Fok et al. 1991	+	+	+	+	+	+
	Kao et al. 1994	+	+	+	+	+	+
	Mohajeri et al. 2016	+	+	+	+	+	+

17. Táblázat: A torzítás kockázata +: alacsony kockázat

A bizonyítékok megbízhatósága

A halálozásra, anasztomózis elégtelenségre, légzőszervi szövődményekre, hányásra és a gyomorürülési idő dichotóm adataira vonatkozó bizonyítékok minőségét (GRADE) mérsékeltnak értékeltük, mivel a legtöbb tanulmány ázsiai országban készült, és több cikk is régebbi. A gyomorürítési idő folyamatos adatai alacsony minőségűek voltak, ezért ezt ennek megfelelően kell értelmezni. (210)

Megbeszélés

Bár a pyloroplasztika előnyeiről szóló vita régi téma, új cikkek még mindig születnek a kérdésről. (198-200) Az esophagectomia során végzett pyloroplasztika az elektív nyelőcsőműtétek során továbbra is rutinszerű eljárásként ajánlott sok szerző által, de a legtöbbször ezek a javaslatok a technikai módosításokra vonatkoznak. (198,200,226,227) Ezzel szemben a mi vizsgálatunk azt mutatta, hogy ez a lépés az esophagectomiában nem eredményez gyakorlati előnyt. Más szavakkal, ennek elhagyása jelentősen lerövidítheti a műtéti időt anélkül, hogy a beteget veszélyeztetnénk. Ez a tény különösen fontos lehet a minimálisan invazív technikák szempontjából, amit Nobel és munkatársai is alátámasztottak retrospektív tanulmányukkal. (199)

A minimálisan invazív esophagectomia (MIE) jobbnak bizonyult a nyitott műtéteknél, és egyre ezen belül pedig inkább a robot-asszisztált technikák felé mozdul el a világ, mely az utóbbi időben egyre inkább gold standard eljárássá válik. A minimál invazív technikáknak számos előnyük van. Siaw-Acheampong és munkacsoportja (197) összehasonlította a laparoscopos, thoracoscopos, teljesen minimálisan invazív és robot asszisztált esophagectomiát, és azt találták, hogy csökkent a perioperatív morbiditás és a kórházi tartózkodás időtartama a nyitott műtéthez képest, ugyanakkor a MIE bevezetése nem befolyásolta a perioperatív halálozást. A mi munkacsoportunk is megerősítette ezeket a megállapításokat a tüdőkomplikációk szempontjából egy korábbi metaanalízis során. (228) Ugyanakkor az is ismert, hogy ezen minimál invazív eljárások technikai nehézségekkel és hosszabb műtéti idővel járnak. (197) Ez az oka annak, hogy az intraoperatív pyloroplasztika elvégzése, mely tovább hosszabbítja a már amúgy is hosszú műtétet, és akár perioperatív komplikációkat is okozhat, a minimál invazív nyelőcsőreszekciók előretörését követően ismét vitákat generált.

A technikai fejlődések révén új, posztoperatív használható módszerek jelentek meg, mint például a ballon tágítás, pylorus bouginage, endoszkópos myotomia vagy botulinum toxin injekció. (198,200,205,229) Bár mindegyik biztonságos és hozzáférhető, és bizonyos esetekben a sebészi pyloroplasztika helyett alkalmazható, de vannak korlátaik, és nincs bizonyíték a rutinszerű használatukra. A per-orális gyomor pyloromyotomia (G-POEM), amelyet a per-orális endoszkópos myotomia (POEM) mintájára fejlesztettek ki, hasznos lehet ballon tágítás vagy botulinum toxin injekció hatástalansága esetén, azonban technikai nehézségei miatt korlátozott mértékben terjedt el. (230) Korlátai ellenére mindezek a módszerek rendelkezésre állnak, biztonságosak és gyorsak, ezért potenciálisan helyettesíthetik az intraoperatív pyloroplasztikát.

Azonban továbbra is hiányzik a világos bizonyíték arra vonatkozóan, hogy mi lenne a legjobb típusú minimálisan invazív pylorus-drainage eljárás, vagy hogy a pylorus-drainage-t kell-e végezni a műtét során. (198,199,231) Majdnem egy évtizeddel ezelőtt Gaur és munkatársai, valamint Khan és munkacsoportja úgy nyilatkoztak, hogy a pyloroplasztika elhagyásának nincs

előnye, és műtét alapvető részeként javasolták ennek elvégzését. (202,226) Később Arya és szerzőtársai nem találtak jelentős különbséget a pyloroplasztika és a kontrollcsoportok között a munkájukban, bár e megállapítások evidencia szintje korlátozott volt, mivel metaanalízisükbe csak hét RCT-t vontak be 18 alacsonyabb minőségű cikk mellett. (203) További korlátozást jelentett ennél a vizsgálatnál a betegek kis száma és a bevont tanulmányokban a kimenetek definícióinak magas heterogenitása.

A mi metaanalízisünk jelenleg a legpontosabb és legobjektívebb bizonyítékokat nyújtja a témában a szigorú beválasztási kritériumainknak köszönhetően. Bár az előző metaanalízisek egyes rész- eredményei megerősítik a megállapításainkat, összességében ezek inkább támogatták az intraoperatív pyloroplasztikát. A hibák kiküszöbölésére és egy objektív eredmény elérése érdekében vizsgálatunkba csak a legfrissebb randomizált kontrollált tanulmányokat vontuk be, hogy minimalizáljuk a torzítás kockázatát. Elemzésünk alapján a pylorus-drainage esophagectomiával való kombinálása nem jár előnnyel ennek elhagyásához képest ($p = 0.642$), mely megállapítást a korábbi szisztematikus elemzések szintén alátámasztják. (206) Annak ellenére, hogy a halálozás a leggyakrabban vizsgált kimenet, ez nem feltétlenül ad tiszta képet az ilyen beavatkozás előnyeiről és hátrányairól a korábban említett okok miatt. Sokkal fontosabbnak gondoljuk az anasztomózis elégtelenség vizsgálatát ebből a szempontból, mely amellet, hogy az egyik leggyakoribb szövődménye bármilyen típusú sebészeti reszekciónak, különösen igaz a nyelőcső sebészetére. Azonban sem az elemzésünk ($p = 0.254$), sem a korábbi munkák nem mutatták ennek növekvő kockázatát amennyiben elhagyjuk a műtét alatti pylorus-drainage-t. (203,206) Az anasztomózis elégtelenség mellett ezen sebészeti eljárások másik gyakori szövődménye a légzőszervi morbiditás. Mivel az eddig megjelent szisztematikus áttekintések, metaanalízisek és a mi vizsgálatunk sem talált jelentős különbséget az aspiráció kockázatában (203,206) ezért az a következtetés vonható le, hogy az intraoperatív pylorus-drainage ebből a szempontból nem jelent előnyt. Hasonló módon az Urschel és munkatársai által végzett korábbi metaanalízis (207) és a jelen tanulmány is azt találta, hogy a pylorus drainage elhagyása nem jelent hátrányt a műtét után fellépő hányás szempontjából sem. Bár Urschelék elemzése nem talált bizonyítékot a biliáris szövődményekre (206), más szerzők véleménye szerint a pyloruson történő beavatkozások növelhetik a hosszú távú biliáris refluxot és a következményes reflux esophagitist, ami rossz életminőséghez vezethet (202,203), azonban ezt a hosszú távú szövődményt a jelen metaanalízis során nem tudtuk elemezni.

Mivel a gyomorürülési idő vizsgálatára több módszer is alkalmazható, ezért az ezzel kapcsolatos eredmények jelentős korlátozásokkal bírnak. Arya és munkatársai erre vonatkozólag nem találtak jelentős különbséget a kontroll és a pyloroplasztika csoportok között. (203) Urschel és kollégái azt találták, hogy szcintigráfias vizsgálat során drainage alkalmazása esetén rövidebb a gyomorürülés ideje, de ez a további elemzések alapján nem volt jelentős a kontroll csoporthoz képest. (206) Ehhez hasonlóan mi is arra a megállapításra jutottunk, hogy a gyomorürítési idő rövidebb volt a folyamatos adatok elemzése során ($p = 0.009$), azonban a dichotóm adatok elemzése során már nem találtunk szignifikáns különbséget. ($p = 0.072$) Gaur és munkatársai vizsgálatukban a lassult gyomorürülés (DGE) és a gyomorkimeneti obstrukció (GOO) arányát használták, amely azonban szintén nem mutatott jelentős különbséget a kontroll és a pylorus-drainage csoport között. (DGE/GOO 8.1% vs. 13.2%) (202)

Korlátok: Noha elemzésünk populációja és kimenetei homogének, a randomizált kontrollált vizsgálatok bevonása miatt a torzítás kockázata alacsony, a legfrissebb irányelvek szerint alkalmazott TSA-elemzés alapján néhány kimenet esetében a bizonyítékok azonban nem meggyőzőek. Ezekben az esetekben további randomizált klinikai vizsgálatok szükségesek. A további korlátok a szigorú beválasztási kritériumokból adódtak, amelyek miatt kevesebb klinikai vizsgálat állt rendelkezésre, így alacsonyabb számú beteg adatait tudtuk elemezni. A másik komoly korlát a vizsgálatunk esetén az ebbe bevont vizsgálatok időpontja. A cikkek középértékének éve 1991 volt, ami torzítást hordoz magában a nyelőcső sebészeti eljárások fejlődése miatt. A demográfiai paraméterek is hiányosak voltak, az életkor, nem, stádium, műtét típusa tekintetében az adatok a következő arányban álltak rendelkezésre: 66%, 55%, 22% és 44%, ami biztosan befolyásolhatja a vizsgált kimeneteket. Szintén limitációt jelent, hogy a RCT alapján bevont betegek populációja túlnyomórészt ázsiai volt, míg az európaiak és a dél-afrikaiak csak egy-egy cikkben voltak képviselve (212,217), így ezeknek az eredményeknek az európai és amerikai populációkra való alkalmazása korlátozott.

Következtetés

Összefoglalva, az intraoperatív pyloroplastika nyelőcsőreszekciók, különösen minimálisan invazív esophagectomia (MIE) esetén az eredményeink alapján nem nyújt lényeges előnyt, ezért rutinszerű alkalmazása nem javasolt. Nem befolyásolja a halálozást, az anasztomózis elégtelenséget, a légzőszervi vagy egyéb gasztrointesztinális komplikációkat, mint a hányás, ugyanakkor elvégzésének vannak kockázatai (pl.: biliáris reflux). A gyomorürülés idejének csökkentésére gyakorolt hatása sem egyértelmű, ugyanakkor ha a műtét után mégis a gyomor stázis tünetei jelentkeznek, a rendelkezésre álló posztoperatív pylorus-drainage eljárások jó lehetőségeket kínálnak.

8. Robotsebészet bevezetése a nyelőcsőbetegségek sebészeti kezelésében

A minimál invazív sebészet egyértelműen előnyt jelent a nyelőcső sebészetében. Már régebb óta ez a választandó a benignus nyelőcsőbetegségek (reflux betegség, hiatus hernia, achalasia, nyelőcső diverticulum) esetén, és az utóbbi évtizedekben egyértelműen ez az ajánlott a nyelőcsőrákok esetén is. Előnyéről a korábbi fejezetekben már több szó esett. Azonban a XXI. század során egyre szélesebb körben terjed a minimál invazív sebészet egy új ága, a robot asszisztált sebészet. A robotrendszerek használata tovább javítja a betegek ellátását, és ugyanakkor ergonómiailag lényegesen jobb a sebész számára is. Abban a szerencsében volt részem, hogy a vidéki sebészetek közül először nálunk indult el a robotsebészet, és az egyetemen belül én vagyok az interdiszciplináris Robotsebészeti Munkacsoport vezetője. Természetesen amint lehetett a nyelőcsőműtétek során is alkalmaztuk ez a forradalmian új technikát. A fokozatosság elve alapján először jóindulatú betegségeknél, majd a gyakorlat és tapasztalat növekedésével elkezdjük a nyelőcsőrákoknál is alkalmazni. Mindkét esetben publikáltam már az eredményeinket, illetve jelenlegi TDK hallgatómmal egy olyan publikációnk is született, mely igazolta, hogy a fiatalabb generációk ügyesebben használják ezt a digitális alapokon működő technikát, mint az én korosztályom. (232)

8/A. Achalasia miatt végzett robot asszisztált cardiomyotomia

Az achalasia cardiae a nyelőcső — mindmáig ismeretlen eredetű — neuromuscularis működési zavarával járó betegsége, melynek vezető komponense az alsó esophagealis sphincter ellazulási képtelensége. A kezelés történhet a botulinum toxin injekciójával, pneumatikus ballondilatatioval, per orális endoszkópos myotomiával (POEM) és a sebészi úton. Az első dokumentált sebészi megoldás 1913-ban Ernst Heller nevéhez fűződik, aki a cardia magasságában thoracotomiás behatolásból extramucosalis myotomiát végzett, ezzel csökkentve a LES nyomását. (233) Heller eredetileg kettős (anterior és poszterior) myotomiát javasolt, azonban mai napig érvényben lévő szimpla myotomiát Zaaier, holland sebész ismertette 1923-ban. (234) A műtétet korábban mind laparotomiából, mind thoracotomiából végezték, azonban Cushieri 1991-ben történt közleményét követően mára már lehetőség szerint mindig minimál invazív módon, laparoscoposan történik, ez vált a sebészi kezelés gold standardjává. (235-237)

A világon legszélesebb körben elterjedt robotsebészeti rendszer jelenleg a Da Vinci Surgical System ®(Intuitive Surgical, Inc. Sunnyvale CA, US) amely garantálja az éles, nagyított és 3 dimenziális megjelenítést, kiküszöböli a sebészi kézremegést és a 7 szabadsági fokban mozgatható eszközök használata segítségével javítja a teljesítményt. A módszer elterjedését követően a laparoscopos és robot asszisztált myotomiák összehasonlítása során a két módszer egyenlőnek mutatkozott a nyelési zavarok megoldásában, viszont az intraoperatív nyelőcsősérülések száma a robot használatával lecsökkent. (238,239)

A Da Vinci rendszer bevezetése óta számos fejlesztésen esett át, jelenleg az Európában hozzáférhető legmodernebb verziója a DaVinci Xi® rendszer. Ennek az oktatásban és a multidiszciplináris sebészeti műtéteknél nagy előnyt jelentő, úgynevezett „duál konzolos” formája került telepítésre egy Európai Unió RRF pályázat keretében (Magyarország Helyreállítási és Ellenállóképességi Terve RRF-2.1.2-21 Gyakorlatorientált felsőfokú képzések infrastrukturális- és készségfejlesztése, RRF-2.1.2-21-2022-00018) 2022. augusztus 27-én a Pécsi Tudományegyetem Janus Pannonius Klinikai Tömbjében (PTE JPKT) és ezzel

megszületett Magyarország első vidéki robotsebészeti központja. A szükséges tréning elvégzését és az előírt igazolás megszerzését követően, az első sikeres műtétet 2022. október 3-án végeztem el. Azóta számos indikációval történtek már robotsebészeti beavatkozások. Egy általunk korábban publikált közleményben Magyarországon achalasia miatt végzett első 3 műtét tapasztalatairól számoltunk be, melyet kis kiegészítésekkel itt ismertetek. (240)

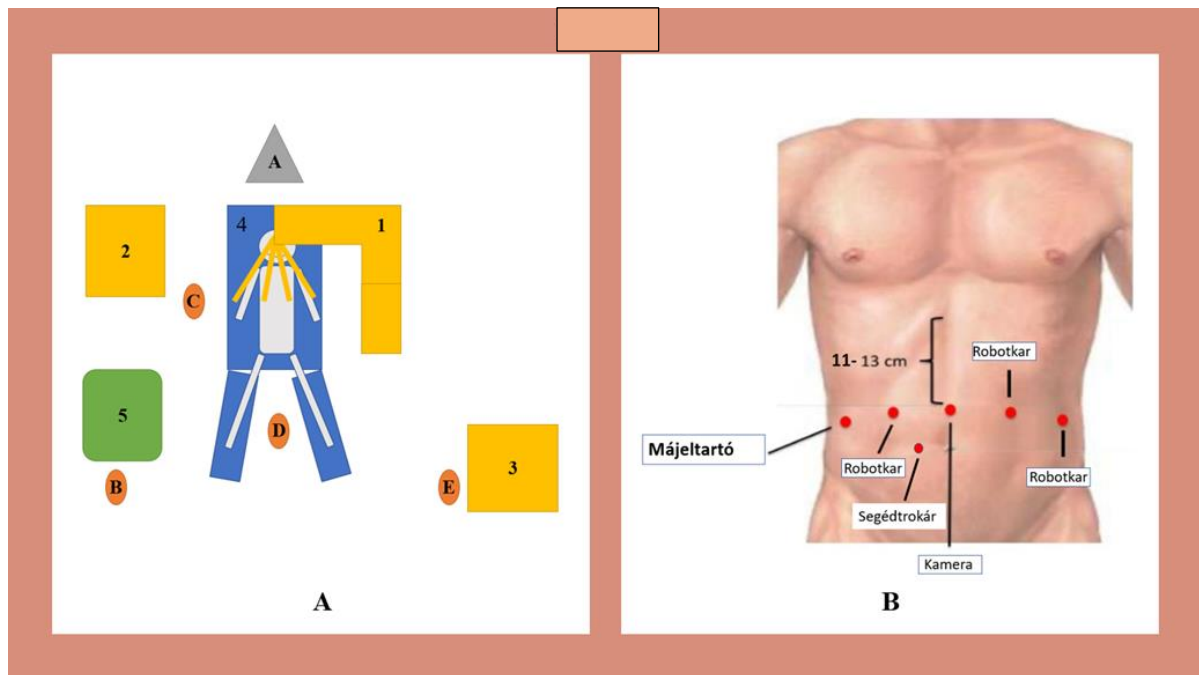
Beteganyag és módszer

Mindhárom betegünk nyelési zavarok miatti kivizsgálása során achalasia igazolódott. A kivizsgálás minden esetben nyelés röntgen vizsgálatot, felső endoscopiát, nagy felbontású (high resolution) manometriát és az utolsó beteg esetében CT vizsgálatot is magába foglalt, a korábbi vizsgálatok során igazolt hiatus hernia pontos megítélésére. Az első 2 betegnél a Chicago 4.0 (241) besorolás szerint II-es típusú, az utolsó, hiatus herniával szövődött esetről III-as típusú achalasia igazolódott. (18. Táblázat)

	Beteg I	Beteg II	Beteg III
Nem	Nő	Férfi	Nő
Kor	55 év	37 év	72 év
Kivizsgálás eredménye (Chicago 4.0)	Achalasia II	Achalasia II	Achalasia III és hiatus hernia
Műtét típusa	Robot asszisztált Heller féle esophago-cardiomyotomia és Dor szerinti funduplicatio	Robot asszisztált Heller féle esophago-cardiomyotomia és Dor szerinti funduplicatio	Robot asszisztált Heller féle esophago-cardiomyotomia, hiatus rekonstrukció és Dor szerinti funduplicatio
Műtét hossza (dokkolási idő)	198 perc (23 perc)	204 perc (19 perc)	238 perc (12 perc)
Emisszió (műtét után)	4. nap	4. nap	6. nap

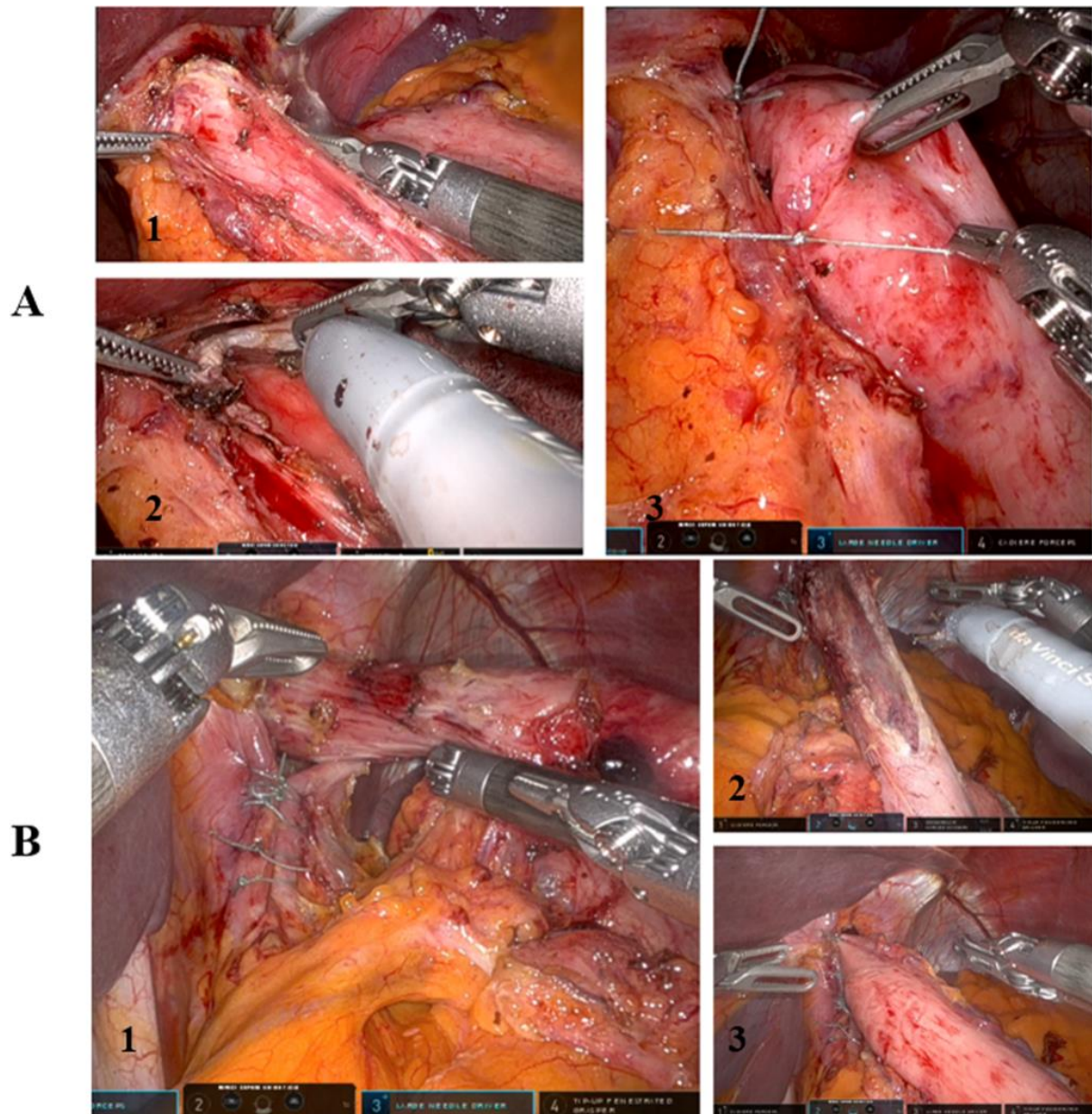
18. Táblázat: Betegadatok

A műtétek során a DaVinci Xi® robotsebészeti rendszert használtuk. A betegek fektetése 30 fokos anti-Trendelenburg pozícióban szétnyitott lábakkal, a robot dokkolása a beteg bal oldaláról történt. A beteg testméretétől függően a processus xyphoideus alatt a középvonalban 11-13 cm-rel helyeztük be az első 8 mm-es robotsebészeti portot (canula) a kamera számára majd lineáris elrendezésben mindkét oldalra 7-8 cm-re folytattuk a canulák bevetését (balra 2, jobbra 1), illetve jobb oldalra laterálisan egy segédtrocar került behelyezésre a májeltartó, a robot canuláktól distal felé a kamerától jobbra egy másik segédtrocar az asszisztens sebész számára. A beavatkozáshoz Airseal® inszufflátort használtunk a konstans, páramentes 15 Hgmm-es intraabdominális nyomás fenntartása érdekében. A robot 1-es karjába ablakos bipolátor fogó, a 2-es karba 30°-os kamera, a 3-as karba unipoláris olló vagy nagy energiájú vágó készülék (Vessel sealer extend, illetve Harmonic ACE) és a 4-es karba kezdetben Cadierre fogó majd később a funduplicatio készítése során egy nagy tűfogó került bevezetésre. (30. Ábra)



30. Ábra: A műtő elrendezése és az operációs portok helyzete. A) A robotműtő elrendezése. B) A portok helyzete A = anesztézia; B = műtősnő; C = 2. asszisztens; D = 1. asszisztens, E = konzolsebész; 1 = da Vinci Xi betegmodul a robotkarokkal; 2 = megjelenítőmodul és insufflátor; 3 = operációs konzol; 4 = műtőasztal; 5 = steril műszerelő asztal

A műtét során a laparoscopos Heller-Dor műtét során alkalmazott lépéseket alkalmaztuk a cardia tájék mobilizálásához, az első 2 esetben ügyelve arra, hogy a His szöget megőrizzük. A robotkarok segítségével könnyed és gyors manipulálást tudtunk végezni, majd ezt követően a nyelőcsőre terjedően minimum 6 cm-es a gyomorra terjedően 2-3 cm hosszú myotomiát végeztünk monopolar olló segítségével, vérzéscsillapításra a bipolar fogót is használva. A 3D nagyított kép segítségével minden körkörös izomrostot azonosítottunk és átvágtunk nyálkahártya sérülés nélkül. Az utolsó, rekeszsérvel szövődött esetben a műtét első részében a sérvtömlő kiirtása mellett a rekeszsárazak preparálása, a nyelőcső hasüregi szakaszának helyreállítása és a rekeszi defektus zárása történt, majd ezt követően végeztük el a myotomiát. (31. Ábra). Mindhárom esetben az utolsó lépésként Dor szerinti elülső 180 fokos fundoplicatiót készítettünk.



31. Ábra: Műteti képek

- A) 1 = cardiamobilizálás; 2 = myotomia; 3 = Dor szerinti elülső részleges fundoplicatio
 B) 1 = hiatusrekonstrukció; 2 = myotomia; 3 = Dor szerinti elülső részleges fundoplicatio

A betegeknél a műtétet követő napon végzett negatív nyelés Rtg-t követően táplálásukat felépítettük és diétás tanácsadás után a posztoperatív 4, illetve az utolsó esetben a 6. napon panaszmentesen emittáltuk őket. (átlag 4,7 nap)

Itt szeretném a publikált adatokat pár dologgal kiegészíteni. Nem sokkal ezen műtétek elvégzése után beszereztünk egy műtőasztalra rögzíthető Nathanson májeltartót, ezzel kiváltva egy asszisztentst. Azóta összesen 11 műtétet végeztem és látható a rendszer által rögzített tanulási görbén, hogy a műteti időm szignifikánsan és a hasonló rendszert használókhoz képest gyorsabban is csökken, de a világon hasonlóan végzett műtétek legjobb 10%-ának idejét még nem értem el. (32. Ábra)



32. Ábra: Robot-asszisztált Heller-Dor műtéteim (11 eset)

Saját műtétek hossza; a műtéti idők átlaga esetszám függvényében a világban; Legjobb 10% átlagos műtéti ideje esetszámok alapján

Megbeszélés

Az achalasia a nyelőcső ismeretlen eredetű neuromuscularis működési zavarával és következményes nyelési panaszokkal járó betegsége. A nyelőcső-gyomor átmenet magasságában a cirkuláris izomrostok hypertrophysálnak, míg a hosszantik normálisak maradnak. Ezen a területen a plexus myentericus Auerbach ganglionsejtjei degenerálódtak, vagy számuk jelentősen csökkent. Incidenciája alacsony, 0.3–1.63 per 100 000 lakos és leggyakrabban az 50 év felettiekénél fordul elő. (242-244)

A kezelési lehetőségei függenek a beteg korától általános állapotától és a betegség súlyosságától. A kivizsgálás alapja az endoscopia, illetve a manometria. Utóbbi esetén napjainkban már a nagy felbontású, úgynevezett „high resolution” manometriát kell végezni, mely alapján a legújabb beosztás 3 típusát különbözteti meg az achalasianak. (Chicago Classification 4.0.) (241) A kezelés történhet botulinum toxin injekciójával, pneumatikus ballondilatatioval, per orális endoszkópos myotomiával (POEM) és a sebészi úton. A sebészi kezelés alapja a Heller féle myotomia, melyet Zaaijer módosított, majd Cushieri 1991-ben történt közleményét követően mára már kizárólag minimál invazív módon, laparoscoposan történik. (233-235) Magyarországon Hajdú és munkatársai számoltak be először a laparoscopos Heller myotomia eredményeiről, (245) majd András és munkatársai elemezték a minimál invazív műtétek rövid és hosszú távú eredményeit. (236) A hazai irodalom áttekintése során

nem maradhat ki a Horváth Örs Péter és Vereczkei András nevével fémjelzett munkacsoportunk, mely a reflux betegség és az achalasia kapcsolatát elemezte. (246,247)

Napjainkban a legelterjedtebb robotsebészeti berendezés egy amerikai cég, az Intuitive Surgical által gyártott da Vinci rendszer, melyet 1995-ben mutattak be. A rendszer az Egyesült Államokban 2000-ben megkapta az FDA engedélyt műtétek végzésére, majd miután 2003-ban az Intuitive Surgical valamint a nagy vetélytárs a Zeus robotsebészeti rendszert fejlesztő Computer Motion egyesült, a Da Vinci rendszer egyeduralkodóvá vált az egész világon. (248,249) A rendszer előnye a nagy felbontású, 3 dimenzionális megjelenítés, a 7 szabadsági fokkal rendelkező eszközök használata (EndoWrist) melyek tremor filterrel és mozdulat skálázással történő mozgatása nagyon finom preparálást tesznek lehetővé nagyon szűk térben is. Ezen kívül a konzolnál ülve dolgozó sebész számára a műtét végzése ergonómiailag is jobb, mint a laparoszkópos beavatkozás. Hátránya a rendszernek, hogy nincs haptikus feedback a műtét során mely azonban gyakorlással és tapasztalattal jól kezelhető, illetve másik hátrány a magas ár. A haptikus feedback hiánya időközben megoldódott, mivel a jelenleg még csak az Egyesült Államokban elérhető következő generációs rendszer, a Da Vinci V már rendelkezik haptikus visszacsatolással. A rendszerek ára pedig a piac bővülésével biztosan csökkenni fog. Maga a Da Vinci rendszer megjelenése óta többször esett át fejlesztéseken, a jelenleg Európában elérhető legmodernebb platform az általunk is használt DaVinci Xi rendszer, mely duál konzolos kivitelben multidiszciplináris műtétek elvégzésére és oktatási célokra is kiválóan használható. 2023-ig világszerte 71 országban több mint 8600 DaVinci rendszer működött már, melyek segítségével több, mint 14,2 millió beavatkozás történt. Ezt úgy lehet érzékeltetni, hogy világszerte minden 13,8 másodpercben valahol elkezdődik egy DaVinci műtét. (250) Ez a sok tudás és tapasztalat pedig már több, mint 38000 tudományos közlemény formájában látott eddig napvilágot. A rendszert az orvostudományban az általános sebészetben kívül használják az urológia, nőgyógyászat, fül-orr-gégészet és mellkassebészet területén. A sebészetben belül mára gyakorlatilag minden műtét típus elvégezhető robot asszisztált módon, azonban a rendszer elterjedésének gátat szab az ára.

Világszerte folynak vizsgálatok arra vonatkozólag, hogy melyek azok a műtét típusok, ahol a magasabb ár ellenére javasolt a DaVinci rendszer használata. Az általános sebészetben ezek közé tartoznak a nyelőcső és a cardia tájék műtétei. Achalasia miatt végzett robot asszisztált Heller myotomiáról Melvin és munkatársai tollából 2002-ben született az első közlemény. (251) Azóta számos vizsgálat igazolta, hogy a robot asszisztált Heller myotomia és Dor féle elülső funduplicatio biztonságosan végezhető. Egy nebraskai munkacsoport érdekes vizsgálatot közölt a nyitott, a laparoszkópos, és a robot asszisztált Heller myotomia összehasonlításával. Az egészségügyi adatbázis felhasználásával 2007 októbere és 2011 júniusa között achalasia miatt műtéten átesett 2683 beteg anyagát dolgozták fel retrospektív módon. Azt találták, hogy a laparoszkópos (LM) és robot asszisztált Heller myotomia (RM) egyaránt jobb volt, mint a nyitott műtét (OM) morbiditás, intenzív osztályos felvételi arány, és a kórházi tartózkodás vizsgálata esetén. Ugyanakkor a LM esetén a számított költségek alacsonyabbak voltak, mint a másik kettő módszernél. Ami igazán érdekes viszont, hogy a RM számított költségei már nem voltak drágábbak a nyitott beavatkozásokkal történő összevetésben (9802 ± 10111 US \$ vs. 9415 ± 5515 US \$). Ennek lehetséges magyarázata, hogy a OM során mind az intenzív osztályos felvételek aránya, mind a kórházi tartózkodás lényegesen magasabb volt. (252) A később megjelenő tanulmányok mind megegyeznek abban, hogy a laparoscopos módszerrel összevetve a robot asszisztált Heller myotomia esetén kevesebb intraoperatív nyelőcső perforáció fordul elő, a különbség a metaanalízisek szerint szignifikáns. (240,253) Ennek oka a minden körkörös izomrost biztonságos átvágását biztosító nagy felbontású háromdimenziós látás, és a minden irányban és tremor filter segítségével mozgatható eszközök használata, melynek előnyeit műtéteink során mi is tapasztaltuk. Ezen felül volt olyan tanulmány, mely a robot asszisztált és

a laparoszkópos módszerek összehasonlítása esetén hosszabb myotomiát és emiatt jobb hosszú távú eredményeket igazolt a robot használata esetén, mely így akár a hosszútávú költségelemzésnél ellensúlyozhatja a robotsebészeti rendszer magasabb fajlagos költségét. (kevesebb kórházi visszavétel, kevesebb re-intervenció) (254) Bár ilyen következtetést az első 3 esetből még nem tudunk levonni, az jól látszik, hogy András és kollégái által közölt (236) laparoscopos ellátáshoz képest mi a betegeket lényegesen hamarabb emittálni tudtuk. (4,7 nap vs 7,3 nap) Az első esetek közlése óta 2025. márciusáig összesen 11 műtétet végeztem és a betegeket a posztoperatív 4. napon emittáltuk, szövődményünk azóta sem volt.

Összefoglalás, következtetés:

Az achalasia egy viszonylag ritkán előforduló megbetegedés, mely kezelésében a minimálisan invazív sebészeti eljárások döntő szerepet játszanak. Napjainkban a robotsebészet terjedésével úgy tűnik, hogy a laparoscopos módszerhez hasonlítva egyértelmű előnyt jelent a szignifikánsan alacsonyabb számban előforduló műtét közbeni nyelőcső perforáció. Ez a tény, valamint a jobb látási viszonyok és a könnyebben használható eszközök miatt végzett hosszabb myotomia pedig javíthatja a hosszú távú eredményeket és csökkentheti a későbbi újabb beavatkozások szükségességét. Ez pedig egy olyan tényező, mely összességében csökkentheti a robot asszisztált műtétek magasabb összköltségét. Mindezek alapján és a saját kezdeti tapasztalatainkat is figyelembe véve úgy gondolom, hogy az achalasia sebészi megoldása miatt ugyan 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.

8/B Robot-asszisztált nyelőcsőreszekció

Ahogy már írtam korábban, amint úgy éreztem, hogy megvan a kellő tapasztalat, a malignus nyelőcsőbetegségek miatt végzett műtéteknél 2023 szeptemberében bevezettük a robot asszisztált nyelőcsőreszekciót. Ebben a témában felkért közleményem a volt Magyar Onkológiában 2024-ben, melyet kis módosításokkal itt ismertetek. (255)

Bevezetés

A nagy esetszámú és nagy tapasztalattal rendelkező központokban a robotrendszerek megjelenését követően egyre inkább áttértek a robot-asszisztált, minimálisan invazív nyelőcsőműtetre (RAMIE). E módszer számos technikai előnye mellett - a hagyományos thoracoscopos megközelítéssel szemben - lehetővé teszi robotkarok segítségével a „kézzel varrt” mellkasi anasztomózis újbóli bevezetését ígéretes eredményekkel. Ugyanakkor megmaradt a lehetőség a hagyományos gépi anasztomózisok készítésére is. (256-258) A nagy esetszámmal dolgozó központokban a 30 napon belüli és a kórházi halálozás mind a minimálisan invazív nyelőcsőműtét (MIE) mind a RAMIE esetén 5% alá csökkenthető (20), és ez a szám nem hasonlítható össze az elmúlt évszázad lényegesen magasabb morbiditási és halálozási arányával. Az eddig publikált adatok alapján a hosszú távú eredmények is jobbak a RAMIE és a MIE esetében a nyitott műtétekhez képest, valószínűleg az optikailag nagyított látásmód segítségével végzett és magasabb eltávolított nyirokcsomó számot biztosító disszekció miatt, bár ezt a régebben végzett prospektív vizsgálatok eredményei nem mindig támasztják alá. (259,260) A robotsebészeti rendszerek gyors fejlődése miatt mindenképp újra kell értékelni a nyelőcső reszekciójához használt korábbi generációjú rendszerekkel történt műtétekből származó adatokat, mivel újabb és fejlettebb eszközök (pl. da Vinci Xi) állnak rendelkezésre, melyek jelentős előnyt biztosítanak a korábbi rendszerekhez képest. (257) Az elmúlt évtizedek vizsgálatai alapján a nyelőcsőrák minimálisan invazív robot-asszisztált sebészete megfelelően kivitelezhetőnek, biztonságosnak, onkológiailag pedig minimum összehasonlíthatónak vagy akár jobbnak is bizonyult, mint a nyílt megközelítés, és kevesebb morbiditással jár. Az elmúlt években a RAMIE alkalmazása a rosszindulatú daganatok esetén gyorsan növekszik, és az eddigi vizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy legalább ugyanolyan minőségű, mint a konvencionális minimálisan invazív laparoszkópos/torakoszkópos nyelőcsőműtét, sőt egyes vizsgálatok alapján még jobb eredményeket is biztosít. (261)

Magyarországi helyzetkép

Annak ellenére, hogy Ungár László a Telki kórházban már 2007-ben robotot használva nőgyógyászati műtétet végzett proktor segítségével, a magyarországi robotsebészeti program elindulására még 15 évet kellett várni. Az Országos Onkológiai Intézet (OOI) és a Budapesti Jáhn Ferenc Dél-pesti Kórház és Rendelőintézet (BJFDKR) 2021-ben konzorcium keretében EFOP pályázat segítségével két Da Vinci X típusú robotsebészeti rendszert vásárolt, mellyel az első műtétet 2021. január 21-én végezték el az Országos Onkológiai Intézetben. Ezt követően felgyorsultak az események, a hazai egyetemek is elindították a robotrendszerek beszerzését és a Semmelweis Egyetem Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinikáján (STÉG) 2022. május 24-én prof. Dr. Szijártó Attila elvégezte az első sebészeti robot-asszisztált műtétet, egy duál konzolos Da Vinci Xi robotsebészeti rendszerrel. Budapest után elsőként a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Sebészeti Klinikáján 2022.10.03-án én végeztem az első

robotsebészeti beavatkozást, és itt egy szintén szimulátorral is felszerelt duál konzolos Da Vinci Xi robotsebészeti rendszer segítségével indult el a legkomplexebb robotsebészeti program, melynek keretében a többi központhoz hasonlóan a sebészeti, urológiai és nőgyógyászati műtétek mellett Magyarországon először megtörténtek a mellkassebészeti (2022.12.12. Dr. Szalai Gábor) és Fül-Orr-Gégészeti (2023.01.09. Dr. Somogyvári Krisztina) beavatkozások is. Azóta összesen már 8 robotsebészeti rendszer működik hazánkban (19. táblázat), és megjelentek az első publikációk is, sőt már az alapkutatói vizsgálatok is indultak a klinikai munkákon kívül. (232,241,262,263)

Hely	OOI	BJFDKR	SE STÉG	PTE KK	Wáberer Medical Center	Győri Petz Aladár Kórház	DE KK
Kezds éve	2022	2022	2022	2022	2023	2023	2024
Rendszer típusa	DaVinci X és DaVinci Xi	DaVinci X	DaVinci Xi dual konzol	DaVinci Xi dual konzol	DaVinci Xi	DaVinci Xi	DaVinci Xi

19. Táblázat: Magyarországon működő robotsebészeti rendszerek (OOI: Országos Onkológiai Intézet; BJFDKR: Budapesti Jáhn Ferenc Dél-pesti Kórház és Rendelőintézet; SE STÉG: Semmelweis Egyetem Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinikáján; PTE KK: Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ; DE KK: Debreceni Egyetem Klinikai Központ)

Jelenleg ezen központok közül az OOI-ben és a PTE KK Sebészeti Klinikáján történnek robot asszisztált nyelőcső műtétek. Pécsen mind a jóindulatú, mind a rosszindulatú nyelőcsőbetegségek ellátása robotsebészeti módon is történik, az OOI profilja kapcsán értelemszerűen csak onkológiai célból végeznek műtétet. Nyelőcsőrák miatt a két intézetben 2024 nyaráig összesen 21 műtét történt (20. táblázat), így ezekből messzemenő következtetést nem nagyon lehet leszűrni. A műtét típusoknál szembejövő, hogy transhiatalis reszekció csak Pécsen történt, míg az OOI-ben minden esetben transztorakális műtétet végeztek. Ennek oka, hogy a pécsi műtétek során több esetben korábbi mellkasi patológia miatt a torakoszkópos beavatkozás nem volt kivitelezhető. A műtét idői még hosszúak, de az esetszám növekedése mellett ez majd csökkenni fog, viszont mind az onkológiai szempontok (például eltávolított nyirokcsomók száma), mind a betegek visszajelzése alapján úgy gondoljuk, hogy ha lehetőség van rá a nyelőcsőreszekciókat robot asszisztált módon kell végezni. Pécsen súlyos szövődés egy esetben jelentkezett és ezt a beteget varratelégeltelenség, majd ennek szövődései következtében elvesztettük, az OOI-ben egy esetben endoszkóposan uralható vérzés jelentkezett a pótlásra használt gyomorból, egy esetben pedig fisztula alakult ki a felhúzott gyomorcső és a trachea között, a beteg azonban sztent behelyezését követően elbocsátható volt.

	OOI	PTE KK
első műtét	2023 március	2023 szeptember
összes műtét	12	9
ffi/nő	12/0	7/2
RA Ivor Lewis	11	2
RA McKeown	1	3
RA transhiatalis	0	4
cc. planocellulare	1	4
adenocarcinoma	11	5
átlagos eltávolított nyirokcsomószám	19	15
átlagos kórházi tartózkodás (nap)	12,6	8,5
átlagos műtési idő (konzolidó, perc)	398	328,6
Mortalitás	0	1
Morbiditás (Clavien-Dindo klasszifikáció 3-4)	2	0

20. Táblázat: RAMIE Magyarországon (OOI: Országos Onkológiai Intézet; PTE KK: Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ)

Megbeszélés

A robot asszisztált minimál invazív sebészet (RAMIS) az elmúlt években jelentős fejlődésen ment keresztül, és egyre nagyobb szerepet kap a különböző sebészeti beavatkozások során, beleértve a nyelőcsőműtéteket is. A RAMIS előnyei közé tartozik a nagyobb precizitás, a jobb vizualizáció és a minimálisan invazív technikák alkalmazása, amelyek hozzájárulnak a műtési eredmények javulásához és a betegek gyorsabb felépüléséhez. A robot-asszisztált nyelőcsőműtét során leggyakrabban a Da Vinci sebészeti rendszert használják, amely lehetővé teszi a sebészek számára, hogy nagy pontossággal végezzék el a beavatkozásokat. Az újabb generációs Da Vinci Xi rendszer továbbfejlesztett képpalkotási (pl: Firefly technika) és mozgásvezérlési funkciókkal rendelkezik, amelyek növelik a műtési biztonságot és hatékonyságot. (264) Sőt, a legújabb, egyelőre még csak az Egyesült Államok területén elérhető DaVinci rendszer 5. generációs verziója már olyan, korábban hátrányként megjelölt problémákat is orvosolt, mint a haptikus feedback hiánya és már rendelkezik a mesterséges intelligencia (AI) nyújtotta előnyökkel amellet, hogy természetesen sokkal gyorsabb processzorral és fejlettebb eszközparkkal is ellátták. (265,266) (33. Ábra)



33. Ábra Da Vinci 5 rendszer (forrás: <https://www.intuitive.com/en-us/products-and-services/da-vinci/5>)

Az elmúlt öt évben számos tanulmány vizsgálta a robot-asszisztált nyelőcsőműtétek klinikai eredményeit. Egy 2021-ben megjelent, 21 vizsgálat 9355 betegét elemző metaanalízis szerint a RAMIE csökkenti a műtéti vérvesztést és a kórházi tartózkodás idejét a hagyományos nyitott műtéthez képest. (267) Egy másik, 2019-ben megjelent 112 beteg bevonásával készült holland prospektív randomizált tanulmány kimutatta (ROBOT trial), hogy a RAMIE alkalmazása biztosítja a minimál invazív sebészet összes előnyét és ezen kívül csökkenti a posztoperatív fertőzések és anasztomózis elégtelenségek előfordulását, viszont onkológia eredményeit tekintve a hosszú távú után követésnél egyenértékű a nyitott műtéttel. (268,269) Külön érdekesség, hogy ezen vizsgálat kapcsán tavaly publikálták a beavatkozások költség elemzését is, melynek az lett az eredménye, hogy a robot asszisztált nyelőcsőreszekcióknál észlelt kevesebb szövődmény hatására a RAMIE hosszútávon nem kerül többbe, mint a nyitott műtét. (270) Ezen eredmények alapján 2021-ben elindult a ROBOT-2 vizsgálat is, mely már a konvencionális MIE-t és a RAMIE-t hasonlítja össze, a hosszú távú utánkövetés eredményei 2028 körül várhatóak. (271) 2022-ben egy kínai munkacsoport a RAMIE és a MIE összehasonlítása kapcsán már közölte egy multicentrikus, 362 beválasztott beteg adatait feldolgozó prospektív randomizált vizsgálat rövidtávú eredményeit (RAMIE trial), mely szerint a robot-asszisztált nyelőcsőműtétek rövidebb műtéti idő alatt végezhetőek el (203.8 vs 244.9 min, $P < 0.001$), magasabb az eltávolított nyirokcsomók száma, és főleg igaz ez a bal nervus laryngeus recurrens menti nyirokcsomók esetén, illetve ha a betegek neoadjuváns kezelésben részesültek. (272) Hasonló eredményeket igazoltak két nagy metaanalízis során, ahol a vizsgált esetszám 1500 felett volt. Mindkét tanulmány előnyként kiemelte a RAMIE során eltávolított magasabb nyirokcsomó számot, a n. laryngeus recurrens melletti disszekció könnyebbségét. Ezek alapján azt a következtetést vonták le, hogy a RAMIE különösen nagy segítséget jelent a magas mellkasi elhelyezkedésű tumorok esetében, illetve, ha nagyobb az eltávolítandó daganat. Mindezek alapján felvetik azt, hogy napjainkban a RAMIE kell, hogy legyen a standard sebészi kezelés. (273,274)

Amint az korábban látható volt, hazánkban a két munkacsoport műtéti ideje a korábban leírtaknál még lényegesen hosszabb, azonban még a learning curve elején járunk és ez reméljük, hogy a megfelelő gyakorlat megszerzést követően ez jelentősen javulni fog. Ezt támasztja alá az irodalom is, ahol látható, hogy a Magyarországon is alkalmazott proktori rendszer mellett, egy kezdő sebész gyorsabban, rövidebb idő alatt és kevesebb esetszám esetén éri el a proktor által produkált jó eredményeket robot-asszisztált nyelőcsőreszekciók esetén. (275) Bár őszintén

el kell mondanom, hogy 2025 márciusáig Pécsen 16 esetben tartok és a műtét során a konzolban töltött idő átlaga még mindig 300 perc felett van. Ha ehhez hozzávesszük a beteg fektetéséhez, a rendszer felállításához, valamint a mellkasba történő átportoláshoz és átpozicionáláshoz szükséges időt, ezek a műtétek 6-8 óra hosszan tartanak.

A betegek elégedettsége és felépülése szintén fontos szempont a robot-asszisztált nyelőcsőműtétek értékelése során is. Egy 2021-es, 160 beteg bevonásával készült tanulmány kimutatta, hogy a RAMIE-t követően a betegek gyorsabban térnek vissza a munka világába, és kevesebb fájdalomról számolnak be a nyitott műtétekhez képest. (276) Egy nemrég megjelent és 61 beteg életminőségét vizsgáló svájci tanulmány hasonló eredményekről számolt be, ahol a jobb eredmények magyarázataként elsősorban a csökkent fájdalomérzetet jelölik meg. (277)

Természetesen ahhoz, hogy megfelelő eredményeket tudjunk elérni ezen komplex, nagy anyagi ráfordítást igénylő beavatkozások esetén, ezeket centrumokban kell végezni, ahol a megfelelő ellátáshoz minden rendelkezésre áll. A centralizáció szükségessége az egészségügy területén világszerte elismert és sok helyen alkalmazott módja az eredmények javításának. Nincs ez másként a nyelőcsősebészetben sem. Japánban a nyelőcső sebészeti centrum feltétele évi 30, Olaszország esetében évi 20, Hollandia esetében szintén évi 20 nyelőcsőreszekció elvégzése. (278-280) Minden egyes centralizációt megvalósító állam esetében egyértelműen javultak a műtétet követő morbiditási és mortalitási adatok, ahol a holland vizsgálat kiemeli, hogy az éves műtéti számnak a további növelése a komplikációk számát tovább csökkenti, egészen az évi 60 reszekcióig, majd ezt elérve következik be a plató szint. Németországban a hazánkban még jelenleg érvényes évi 10 reszekcióról 2023-tól évi 26 esetre emelték a centrumok minimális esetszámát és ezzel a perioperatív halálozást felére szeretnék csökkenteni. (10% vs. 5%) (281,282) Mindezek alapján kimondhatjuk, hogy ennek a lépésnek a megtétele elkerülhetetlen, amennyiben javítani akarunk ennek az amúgy meglehetősen rossz prognózisú betegcsoportnak az ellátásán. Különösen fontos ez, hogy ezáltal az esetek lehetőség szerint ott koncentrálódjanak, ahol a jelenlegi tudásunk szerint legjobb eredményeket biztosító RAMIE kivitelezhető, így az itt dolgozók számára a tanuló időszak jelentősen lerövidíthető a magasabb esetszámok miatt. Sajnos azonban a számok mást mutatnak. A sebészeti ellátás felmérésére a NEAK adatbázis segítségével elvégeztem a 2016-2020 közötti nyelőcső reszekciók elemzését és az eredmények elkeserítőek. Ebben az időszakban 777 műtét történt és az országos perioperatív halálozás 16,1%! Ennek egyik oka, hogy a műtéteket 27 különböző sebészetről jelentették, helyenként az 5 éves átlagot tekintve egynél is kevesebb esetszámmal. Ezen adatokban az is látható, hogy összesen két intézet volt, ahol évi minimum 20 és mindösszesen három, ahol minimum évi 10 műtét történt. Ebben a 3 intézményben történt összesen 334 műtét (az összes műtét 43%) és itt a halálozás 10% alatti volt. Ezen adatok és a korábban tárgyalt nemzetközi standardok alapján javasolt lenne Magyarországon is a centralizáció kialakítása, ahol az évi minimum 30-40 műtét végzése lenne a cél. Ez az évi 150-200 műtéttel számolva 4-5 centrum létrehozását jelentené, melyek lehetnének a négy orvostudományi egyetem és Budapest területén még egy plusz centrum, akár igazodva a RAMIE hozzáférhetőségéhez. Természetesen ez azonban nem képzelhető el a centrumok kapacitásának növelése nélkül. (műtők száma, humán erőforrás növelése stb.) (283)

Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy a nyelőcsőrák sebészete során a minimálisan invazív beavatkozások előnyösebbek, mint a hagyományos nyitott műtétek melyet mára már evidenciák támasztanak alá. Az utóbbi évtizedben megnőtt a robot-asszisztált műtétek száma és számos tanulmány igazolta, hogy a RAMIE alkalmazása számos előnyt kínál a betegek és az orvosok számára egyaránt. A robottechnológia sokkal pontosabb műtéti eljárást tesz lehetővé. Amellett, hogy növeli az eltávolított nyirokcsomók számát, minimalizálja a hibalehetőségeket és jelentősen megkönnyíti a műtét mellkasi szakaszát. Magyarországon 2022 januárjában indult el az első hivatalos robotsebészeti program, 2023 óta történnek ezzel a módszerrel nyelőcső

PappAndras_341_25

műtétek, de az esetszám még alacsony, így messzemenő következtetések ezek alapján nem vonhatók le. Figyelembe véve a fenti tényeket kimondható, hogy ahol erre lehetőség van, a nyelőcsőrákok sebészi kezelését ezzel a módszerrel kell végezni. Mindez együtt az ellátások centralizálásával és az ERAS széleskörű bevezetésével megteremtheti ennek az igen rossz prognózissal bíró betegségnek a legmagasabb szintű ellátását.

9. Speciális rekonstrukciók nyelőcsőreszekció kapcsán

Ahogy azt már korábban is leírtam, mély meggyőződésemmel, hogy a nyelőcső sebészetét, különösen a nyelőcső reszekciós műtéteket centralizálni kell, mivel ahogy az előbbieken ismertettem a jelenlegi hazai adatok elkeserítőek. (283) El kell fogadni, hogy jó eredmények eléréséhez egy ügyes sebész nem lesz elegendő, ezt csak kiváló szakemberekből álló csapatamunka tudja biztosítani, mely magába foglalja a radiológust, gasztroenterológust, onkológust és aneszteziológus-intenzív terápiás szakembert, valamint a gyakorlott és magasan képzett ápolószemélyzetet. És még ezen felül, a hazánkban látható alacsony évi mindösszesen kb. 200 esetenél szükség van egy olyan központra, ahol az egészen reménytelennek tűnő eseteknél is van megoldás, például mikrosebészetben járatos plasztikai sebész bevonásával. A nemzetközi szinten is kiemelkedő munkát tanítómesterem, Horváth Örs Péter Professzor úr honosította meg Klinikánkon, melyet tovább véve bevezettünk pár változtatást kiváló plasztikai sebészünk Dr. Pavlovics Gábor segítségével. A következő részben az ebben szerzett tapasztalatainkat igyekszem megosztani.

Bevezetés

A felső gasztrointesztinális sebészetben a teljes nyelőcső eltávolítása esetén a pótlására leggyakrabban alkalmazott szerv a gyomor vagy vastagbél, illetve bizonyos esetekben a részleges nyelőcső eltávolítás esetén megfelelő a jejunumból kialakított Roux kacs is. Azonban bizonyos speciális, sokszor szövődmények következtében fellépő esetekben szükség lehet a megszokottól eltérő megoldásokra (284), ilyenkor segítséget jelenthet plasztikai sebészeti módszerek alkalmazása. Ezen lehetőségek azonban csak a kiemelt nyelőcsősebészeti központokban valósulhatnak meg, ahol a nyelőcsősebészt a mikroér-sebészetben jártas plasztikai sebész segíti ezen nem ritkán reménytelennek tűnő rekonstrukciók megoldásában. Pécsen a Horváth Örs Péter Professzor úr és Pavlovics Gábor nevével fémjelzett munkacsoportunk már évtizedek óta végez ilyen műtéteket nemzetközi összevetésben is kiváló eredményekkel, ezzel biztosítva azt, hogy Klinikánkon nem volt befejezetlen rekonstrukció az elmúlt 25 évben, ugyanakkor az irodalomban ez a szám eléri a 3%-ot. A mikrosebészeti módszerekben jártas plasztikai sebész bevonásával lehetőségünk van myocutan lebenyek felhasználására a nyaki nyelőcső parciális hiányainak pótlására, nyaki lágyrész-hiányok kitöltésére, valamint varratvonalak biztosítására. Mikrosebészeti technikát alkalmazhatunk szabad jejunum graft átültetéséhez (285) és supercharged colonnal történő pótláshoz, vagy a supercharged és szabad jejunum szegmentummal történő pótlás kombinálásával végzett módszerhez, melyet munkacsoportunk hybrid, supercharged jejunum pótlásnak nevezett el. (284,48,286-288)

A vastagbél-interpozíció számos előnnyel rendelkezik a gyomorpótláshoz képest, mint például: hosszabb áthidalást tesz lehetővé, kevesebb reflux fordul elő és ezért széles körben használt lehetőség a rekonstrukcióhoz. A bal oldali vastagbél gyakrabban használatos, mint a jobb oldali vastagbél, mert hossza megfelelő, és vérellátása megbízhatóbb a colica media és a colica sinistra artériák közötti kollaterális hálózatok biztos megléte miatt, míg a középső szakasz és a jobb oldali vastagbél artériái közti kollaterális keringés az esetek egy részében hiányozhat. (289) Bár a bal vastagbélfelet gyakrabban használják pótlásra, vannak olyan esetek amikor a jobb vastagbél használata a választott módszer (290) és ilyenkor az is előny, hogy ileocolont használva a pótlásra a kaliber diszkrepancia sokkal kisebb a nyelőcső anasztomózis készítésekor. Azonban a nyelezett

interpozíciós graftok mindig sérülékenyebbek a vérellátás szempontjából, különösen a graft orális részén. A nem megfelelő keringés anasztomózis elégtelenséghez vagy részleges, esetleg teljes graft nekrozishoz vezethet, ami életveszélyes szövödményeket okozhat a betegek számára. A graft vérellátásának javítása érdekében további artériás és vénás kapcsolatok („supercharged” interpozíció) hozhatók létre. Ez csökkentheti az anasztomózis ischaemiáját és potenciálisan jobb graft funkciót eredményezhet. (291) A következőkben a saját gyakorlatunkban meghonosított technikát ismertetem, mely során a nyelőcső rekonstrukciójára supercharged ileocolon interpozíciót használtunk és a nyaki erek helyett a mamma interna alkalmaztuk a mikrovaszkuláris anasztomózis recipiens ereként.

Beteganyag és módszer:

Nyelőcső rekonstrukcióra 1995 és 2024 október között 5 esetben használtunk m. pectoralis major myocutan vagy izomlebenyt. 49 esetben mikrosebészeti technika felhasználásával rekonstruáltuk az esophagust, 38 szabad jejunum graftot és 11 „supercharged” colont alkalmaztunk.

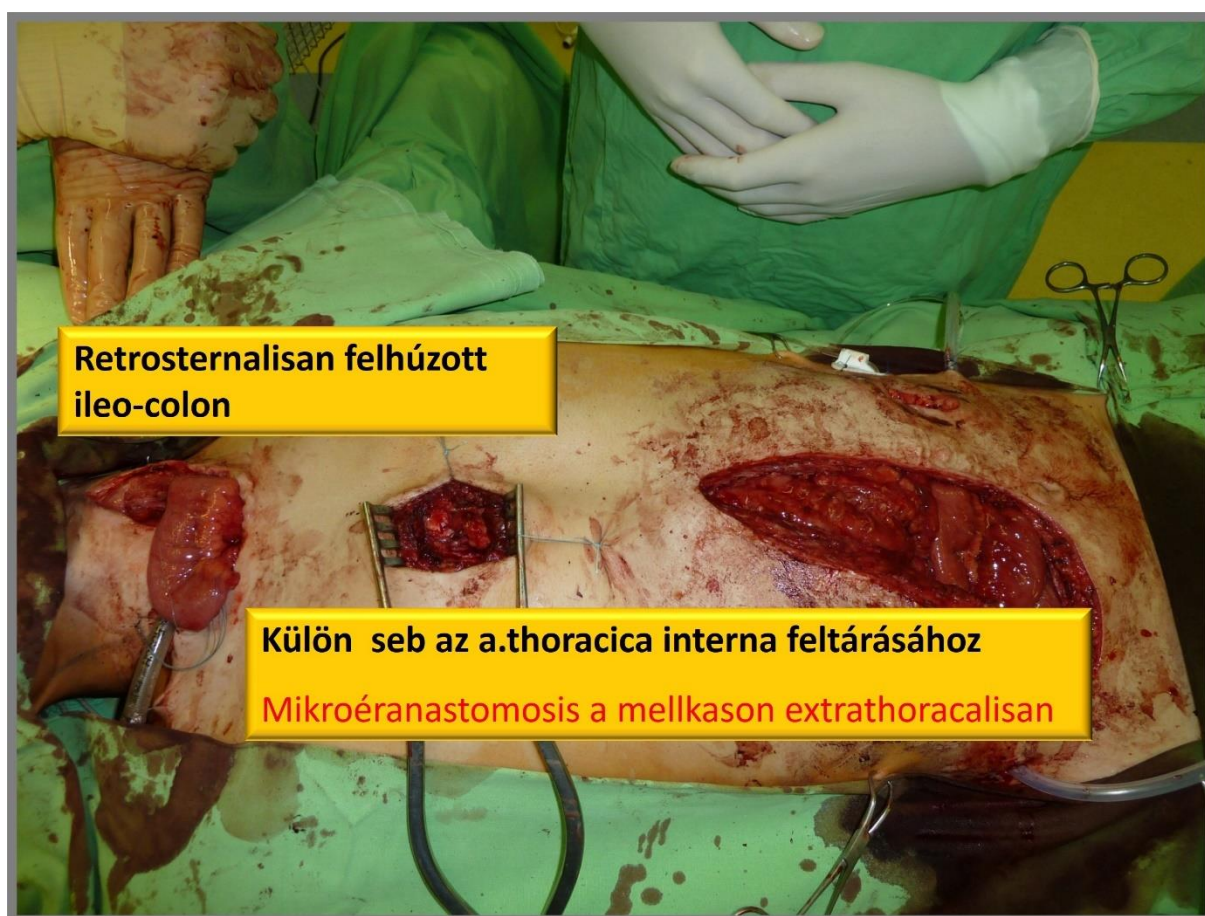
Eredmények: 23 primer helyreállítás történt pharyngo-laryngectomiát követően szabad jejunum felhasználásával, 26 betegnél szekunder rekonstrukciót végeztünk korábbi pótlások szövödménye(i) vagy recidiváló tumor miatt. Tapasztalatainak bővülésével hosszú szabad jejunum graftot használtunk a nyelőcső teljes thoracalis szakaszának pótlására is. Összesen négy graft nekrotizált, három anasztomózis-trombózis, egy MRSA-infekció következtében. (21. Táblázat)

Speciális rekonstrukciók nyelőcsőreszekció kapcsán, Pécs, 1995-2024			
5 esetben használtunk m. pectoralis major myocutan vagy izomlebenyt			
49 esetben mikrosebészeti technika felhasználásával rekonstruáltuk a nyelőcsövet			
41 férfi		8 nő	
Életkor 18-76 év, Átlag: 59 év			
38 szabad jejunumgraft		11 „supercharged” colon (7 mamma interna)	
26 esetben primer rekonstrukció		23 esetben szekunder rekonstrukció	
Műtési idő 210-540 perc, jelenleg átlag 240-300 perc (2 team dolgozik párhuzamosan)			
Ischaemias idő: 55-125 perc			
Befogadó erek (artéria)	Esetszám	Befogadó erek (véna)	Esetszám 50!
a. thy. superior	17	v. thy. superior	14
a. thy. inferior	10	v. thy. inferior	6
a. facialis	1	v. jugularis interna	8
a. thoracoacromialis	5	v. jugularis externa	8
a. carotis communis	5	v. mamma interna	10
a. mamma interna	11	v. anonyma	1
		v. thoracoacromialis	3

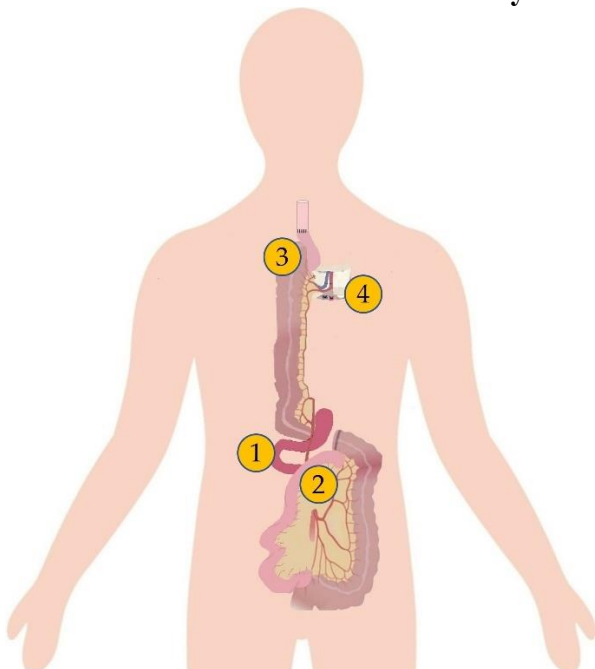
21. Táblázat: Speciális rekonstrukciók mikrosebészeti/plasztikai módszerek segítségével

A 11 „supercharged” colonpótlás során 7 esetben használtuk a mamma interna ereket befogadó ereként. A 7 eset közül 2 halasztott primer és 5 szekunder rekonstrukció volt, 2 nő, 5 férfi, életkor átlag 42 év (18-76). Minden esetben ilyenkor ileo-colon pótlás történt, és az érnél rövidege miatt a nyaki erek nem voltak megfelelőek az anasztomózis létrehozásához. Az artéria és véna mamma interna kipreparálása az első esetet követően külön bal oldali intercostalis feltárásból, borda reszekció nélkül történt. A pótlásra használt substernalisan felhúzott ileocolon graft érnélét pedig az intercostalis feltárában ejtett nyíláson keresztül húztuk fel a mikroéranasztomózis készítéshez. Egy beteget veszítettünk el a postoperatív 5. napon kialakult varratelégtelenség, majd szepszis miatt. Ennél az esetnél szekunder rekonstrukció történt egy korábban neoadjuváns kezelést követően más

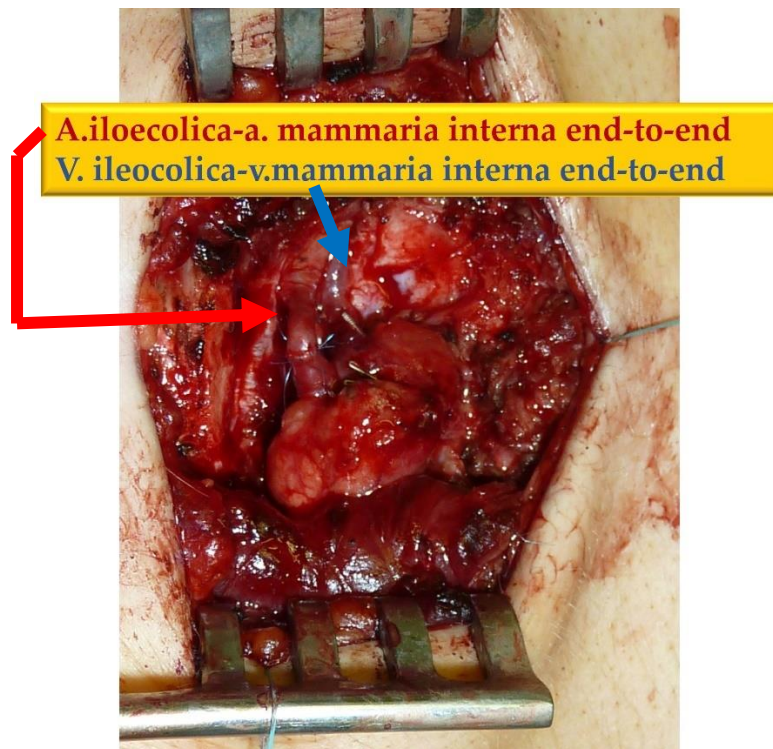
intézetben operált betegnél, aki a varratelégtelenség miatt Torek műtéten esett át és a nem megfelelő táplálás miatt cahexiásan került nálunk műtetre. Egy másik, szintén szekunder rekonstrukción átesett betegnél graft trombózis miatt a műtét követő 6. napon reoperáció és grafteltávolítás, Torek műtét történt, ő jelenleg is vár az újabb rekonstrukcióra. A szövődménymentesen gyógyult 5 beteg esetében az eseménytelen postoperatív szak után jó nyelési funkciót sikerült elérni, jelenleg is élnek. Ahogy az korábban említettem, ezeknél az eseteknél új módszerként a mikroéranasztomózis elkészítése intercostalis megközelítéssel történt, a szegycsont, a sternoclavicularis ízület vagy a kulcscsont reszekciója nélkül. A műtét első lépése a jobb és a haránt vastagbél mobilizálása. Ezt követően, ha korábban a betegnél még nem történt minden esetben elvégezzük az appendectomiát. Az ileocolicus artériát és vénát a mesenterica superior artéria és véna szintjéig kipreparáljuk, majd a mesenteriumgyökénél vágjuk át, hogy optimalizáljuk a hosszát, és végül heparinos sóoldattal töltjük fel. Az artéria és véna colica dextrat leköttést követően átvágjuk, majd a mesocolont a colica media erek szintjéig sceletizáljuk. Ezt követően a haránt vastagbelet közvetlenül a colica media erektől disztálisan varrógép segítségével átvágjuk. Utána 2 teamben dolgozunk. Az egyik team egy bal oldali nyaki bemetszésből a nyelőcsövet mobilizálja és a pótláshoz elkészíti a substernális alagutat. A másik team a plasztikai sebész vezetésével felkeresi a mamma interna ereket a második intercostalis tér feltárásával, illetve a megfelelő hely kialakításához szükséges, egy kis szegmensset (kb. 1 cm) eltávolított a második bordaporcból. Az ereknél a megfelelő hosszúság kijelölése után ezeket ebben a szintben leköti és átvágja. Heparinos sóoldattal az erek lumenét átmossa és egy kis bulldog segítségével lezárja. A pótlás során az izoperisztaltikus helyzetű ileocolont az óramutató járásával megegyező irányba forgatjuk, majd a korábban kialakított substernális alagúton keresztül a nyakra húzzuk. Mielőtt a mikrovascularis anasztomózisok elkészülnének, megvarrjuk a colo-gastricus/colo-duodenális anasztomózist, az ileo-transversostomiát a hasban és end-to-end vagy end-to-side helyzetben az esophago-ilealis anasztomózist a nyakon a bélfolytonosság helyreállításához. Ezt követi a supercharged anasztomózisok készítése. Először a véna ileocolica és a mamma interna véna közötti anasztomózist varrása történik 8/0 Prolene fonállal, majd az artériás anasztomózist is elkészül hasonló technikával. (34-36 Ábra) Ezzel párhuzamosan katéter jejunostomát/gastrostomát helyezünk be táplálási célokra. A betegeknél az ERAS elvek és a prehabilitáció bevezetése óta ha nyelési zavar nem jelentkezik a postoperatív első naptól folyadék adása történik kiegészítő enterális (jejunostomán/gastrostomán keresztül) és parenterális táplálás mellett, melyet dietetikus bevonásával fokozatosan teljes mértékben szájon keresztüli táplálásra alakítunk át és tápszerez kiegészítés mellett pépes étrend javaslatával emittáljuk őket.



34. Ábra: Műtégi helyzet: az anasztomózisok megvarrása előtt



35. Ábra: Anasztomózisok sorrendje: 1. gastro-colicus/duodeno-colicus anasztomózis; 2. ileo-colicus anasztomózis; 3. esophago-ilealis anasztomózis; 4. mikrovascularis anasztomózis



36. Ábra: Mikrovascularis anasztomózisok

Megbeszélés:

A nyelőcső rekonstrukciója (különösen hosszú szegmensek esetén) továbbra is kihívást jelenthet a sebészek számára, ha a gyomor nem áll rendelkezésre a rekonstrukcióhoz. Ilyen esetekben több lehetőség is van (például jejunális graft Roux kacsaként, szabad jejunális graft, jobb vagy bal colongraft), és mindegyiknek megvannak az előnyei és hátrányai. A vastagbélpótlást először 1911-ben írták le a nyelőcső rekonstrukciójának lehetőségeként (292,293), és azóta is az egyik legjobb opció maradt. Bár a jejunális graftoknak számos előnye van, mint például a könnyű mobilizálhatóság, a nyelőcsőhöz hasonló átmérő és a perisztaltika (294,295), a nyelezett jejunális graftok használata korlátozott a hosszú szegmensek rekonstrukciója során a rövidebb mesenterium miatt. (296) Az érnyeles vastagbél graftok alkalmasabbak hosszabb szakaszok áthidalására, azonban a következő hátrányokat kell figyelembe venni alkalmazásuk során: szűkületek kialakulásának nagyobb gyakorisága, graft redundancia (amely gyakoribb, mint a jejunális graftoknál) és a kolonialis enterobaktériumok által okozott tüdőkomplikációk magasabb kockázata. (297,298)

Nyelőcsőpótlásnál a bal, vagy a kiterjesztett bal colon interpozíció gyakoribb választás, mint a jobb vastagbél használata, mivel a bal oldalon ritkább, hogy nincs megfelelő árkádrendszer. Ennek ellenére vannak olyan helyzetek, amikor az egyetlen és legjobb lehetőség a nyelőcső rekonstrukciójára egy ileocolicus interpozíciós graft.

Normál esetben az ileocolicus interpozíciós graft a colica media erein keresztül kapja a vérellátását, bár van néhány publikáció, ahol a colica dextra ereit használták a rekonstrukció során. (290,291,296,299) Ha a helyzet optimális a jobb vastagbéllel történő rekonstrukcióhoz, akkor ezt

figyelembe kell venni, mivel előnye, hogy ha a jobb vastagbélpótlás során szövődmény alakul ki, a bal oldal még biztosan használható.

Függetlenül a nyeles graft típusától, a rekonstrukció egyik fő elve az erek feszülésének elkerülése. Ez általában nehezebb a jejunális graftok esetében, mint a vastagbél graftoknál. A sikerre hatással van a választott konduit hossza is, mivel hosszabb graft esetén a tápláló ér belépésétől distalisabban elhelyezkedő rész könnyebben ki van téve ischaemiának. Az anasztomózis feszülése elégtelen vérellátáshoz vezethet, ami anasztomózis elégtelenséget vagy graft nekrozist okozhat. Korábbi tanulmányok szerint a standard vastagbélpótlások esetén a graftnekrozis aránya körülbelül 4-9% volt, és az anasztomózis elégtelenség előfordulása elérte a 14%-ot. (300,301) Emiatt, noha a standard colonpótlások eredményei javultak ugyan, a korábban említett szövődmények továbbra is jelentős tényezők ezen műtéteknél a postoperatív morbiditásának és mortalitásának.

Ezen tények alapján a szövődmények csökkentése érdekében a graft vérellátásának javítása hatékony megoldás lehet. Ezt egy további, addicionális artériás és vénás anasztomózissal (úgynevezett „supercharged” technika) lehet elérni, amely a nyak vagy a mellkas területén található erekre épül. Vannak olyan adatok is, amelyek arra utalnak, hogy ez a vérellátási augmentáció kedvező eredményeket mutat bizonyos krónikus szövődmények, például a lassult motilitás, ischaemiás szűkület és bél túlzott dilatációjának csökkentésében is. (292,302,303)

Mint ahogy az korábban leírtuk az ileocolon pótlás az egyik lehetőség, ahol a supercharged technika biztonságosan alkalmazható. A preoperatív angiográfia/angio CT elvégzése obligát része a műtét előtti vizsgálatoknak, hogy tiszta képet kapjunk a mesenterialis erek és a használni kívánt bélszakasz árkárendszerének anatómiájáról. Ha a helyzet az alkalmazott colonszegment érellátásának megerősítést teszi szükségesé, és megvan az artéria ileocolica, akkor ez általában elég hosszú, és jellemzően jó átmérővel rendelkezik az addicionális éranasztomózis kialakításához. Recipiens érként a nyaki erek, vagy a mellkas belső falán futó mamma interna artéria választhatók. Ha a graft érnyele rövid, a bél vérellátását biztosító hasi erek nem húzhatók fel a nyaki régióba egy addicionális, a pótlásra használt bélszakasz vérkeringését megerősítő anasztomózis kialakításához. Ezekben az esetekben, és akkor is, ha a nyaki erek a korábbi műtétek vagy sugárkezelés következtében a heges környezetben vannak, a mamma interna előnyösebb. Az általunk használt bal mamma átmérője általában kiváló az ileocolicus artériával képzett anasztomózis kialakításához. A mamma erek felkeresése egy minimális bordaporc reszekcióval, vagy legtöbbször még e nélkül is elvégezhető a második bordaközben végzett metszés használatával. Miután a thoracalis erek előkészítése megtörtént, és az ileocolicus graftot egy substernális alagúton keresztül a nyakra húztuk fel, az anasztomózis biztonságosan elvégezhető az érnélnek a második bordaközben történő kivezetésével.

Összefoglalva, azokban az esetekben, amikor más lehetőségek a nyelőcső rekonstrukciójára nem állnak rendelkezésre, a supercharged ileocolonnal történő nyelőcsőpótlás megbízható alternatív megoldás lehet. A sikeres rekonstrukció legfontosabb tényezője a rekonstrukcióra használt colongraft megfelelő vérellátása, amely javítható supercharged technikával, mely azonban mikrosebészeti anasztomózisokat igényel, ezért az általános sebészek és mikrosebészeten járatos plasztikai sebészek együttműködése elengedhetetlen ehhez a technikához. Ez pedig ismét aláhúzza a nyelőcsősebészet centralizációjának szükségességét. (283)

10. Korai per orális táplálás bevezetése felső gasztrointesztinális műtétek során

A műtéttechnikai változások és a minimál invazivitás előtérbe kerülése aztán további változásokat eredményezett a nyelőcső reszekción átesett betegek ellátásában. Ezek összesége arra irányult, hogy a MIE/RAMIE miatt kisebb megterhelésnek kitett beteg kihasználva a minimál invazív sebészet előnyét mielőbb elhagyhassa a kórházat és minél előbb visszatérhessen a munkájába.

A felső gasztrointesztinális (UGI) traktus műtétei, különösen, ha nyelőcsővel történik anasztomózis képzés, még mindig magas morbiditással és mortalitással járó beavatkozások. Az anasztomózis-elégtelenség aránya az újabb műtéti technika mellett is magas, és ennek okait vizsgálva számos tényezőt elemeztek az elmúlt évtizedekben, mint például a műtétből fakadó gasztrointesztinális motilitás-zavart, vagy a szájon keresztüli táplálás hatását. A betegek posztoperatív táplálása, és az ezzel összefüggő morbiditás és mortalitás, kritikus pont a felső gasztrointesztinális műtétek esetén. Éppen az anasztomózis elégtelenségtől való félem volt az oka, hogy a posztoperatív időszakban UGI reszekciós műtéteknél a szájon át történő táplálás kezdetét körülbelül a hetedik-tizedik napig halasztották. Azonban ez szöges ellentétben áll az utóbbi időben egyre szélesebb körben terjedő ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) irányelvekkel. Hogy meggyőződjünk arról, mit lehet a szakirodalom alapján ebben a kérdésben jelenleg evidenciaként alkalmazni, metaanalízist készítettünk arra vonatkozólag, hogy a korai per orális táplálás jelent-e veszélyt UGI reszekciós műtétek esetén. Miután ennek során magas evidenciaszinttel sikerült igazolni, hogy a korai per orális táplálás bevezetése nem jelent veszélyt ebben a betegcsoportban, saját klinikai gyakorlatunkban is igazoltuk ezt egy propensity score matched elemzés segítségével.

10/A: Metaanalízis

Az 1990-ben megjelent, Kehlet nevéhez fűződő ERAS egy komplex ellátási protokoll, mely az utóbbi időben egyre jobban elfogadott minden sebészeti szakmában, és alkalmazása során javasolt a korai orális táplálás mielőbbi megkezdése. Az ERAS Study Group-ot 2003-ban alapították Stockholmban annak érdekében, hogy javítsák a különböző sebészeti ellátások során a betegek mielőbbi felépülését. Az ERAS elve egy evidencia-alapú megközelítés, melynek célja a betegellátás optimalizálásával a kimenetelek javítása a perioperatív időszak különböző aspektusait tekintve, ideértve a posztoperatív táplálást is. (304) Az ERAS protokollok olyan multimodális, műtét előtti-, közbeni-, és utáni(periooperatív) ellátási utak, amelyek célja a műtétek utáni korai felépülés elérése a preoperatív szervi funkciók erősítése és a műtét alatti és utáni stressz reakció csökkentése révén. Olyan beavatkozásokat tartalmaznak, amelyek enyhítik a műtéti stresszt, fenntartják a fiziológiai szervi funkciókat, és felgyorsítják a rehabilitációt, a műtéttel összefüggő elemekre (éhezés, szövetkárosodás, vérzés, hipotermia, fájdalom, hipoxia, ileus) összpontosítva. Az ERAS protokollok a kezelés minden szakaszában fontos elemeket alkalmaznak:

A preoperatív időszakban nagy hangsúlyt fektet a beteg felkészítésére, a prehabilitációra. Ezek közé tartozik a megfelelő tápanyagbevitel biztosítása, a dohányzás abbahagyása és a fizikai státusz javítása.

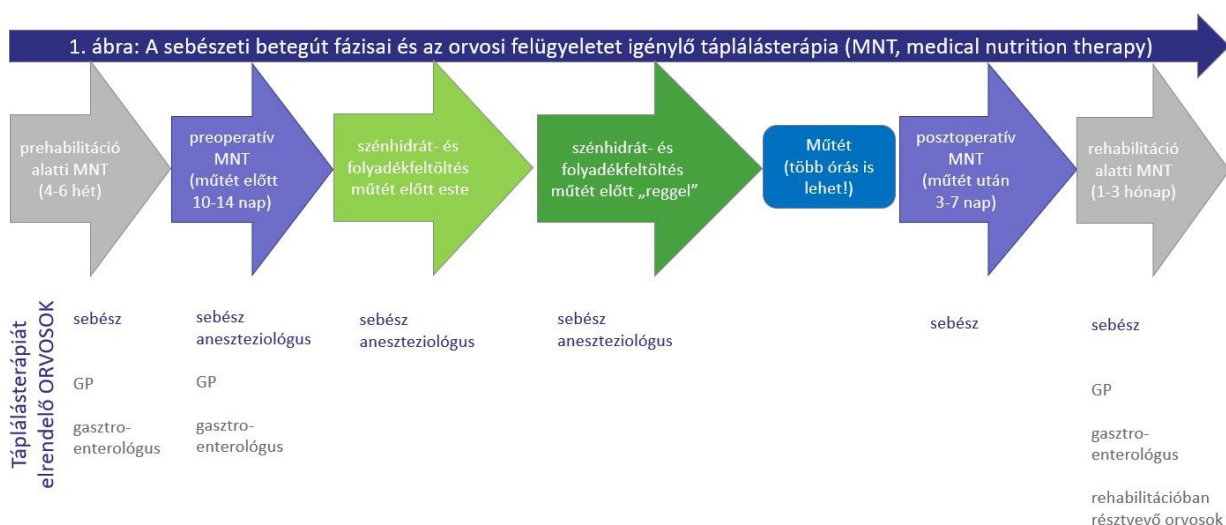
Az intraoperatív időszakban alkalmazott elemek közé tartozik a minimális invazív sebészeti technikák alkalmazása, a fájdalomcsillapítás megfelelő kivitelezése, valamint az intravénás folyadékterápia és az antibiotikumok megfelelő adagolása.

A posztoperatív időszakban az ERAS fő eleme a korai rehabilitáció, melynek elengedhetetlen része a korai szájon keresztüli táplálás megkezdése, a korai mobilizáció vagy a drain csövek korai eltávolítása.

Ezen intervenciók alkalmazása segít csökkenteni a műtét utáni komplikációk kockázatát, például a tüdőgyulladás és a mélyvénás trombózis előfordulását. (305)

Habár az ERAS alkalmazása az alsó gasztrointesztinális traktus műtétein átesett betegeknél széles körben elfogadott, az emésztőrendszer felső részét érintő daganatok esetében még nem terjedt el széleskörben. Ismert, hogy a felső gasztrointesztinális traktust érintő daganatos megbetegedésben szenvedő páciensek gyakran alultápláltak, legyengült, nem egyszer cachexiás állapotban kerülnek műtetre. A sebészi beavatkozás már önmagában is nagymértékű stresszt jelent a szervezet számára, mely az alultáplált beteg számára súlyos katabolikus állapot kialakulásához vezet a műtét utáni időszakban. Az ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) (306) irányelvek egy olyan dokumentumgyűjteményt jelentenek, amelyek a klinikai táplálással és anyagcsere-kezeléssel kapcsolatos legfrissebb tudományos kutatásokra és bizonyítékokra épülnek. A jelenleg érvényes, 2021. áprilisában elfogadott ajánlás alapján a korai, posztoperatív órákban megkezdett szájon keresztüli táplálás IA evidenciát képez. Ezzel szemben áll a késői perorális táplálást preferáló korábbi gyakorlat, ahol a szájon át történő táplálás bevezetéséig az energia bevitel és folyadékpótlás megvalósítása parenterális, illetve nem szájon keresztül megvalósuló enterális beviteli úton történik. Ez utóbbi a gyakorlatban nazogasztrikus- vagy nazojejunális, illetve az operáció során sebészileg behelyezett jejunosztómán keresztül táplálást jelent. (307) Ezzel szemben az ERAS ajánlás szerint a korai szájon keresztüli táplálás kezdete a műtét utáni 1-3. npra javasolt, a legtöbb esetben a műtét után közvetlenül. (308)

A korán megkezdett orális táplálás számos előnnyel bír a parenterális táplálással szemben. Nem csupán a műtét során fellépő nagymértékű metabolikus stresszt képes csökkenteni, hanem a regeneráció, a gasztrointesztinális funkciók helyreállítását is elősegíti és felgyorsítja. A táplálásterápia módozatait mutatja a 37. Ábra a sebészi beavatkozásra kerülő betegút során.



37. ábra: Betegút fázisai a táplálásterápiában

Az ERAS protokoll hatékonyságát számos tanulmány és metaanalízis igazolta. Az eredmények alapján látható, hogy alkalmazása csökkenti a posztoperatív szövődmények előfordulását, rövidíti a kórházi tartózkodási időt, és javítja a betegek életminőségét. (309-311)

Fontos megjegyezni, hogy a posztoperatív orális táplálás megkezdésének időzítése egyénre szabottan kell történjen, és az orális táplálás megkezdéséről, a beteg igényeinek figyelembevételével, egy multidiszciplináris csapat bevonásával kell dönten. Bevezetése nem csak a klinikai irányelvek betartását igényli, hanem a szakemberek elkötelezettségét és együttműködését is a sikeres végrehajtáshoz. (304)

Az ERAS protokoll előnyeinek bizonyítására egy metaanalízist készítettünk, amelybe olyan publikációkat válogattunk be, amelyek a korai és késői posztoperatív perorális táplálás hatásait vizsgálták felső gasztrointesztinális műtétek után.

Kiinduló feltételezésünk az volt, hogy a korai per orális táplálás megkezdése a műtét után nem jelent kockázatot az anasztomózis-elégtelenség szempontjából, és nem növeli az egyéb vizsgálni kívánt morbiditási mutatók előfordulási arányát a késői szájon keresztüli tápláláshoz képest a nyelőcső- vagy gyomorreszekción átesett betegeknél.

Az általános gyakorlat az anasztomózis-elégtelenségtől való félelem miatt még napjainkban is a műtét utáni, 5-7 napig tartó „nil per os” táplálási protokoll alkalmazása. Az irodalomban csupán kis számban található olyan randomizált, kontrollált vizsgálat, amely a felső gasztrointesztinális traktus malignus daganatainak műtete utáni táplálással, főként korai perorális táplálással foglalkozik. Azonban az elmúlt években egyre több publikáció vizsgálja a korai szájon keresztül történő táplálásterápia lehetőségeit a felső tápcsatornai műtétek után. Ezek a tanulmányok meggyőzően kimutatták, hogy a korai szájon keresztül megkezdett táplálás biztonsággal alkalmazható, nem jelent kockázatot az anasztomózis-elégtelenség tekintetében, ugyanakkor számos előnnyel jár a betegek rehabilitációját illetően. (312)

Hipotézisünk felállításakor felhasználtunk a nyálképzésre és az emberi nyál mennyiségére vonatkozó, a korai posztoperatív táplálással kapcsolatos kutatások számára releváns információkat is. Egy átlagos felnőtt ember naponta kb. 0,75-1,5 liter nyálat termel. (Az aktuális mennyiség változhat különböző tényezőktől függően, beleértve az életkort, az étrendet, a hidratáltsági állapotot, a gyógyszerhasználatot és az általános egészségi állapotot.) Felső gasztrointesztinális műtét után a termelődő nyál lenyelése nem okoz komplikációkat. Ez az enzimatikusan aktív folyadék anélkül halad át az anasztomózison, hogy anasztomózis-elégtelenséget vagy egyéb szövődményt váltana ki a betegnél. Ugyanakkor, ha a beteg nem fogyaszt semmit szájon át, a nyál sűrűvé válik, tranzitideje megnő, ezért lassan halad át az anasztomózison, és ott annak károsodását is okozhatja. (313) Mindebből arra a következtetésre jutottunk, hogy ha a lenyelt nyál nem okoz komplikációkat, akkor az szájon keresztüli folyadékbevitel sem fog anasztomózis károsodáshoz vezetni, és ezt tekintettük hipotézisünk egyik alapjának. Annál is inkább, mivel a szájon keresztüli folyadékbevitel csökkenti a nyál viszkozitását és tranzit idejét is, és így csökken az általa okozott esetleges károsodás lehetősége is.

A metaanalízis során a kutatás szempontjából legrelevánsabb cikkek kerülnek kiválasztásra, majd ezek adatait összesítve azokat újra elemezzük. (314) Az összesített adatok statisztikai módszerekkel történő ismételt elemzése egyrészt lehetővé teszi a nagyobb mintaméretű vizsgálatot, mely egyaránt növeli az eredmények megbízhatóságát, másrészt lehetővé

teszi a kisebb mintaméretű vizsgálatok hatékonyságának növelését és a vizsgált hatások pontosabb értékelését.

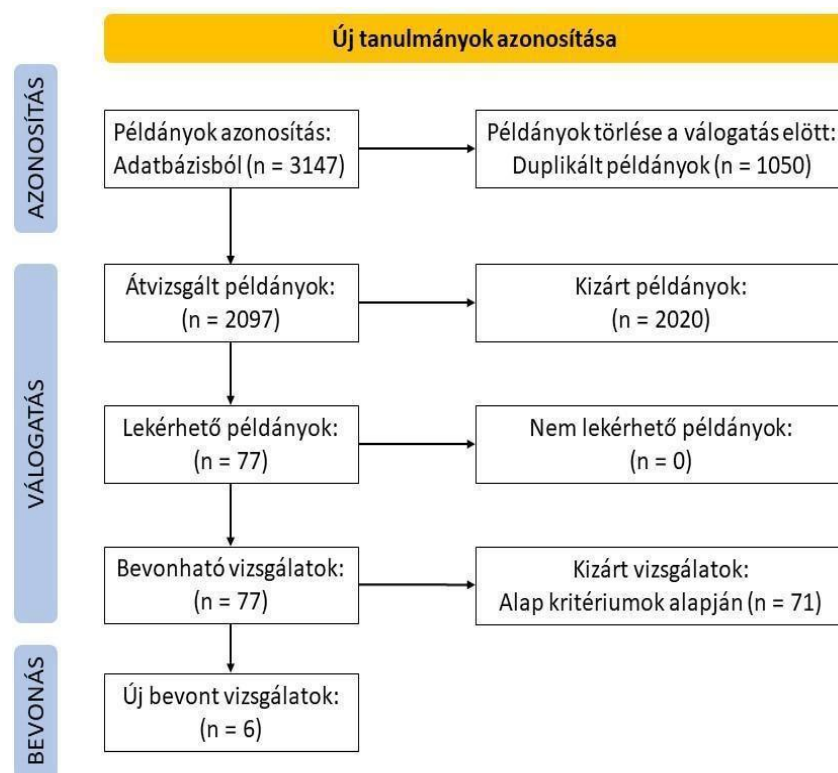
Metaanalízisünkben a populáció (P) olyan betegek csoportja volt, akik felső gasztrointesztinális malignitás miatt estek át gyomor – vagy nyelőcsőműtéten. A korai táplálási csoportba került páciensek esetén (I) a műtét másnapján már szájon át víz fogyasztása engedélyezett, majd az azt követő napok során bővíthető a táplálás egyre több víz, majd tápszer fogyasztásával. A kontroll (C) csoportba tartozó egyének a műtétet követő 5-7 napban szájon át nem fogyasztanak semmilyen táplálékot, a szükséges tápanyagellátás, enterális-és vagy parenterális úton valósult meg. Kimenetelként (O) a mortalitást, a szövődeményeket, a kórházi tartózkodás időtartamát, a bélműködés megindulásának idejét és a székletürítést határoztuk meg, mint a különböző kezelési csoportok eredményeit.

A metaanalízist a Preferred Reporting Items for Systematic Review (315) (PRISMA) kritériumoknak megfelelően készítettük és előzetesen regisztráltuk a PROSPERO adatbázisban. (Regisztrációs szám: CRD 42022302594.)

A vizsgálatok kiválasztását az elektronikus adatbázisok segítségével végeztük, PubMed az Embase, valamint a Cochrane adatbázis alapján. A tanulmányok beválogatásához szigorú inklúziós és exklúziós kritériumokat alkalmaztunk:

- Szelektáltuk a felső gasztrointesztinális daganatos betegeket, ideértve a nyelőcső- és gyomorrákban szenvedő betegeket, és a vizsgálatokat kizárólag ezekkel a betegcsoportokkal végeztük.
- Az összes olyan esetet kizártuk, amikor a műtét jóindulatú betegség miatt történt.
- Kizártuk az állatkísérleteket.
- A beválogatott vizsgálatoknak tartalmazniuk kellett adatokat a két táplálási módszerről (korai vagy késői orális táplálás, vagy mindkettő).
- Csak randomizált, kontrollált vizsgálatok kerültek bevonásra.
- A nem angol nyelven megjelent tanulmányokat, a gyermekgyógyászati esetekre fókuszáló kutatásokat és a kombinált beavatkozásokkal végzett vizsgálatokat kizártuk, hogy eredményeinket összevethető módon vizsgálhassuk és értékelhessük.

A cikkek beválogatását 2 független vizsgáló végezte. A publikációkat az EndNote X7.4 szoftver (Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, USA) rendszert használva dolgoztuk fel, amely lehetővé tette a hatékony adatfeldolgozást és az eredmények rendszerezését. A cikkszelekció folyamata a 38. Ábrán látható. Ez a folyamat végül 0,92 Cohen's kappa értékkel, 6 releváns tanulmány elfogadásával zárult. (316-318,320-322) A Cohen kappa (kappa statisztika) egy olyan statisztikai mérőszám, amelyet két független értékelő közötti konszenzus meghatározására használunk, különösen akkor, ha külön kategóriákban vagy kategorikus változóknál történő értékelés történik.



38. Ábra: Cikkszelekció folyamata

Az adatgyűjtést a két független vizsgáló Excel (Office 365, Microsoft, Redmond, WA, USA) program segítségével, szisztematikus módon végezte.

A vizsgált paraméterek között számos bináris változó kimenetelét határoztuk meg:

- anasztomózis elégtelenség,
- tüdőgyulladás,
- sebfertőzés,
- vérzés,
- rehospitalizáció.

Vizsgáltunk továbbá egyéb morbiditási mutatókat és a kórházi tartózkodás időtartamát. A vizsgálatban folyamatos változókat is elemeztünk, mint az anasztomózis-elégtelenség incidenciája, az első gázok megjelenésének időpontja, az első posztoperatív székletürítés napja, ill. a kórházi tartózkodás időtartama. Ezek a változók segítettek abban, hogy átfogóbb képet kapjunk a betegek állapotáról és a műtét utáni gyógyulási folyamatról. Az adatok gyűjtése során nagy gondot fordítottunk az adatintegritásra és a megbízhatóságra, a két független vizsgáló a szelekció folyamata alatt egymással nem egyeztetett.

Amint látható (22. táblázat), mindegyik vizsgálat a korai és a késői táplálási protokoll alkalmazásának eredményeit kutatta felső tápcsatornai műtéteket követően. Az egyes

PappAndras_341_25

vizsgálatokban szereplő betegszám 54 és 280 között mozgott, egy kivétellel minden vizsgálat egyközpontú volt, publikálásra pedig 2011 és 2019 között kerültek.

Első szerző		<i>Hur</i>	<i>Mahmoodzadeh</i>	<i>Shimizu</i>	<i>Sun</i>	<i>Sun</i>	<i>Wang</i>
Publikálás éve		2011	2014	2018	2017	2018	2019
Típus		RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT
1. csoport		EOF	EOF	EOF	EOF	EOF	EOF
2. csoport		LOF (Kontroll)	LOF (Kontroll)	LOF (Kontroll)	LOF (Kontroll)	LOF (Kontroll)	DOF (Kontroll)
Ország		Korea	Irán	Japán	Kína	Kína	Kína
Központok (N0)		Egyköz- pontú	Egyköz- pontú	Multicent- rikus	Egyköz- pontú	Egyköz- pontú	Egyköz- pontú
Páciensek száma	Összesen	54	109	62	280	86	100
	EOF	28	54	32	140	46	51
	LOF	26	55	30	140	40	49

22.táblázat: Vizsgálatok jellemzői

Beválogatott betegpopuláció jellemzői

Az életkor-eloszlást megfigyelve (23. táblázat), azt láthatjuk, hogy átlagosan 50-60 éves korú páciensek kerültek beválogatásra. A nemek eloszlását tekintve, a daganatok **incidenciájának** megfelelően, több férfinél került sor műtétre, mint nőnél.

PappAndras_341_25

Első szerző			<i>Hur</i>	<i>Mahmoodza deh</i>	<i>Shimizu</i>	<i>Sun</i>	<i>Sun</i>	<i>Wang</i>
Megjelenés éve			2011	2014	2018	2017	2018	2019
Páciensek száma		Összesen	54	109	62	280	86	100
		EOF	28	54	32	140	46	51
		LOF	26	55	30	140	40	49
Életkor	Átlag	EOF	-	64.2	68.5	63	62	53.41
		LOF	-	55.4	68.5	63	63	55.1
	Szórás	EOF	-	8.2	-	-	-	9.77
		LOF	-	7.7	-	-	-	8.89
	Tartomány	EOF	-	-	48-78	58-68	53-69	-
		LOF	-	-	40-79	58-69	58-69	-
	<65	EOF	24	-	-	-	-	-
		LOF	21	-	-	-	-	-
	>=65	EOF	4	-	-	-	-	-
		LOF	5	-	-	-	-	-
Nem	Férfi	EOF	20	29	25	92	28	37
		LOF	13	29	22	103	24	34
	Nő	EOF	8	25	7	48	18	14
		LOF	13	26	8	37	16	15
BMI	Átlag	EOF	-	28.4	23.45	23.4	23.5	22.58
		LOF	-	29	21.9	23.6	23.4	22.96
	Szórás	EOF	-	2.1	-	-	-	3.51
		LOF	-	2.3	-	-	-	3.75
	Tartomány	EOF	-	-	-	21,7-25,7	21,6-25,6	-
		LOF	-	-	-	24,5-25,7	21,6-25,8	-
	>25	EOF	21	-	-	-	-	-
		LOF	19	-	-	-	-	-
	<=25	EOF	7	-	-	-	-	-
		LOF	7	-	-	-	-	-

23. Táblázat: Betegpopuláció jellemzői

A 24. táblázat a felső gasztrointesztinális daganatok miatt történt műtéti típust mutatják a reszekció és a rekonstrukció típusa szerint.

Első szerző			<i>Hur</i>	<i>Mahmoodzadeh</i>	<i>Shimizu</i>	<i>Sun</i>	<i>Sun</i>	<i>Wang</i>
Megjelenés éve			2011	2014	2018	2017	2018	2019
Reszek - ció	Totál gasztrektómia	EOF	6	19	32	-	-	4
		LOF	5	20	30	-	-	5
	Szubtotális gasztrektómia	EOF	22	2	-	-	-	47
		LOF	21	2	-	-	-	44
	Özofagektómia	EOF	-	18	-	140	46	-
		LOF	-	17	-	140	40	-
Rekonst rukció	Roux-en-Y	EOF	6	19	32	-	-	-
		LOF	5	20	30	-	-	-
	Bilroth I	EOF	3	Bilroth I/II= 2	-	-	-	-
		LOF	4	Bilroth I/II= 2	-	-	-	-
	Bilroth II	EOF	19	-	-	-	-	-
		LOF	17	-	-	-	-	-
	Csőgyomor	EOF	-	18	-	140	n/a	-
		LOF	-	17	-	140	n/a	-
	Colon interpozíció	EOF	-	15	-	-	n/a	-
		LOF	-	16	-	-	n/a	-
	Özofago- jejunosztómia	EOF	-	-	-	-	-	4
		LOF	-	-	-	-	-	5
	Gasztro- jejunosztómia	EOF	-	-	-	-	-	36
		LOF	-	-	-	-	-	32
	Gasztro- duodenosztómia	EOF	-	-	-	-	-	14
		LOF	-	-	-	-	-	12

24. Táblázat: Betegszámok műtéti típusok szerint

Klinikai stádiumbeosztás

Minden vizsgálatban, amelyben adatot közöltek ezzel kapcsolatban, látható, hogy főként II- IIIA stádiumú daganatok esetén történt operáció. (25. táblázat.) A Mahmoodzadeh nevéhez fűződő vizsgálatban (317) ennél magasabb stádiumbeosztású tumorok esetén végzett operáción átesett pácienseket is beválogattak.

Első szerző		<i>Hur</i>	<i>Mahmoodzadeh</i>	<i>Shimizu</i>	<i>Sun</i>	<i>Sun</i>	<i>Wang</i>
Megjelenés éve		2011	2014	2018	2017	2018	2019
0	EOF	-	-	-	10	4	-
	LOF	-	-	-	10	3	-
I	EOF	-	-	-	22	8	19
	LOF	-	-	-	28	8	12
IA	EOF	-	-	14	-	-	-
	LOF	-	-	13	-	-	-
IB	EOF	-	5	6	-	-	-
	LOF	-	6	6	-	-	-
II	EOF	-	11	-	66	24	10
	LOF	-	9	-	60	21	15
IIA	EOF	-	9	3	-	-	-
	LOF	-	10	8	-	-	-
IIB	EOF	-	-	3	-	-	-
	LOF	-	-	1	-	-	-
III	EOF	-	7	-	42	10	22
	LOF	-	8	-	42	8	22
IIIA	EOF	-	18	6	-	-	-
	LOF	-	19	0	-	-	-
IIIB	EOF	-	2	0	-	-	-
	LOF	-	3	2	-	-	-
IV	EOF	-	2	-	-	-	0
	LOF	-	2	-	-	-	0

25. Táblázat: Klinikai stádium szerinti felosztás tanulmányonként

A bevont vizsgálatoknál ebben a tanulmányban leíró analízist is végeztünk. Ennek összegzéseként az állapítható meg, hogy a munkacsoportok mindegyike ugyanarra a következtetésre jutott: a korai per os táplálás felső gasztrointesztinális műtétek után is biztonságosan alkalmazható, nem növeli az anasztomózis-elégtelenség kockázatát, ugyanakkor előnyös a késői táplálással szemben számos kimenetelt tekintve.

Statisztikai analízis

Statisztikai elemzéseink, statisztikus szakember segítségével, az R (R Core Team, R Foundation, Bécs, Ausztria) szoftverrel készültek. (323) Számításokhoz és ábrázolásokhoz a meta (324) és dmetar (325) nyílt forráskódú programokat használtuk. A dichotóm kimeneteleknél az esélyhányadost (OR) 95%-os konfidencia-intervallummal (CI) alkalmaztuk; az OR kiszámításához minden egyes vizsgálatból kivontuk az egyes csoportokba tartozó betegek teljes számát. A kiválasztott vizsgálatok nyers adatait véletlenszerű hatásmodell segítségével, Mantel-Haenszel módszerrel gyűjtöttük össze. Az összevont eredményekhez pontos Mantel-Haenszel módszert (kontinuitás korrekció nélkül) használtunk. (326) Folyamatos kimenetek esetén az átlagos eltéréseket (MD) 95%-os CI-vel számítottuk ki. Az átlagkülönbség kiszámításához kivont értékek a mintanagyság (N), az átlag és a szórás (SD) voltak minden csoportban. Ha az átlagot és az SD-t nem közölték az adott publikációban, a mediánt, valamint a felső és alsó kvartilist, a minimum és maximum értékeket elemeztük. Ha az átlagérték nem állt rendelkezésre, a minta méretéből, mediánjából és tartományából becsültük meg Luo és munkatársai által javasolt módszerrel. (327) Hasonlóképpen, ha a szórást nem közölték, azt a minta méretéből, mediánjából és tartományából becsültük meg Wan és munkatársai módszerével. Ha az adott eredmény vizsgálati száma öt felett volt, a Hartung-Knapp korrekciót alkalmaztuk. A τ^2 becsléséhez a Paule-Mandel módszert, valamint a Q-profil módszert használtuk a τ^2 konfidenciaintervallumának kiszámításához. (328) A vizsgálatok közötti statisztikai heterogenitást a Cochrane Q teszt és az I² értékek segítségével értékeltük. (329) Az eredmények grafikus összefoglalására ún. faszor-ábrát (forest plot) használtunk, melyben minden vizsgálat akkora hangsúlyt, azaz területet kap, mint amellyel az elemzésben részt vett. A drapériás ábrázolásban minden egyes vizsgálatra, valamint az átlagos hatásra egy konfidenciagörbe kerül. Az x tengely az effektus méretét, az y tengely pedig a feltételezett p értéket mutatja. A drapéria diagramok a függönyfüggvénnyel hozhatók létre. (330) Adott esetben közöltük az eredmények előrejelzési intervallumait (azaz a jövőbeli vizsgálatok várható hatásainak tartományát), követve IntHout et al. módszerét. (331) A publikációs torzítás kiértékeléséhez a hatás méretének logaritmusának tölcsérdiagramját és az egyes vizsgálatok standard hibájával való összehasonlítását használtuk. A publikációs torzítást Egger-tesztel értékeltük a Harbord-módszerrel a tesztstatisztika kiszámításához.

Minőségértékelés

A cikkek minőségének becsléséhez két független vizsgáló a Cochrane által készített Risk of Bias Assessment Tool (332) 2-es verzióját használta, és a GRADE (333) megközelítést alkalmazta a bizonyítékok bizonyosságának értékelésére. Az 26. táblázat mutatja az eredményt.

Kimenetel	Betegszám (Résztevő tanulmányok száma)	GRADE	Relatív hatás (95% CI)	Elfogultsági kockázat	Pontatlanság
Első szél és bélgáz	604 (5)	Közepes	-1.16	-	↓
Első széklet	442 (3)	Közepes	-0.91	-	↓
Kórházi tartózkodás hossza	605 (5)	Közepes	-1.92	-	↓
Rehospitalizáció	603 (5)	Közepes	0.57	-	↓
Anasztomózis szívgás	539 (4)	Közepes	0.98	-	↓
Tüdőgyulladás	549 (4)	Közepes	0.95	-	↓
Sebfertőzés	520 (4)	Közepes	1.59	-	↓
Vérzés	508 (4)	Közepes	0.7	-	↓
Ascites	420 (3)	Közepes	0.56	-	↓

26. Táblázat: A tanulmányok minőségi becslése

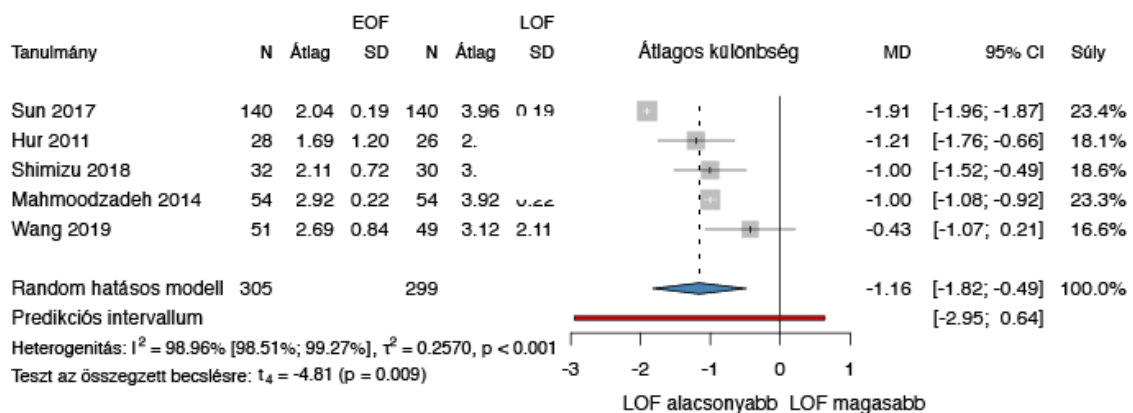
Eredmények

6 releváns RCT-t vizsgáltunk teljes szöveggel, amelyekben összesen 703 beteg vett részt.

Bélműködés megindulása

A bélműködés megindulásának elemzése során 5 vizsgálatból származó összesen 604 beteg adatait vizsgáltuk. Megállapítottuk, hogy az első bélgaók korábban megjelentek az EOF csoportban (MD: -1,16; p=0,009; 95% CI: [-1,82; -0,49]). A vizsgálatok közötti eltérés szignifikáns volt (I²=99%; p<0,001). (39.Ábra)

ELSŐ SZELEK

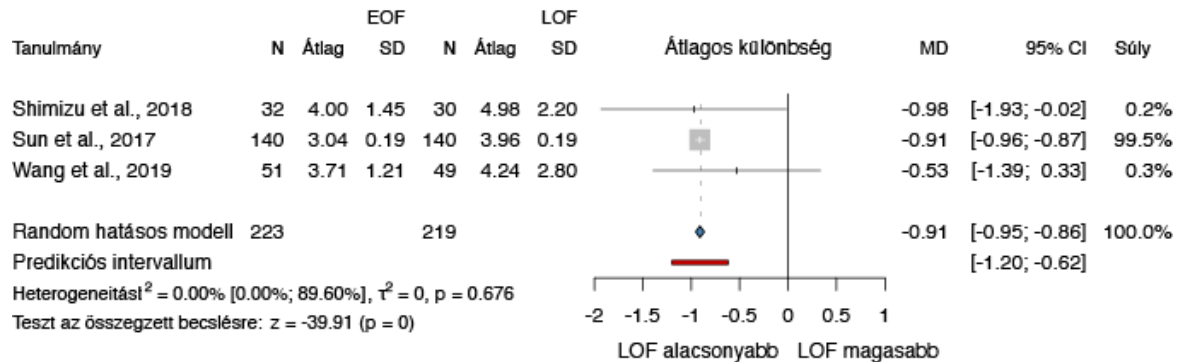


39. Ábra: Bélgázok megindulása

Első székletürítés

Összesen 3 vizsgálatot tudtunk bevonni az első székletürítés elemzésére 442 betegre kiterjedően. Azt találtuk, hogy az első székletürítés szignifikánsan korábban jelentkezett az EOF csoportban (MD: -0,91; $p < 0,001$; 95% CI: [-0,95; -0,86]). A vizsgálatok közötti heterogenitás nem volt szignifikáns ($I^2 = 0\%$; $p = 0,676$) (40. Ábra)

ELSŐ SZÉKELES

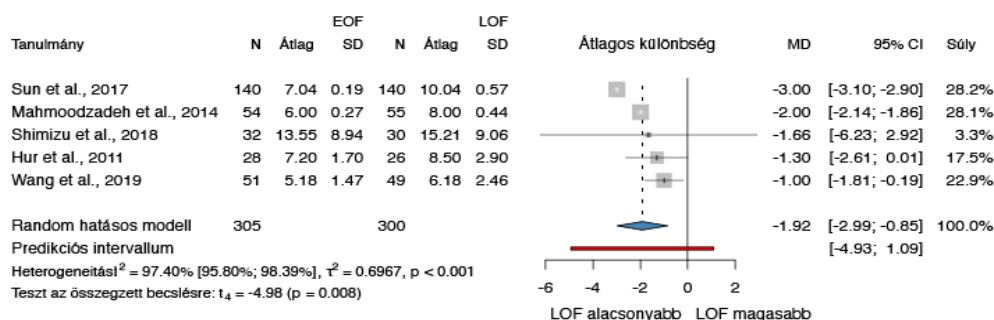


40. Ábra: Székürítés megindulása

A kórházi tartózkodás hossza

Összesen 5 vizsgálatot vontunk be 605 betegre kiterjedő elemzéssel. Megállapítottuk, hogy átlagosan az EOF csoportban szignifikánsan rövidebb a kórházi tartózkodási idő (MD: -1,92; $p = 0,008$; 95% CI: [-2,99; -0,85]). A vizsgálatok közötti heterogenitás szignifikáns volt ($I^2 = 97\%$; $p < 0,001$). (41. Ábra)

KÓRHÁZI TARTÓZKODÁS IDEJE

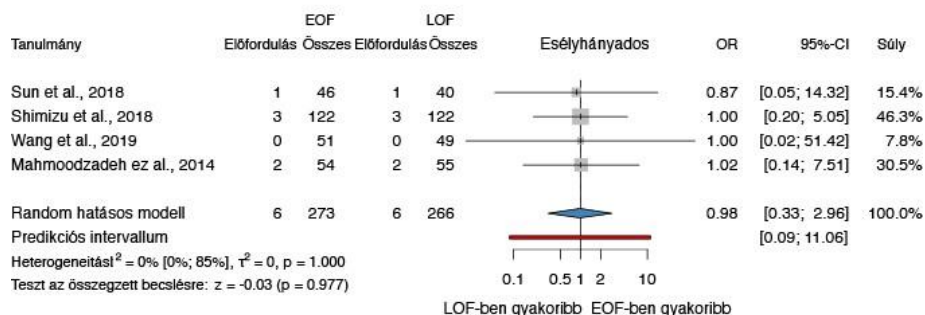


41. Ábra: Kórházi tartózkodás

Anasztomózis-elégtelenség

Összesen 4 vizsgálatot választottunk be az 539 betegre kiterjedő elemzésre. Azt találtuk, hogy nincs statisztikailag szignifikáns különbség a két csoport között (OR=0,98; $p = 0,98$; 95% CI: [0,33; 2,96]). A vizsgálatok közötti heterogenitás nem volt szignifikáns ($I^2 = 0\%$; $p = 0,01$). (42. Ábra)

ANASZTOMÓZIS ELÉGTELENSÉG



42. Ábra: Anasztomózis elégtelenség

A Tüdőgyulladás ($p=0,88$), Rehospitalizáció ($p=0,25$), Sebfertőzés ($p=0,48$), Vérzés ($p=0,52$), és a Gasztrointesztinális parézis ($p=0,43$) tekintetében azt találtuk, hogy nincs statisztikailag szignifikáns különbség a két csoport között.

Diszkusszió

A felső gasztrointesztinális daganatok miatt végzett műtétek esetében a mortalitás és morbiditás magas, különösen, ha az anasztomózis-képzést nyelőcsővel végezzük. A korábban leírtak alapján az anasztomózis-elégtelenség az egyik szövődmény, amely életveszélyes fertőzést és akár a beteg halálát is okozhatja. Az elmúlt években folytatott tanulmányok arra a következtetésre jutottak, hogy az ERAS protokoll, amely magában foglalja a műtét utáni korai orális táplálást (EOF) a multimodális gondozási protokoll részeként, jótékony hatással van a betegek műtéti eredményeire. Hipotézisünk szerint az ERAS protokoll keretei között történő korai szájon keresztül megkezdett táplálás (early oral feeding, EOF) valóban biztonságosan alkalmazható felső tápcsatornai műtétek után, és nem növeli az anasztomózis-elégtelenség kockázatát, ugyanakkor számos előnnyel szolgál a betegek számára. Ennek bizonyítására a PRISMA protokoll alapján metaanalízist készítettünk, melybe 6 vizsgálatot vontunk be összesen 703 beteg részvételével. Ezekben a vizsgálatokban nyelőcső-és gyomorrák műtétek után korai (EOF) és késői (LOF), szájon át történő táplálási módszert alkalmaztak, majd a 2 csoport eredményeit összehasonlították. Vizsgálatunk alapján nem mutatható ki szignifikáns különbség az EOF és LOF csoportok között az anasztomózis-elégtelenség előfordulását tekintve egyik vizsgálatban sem. ($OR=0,95$; $p=0,88$). Vagyis elmondható, hogy a korai orális táplálás nem növeli az anasztomózis-elégtelenség kockázatát. A mi metaanalízisünkhöz hasonlóan, a Liu és mtsai által 454 gyomordaganat miatt műtéten átesett beteg bevonásával készült metaanalízise (334) szintén nem talált szignifikáns különbséget a két fő csoport között ezt a kimenetelt vizsgálva. ($RR=0.31$; $95\%CI$, $p=0.47$)

Külön vizsgáltuk egyéb morbiditási faktorok előfordulását. A tüdőgyulladás ($OR=0,95$; $p=0,88$; 95%), a sebfertőzés incidenciája ($p=0,48$) nem mutat összefüggést a táplálási módszerrel, hiszen ezekben a kimeneteli eredményekben nem találtunk szignifikáns eltérést a két csoport eredményei között. Hasonló eredményeket kaptunk a vérzéses szövődmények ($p=0,52$), a gasztrointesztinális parézis ($p=0,43$) előfordulásának vizsgálata során.

Kiemelendő eredményre jutottunk 3 kimeneteli faktort vizsgálva: az első szelek megindulásának ideje, az első széklet megjelenésének időpontja és a kórházi tartózkodási idő. Ezek tekintetében szignifikáns javulás érhető el a korai szájon keresztüli táplálást (EOF) alkalmazva.

Összefoglalásként elmondható, hogy az ERAS protokoll és a korai orális táplálás (EOF) nem csupán biztonságosan alkalmazható, de ugyanakkor előnyösebb a páciensek számára, hiszen vagy objektív, mérhető paraméter-javulást eredményez bizonyos kimenetek (szelek megindulása, első székletürítés ideje, kórházi tartózkodási idő) tekintetében, vagy nem jelent hátrányt a LOF alkalmazásával összehasonlítva.

10/B. Propensity score-matching vizsgálat

A metaanalízis eredményei alapján azt tűztük ki célul, hogy saját beteganyagunkon is igazoljuk a korai per orális táplálás (EOF) biztonságosságát nyelőcső- és gyomorreszekción átesett betegek esetén.

Hipotézisünk bizonyítására a Pécsi Tudományegyetem Sebészeti Klinikáján 2020.02.01 és 2023.december között felső gasztrointesztinális traktus malignus megbetegedése miatt műtéten átesett betegeket vizsgáltunk. A kutatási protokollt a Tudományos és Kutatásetikai Bizottság hagyta jóvá (nyilvántartási szám: BM/3049/2023). Kiemelendő, hogy néhány, a tanulmányunkban szereplő beteg korábban már átesett felső GI műtéten, ezért a jelenlegi eredmények tartalmazzák a re-reszekció utáni adatokat is.

Noha az adatokat folyamatosan rögzítettük, ezeket retrospektív módon gyűjtöttük össze, majd a módszer megfelelő voltát bizonyítandó a korai per orális táplálásban részesült betegek adatait egy propensity score-matching (PSM) tanulmány során, a klasszikus módon kezelt betegek adataival hasonlítottuk össze. A megfigyelési adatok statisztikai elemzésében a PSM egy olyan statisztikai egyeztetési technika, amely megkísérli megbecsülni a kezelés, vagy más beavatkozás hatását a kezelést előrejelző kovariánsok figyelembevételével. A PSM alkalmazásával redukálható a zavaró változók miatti torzítás, amelyek a kezelés hatásának becslésében lépnek fel. (335)

Ezt a módszert választottuk, mivel pontosabb vizsgálat a retrospektív tanulmányokhoz képest, ugyanakkor lehetővé teszi bizonyos kezelések hatékonyságának értékelését és javítja a beavatkozás és a kontrollcsoport eredményeinek összehasonlíthatóságát.

Módszerek

A korai táplálási protokoll alapján kezelt betegek eredményeit összehasonlítottuk ugyanezen időszakban, szintén felső tápcsatornai daganat miatt Klinikánkon operált, ugyanakkor késői orális (LOF) táplálási metódusban részesülő betegek adataival. Mindkét csoportba 36 beteget válogattunk be. Az EOF csoportba tartozó betegek döntő többsége fizikai és dietetikai rehabilitációban is részesült, illetve a műtét előtt közvetlenül szénhidrát raktár feltöltést végeztünk Preop tápszer (Nutricia) adásával, a műtét előtt este 4x200 ml, illetve műtét előtt 3 órával 2x200 ml adagban.

Az általunk alkalmazott protokoll szerint amennyiben a műtét után nyelési panaszok lépnek fel, (köhögés, félrenyelés) az orális táplálás felépítését nem kezdtük meg. Ezekben az esetekben ilyenkor további vizsgálatokat, például nyelés-röntgen vizsgálatot vagy endoszkópiát végzünk és annak negatív eredménye esetén kezdtük el az orális táplálást. Panaszmentes betegek esetén, a szájon keresztüli táplálás a műtét utáni első napon megkezdődött, melyet az első két napon

parenterális táplálással egészítettük ki. Ebben a csoportban a prehabilitáció, illetve a korai orális táplálás mellett, egyéb ERAS elemeket is alkalmaztunk, mint például minimál invazív műtétechnika alkalmazása, a posztoperatív a korai mobilizáció, a drainek korai eltávolítása.

A hagyományos táplálási módszer esetében az orális táplálás a műtét után 5-7 napig késleltetett, addig a betegeknél „nil per os” táplálási stratégiát alkalmazunk. Ezekben az esetekben a táplálás enterális és parenterális úton valósul meg. Enterális táplálás kivitelezésére alkalmazható a műtét során behelyezett jejunostoma vagy nazojejunális, illetve nazogasztrikus szonda egyaránt. Ebben a csoportban ERAS protokoll alkalmazása nem valósult meg.

Mindkét csoportban a megfelelő kalória-és tápanyagszükséglet biztosításához a táplálásterápia kidolgozása dietetikusokkal együttműködésben történt. A páciensek tápláltsági állapotának felmérése a MUST (Malnutrition Universal Screening Tool) score-t alkalmaztuk, a táplálásterápia felépítése egyénre szabottan, a tápláltsági állapot és albumin-szint figyelembevételével történt dietetikussal együttműködésben.

A korai posztoperatív táplálás protokollja

Ez alapján, komplikációmentes esetben, a műtét utáni első napon 2-5 dl tiszta víz fogyasztása engedélyezett, a szükséges kalóriabevitel parenterális tápszer adásával valósul meg. Amennyiben nem jelentkeznek nyelési panaszok, a következő napon emeljük az elfogyasztható folyadék (víz és/vagy tea) mennyiségét (kb. 1000 ml) és tápszer adásával egészítjük ki. Ezenfelül szükség van parenterális táplálásra is. A harmadik posztoperatív napon folyadék fogyasztása (1500-2000 ml) mellett pépes étrend kerül bevezetésre, szükség esetén intravénás folyadékpótlás kiegészítésével.

Átlagosan a műtét utáni 4. napon a korai táplálási csoportban pépes ételek fogyasztása és megfelelő folyadékbevitel kivitelezhető, majd azt követő napon puffasztómentes étrendet követnek a betegek.

1. nap: szájon át 2 – 5 dl víz + parenterális táplálás: 2000 kcal, 95g protein
2. nap: szájon át 5-10 dl víz vagy tea, tápszer (700 kcal, 29 g fehérje) + parenterális táplálás (pl. Olimel) 50 ml/óra (1300 kcal, 58 g protein)
3. nap: tápszer, kefir, joghurt, leves (2000 kcal, 11 g protein) és 1500-2000 ml folyadék
4. naptól kezdve: pépes étrend + tápszer (min. 1800 kcal)
5. naptól kezdve: puffasztómentes étrend + tápszer (min 1800 kcal)

Eredmények

Tanulmányunkban 36 páciens adatait elemeztük a korai szájon át történő táplálás csoportba melyek mindegyikét én operáltam, és ehhez választottunk 36 hasonló életkori és nemi eloszlást mutató és hasonló műtéten átesett beteget, akik a hagyományos szájon át történő táplálási csoportba tartoztak.

Az EOF csoportban a medián életkor 60,6 év volt (21-79 éves tartományban) 20%-os női aránnyal. Az orális táplálás megkezdése az EOF csoportban átlagosan a műtét utáni 1,94. napon történt, míg a LOF csoportban átlagosan az 5.72. napon. A medián posztoperatív kórházi tartózkodás hossza 8,53 nap volt az EOF csoportban és 12,03 nap a kontrollcsoportban ($p < 0,05$).

Statisztikailag szignifikáns csökkenés tapasztalható a szájon át történő táplálás kezdetéig eltelt időben ($p=0,00000001$); a posztoperatív intravénás folyadékterápia időtartamában ($p=0.000013$); a posztoperatív kórházi tartózkodás időtartamában ($p=0.0008$); a bélműködés megindulásáig eltelt idő hosszában ($p=0.0127$) (27. Táblázat)

	EOF	LOF	P-value
Gyomorrák	25	25	
Nyelőcsőrák	11	11	
Átlag életkor	60,6 év	60,5 év	
Férfi	27	29	
Nő	9	7	
Posztop. Orális táplálás kezdete (nap)	1,94	5,72	0,00000001
Posztop. Emisszió (nap)	8,53	12,03	0.0008
Bélműködés megindulása (nap)	4,19	5,56	0.0127
Utolsó intravénás folyadék adása (nap)	4,89	8,65	0.000013

27. Táblázat: A vizsgálat eredményei

Az is igazolódott, hogy a korai szájon át történő táplálás alkalmazása nem növeli a vizsgált morbiditási faktorok incidenciáját. (28. Táblázat) Nem volt kimutatható szignifikáns különbség a halálozási rátában ($p>0,05$), az anasztomózis-elégtelenségi rátában ($p>0,05$), az anasztomózis gyulladás előfordulásában ($p>0,05$), az anasztomózis szűkület tekintetében ($p>0,05$) vagy a szeróma jelenlétét tekintve ($p>0,05$). A táblázatban látható magasabb anasztomózis-elégtelenségi ráta az EOF csoportban arra vezethető vissza, hogy egy esetben csupán szubklinikai elégtelenség igazolódott, míg egy másik esetben a páciens egy más intézetben történt szövődmenyes reszekció, majd Torek műtét után cahexiásan, rehabilitáció nélkül ismételt rekonstrukción (colon-pótlás) esett át Klinikánkon.

Szövődmények	EOF	LOF	p érték
Anasztomózis-elégtelenség	4*	2	0.39
Anasztomózis gyulladás	1	0	0.314
Anasztomózis-szűkület	1	1	1.00
Nyirokcsorgás	1	0	0.314
Pneumónia	4	3	0,69
HTX	3	3	1.00
Reoperáció	2	3	0.64
Szeróma	1	1	1.00
Hasúri tályog	0	1	0.32
ARDS	0	1	0.32
Atelektázia	0	1	0.32
Láz	1	3	0.303
Diszfágia	0	1	0.32
Halálozás	2	2	1.00

28. Táblázat: Szövődmények előfordulása

* A négy esetből egy szubklinikai elégtelenségnek bizonyult, míg egy, korábban más intézetben TOREK-műtéten átesett páciens, akinél colon-pótlás történt Klinikánkon.

Megbeszélés

Tanulmányunkban a korai szájon keresztüli táplálás biztonságosságát vizsgáltuk felső gasztrointesztinális traktus malignitása miatt végzett műtétek után. Magyarországon elsőként elemeztük a korai szájon át történő táplálás hatásait felső tápcsatornai műtétek után. Vizsgálatunk retrospektív lefolytatása és a kis betegminta (melyeket a PSM módszerrel igyekeztünk kiküszöbölni) biztos torzítja az eredményeket, mint ahogy az EOF csoport tagjai fizikai és dietetikai prehabilitációja, valamint a náluk protokollárisan alkalmazott műtét előtt szénhidrát feltöltés is. A későbbiekben nagyobb esetszámú, multicentrikus tanulmányra van szükség eredményeink megerősítéséhez.

A korai szájon keresztüli táplálás előnyös hatásai közé tartozik az első gázok korábbi megjelenése és a korai posztoperatív székletürítés, amelyek azt mutatják, hogy a bélműködés helyreállása gyorsabban következik be, mint a LOF csoportban. Vizsgálatunk eredményeként elmondható, hogy az elsődleges végpontként meghatározott elemek között szignifikáns különbség látható a két csoport között az EOF javára. A bélműködés megindulásáig eltelt idő, és az intravénás folyadékterápia szükségességének időtartama is szignifikánsan rövidebb az EOF csoportban, mint a kontrollcsoport tagjai esetén. A kórházi tartózkodási idő szintén jelentősen rövidül ebben a csoportban.

Másodlagos végpontokként olyan morbiditási faktorokat határoztunk meg, mint például az anasztomózis-elégtelenség, a HTX, diszfágia, pneumónia és szeróma kialakulása. Megállapítható, hogy vizsgálatunkban a korai szájon keresztüli táplálási módszer alkalmazása nem növelte ezen szövődmények előfordulását a LOF csoporttal összehasonlítva.

Egy 2022-ben publikált, Fransen és munkatársai által végzett, a korai- és késői szájon keresztüli táplálási módszert összehasonlító, 85 résztvevős tanulmány szerint, a minimál invazív nyelőcső-műtétek elvégzése mellett, a korai szájon keresztüli táplálás biztonsággal alkalmazható. (336) Az EOF csoport tagjai már a műtét napján elkezdheték a szájon át történő vízfogyasztást, melyet fokozatosan növeltek. A LOF csoport tagjai csak az 5. posztoperatív napon kezdtek el folyadékot fogyasztani. Az elsődleges végpontként meghatározott kórházi tartózkodási idő és a bélműködés megindulásáig eltelt idő tekintetében a mi eredményeinkhez hasonlóan azt találták, hogy szignifikáns különbség volt a két csoport között, a korai szájon keresztüli táplálási csoportja javára. Az EOF-csoportban a bélműködés megindulásáig szignifikánsan kevesebb idő telt el (medián 6 vs. 7 nap), és a kórházi tartózkodás időtartama is rövidebb volt (medián 7 vs. 8 nap) a kontrollcsoporttal összehasonlítva.

Az általunk végzett vizsgálatban ezeket az eredményeket tekintve szintén statisztikailag szignifikáns időbeli különbségek voltak a két csoport között. Az EOF csoportban a posztoperatív kórházi tartózkodási idő átlaga 8,53 nap volt, míg a kontrollcsoportban 12,03 nap, ami szignifikáns különbség ($p < 0,05$). A bélműködés megindulásáig eltelt idő tekintetében is statisztikailag szignifikáns csökkenés volt látható (4,19 nap az EOF csoportban, szemben 5,56 nap a LOF csoportban, $p < 0,05$).

2022 februárjában Haiyan He és munkatársai publikáltak metaanalízist (337), amelyben 12 olyan tanulmány eredményeit elemezték, ahol a korai szájon keresztüli táplálás (EOF) alkalmazását vizsgálták a késői szájon át történő táplálással (LOF) összehasonlítva felső gasztrointesztinális traktus műtéten átesett betegeknél. A metaanalízis elsődleges végpontja a kórházi tartózkodási idő és a bélműködés megindulásáig eltelt idő volt. Mindkét kimenetel esetében a korai orális táplálás alkalmazása szignifikánsan jobb eredményeket hozott, mint a késői szájon át történő táplálás. A másodlagos végpontok között szerepeltek az anasztomózissal összefüggő morbiditási mutatók és egyéb szövődmények vizsgálata. Az EOF csoportban a

pneumónia előfordulási aránya alacsonyabb volt, de az anasztomózissal kapcsolatos morbiditás tekintetében nem volt szignifikáns különbség.

Wang és munkacsoportja teljes laparoszkópos radikális gasztrektómián átesett betegeket vizsgált (322), akik vagy EOF táplálásban részesültek, vagy késleltetett orális táplálást kaptak (LOF csoport). Végül 51 beteg került az EOF csoportba és 49 a LOF csoportba. Az EOF csoportban a posztoperatív kórházi tartózkodás jelentősen rövidebb volt, mint a LOF csoportban ($5,18 \pm 1,47$ nap vs. $6,18 \pm 2,46$ nap, $p=0,016$). Emellett az EOF-csoportban megfigyelték az első flátusz (10,3 óra) és székletürítés (12,7 óra) időtartamának csökkenését a LOF-csoporttal összehasonlítva, bár ez nem érte el a statisztikai szignifikanciát. A posztoperatív szövődmények tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között. A vizsgálat szintén előnyösnek találta a korai szájon keresztüli táplálás alkalmazását.

A kórházi tartózkodás idejének csökkentésével, annak költsége is jelentősen redukálható a korai szájon keresztüli táplálás alkalmazásával, amit He és munkatársai is igazoltak ($p<0.001$). (337) Liu és mtsai. (338) is azt találták, hogy a korai szájon keresztüli táplálás csökkentheti a kórházi tartózkodás költségeit ($p=0.014$), melyben Wang és mtsai. körülbelül 2000 jüan (300 USD) különbséget becsültek. (339) Az egyik fontos elem a kórházi tartózkodási idő csökkentésében és ezáltal az anyagi terhek mérséklésében, az intenzív osztályon töltött idő rövidülése, a korai szájon keresztüli táplálás korai megkezdésével érhető el, a később kezdett táplálás csoportjához képest.

Tudjuk, hogy tanulmányunk számos korláttal rendelkezik: A vizsgálatunk retrospektív volt, ahol relatíve kis betegmintát vettünk figyelembe, de ezt igyekeztünk a PSM módszerrel kiküszöbölni. Biztos torzítja az eredményeket, hogy a EOF csoport tagjai fizikai és dietetikai rehabilitációban részesültek, illetve műtét előtt szénhidrát feltöltés is történt. A későbbiekben nagyobb esetszámú, egy hazai multicentrikus tanulmányra van szükség annak megerősítéséhez, hogy az EOF alkalmazása felső tápcsatornai műtétek után is biztonságos és hatékony a felső gasztrointesztinális műtétek után.

Az eredményeink alapján tehát megerősíthetjük az ERAS protokoll ajánlásait, amely a korai perorális táplálás bevezetését javasolja a felső gasztrointesztinális műtétek után.

Következtetések

Összességében elmondható, hogy a korai orális táplálás és az ERAS protokoll biztonságosan és hatékonyan alkalmazható felső gasztrointesztinális műtétek után.

Mind metaanalízisünkben, mind a saját vizsgálatunkban azt az eredményt láttuk, hogy az EOF alkalmazása számos előnnyel jár, ugyanakkor nem növeli a komplikációs rátát, csökkenti a bélműködés megindulásáig eltelt időt és kórházi tartózkodás idejét, ami önmagában is csökkenti a posztoperatív szövődmények kialakulását és elősegíti a korai mobilizáció kivitelezését és gyorsabb felépülési idő elérését, ami előnyösebb a rehabilitáció folyamatára nézve is.

A rövidebb kórházi tartózkodás nem csak a betegek számára előnyös, de jelentős költségmegtakarítást is eredményezhet az egészségügyi rendszerek számára. Adathiány miatt ezt egyik vizsgálatunkban sem elemeztük, azonban több erre irányuló publikáció szerepel az irodalomban, mely ezt egyértelműen igazolja.

Az életminőség és a páciens szubjektív jólléte, nagyon fontos szempont, bár a kis mintaszám és az adatok nagy heterogenitása miatt nem tudtuk vizsgálni ezt a kimenetelt. A korai táplálás, a korai mobilizáció lehetősége és a rövidebb kórházi tartózkodási idő is életminőséget befolyásoló tényező, amely a szájon át történő korai táplálás megkezdésével jelentősen javítható.

PappAndras_341_25

Azt gondoljuk, hogy a jövőben szükséges lenne az életminőség kérdőívek (340,341) széles körben történő alkalmazása is az ERAS protokoll részeként a felső gasztrointesztinális műtéten átesett betegek esetében. Ezek vizsgálata további megerősítést jelenthet e módszer rutinszerű alkalmazására.

11. A vizsgálatok összefoglalása, új megállapítások

1. Az elmúlt száz évben a nyelőcsőrákok ellátása nagyot változott. A korábbi időszakban egyedüli kuratív kezelést biztosító onkológiai kezelés nélkül végzett sebészeti reszekciók magas morbiditással, mortalitással és ugyanakkor alacsony túlélési eredményekkel jellemezhetőek. Ezen változtatott jelentősen a neoadjuváns kezelések bevezetése, melyek mára a korai eseteket leszámítva minden műtetre kerülő betegnél evidenciaként alkalmazandók. Ennek magyarországi bevezetésében, a módszer túlélésre gyakorolt pozitív hatásának igazolásában munkacsoportunk úttörő szerepet játszott. Vizsgálatunk során elemeztük a lokalizáció, a kezelésre adott válasz (különös tekintettel a komplett remisszióra), illetve bizonyos klinikailag könnyen hozzáférhető fehérjék prediktív szerepét. Az találtuk, hogy nyelőcső laphámrák esetén szignifikánsan magasabb számban fordul elő komplett remisszió (pCR) a nyelőcső felső harmadában, és ezeknek a komplett remisszióba kerülő betegeknek jobbnak bizonyult a túlélése is. A jobb kezelésre adott válasz pedig szervkímélő műtétek végzését tette lehetővé. Ezen felül igazoltuk, hogy a kezelésre adott válasz tekintetében bizonyos hő-shock proteinek (HSP) prediktív szereppel bírnak és ezek expresszója magyarázatul szolgálhat a daganat kezelésre adott eltérő válaszreakcióira.

Új megállapítás:

Magyarországon elsőként igazoltuk egy retrospektív vizsgálat során, hogy nyelőcső laphámrák esetén a neoadjuváns kezelés javítja a túlélést és a multimodális kezelésben részesültek között a pCR elérése szignifikánsan jobb túlélést biztosít.

A kezelési eredmények alapján igazoltuk, hogy a felső harmadi daganatok érzékenyebben reagálnak a preoperatív radio-kemoterápiára, és a nyaki elhelyezkedésű tumorok esetében az észlelt remisszió hatására új, szervkímélő műtéteket vezettünk be.

Prospektív vizsgálat során biokémiai módszerekkel olyan fehérjék vizsgálatát végeztük melyek a kezelés során létrejövő cytotoxikus hatások jelátviteli útjait reprezentálják. A fehérje vizsgálatok során észlelt eltérő HSP expressziók alapján lehetséges magyarázatot találtunk a nyaki lokalizációjú tumoroknál észlelt szignifikánsan magasabb pCR értékekre, illetve a kezelésekre adott eltérő válaszkészségre.

2. Amíg azonban az 1990-es évek beteganyagát feldolgozó munkáinkban végig hangsúlyoztuk, hogy hazánkban a nyelőcső laphámrák a domináns szövettani megjelenésű forma, az elmúlt 20 évben jelentősen megváltozott a Magyarországon diagnosztizált nyelőcsőrákok szövettani típusa. Mindezt egy, a magyarországi adatokat egyesítő és feldolgozó epidemiológiai vizsgálat keretében vizsgáltuk, és igazoltuk, hogy a nyugat-európai országokhoz hasonlóan már hazánkban is az adenokarcinóma a gyakoribb a nyelőcsőrákok tekintetében.

Új megállapítás:

Epidemiológiai vizsgálat során elsőként igazoltuk, hogy napjainkban a nyelőcsőrákok esetében hazánkban már az adenokarcinómák a gyakoribbak.

3. A nőgyógyászati, majd később a fej-nyak daganatok esetében kóroki szereppel bíró, de egyben jobb prognózist biztosító HPV fertőzés esetleges szerepe a nyelőcsőrákoknál szintén az utóbbi évtizedekben került a vizsgálatok középpontjába. A HPV nyelőcsőrák kialakulásában betöltött szerepe különböző az európai és ázsiai populációban. Vizsgálatunkkal igazoltuk,

hogy hazánkban a HPV pozitív esetek száma viszonylag alacsony, hasonlóan az európai eredményekhez, viszont nyelőcsőrák esetén jelenléte negatív prognosztikai faktornak bizonyult. Ennek lehetséges magyarázataként a HSP fehérjék expresszióját is elemeztük és azt találtuk, hogy a HPV pozitivitás magasabb HSP expresszióval jár együtt, ami pedig rontja a kezelésre adott választ és következményesen a túlélést. Ez az eredmény tovább erősíti a HPV elleni védőoltás gyerekkori alkalmazásának szükségességét mindkét nem esetén.

Új megállapítás:

Elsőként vizsgálatuk a HPV fertőzés neoadjuváns kezelésre gyakorolt hatását a HSP expressziókkal összefüggésben. Vizsgálatunk alapján a HPV pozitivitás magas HSP expresszióval jár együtt, mely a korábbi tanulmányunkban már igazolt módon rontja a kezelésre adott választ és következményesen a túlélést, azaz ez alapján a HPV pozitivitás kedvezőtlen prognosztikai tényező.

4. A korábban laphámrákok esetén általunk is igazolt és evidenciaként alkalmazott tény, mely szerint a patológiailag komplett remisszió megléte jobb túléléssel társul, jelenleg intenzív viták tárgyát képezi, különösen, ha beteg műtét előtt kemo-radioterápiában részesült. Ennek vizsgálatára a hazánkban is már gyakoribb adenokarcinómák neoadjuváns kezelése kapcsán végzett metaanalízist készítettünk, mely során igazoltuk, hogy a pCR csak akkor jelent túlélésbeni előnyt, ha az a neoadjuváns kemoterápia mellett következik be, de ez az előny már nem mutatható ki kemoradioterápia mellett, annak ellenére, hogy itt magasabb számban lehet komplett remissziót észlelni. Ennek az lehet a magyarázata, hogy a modern sebészeti technikák használata esetén, melyek a komplex lymphadenektomia mellett önmagukban is képesek biztosítani a magas szintű lokális betegségkontrollt, a daganat szisztémás komponense tűnik az elsődleges túlélési meghatározónak a nyelőcső és a gastroesophagealis junkció adenokarcinómaiban.

5. A nyelőcsőrákok minimál invazív módon történő reszekciója (MIE: minimally invasive esophagectomy) az utóbbi 2 évtizedben vált széles körben elterjedté és mára már egyértelműen ez a választandó eljárás ezen betegcsoportban, melynek magyarországi bevezetésében munkacsoportunk úttörő szerepet vállalt. Ennek igazolására munkacsoportunk egy csak prospektív randomizált vizsgálatok eredményeit feldolgozó, speciális, egyszerre több modalitás összehasonlítására alkalmas „network” metaanalízist használt, és tanulmányunk magas evidenciával erősítette meg a minimálisan invazív esophagectomia szuperioritását a tüdő eredetű komplikációk tekintetében a transthoracalis nyitott reszekciókkal szemben.

6. A MIE dominánssá válása előtérbe helyezett bizonyos sebész technikai kérdéseket. Ilyen például a korábban obligát pylorus-plasztika elhagyásának kérdése a gyomorpótlás során. Az általunk végzett metaanalízis magas evidenciával bizonyította az a gyakorlati megfigyelést, hogy ez a lépés elhagyható a műtét során és ez a betegek számára hátrányt nem jelent. Különösen fontos ez a minimál invazív technika elterjedése óta, mivel ennek elhagyása a műtétet tovább rövidíti anélkül, hogy a beteget veszélyeztetnénk.

7. A robot asszisztált sebészet magyarországi megjelenése magával hozta minimál invazív beavatkozások további javulását. Egyetemünkön hazánkban az első nem fővárosi centrumként

alkalmaztuk ezt a modern technikát és Magyarországon az elsőként vezettük be a robot-asszisztált sebészeti ellátást a mellkassebészetben és Fül-Orr-Gégészet területén. A sebészeten belül hazánkban elsőként alkalmaztuk, majd a szakirodalommal összecsengően publikáltuk ennek előnyeit mind a jóindulatú (achalasia miatt végzett), mind a malignus nyelőcső betegségek kapcsán. A robot asszisztált technika előnyei miatt egyre szélesebb körben fogja a hagyományos minimál invazív műtéteket háttérbe szorítani, mely mára már egyértelműnek tűnik a nyelőcső sebészetében. Amellett, hogy a nyitott műtétekkel történő összevetésben a kevesebb szövődmény okán összességében a módszer már nem jelent magasabb anyagi ráfordítást, az új rendszerek piaci megjelenése valószínűleg ezen technika jelenleg legnagyobb limitációt jelentő magasabb árát is ki fogja küszöbölni a klasszikus minimál invazív műtétekkel történő összevetésben is.

Új megállapítás: Magyarországon elsőként végeztünk robot-asszisztált esophago-cardiomyotomiát achalasia kezelése során, melynek során komplikáció nélküli műtéteket követően az eddigi hazai irodalomban szereplő adatoknál lényegesen rövidebb kórházi tartózkodás után tudtuk a betegeinket emittálni. Hazánkban szintén elsőként publikáltuk a nyelőcsőrák miatt végzett robot asszisztált nyelőcsőreszekciók eredményeit, melyek során az irodalmi adatokhoz hasonlóan arra a következtetésre jutottunk, hogy ezeket a műtéteket centralizáltan és ezzel a technikával javasolt végezni.

8. A speciális nyelőcső rekonstrukciók a minimál invazív éra idején háttérbe szorultak, azonban bizonyos szövődményes esetekben lehetőséget nyújtanak a megfelelő életminőség biztosítására. A szabad jejunummal történő pótlás, illetve a vastagbél pótlások esetén a „supercharged” technika mikrosebészeti jártasságot igényel, mely a hozzánk hasonló centrumokban plasztikai sebészekkel történő együttműködés keretében lehetővé teszi egyébként reménytelen esetek sebészeti megoldását. Az általunk végzett műtétek klinikai elemzése igazolta, hogy megfelelő teammunka esetén ezek a sokszor igen nagy kihívást jelentő esetek is jó eredménnyel végezhetőek és ez még inkább aláhúzza az ilyen komplex, nagy műtéti ellátások centralizációjának szükségességét hazánkban is. Ezen felül a „supercharged” colonpótlások esetén egy műtéttechnikai módosítást eszközöltünk, mely azokban az esetekben is alkalmazható, amikor a második érnél hossza, vagy egy korábbi sugárkezelés a nyaki erekkel történő anasztomózis képzést nem teszi lehetővé.

Új megállapítás: A hazánkban működő egyedüli centrumként, ahol a mikrosebészeti módszerek lehetőséget adnak a speciális nyelőcsőrekonstrukciókra, a supercharged colonpótlások esetén a mammaria interna erek külön feltárásból, bordaközben történő megközelítésével olyan, az irodalomban eddig nem közölt módosítást vezettünk be, mely rövidebb érnél, vagy a nyaki befogadó erek alkalmatlansága esetén is lehetőséget biztosít az éranasztomózisok elkészítésére.

9. A minimál invazivitás előnyei a betegek számára egyértelműek napjainkra. Azonban az utóbbi időben jelentősen felértékelődött annak a szerepe, hogy a minimál invazivitás eredményezte csökkent postoperatív fájdalom kihasználásával a betegeket mielőbb emittálni tudjuk és mielőbb vissza tudjanak térni a munka világába. Ennek eredményeképp alakították ki az ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) protokollokat, melyek egy komplex perioperatív ellátást jelentenek és céljuk a minél jobb életminőség mellett a minél hamarabbi rekonvaleszcencia biztosítása. Ennek egyik alapvető része a betegek műtétet követő mielőbbi szájon keresztüli táplálása, mely korábban a nyelőcsővel készült anasztomózisok esetén nem

volt megengedett. Ennek biztonságosságát sikerült bizonyítanunk mind egy magas evidenciát jelentő metaanalízis elvégzésével, majd saját beteganyagunk klinikai vizsgálata során szintén igazoltuk a korai szájon keresztüli táplálás biztonságosságát felső gasztrointesztinális műtétek kapcsán,

Új megállapítás: Hazánkban először alkalmaztuk rutinszerűen nyelőcsővel készült anasztomózisok esetén a korai szájon keresztüli táplálást. Magyarországon először igazoltuk klinikai vizsgálat során, hogy a módszer - különös tekintettel az anasztomózis elégtelenségre - nem növeli a morbiditást és mortalitást, ugyanakkor gyorsítja a bélműködés megindulását és rövidíti a kórházi tartózkodást. Emellett ugyanezen megállapításokat irodalomkutatókat követően csak prospektív randomizált vizsgálatok adatait tartalmazó metaanalízis során magas evidenciával szintén bizonyítottuk, ezzel jelentős változásokat eszközölve hazánkban ezen betegcsoport perioperatív ellátásában.

12. Hivatkozások

- 1, Brewer LA. History of surgery of the esophagus. Am J Surg 1980;139:730-43.
- 2, Breasted JH. The Edwin Smith surgical papyrus. Chicago, University of Chicago Press, 1930: 46, 312-6
- 3, Czerny V. Neue operationen. Zentralbl Chir 1877;4:433-4
- 4, Torek F. The first successful case of resection of the thoracic portion of the oesophagus for carcinoma. Surg Gyneco Obstet 1913;16:614-7
- 5, Lewis, I. The surgical treatment of carcinoma of the esophagus. With special reference to a new operation for growth of the middle third. Br. J. Surg. 1946, 34, 18–31.
- 6, Tanner, N.C. The present position of carcinoma of the oesophagus. Postgrad. Med. J. 1947, 23, 109–139.
- 7, Santy, P.; Ballivet, M.; Maillet, P. Cancer du tiers moyen de l'oesophage thoracique; oesophagectomie; anastomose oesophagogastrique par voie endothoracique. Lyon. Chir. 1946, 41, 329–337.
- 8, Thomas PA. Milestones in the History of Esophagectomy: From Torek to Minimally Invasive Approaches. Medicina (Kaunas). 2023 Oct 7;59(10):1786. doi: 10.3390/medicina59101786. PMID: 37893504; PMCID: PMC10608184.
- 9, Artandi, C. A revolution in sutures. Surg. Gynecol. Obstet. 1980, 150, 235–236.
- 10, Akopov, A.; Artioukh, D.Y.; Molnar, T.F. Surgical Staplers: The History of Conception and Adoption. Ann. Thorac. Surg. 2021, 112, 1716–1721.
- 11, Molnar, T.F.; Lukacs, L. Re: “Highlights in surgery through outstanding ISS/SIC surgeons”. World J. Surg. 2006, 30, 637–638.
- 12, Sweet, R.H. Surgical management of cancer of the midesophagus. Preliminary report. N. Engl. J. Med. 1945, 233, 1–7.
- 13, McKeown, K.C. Total three-stage oesophagectomy for cancer of the oesophagus. Br. J. Surg. 1976, 63, 259–262.
- 14, Akiyama, H.; Hiyama, M.; Hashimoto, C. Resection and reconstruction for carcinoma of the thoracic oesophagus. Br. J. Surg. 1976, 63, 206–209.
- 15, Orringer, M.B.; Sloan, H. Esophagectomy without thoracotomy. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1978, 76, 643–654.
- 16, Jamieson, G.G.; Mathew, G.; Ludemann, R.; Wayman, J.; Myers, J.C.; Devitt, P.G. Postoperative mortality following oesophagectomy and problems in reporting its rate. Br. J. Surg. 2004, 91, 943–947.
- 17, Cuschieri, A.; Shimi, S.; Banting, S. Endoscopic oesophagectomy through a right thoracoscopic approach. J. R. Coll. Surg. Edinb. 1992, 37, 7–11. [PubMed]
- 18, Collard, J.M.; Lengele, B.; Otte, J.B.; Kestens, P.J. En bloc and standard esophagectomies by thoracoscopy. Ann. Thorac. Surg. 1993, 56, 675–679. [PubMed]

- 19, DePaula, A.L.; Hashiba, K.; Ferreira, E.A.; de Paula, R.A.; Grecco, E. Laparoscopic transhiatal esophagectomy with esophagogastroplasty. *Surg. Laparosc. Endosc.* 1995, 5, 1–5.
- 20, Luketich, J.D.; Pennathur, A.; Awais, O.; Levy, R.M.; Keeley, S.; Shende, M.; Christie, N.A.; Weksler, B.; Landreneau, R.J.; Abbas, G.; et al. Outcomes after minimally invasive esophagectomy: Review of over 1000 patients. *Ann. Surg.* 2012, 256, 95–103.
- 21, Melvin, W.S.; Needleman, B.J.; Krause, K.R.; Schneider, C.; Wolf, R.K.; Michler, R.E.; Ellison, E.C. Computer-enhanced robotic telesurgery. Initial experience in foregut surgery. *Surg. Endosc.* 2002, 16, 1790–1792.
- 22, Horgan, S.; Berger, R.A.; Elli, E.F.; Espat, N.J. Robotic-assisted minimally invasive transhiatal esophagectomy. *Am. Surg.* 2003, 69, 624–626.
- 23, Kernstine, K.H.; DeArmond, D.T.; Karimi, M.; Van Natta, T.L.; Campos, J.H.; Yoder, M.R.; Everett, J.E. The robotic, 2-stage, 3-field esophagolymphadenectomy. *J. Thor. Cardiovasc. Surg.* 2004, 127, 1847–1849.
- 24, Horváth ÖP. A 20. század második felének egyik legnagyobb hatású magyar sebésze, Imre József (1930–1980) *Orv Hetil.* 2024 Feb 11;165(6):236-239. Hungarian. doi: 10.1556/650.2024.HO2778. PMID: 38341807.
- 25, M.R.B. Keighley Gastrointestinal cancers in Europe *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18(Suppl.3):7-30
- 26, P. Sorrentino et al: Prognostic Significance of Tumor Stage and Lymph Node Involvement in Thoracic Esophageal Cancer. In: J.R. Siewert, A.H. Hölscher (ed) *Diseases of the esophagus* Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1988 pp:709-713
- 27, Piessen G, Mariette C, Triboulet JP. Cervical and upper-third thoracic oesophageal carcinoma: a single pathological entity? *Ann Chir.* 2005 Feb;130(2):86-91
- 28, Siewert JR, Stein HJ, Feith M, Bruecher BL, Bartels H, Fink U. Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: lessons from more than 1,000 consecutive resections at a single center in the Western world. *Ann Surg.* 2001; 234(3): 360-7; discussion 368-9.
- 29, Geh JJ, Bond SJ, et al Systematic overview of preoperative (neoadjuvant) chemoradiotherapy trials in oesophageal cancer: evidence of a radiation and chemotherapy dose response *Radiother Oncol.* 2006 Mar; 78(3):236-44
- 30, Esophagus. In: American Joint Committee on Cancer: *AJCC Cancer Staging Manual*. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers, 5th ed., 1997, pp 65-69.
- 31, El Nakadi I, Van Laethem JL, Houben JJ, Gay F, Closset J, Van Houtte P, Danhier S, Limbosch JM, Lambilliotte JP, Gelin M. Squamous cell carcinoma of the esophagus: multimodal therapy in locally advanced disease. *World J Surg.* 2002 Jan;26 (1):72-8
- 32, Papp András: A nyelőcsőrakok neoadjuváns kezelése *MOTESZ Magazin* 2007/1 19-24
- 33, Papp A, Cseke L, Pavlovics G, Farkas R, Varga G, Márton S, Pótó L, Esik O, Horváth OP. A preoperatív kemo-radioterápia hatása az előrehaladott felső és középső harmadi nyelőcső laphámrákok kezelésében *Magy Seb.* 2007 Május-Június ;60(3):123-9
- 34, Bidoli P, Spinazze S, Valente M, Zucali R, Prada A, Cantu G, Ravasi G, Santoro A, Bonadonna G: Combined chemotherapy+radiotherapy+ esophagectomy in squamous cell cancer of the esophagus. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1990;9:110

- 35, Fink U, Stein HJ, Bochtler H, Roder JD, Wilke HJ, Siewert JR: Neoadjuvant therapy for squamous cell esophageal carcinoma. *Ann. Oncol.* 1994;5:517
- 36, Brücher BL, Becker K, Lordick F, Fink U, Sarbia M, Stein H, Busch R, Zimmermann F, Molls M, Höfler H, Siewert JR. The clinical impact of histopathologic response assessment by residual tumor cell quantification in esophageal squamous cell carcinomas *Cancer*. 2006 May 15;106(10):2119-27
- 37, Li H, Zhang Q, Xu L, Chen Y, Wei Y, Zhou G. Factors predictive of prognosis after esophagectomy for squamous cell cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009 Jan;137(1):55-9.
- 38, Doki Y, Ishikawa O, Takachi K, Miyashiro I, Sasaki Y, Ohigashi H, Murata K, Yamada T, Noura S, Eguchi H, Kabuto T, Imaoka S. Association of the primary tumor location with the site of tumor recurrence after curative resection of thoracic esophageal carcinoma. *World J Surg.* 2005 Jun;29(6):700-7.
- 39, Shimada H, Matsubara H, Okazumi S, Isono K, Ochiai T Improved Surgical Results in Thoracic Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A 40-year Analysis of 792 Patients *J Gastrointest Surg* (2008) 12:518–526
- 40, Saito R, Suzuki H, Motoyama S, Sasaki S, Okuyama M, Ogawa J, Kitamura M. A clinical study of surgical treatment of patients with carcinoma of the cervical esophagus extending to the thoracic esophagus. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000 Jul;48(7):417-23
- 41, Fujita H, Kakegawa T, Kawahara H, Yamana H, Shima I, Rikitake H, Hyodo M, Tsugane S. Questionable resection for carcinoma of the esophagus involving the trachea, bronchus and/or aorta--a comparative and multivariate analysis *Kurume Med J.* 1992;39(3):183-9.
- 42, Lam KH, Wong J, Lim ST, Ong GB. Surgical treatment of carcinoma of the hypopharynx and cervical oesophagus *Ann Acad Med Singapore.* 1980 Jul;9(3):317-22.
- 43, Peracchia A, Bonavina L, Botturi M, Pagani M, Via A, Saino G. Current status of surgery for carcinoma of the hypopharynx and cervical esophagus. *Dis Esophagus.* 2001;14(2):95-7
- 44, Wang HW, Chu PY, Kuo KT, Yang CH, Chang SY, Hsu WH, Wang LS. A reappraisal of surgical management for squamous cell carcinoma in the pharyngoesophageal junction. *J Surg Oncol.* 2006 May 1;93(6):468-76.
- 45, Triboulet JP, Mariette C, Chevalier D, Amrouni H. Surgical management of carcinoma of the hypopharynx and cervical esophagus: analysis of 209 cases. *Arch Surg.* 2001 Oct;136(10):1164-70
- 46, Horváth Ö.P., Cseke L., Papp A., Kalmár K., Varga G., Horváth G.: A gégemegtartó pharyngo-oesophagectomia helye a pharyngo-oesophagealis átmenet daganatainak sebészi kezelésében *Magyar Sebészet* 2000;53:189-192,
- 47, Horvath OP, Cseke L, Kalmar K, Varga G, Horvath G Larynx-preserving pharyngo-esophagectomy after chemoradiation in the treatment of cancer of the pharyngo-esophageal junction. *Ann Thorac Surg.* 2001 Dec; 72(6): 2146-7
- 48, Pavlovics G, Cseke L, Papp A, Tizedes G, Tabar BA, Horvath PO. Esophagus reconstruction with free jejunal transfer Microsurgery. 2006;26(1):73-7

- 49, Papp A, Cseke L, Farkas R, Pavlovics G, Horvath G, Varga G, Szigeti A, Bellyei S, Marton S, Poto L, Kalmar K, Vereczkei A, Pozsgai E, Horvath OP. Chemo-radiotherapy in Locally Advanced Squamous Cell Oesophageal Cancer-are Upper Third Tumours more Responsive? *Pathol Oncol Res.* 2009 DOI 10.1007/s12253-009-9206-5
- 50, Geh JI, Crellin AM, Glynne-Jones R Preoperative (neoadjuvant) chemoradiotherapy in oesophageal cancer *Br J Surg.* 2001;88(3):338-56
- 51, Geh JI The use of chemoradiotherapy in oesophageal cancer *Eur J Cancer.* 2002;38(2):300-13
- 52, Altojay A, Paar B, Sohar N, Kiss J, Szanto I, Sohar I Significance and prognostic value of lysosomal enzyme activities measured in surgically operated adenocarcinomas of the gastroesophageal junction and squamous cell carcinomas of the lower third of esophagus *World J Gastroenterol.* 2005;11(37):5751-6
- 53, Bognár G, Ledniczky Gy, Imdahl A, Ihling C, Ondrejka P Neoadjuváns terápian átesett nyelőcső-rákos betegek prediktív faktorai *Magy Seb* 2006;59:20-26
- 54, Sarbia M, Ott N, Pühringer-Oppermann F, Brücher BL. The predictive value of molecular markers (p53, EGFR, ATM, CHK2) in multimodally treated squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Br J Cancer.* 2007 Nov 19;97(10):1404-8
- 55, Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Feb 2;92(3):205-16
- 56, Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* (2018) 68:394–424. doi: 10.3322/caac.21492
- 57, Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J, Forman D. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. *Gut* (2015) 64:381–7. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308124
- 58, Arnold M, Laversanne M, Brown LM, Devesa SS, Bray F. Predicting the Future Burden of Esophageal Cancer by Histological Subtype: International Trends in Incidence up to 2030. *Am J Gastroenterol* (2017) 112:1247–55. doi: 10.1038/ajg.2017.155
- 59, Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med* (2003) 349:2241–52. doi: 10.1056/NEJMra035010
- 60, Thrift AP. The epidemic of oesophageal carcinoma: Where are we now? *Cancer Epidemiol* (2016) 41:88–95. doi: 10.1016/j.canep.2016.01.013
- 61, Steevens J, Botterweck AA, Dirx MJ, van den Brandt PA, Schouten LJ. Trends in incidence of oesophageal and stomach cancer subtypes in Europe. *Eur J Gastroenterol Hepatol* (2010) 22:669–78. doi: 10.1097/MEG.0b013e32832ca091
- 62, Hungarian Central Statistical Office. Population, population movement(2020). Available at: http://www.ksh.hu/docs/hun/xstadat/xstadat_hosszu/h_wdsd001b.html (Accessed March 12, 2020).
- 63, Nagy T, Rubovszky G. Review of medical or combined treatment of local or locally advanced oesophageal cancer. *Magy Onkol* (2016) 60:288–98.

- 64, Farkas K, Szucs M, Nyari TA. Trends in Gastrointestinal Cancer Mortality Rate in Hungary. *Pathol Oncol Res* (2016) 22:681–8. doi: 10.1007/s12253-016- 0052-y
- 65, Castro C, Bosetti C, Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, Negri E, et al. Patterns and trends in esophageal cancer mortality and incidence in Europe (1980- 2011) and predictions to 2015. *Ann Oncol* (2014) 25:283–90. doi: 10.1093/annonc/mdt486
- 66, Lakatos PL, Lakatos L, Fuszek P, Lukovich P, Kupcsulik P, Halbasz J, et al. [Incidence and pathologic distribution of esophageal cancers at the gastro- esophageal junction between 1993-2003]. *Orv Hetil* (2005) 146:411–6.
- 67, Botterweck AA, Schouten LJ, Volovics A, Dorant E, van Den Brandt PA. Trends in incidence of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia in ten European countries. *Int J Epidemiol* (2000) 29:645–54. doi: 10.1093/ije/ 29.4.645
- 68, Bosetti C, Levi F, Ferlay J, Garavello W, Lucchini F, Bertuccio P, et al. Trends in oesophageal cancer incidence and mortality in Europe. *Int J Cancer* (2008) 122:1118–29. doi: 10.1002/ijc.23232
- 69, Hazelton WD, Curtius K, Inadomi JM, Vaughan TL, Meza R, Rubenstein JH, et al. The Role of Gastroesophageal Reflux and Other Factors during Progression to Esophageal Adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* (2015) 24:1012–23. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0323-T
- 70, Domper Arnal MJ, Ferrandez Arenas A, Lanás Arbeloa A. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World J Gastroenterol* (2015) 21:7933–43. doi: 10.3748/ wjg.v21.i26.7933
- 71, Huang FL, Yu SJ. Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment. *Asian J Surg* (2018) 41:210–5. doi: 10.1016/j.asjsur.2016.10.005
- 72, Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* (2014) 384:766–81. doi: 10.1016/S0140- 6736(14)60460-8
- 73, Lagergren J. Influence of obesity on the risk of esophageal disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* (2011) 8:340–7. doi: 10.1038/nrgastro.2011.73
- 74, Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, Kelly CP, Camargo CA Jr. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med* (2006) 354:2340–8. doi: 10.1056/NEJMoa054391
- 75, Eross B, Farkas N, Vincze A, Tinusz B, Szapary L, Garami A, et al. Helicobacter pylori infection reduces the risk of Barrett’s esophagus: A meta-analysis and systematic review. *Helicobacter* (2018) 23:e12504. doi: 10.1111/hel.12504
- 76, Buzas GM, Lotz G, Schneider F, Jozan J. [Changing prevalence of Helicobacter pylori infection in the 9th district of Budapest. A retrospective endoscopic study, 1997-2012]. *Orv Hetil* (2013) 154:900–7. doi: 10.1556/OH.2013.29630
- 77, Burucoa C, Axon A. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* (2017) 22(Suppl 1):e12403. doi: 10.1111/hel.12403
- 78, Young LR, Nestle M. Expanding portion sizes in the US marketplace: Implications for nutrition counseling. *J Am Diet Assoc* (2003) 103:231–40. doi: 10.1053/jada.2003.50027

- 79, Shama A. Determinants of entry strategies of U.S. companies into Russia, the Czech Republic, Hungary, Poland, and Romania. *Thunderbird Int Bus Rev* (2000) 42:651–76. doi: 10.1002/1520-6874(200011/12)42:6<651::AID- TIE3>3.0.CO;2-8
- 80, Józsan P. Az elhízás epidemiológiájának néhány hazai és nemzetközi vonatkozása. *Magy tudomány* (2013) 174(évf.):772–84.
- 81, Wang YC, McPherson K, Marsh T, Gortmaker SL, Brown M. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *Lancet* (2011) 378:815–25. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60814-3
- 82, Elekes Z. Hungary’s neglected “alcohol problem”: alcohol drinking in a heavy consumer country. *Subst Use Misuse* (2014) 49:1611–8. doi: 10.3109/ 10826084.2014.913396
- 83, World Health Organisation and Global Health Observatory. World Prevalence of substance use disorders, trends in alcohol consumption (2020). Available at: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/global-information-system-on-alcohol-and-health> (Accessed March 10 2020).
- 84, Samani AA, Yakar S, LeRoith D, et al. The Role of the IGF System in Cancer Growth and Metastasis: Overview and Recent Insights. *Endocr Rev.* 2007; 28(1):20–47. <https://doi.org/10.1210/er.2006-0001>.
- 85, Kővári B, Vranic S, Marchio C, et al. The expression of GHRH and its receptors in breast carcinomas with apocrine differentiation-further evidence of the presence of a GHRH pathway in these tumors. *Hum Pathol.* 2017;64:164–70.
- 86, Mackrides N, Ganjei-Azar P, Perez R, et al. GHRH receptor expression in malignant mixed Müllerian tumors: a potentially targetable biopredictor. *Int J Gynecol Pathol.* 2016;35(2):142–6.
- 87, Halmos G, Schally AV, Varga JL, et al. Human renal cell carcinoma expresses distinct binding sites for growth hormone-releasing hormone. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(19):10555–60.
- 88, 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;5(4):291–6.
- 89, 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;39(3):270–81. <https://doi.org/10.1111/ apt.12574> Epub 2013 Dec 5.
- 90, Yong F, Xudong N, Lijie T. Human papillomavirus types 16 and 18 in esophagus squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Ann Epidemiol.* 2013;23(11):726–34. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2013.07.002> Epub 2013 Aug 1.
- 91, Liyanage SS, Rahman B, Ridda I, et al. The aetiological role of human papillomavirus in oesophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(7):e69238. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069238>. Print 2013.
- 92, Petrick JL, Wyss AB, Butler AM, et al. Prevalence of human papillomavirus among oesophageal squamous cell carcinoma cases: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer.* 2014;110(9):2369–77. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.96> Epub 2014 Mar 11.

- 93, Ma HF, Lv GX, Cai ZF. Comparison of the prognosis of neoadjuvant chemoradiotherapy treatment with surgery alone in esophageal carcinoma: a meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2018;11:3441–7.
- 94, Chan KKW, Saluja R, Delos Santos K, et al. Neoadjuvant treatments for locally advanced, resectable esophageal cancer: a network meta-analysis. *Int J Cancer.* 2018;143(2):430–7.
- 95, Nakajima M, Kato H, Miyazaki T, et al. Tumor immune systems in esophageal cancer with special reference to heat-shock protein 70 and humoral immunity. *Anticancer Res.* 2009;29(5):1595–606.
- 96, Song X, Liao Z, Zhou C, et al. HSP47 is associated with the prognosis of laryngeal squamous cell carcinoma by inhibiting cell viability and invasion and promoting apoptosis. *Oncol Rep.* 2017;38(4):2444–52.
- 97, Zhai LL, Xie Q, Zhou CH, et al. Overexpressed HSPA2 correlates with tumor angiogenesis and unfavorable prognosis in pancreatic carcinoma. *Pancreatology.* 2017;17(3):457–63.
- 98, Farkas R, Pozsgai E, Schally AV, et al. Possible predictors of histopathological response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012;138(3):387–95. <https://doi.org/10.1007/s00432-011-1110-1> Epub 2011 Dec 8.
- 99, Syrjänen KJ. HPV infections and oesophageal cancer. *J Clin Pathol.* 2002; 55(10):721–8 Review. PMID:12354793.
- 100, Ludmir EB, Stephens SJ, Palta M, Willett CG, Czito BG. Human papillomavirus tumor infection in esophageal squamous cell carcinoma. *J Gastrointest Oncol.* 2015;6(3):287–95. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2078-6891.2015.001>.
- 101, Furihata M, Ohtsuki Y, Ogoshi S, et al. Prognostic significance of human papillomavirus genomes (type-16, -18) and aberrant expression of p53 protein in human esophageal cancer. *Int J Cancer.* 1993;54(2):226–30.
- 102, Antonsson A, Nancarrow DJ, Brown IS, et al. High-risk human papillomavirus in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2010;19(8):2080–7. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-0033>.
- 103, Cao F, Han H, Zhang F, et al. HPV infection in esophageal squamous cell carcinoma and its relationship to the prognosis of patients in northern China. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:804738. <https://doi.org/10.1155/2014/804738> eCollection 2014.
- 104, Guo L, Liu S, Zhang S, et al. Human papillomavirus-related esophageal cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(46):e5318.
- 105, Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(1):24–35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0912217> Epub 2010 Jun 7.
- 106, Fakhry C, Westra WH, Li S, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(4):261–9. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn011> Epub 2008 Feb 12.
- 107, Harima Y, Sawada S, Nagata K, et al. Human papilloma virus (HPV) DNA associated with prognosis of cervical cancer after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52(5):1345–51.

- 108, Lindel K, Burri P, Studer HU, et al. Human papillomavirus status in advanced cervical cancer: predictive and prognostic significance for curative radiation treatment. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15(2):278–84.
- 109, Wang WL, Wang YC, Lee CT, et al. The impact of human papillomavirus infection on the survival and treatment response of patients with esophageal cancers. *J Dig Dis*. 2015;16(5):256–63. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12236>.
- 110, Bognar G, Imdahl A, Ledniczky G, et al. Possible role of human papilloma virus infection in response to neoadjuvant therapy in patients with esophageal cancer. *Hepato-Gastroenterology*. 2008;55(81):93–7.
- 111, van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*. 2002;415(6871):530–6.
- 112, Cornford PA, Dodson AR, Parsons KF, et al. Heat shock protein expression independently predicts clinical outcome in prostate cancer. *Cancer Res*. 2000;60(24):7099–105.
- 113, Farkas R, Pozsgai E, Bellyei S, et al. Correlation between tumor-associated proteins and response to neoadjuvant treatment in patients with advanced squamous-cell esophageal cancer. *Anticancer Res*. 2011;31(5):1769–75.
- 114, Elrefaey S, Massaro MA, Chiocca S, et al. HPV in oropharyngeal cancer: the basics to know in clinical practice. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2014;34(5):299–309.
- 115, Chu A, Genden E, Posner M, et al. A patient-centered approach to counseling patients with head and neck cancer undergoing human papillomavirus testing: a clinician's guide. *Oncologist*. 2013;18(2):180–9. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0200> Epub 2013 Jan 23.
- 116, Kumar R, Ghosh SK, Verma AK, et al. p16 expression as a surrogate marker for HPV infection in esophageal squamous cell carcinoma can predict response to neo-adjuvant chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015; 16(16):7161–5.
- 117, Petrosky E, Bocchini JA Jr, Hariri S, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(11):300–4.
- 118, van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al.; CROSS Group. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2074-2084 [PMID: 22646630 DOI: 10.1056/NEJMoa1112088]
- 119, Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al., MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy vs surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11-20 [PMID: 16822992 DOI: 10.1056/NEJMoa055531]
- 120, Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1715-1721 [PMID: 21444866 DOI: 10.1200/JCO.2010.33.0597]
- 121, Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, et al. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5062-5067 [PMID: 19770374 DOI: 10.1200/JCO.2009.22.2083]

- 122, Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, et al. Preoperative chemo(radio)therapy vs primary surgery for gastroesophageal adenocarcinoma: systematic review with meta-analysis combining individual patient and aggregate data. *Eur J Cancer* 2013; 49: 3149-3158 [PMID: 23800671 DOI: 10.1016/j.ejca.2013.05.029]
- 123, Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, et al.; GE Adenocarcinoma Meta-analysis Group. Perioperative chemo(radio)therapy vs primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD008107 [PMID: 23728671 DOI: 10.1002/14651858.CD008107.pub2]
- 124, Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5210-5218 [PMID: 21060024 DOI: 10.1200/JCO.2009.26.6114]
- 125, Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al.; Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011; 12: 681-692 [PMID: 21684205 DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70142-5]
- 126, Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009; 27: 851-856 [PMID: 19139439 DOI: 10.1200/JCO.2008.17.0506]
- 127, National Institute for Health and Care Research. PROSPERO is fast-tracking registration of protocols related to COVID-19. [cited 23
- 128 Plotdigitizer. All-in-One Tool to Extract Data from Graphs, Plots & Images. [cited 23 February 2024]. Available from: <https://plotdigitizer.com/app>
- 129, Guyot P, Ades AE, Ouwers MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol* 2012; 12: 9 [PMID: 22297116 DOI: 10.1186/1471-2288-12-9]
- 130, WebPlotDigitizer. Extract data from XY charts, Bar graphs, Polar diagrams and much more! [cited 23 February 2024]. Available from: <https://automeris.io/WebPlotDigitizer/>
- 131, Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002; 21: 1539-1558 [PMID: 12111919 DOI:10.1002/sim.1186]
- 132, Harbord RM, Harris RJ, Sterne JAC. Updated tests for small-study effects in meta-analyses. *The Stata Journal: Promoting Communications on Statistics and Stata* 2009; 9: 197-210 [DOI: 10.1177/1536867X0900900202]
- 133, Harrer M, Cuijpers P, Toshi F, Ebert DD. *Doing meta-analysis with R: a hands-on guide*. 1st ed. New York: Chapman and Hall/CRC Press, 2021 [DOI: 10.1201/9781003107347]
- 134, R Core Team. *R: a language and environment for statistical computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. 2023. [cited 23 February 2024]. Available from: <https://www.R-project.org/>
- 135, Schwarzer G. *Meta-Analysis in R*. In: *Systematic Reviews in Health Research: Meta-Analysis in Context*, 3rd Ed. Egger M, Higgins JPT, Smith GD, editors. New York: John Wiley & Sons, 2022 [DOI: 10.1002/9781119099369.ch26]

- 136, Cuijpers P, Furukawa T, Ebert DD. Dmetar: companion R package for the guide doing meta-analysis in R. 2022. [cited 23 February 2024]. Available from: <https://dmetar.protectlab.org>
- 137, Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst* 1959; 22: 719-748 [PMID: 13655060]
- 138, Robins J, Greenland S, Breslow NE. A general estimator for the variance of the Mantel-Haenszel odds ratio. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 719-723 [PMID: 3766505 DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114447]
- 139, Cooper HM, Hedges LV, Valentine JC. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2nd ed. New York: Russell Sage Foundation, 2009
- 140, Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC. What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med* 2004; 23: 1351-1375 [PMID: 15116347 DOI: 10.1002/sim.1761]
- 141, Knapp G, Hartung J. Improved tests for a random effects meta-regression with a single covariate. *Stat Med* 2003; 22: 2693-2710 [PMID:12939780 DOI: 10.1002/sim.1482]
- 142, Int'Hout J, Ioannidis JP, Borm GF. The Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman method for random effects meta-analysis is straightforward and considerably outperforms the standard DerSimonian-Laird method. *BMC Med Res Methodol* 2014; 14: 25 [PMID: 24548571 DOI:10.1186/1471-2288-14-25]
- 143, Paule RC, Mandel J. Consensus Values and Weighting Factors. *J Res Natl Bur Stand* (1977) 1982; 87: 377-385 [PMID: 34566088 DOI:10.6028/jres.087.022]
- 144, Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, et al. Methods to estimate the between-study variance and its uncertainty in meta-analysis. *Res Synth Methods* 2016; 7: 55-79 [PMID: 26332144 DOI: 10.1002/jrsm.1164]
- 145, Shinyapps. Estimating the sample mean and standard deviation. [cited 23 February 2024]. Available from: <https://smcgrath.shinyapps.io/estmeansd>
- 146, Anderegg MCJ, van der Sluis PC, Ruurda JP, et al. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Perioperative Chemotherapy for Patients With Resectable Esophageal or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 2282-2290 [PMID: 28424936 DOI: 10.1245/s10434-017-5827-1]
- 147, Luc G, Vendrely V, Terrebbonne E, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy improves histological results compared with perioperative chemotherapy in locally advanced esophageal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 604-609 [PMID: 25169119 DOI:10.1245/s10434-014-4005-y]
- 148, Münch S, Habermehl D, Agha A, et al. Perioperative chemotherapy vs. neoadjuvant chemoradiation in gastroesophageal junction adenocarcinoma: A population-based evaluation of the Munich Cancer Registry. *Strahlenther Onkol* 2018; 194: 125-135 [PMID: 29071366 DOI: 10.1007/s00066-017-1225-7]
- 149, Spicer JD, Stiles BM, Sudarshan M, et al. Preoperative Chemoradiation Therapy Versus Chemotherapy in Patients Undergoing Modified En Bloc Esophagectomy for Locally Advanced Esophageal Adenocarcinoma: Is Radiotherapy Beneficial? *Ann Thorac Surg* 2016; 101: 1262-9; discussion 1969 [PMID: 26916717 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.11.070]

- 150, Favi F, Bollschweiler E, Berlth F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or chemoradiation for patients with advanced adenocarcinoma of the oesophagus? A propensity score-matched study. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43: 1572-1580 [PMID: 28666624 DOI: 10.1016/j.ejso.2017.06.003]
- 151, Goense L, van der Sluis PC, van Rossum PSN, et al. Perioperative chemotherapy vs neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal or GEJ adenocarcinoma: A propensity scorematched analysis comparing toxicity, pathologic outcome, and survival. *J Surg Oncol* 2017; 115: 812-820 [PMID: 28267212 DOI:10.1002/jso.24596]
- 152, Markar SR, Noordman BJ, Mackenzie H, et al. Multimodality treatment for esophageal adenocarcinoma: multi-center propensity-score matched study. *Ann Oncol* 2017; 28: 519-527 [PMID: 28039180 DOI:10.1093/annonc/mdw560]
- 153, Visser E, Edholm D, Smithers BM, et al. Neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the esophagus. *J Surg Oncol* 2018; 117: 1687-1696 [PMID: 29806960 DOI: 10.1002/jso.25089]
- 154, Burmeister BH, Thomas JM, Burmeister EA, et al Is concurrent radiation therapy required in patients receiving preoperative chemotherapy for adenocarcinoma of the oesophagus? A randomised phase II trial.*Eur J Cancer* 2011; 47: 354-360 [PMID: 21084184 DOI: 10.1016/j.ejca.2010.09.009]
- 155, Stahl M, Walz MK, Riera-Knorrenschild J, et al Preoperative chemotherapy vs chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinomas of the oesophagogastric junction (POET): Long-term results of a controlled randomised trial. *Eur J Cancer* 2017; 81: 183-190 [PMID: 28628843 DOI: 10.1016/j.ejca.2017.04.027]
- 156, Han J, Wang Z, Liu C. Survival and complications after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for esophageal cancer: a metaanalysis. *Future Oncol* 2021; 17: 2257-2274 [PMID: 33739165 DOI: 10.2217/fon-2021-0021]
- 157, Grizzi G, Petrelli F, Di Bartolomeo M, et al Preferred neoadjuvant therapy for gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Gastric Cancer* 2022; 25: 982-987 [PMID: 35704113 DOI: 10.1007/s10120-022-01314-9]
- 158, Barbour AP, Jones M, Gonen et al Refining esophageal cancer staging after neoadjuvant therapy: importance of treatment response. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2894-2902 [PMID: 18663531 DOI:10.1245/s10434-008-0084-y]
- 159, Sciuto M, Capovilla G, Scarton A, et al Major pathologic response in esophageal adenocarcinoma: should we adopt a new paradigm in defining response to treatments? *Diseases of the Esophagus* 2003; 36 [DOI: 10.1093/dote/doad052.246]
- 160, Scarton A, Capovilla G, Tagkalos E, et al The impact of pathological tumor response following neoadjuvant chemotherapy and chemoradiotherapy for esophageal adenocarcinoma. A retrospective multicenter cohort study. *Diseases of the Esophagus* 2003; 36 [DOI:10.1093/dote/doad052.247]
- 161, Klevebro F, Alexandersson von Döbeln G, et al. A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy vs neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction. *Ann Oncol* 2016; 27: 660-667 [PMID: 26782957 DOI: 10.1093/annonc/mdw010]

- 162, Gebauer F, Plum PS, Damanakis A, et al. Long-Term Postsurgical Outcomes of Neoadjuvant Chemoradiation (CROSS) Versus Chemotherapy (FLOT) for Multimodal Treatment of Adenocarcinoma of the Esophagus and the Esophagogastric Junction. *Ann Surg Oncol* 2023; 30: 7422-7433 [PMID: 37210683 DOI:10.1245/s10434-023-13643-9]
- 163, Schroeder W, Ghadimi MPH, Schloesser H, et al. Long-Term Outcome After Histopathological Complete Response with and Without Nodal Metastases Following Multimodal Treatment of Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2022 [PMID: 35403919 DOI: 10.1245/s10434-022-11700-3]
- 164, Adenis A, Kulkarni AS, Girotto GC, et al. Impact of Pembrolizumab Versus Chemotherapy as Second-Line Therapy for Advanced Esophageal Cancer on Health-Related Quality of Life in KEYNOTE-181. *J Clin Oncol* 2022; 40: 382-391 [PMID: 34730989 DOI: 10.1200/JCO.21.00601]
- 165, Alanezi K, Urschel JD. Mortality secondary to esophageal anastomotic leak. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 10: 71-75 [PMID: 15209546 DOI: 10.1308/003588413x13511609956255]
- 166, Morita M, Nakanoko T, Fujinaka Y, et al. In-hospital mortality after a surgical resection for esophageal cancer: analyses of the associated factors and historical changes. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1757-1765 [PMID: 21207167 DOI: 10.1245/s10434-010-1502-5]
- 167, Levy RM, Wizorek J, Shende M, Luketich JD. Laparoscopic and thoracoscopic esophagectomy. *Adv Surg* 2010; 44: 101- 116 [PMID: 20919517 DOI: 10.1016/j.yasu.2010.05.002]
- 168, van Hillegersberg R, Seesing MF, Brenkman HJ, Ruurda JP. Robot-assisted minimally invasive esophagectomy. *Chirurg* 2017; 88: 7-11 [PMID: 27470056 DOI: 10.1007/s00104-016-0200-7]
- 169, Allaix ME, Long JM, Patti MG. Hybrid Ivor Lewis Esophagectomy for Esophageal Cancer. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2016; 26: 763-767 [PMID: 27541591 DOI: 10.1089/lap.2016.29011.meal]
- 170, Dantoc M, Cox MR, Eslick GD. Evidence to support the use of minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer: a meta-analysis. *Arch Surg* 2012; 147: 768-776 [PMID: 22911078 DOI: 10.1001/archsurg.2012.1326]
- 171, Guo W, Ma X, Yang S, et al. Combined thoracoscopic-laparoscopic esophagectomy versus open esophagectomy: a meta-analysis of outcomes. *Surg Endosc* 2016; 30: 3873-3881 [PMID: 26659248 DOI: 10.1007/s00464-015-4692-x]
- 172, Kauppila JH, Xie S, Johar A, et al. Meta-analysis of health-related quality of life after minimally invasive versus open oesophagectomy for oesophageal cancer. *Br J Surg* 2017; 104: 1131-1140 [PMID: 28632926 DOI: 10.1002/bjs.10577]
- 173, Nagpal K, Ahmed K, Vats A, et al. Is minimally invasive surgery beneficial in the management of esophageal cancer? *Surg Endosc* 2010; 24: 1621-1629 [PMID: 20108155 DOI: 10.1007/s00464-009-0822-7]
- 174, Oor JE, Wiezer MJ, Hazebroek EJ. Hiatal Hernia After Open versus Minimally Invasive Esophagectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 2690-2698 [PMID: 26926480 DOI: 10.1245/s10434-016-5155-x]

- 175, Sgourakis G, Gockel I, Radtke A, et al. Minimally invasive versus open esophagectomy: meta-analysis of outcomes. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 3031-3040 [PMID: 20186484 DOI: 10.1007/s10620-010-1153-1]
- 176, Yibulayin W, Abulizi S, Lv H, Sun W. Minimally invasive oesophagectomy versus open esophagectomy for resectable esophageal cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2016; 14: 304 [PMID: 27927246 DOI:10.1186/s12957-016-1062-7]
- 177, Wang B, Zuo Z, Chen H, et al. The comparison of thoracoscopic-laparoscopic esophagectomy and open esophagectomy: A meta-analysis. *Indian J Cancer* 2017; 54: 115-119 [PMID:29199673 DOI: 10.4103/ijc.IJC_192_17]
- 178, Lordick F, Mariette C, Haustermans K, et al.; ESMO Guidelines Committee. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27: v50-v57 [PMID: 27664261 DOI: 10.1093/annonc/mdw329]
- 179, Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med* 2015; 162: 777-784 [PMID: 26030634 DOI: 10.7326/M14-2385]
- 180, Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898 [PMID: 31462531 DOI: 10.1136/bmj.l4898]
- 181, Brozek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. ; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions. *Allergy* 2009; 64: 669-677 [PMID: 19210357 DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.01973.x]
- 182, Straatman J, van der Wielen N, Cuesta MA, et al. Minimally Invasive Versus Open Esophageal Resection: Three-year Follow-up of the Previously Reported Randomized Controlled Trial: the TIME Trial. *Ann Surg* 2017; 266: 232-236 [PMID: 28187044 DOI: 10.1097/SLA.0000000000002171]
- 183, van der Sluis PC, van der Horst S, May AM, et al. Robot-assisted Minimally Invasive Thoracoscopic Esophagectomy Versus Open Transthoracic Esophagectomy for Resectable Esophageal Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Ann Surg* 2019; 269: 621-630 [PMID: 30308612 DOI: 10.1097/SLA.0000000000003031]
- 184, Mariette C, Markar S, Dabakuyo-Yonli TS, et al.; FRENCH, FREGAT. Health-related Quality of Life Following Hybrid Minimally Invasive Versus Open Esophagectomy for Patients With Esophageal Cancer, Analysis of a Multicenter, Open-label, Randomized Phase III Controlled Trial: The MIRO Trial. *Ann Surg* 2020; 271: 1023-1029 [PMID: 31404005 DOI: 10.1097/SLA.0000000000003559]
- 185, Guo M, Xie B, Sun X, et al. A comparative study of the therapeutic effect in two protocols: video- assisted thoracic surgery combined with laparoscopy versus right open transthoracic esophagectomy for esophageal cancer management. *Zhongde Linchuang Zhongliuxue Zazhi* 2013; 12: 68-71 [DOI: 10.1007/s10330-012-0966-0]
- 186, Ma G, Cao H, Wei R, et al. Comparison of the short-term clinical outcome between open and minimally invasive esophagectomy by comprehensive complication index. *J Cancer Res Ther* 2018; 14: 789-794 [PMID: 29970654 DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_48_18]

- 187, Jacobi CA, Zieren HU, Müller JM, Pichlmaier H. Surgical therapy of esophageal carcinoma: the influence of surgical approach and esophageal resection on cardiopulmonary function. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11: 32-37 [PMID: 9030787 DOI: 10.1016/s1010-7940(96)01106-2]
- 188, Goldmanc M, Maddern G, Le Prise E, et al. Oesophagectomy by a transhiatal approach or thoracotomy: a prospective randomized trial. *Br J Surg* 1993; 80: 367-370 [PMID: 8472154 DOI: 10.1002/bjs.1800800335]
- 189, Chu KM, Law SY, Fok M, Wong J. A prospective randomized comparison of transhiatal and transthoracic resection for lower-third esophageal carcinoma. *Am J Surg* 1997; 174: 320-324 [PMID: 9324146 DOI: 10.1016/s0002-9610(97)00105-0]
- 190, Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med* 2002; 347: 1662-1669 [PMID: 12444180 DOI: 10.1056/nejmoa022343]
- 191, Paireder M, Asari R, Kristo I, et al. Morbidity in open versus minimally invasive hybrid esophagectomy (MIOMIE): Long-term results of a randomized controlled clinical study. *Eur Surg* 2018; 50: 249-255 [PMID: 30546384 DOI: 10.1007/s10353-018-0552-y]
- 192, Yang ZQ, Lu HX, Zhang JH, Wang J. Comparative study on long-term survival results between minimally invasive surgery and traditional resection for esophageal squamous cell carcinoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20: 3368- 3372 [PMID: 27608894]
- 193, van Boxel GI, Kingma BF, Voskens FJ, Ruurda JP, van Hillegersberg R. Robotic-assisted minimally invasive esophagectomy: past, present and future. *J Thorac Dis* 2020; 12: 54-62 [PMID: 32190354 DOI: 10.21037/jtd.2019.06.75]
- 194, Jeremiasen M, Linder G, Hedberg J, et al. Improvements in esophageal and gastric cancer care in Sweden-population-based results 2007-2016 from a national quality register. *Dis Esophagus* 2020; 33 [PMID: 31608927 DOI: 10.1093/dote/doz070]
- 195, Rice TW, Patil DT, Blackstone EH. 8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice. *Ann Cardiothorac Surg* (2017) 6(2):119–30. doi:10.21037/acs.2017.03.14
- 196, Noordman BJ, Gisbertz SS. Minimally invasive oesophagectomy as standard of care. *Br J Surg* (2023) 13:1118–9. doi:10.1093/bjs/znad209
- 197, Siaw-Acheampong K, Kamarajah SK, Gujjuri R, et al. Minimally invasive techniques for transthoracic oesophagectomy for oesophageal cancer: systematic review and network meta-analysis. *BJS Open* (2020) 4(5):787–803. doi:10.1002/bjs5.50330
- 198, Nevo Y, Calderone A, Kammili A, et al. Endoscopic pyloromyotomy in minimally invasive esophagectomy: a novel approach. *Surg Endosc* (2022) 36(4):2341–8. doi:10.1007/s00464-021- 08511-0
- 199, Nobel T, Tan KS, Barbetta A, et al. Does pyloric drainage have a role in the era of minimally invasive esophagectomy? *Surg Endosc* (2019) 33(10):3218–27. doi:10.1007/s00464-018-06607-8
- 200, Kim D. The optimal pyloric procedure: a collective review. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* (2020) 53(4):233–41. doi:10.5090/kjtcs.2020.53.4.233

- 201, Hagen JA, Peyre CG. Gastric emptying procedures after esophagectomy. In: Ferguson MK, editor. *Difficult decisions in thoracic surgery*. London: Springer (2007). doi:10.1007/978-1-84628-474-8_30
- 202, Gaur P, Swanson SJ. Should we continue to drain the pylorus in patients undergoing an esophagectomy? *Dis Esophagus* (2014) 27(6):568–73. doi:10.1111/dote.12035
- 203, Arya S, Markar SR, Karthikesalingam A, Hanna GB. The impact of pyloric drainage on clinical outcome following esophagectomy: a systematic review. *Dis Esophagus* (2015) 28(4):326–35. doi:10.1111/dote.12191
- 204, Palmes D, Weilinghoff M, Colombo-Benkmann M, Senninger N, Bruewer M. Effect of pyloric drainage procedures on gastric passage and bile reflux after esophagectomy with gastric conduit reconstruction. *Langenbecks Arch Surg* (2007) 392(2):135–41. doi:10.1007/s00423-006-0119-4
- 205, Mohajeri G, Tabatabaei SA, Hashemi SM, Hemmati H. Comparison of pyloromyotomy, pyloric buginage, and intact pylorus on gastric drainage in gastric pull-up surgery after esophagectomy. *J Res Med Sci* (2016) 21:33. doi:10. 4103/1735-1995.181993
- 206, Urschel JD, Blewett CJ, Young JE, Miller JD, Bennett WF. Pyloric drainage (pyloroplasty) or no drainage in gastric reconstruction after esophagectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Dig Surg* (2002) 19(3):160–4. doi:10. 1159/000064206
- 207, Csontos A, Németh D, Szakó L, et al. (2022). The necessity of pyloric drainage in esophagectomies: protocol of a meta-analysis and a systematic review of randomized controlled trials. Available from: [https:// www.medrxiv.org/](https://www.medrxiv.org/). doi:10.1101/2022.08.24.22279164
- 208, DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* (1986) 7(3):177–88. doi:10.1016/0197-2456(86)90046-2
- 209, Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* (2011) 343:d5928. doi:10.1136/bmj.d5928
- 210, Brozek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions. *Allergy* (2009) 64(5):669–77. doi:10.1111/j.1398- 9995.2009.01973.x
- 211, Fok M, Cheng SW, Wong J. Pyloroplasty versus no drainage in gastric replacement of the esophagus. *Am J Surg* (1991) 162(5):447–52. doi:10.1016/0002- 9610(91)90258-f
- 212, Mannell A, McKnight A, Esser JD. Role of pyloroplasty in the retrosternal stomach: results of a prospective, randomized, controlled trial. *Br J Surg* (1990) 77(1):57–9. doi:10.1002/bjs.1800770120
- 213, Chattopadhyay TK, Gupta S, Padhy AK, Kapoor VK. Is pyloroplasty necessary following intrathoracic transposition of stomach? Results of a prospective clinical study. *Aust N Z J Surg* (1991) 61(5):366–9. doi:10.1111/j. 1445-2197.1991.tb00236.x
- 214, Chattopadhyay TK, Shad SK, Kumar A. Intragastric bile acid and symptoms in patients with an intrathoracic stomach after oesophagectomy. *Br J Surg* (1993) 80(3):371–3. doi:10.1002/bjs.1800800336

- 215, Zieren HU, Müller JM, Jacobi CA, Pichlmaier H. Soll beim magenhochzug nach subtotaler oesophagektomie mit oesophago-gastraler anastomose am hals eine pyloroplastik durchgeführt werden? Eine prospektiv randomisierte studie should a pyloroplasty be carried out in stomach transposition after subtotal esophagectomy with esophago-gastric anastomosis at the neck? A prospective randomized study. *Chirurg* (1995) 66(4):319–25.
- 216, Kao CH, Chen CY, Chen CL, Wang SJ, Yeh SH. Gastric emptying of the intrathoracic stomach as oesophageal replacement for oesophageal carcinomas. *Nucl Med Commun* (1994) 15(3):152–5. doi:10.1097/00006231-199403000-00006
- 217, Gupta S, Chattopadhyay TK, Gopinath PG, Kapoor VK, Sharma LK. Emptying of the intrathoracic stomach with and without pyloroplasty. *Am J Gastroenterol* (1989) 84(8):921–3.
- 218, Huang GJ, Zhang DC, Zhang DW. A Comparative study of resection of carcinoma of the esophagus with and without pyloroplasty. In: Demeester TR, Skinner DB, editors. *Esophageal disorder: pathophysiology and therapy*. New York, NY: Raven Press (1985). p. 383.
- 219, Manjari R, Padhy AK, Chattopadhyay TK. Emptying of the intrathoracic stomach using three different pylorus drainage procedures--results of a comparative study. *Surg Today* (1996) 26(8):581–5. doi:10.1007/BF00311660
- 220, Bagheri R, Fattahi SH, Haghi SZ, et al. Botulinum toxin for prevention of delayed gastric emptying after esophagectomy. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* (2013) 21(6):689–92. doi:10.1177/0218492312468438
- 221, Law S, Cheung MC, Fok M, Chu KM, Wong J. Pyloroplasty and pyloromyotomy in gastric replacement of the esophagus after esophagectomy: a randomized controlled trial. *J Am Coll Surg* (1997) 184(6):630–6.
- 222, Nikbakhsh N, Hashemi R, Noorbaran A. Esophagectomy without pyloroplasty or pyloromyotomy. *J Isfahan Med Sch* (2014) 32(277).
- 223, Nakamura Y, Nakayama T, Mitomi T, Ueda M, Kaitsu N. Clinical study on pyloroplasty and myotomy of the pylorus in surgery of esophageal cancer. *Shujutsu* (1967) 21(9):899–910.
- 224, Cheung HC, Siu KF, Wong J. Is pyloroplasty necessary in esophageal replacement by stomach? A prospective, randomized controlled trial. *Surgery* (1987) 102(1):19–24.
- 225, Kobayashi A, Ide H, Eguchi R, Nakamura T, Hayashi K, Hanyu F. The efficacy of pyloroplasty affecting to oral-intake quality of life using reconstruction with gastric tube post esophagectomy. *Nihon Kyobu Geka Gakkai Zasshi* (1996) 44(6): 770–8.
- 226, Khan OA, Manners J, Rengarajan A, Dunning J. Does pyloroplasty following esophagectomy improve early clinical outcomes? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* (2007) 6(2):247–50. doi:10.1510/icvts.2006.149500
- 227, Oezcelik A, DeMeester SR, Hindoyan K, et al. Circular stapled pyloroplasty: a fast and effective technique for pyloric disruption during esophagectomy with gastric pull-up. *Dis Esophagus* (2011) 24(6):423–9. doi:10.1111/j.1442-2050.2010.01169.x
- 228, Szakó L, Németh D, Farkas N, et al. Network meta-analysis of randomized controlled trials on esophagectomies in esophageal cancer: the superiority of minimally invasive surgery. *World J Gastroenterol* (2022) 28(30):4201–10. doi:10.3748/wjg.v28.i30.4201

- 229, Fuchs HF, Broderick RC, Harnsberger CR, et al. Intraoperative endoscopic botox injection during total esophagectomy prevents the need for pyloromyotomy or dilatation. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* (2016) 26(6):433–8. doi:10.1089/lap.2015.0575
- 230, Anderson MJ, Sippey M, Marks J. Gastric per oral pyloromyotomy for post- vagotomy-induced gastroparesis following esophagectomy. *J Gastrointest Surg* (2020) 24(3):715–9. doi:10.1007/s11605-019-04418-3
- 231, Giugliano DN, Berger AC, Meidl H, et al. Do intraoperative pyloric interventions predict the need for postoperative endoscopic interventions after minimally invasive esophagectomy? *Dis Esophagus* (2017) 30(4): 1–8. doi:10.1093/dote/dow034
- 232, Szabó DI, Vereczkei A, Papp A. From gaming to surgery: the influence of digital natives on robotic skills development. *J Robot Surg.* 2024 Nov 29;19(1):12. doi: 10.1007/s11701-024-02178-0. PMID: 39613927; PMCID: PMC11607060.
- 233, Heller E, Heller K. Extramuköse cardioplastik beim chronischen cardiospasmus mit dilatation des oesophagus. *Mitt Grenzgeb Med Chir* 1913; 27: 141–9.
- 234, Zaaier JH. Cardiospasm in the aged. *Ann Surg* 1923; 77: 615–7.
- 235, Shimi S, Nathanson LK, Cuschieri A. Laparoscopic cardiomyotomy for achalasia. *J R Coll Surg Edinb* 1991; 36:152–154.
- 236, András L, Paszt A, Simonka Z, et al. Surgical treatment of esophageal achalasia in the era of minimally invasive surgery. *JSLS* 2021; 25: e2020.00099.
- 237, Zaninotto G, Bennett C, G Boeckxstaens et. al. The 2018 ISDE achalasia guidelines. *Dis Esophagus* 2018; 31(2).
- 238, Horgan S, Galvani C, Gorodner M, et al. Robotic-assisted heller myotomy versus laparoscopic heller myotomy for the treatment of esophageal achalasia: multicenter study. *J Gastrointest Surg* 2005; 9:1020–1030.
- 239, Xie J, Vatsan MS, Gangemi A. Laparoscopic versus robotic-assisted Heller myotomy for the treatment of achalasia: A systematic review with meta-analysis. *Int J Med Robot.* 2021; 17:e2253. doi: 10.1002/rcs.2253.
- 240, Papp A, Palkovics A, Sindler DL, et al Achalasia miatt végzett robotasszisztált laparoskopos cardiomyotomia és funduplicatio (Heller–Dor-műtét) [Robotic-assisted laparoscopic Heller-Dor's cardiomyotomy and fundoplication for achalasia]. *Orv Hetil.* 2023 Apr 9;164(14):542-547. Hungarian. doi: 10.1556/650.2023.32748. PMID: 37031441.
- 241, Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR, et al. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0©. *Neurogastroenterol Motil.* 2021; 33:e14058. doi: 10.1111/nmo.14058.
- 242, Farrukh A, DeCaestecker J, Mayberry JF. An epidemiological study of achalasia among the south Asian population of Leicester, 1986–2005. *Dysphagia* 2008; 23: 161–64.
- 243, Sadowski DC, Ackah F, Jiang B, et al. Achalasia: incidence, prevalence and survival. A population-based study. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: e256–61.
- 244, Enestvedt BK, Williams JL, Sonnenberg A. Epidemiology and practice patterns of achalasia in a large multi-centre database. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1209–14.

- 245, Hajdu Z, Sándor K, Bokor L, et al. Magy Seb. Laparoscopic cardiomyotomy in the treatment of achalasia 2000; 53:43-7. [Hungarian]
- 246, Vereczkei A, Bognár L, Papp A, et al. Achalasia following reflux disease: coincidence, consequence, or accommodation? An experience-based literature review. Ther Clin Risk Manag. 2017;14:39-45.
- 247, Bognar L; Vereczkei A; Horvath OP. Gastroesophageal Reflux Disease Could Progress to Achalasia J Neurogastroenterol Motil. 2017; 23:618
- 248, Haidegger T, Sándor J.: Robot-assisted Minimally Invasive Surgery in the age of surgical data science Magy Seb. 2021; 74:127-135. [Hungarian]
- 249, Leal Ghezzi T, Campos Corleta O. 30 Years of Robotic Surgery. World J Surg. 2016; 40:2550-7.
- 250, Available from: <https://www.intuitive.com/en-us/about-us/company> [accessed: Jan 15, 2023]
- 251, Melvin WS, Needleman BJ, Krause KR, et al. Computerenhanced robotic telesurgery. Initial experience in foregut surgery. Surg Endosc 2002; 16:1790–1792
- 252, Shaligram A, Unnirevi J, Simorov A, et al. How does the robot affect outcomes? A retrospective review of open, laparoscopic, and robotic Heller myotomy for achalasia. Surg Endosc. 2012; 26:1047-50.
- 253, 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.
- 254, Kim SS, Guillen-Rodriguez J, Little AG. Optimal surgical intervention for achalasia: laparoscopic or robotic approach. J Robot Surg. 2019; 13:397-400.
- 255, Papp A, Dubóczki Z. Robotasszisztált nyelőcsősebészet [Robot-assisted esophageal surgery]. Magy Onkol. 2024 Sep 19;68(3):215-220. Hungarian. Epub 2024 Aug 12. PMID: 39299687.
- 256, Okusanya O.T., Sarkaria I.S., Hess N.R., et al. Robotic assisted minimally invasive esophagectomy (RAMIE): the University of Pittsburgh Medical Center initial experience. Ann Cardiothorac Surg 6: 179–185, 2017
- 257, van derHorst S., Weijs T.J., Ruurda J.P., et al. Robot-assisted minimally invasive thoraco-laparoscopic esophagectomy for esophageal cancer in the upper mediastinum. J Thorac Dis 9: 834–842, 2017
- 258, Grimminger P.P., Hadzijušufovic E., Lang H. Robotic-assisted Ivor Lewis esophagectomy (RAMIE) with a standardized intrathoracic circular end-to-side stapled anastomosis and a team of two (surgeon and assistant only). Thorac Cardiovasc Surg 66:404-406, 2018
- 259, van der Sluis P.C., Ruurda J.P., Verhage R.J., et al. Oncologic long-term results of robot-assisted minimally invasive thoraco-laparoscopic esophagectomy with twofield lymphadenectomy for esophageal cancer. Ann Surg Oncol 22(Suppl. 3): 1350–1356, 2015
- 260, Weksler B., Sullivan J.L. Survival after esophagectomy: a propensity-matched study of different surgical approaches. Ann Thorac Surg 104: 1138–1146, 2017

- 261, Li XK Xu Y, Zhou H, et al. Does robot-assisted minimally invasive oesophagectomy have superiority over thoraco-laparoscopic minimally invasive oesophagectomy in lymph node dissection? *Dis Esophagus* 34:1-12, 2021
- 262, Szijártó A, Fülöp A. Filozófia és technika a robotsebészet mindennapjaiban. *Magy Seb* 76:103-110, 2023
- 263, Takács K, Lukács E, Levendovics R, et al. Assessment of Surgeons' Stress Levels with Digital Sensors during Robot-Assisted Surgery: An Experimental Study. *Sensors (Basel)* 24(9) 2024 <https://doi.org/10.3390/s24092915>
- 264, Sagawa H, Saito M, Ito S, et al. Near infrared ray-guided surgery using Firefly technology of the daVinci Xi system and intraoperative upper gastrointestinal endoscopy for subtotal gastrectomy and surgery for cancer of the gastroesophageal junction. *BMC Surg* 22(1), 2022 <https://doi.org/10.1186/s12893-022-01633-9>
- 265, <https://isrg.intuitive.com/news-releases/news-release-details/intuitive-announces-fda-clearance-fifth-generation-robotic>
- 266, Asadizeidabadi A, Hosseini S, Vetshev F, et al. Comparison of da Vinci 5 with previous versions of da Vinci and Sina: A review. *Laparoscopic, Endoscopic and Robotic Surgery*, 7:60-65, 2024
- 267, Mederos MA, de Virgilio MJ, Shenoy R, et al. Comparison of Clinical Outcomes of Robot-Assisted, Video-Assisted, and Open Esophagectomy for Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 4(11), 2021 <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.29228>
- 268, van der Sluis PC, van der Horst S, May AM, et al. Robot-assisted Minimally Invasive Thoracoscopic Esophagectomy Versus Open Transthoracic Esophagectomy for Resectable Esophageal Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Ann Surg* 269:621-630, 2019
- 269, de Groot EM, van der Horst S, Kingma BF, et al. Robot-assisted minimally invasive thoracoscopic esophagectomy versus open esophagectomy: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Dis Esophagus* 33(Supplement_2), 2020 <https://doi.org/10.1093/dote/daaa079>
- 270, Goense L, van der Sluis PC, van der Horst S, et al. Cost analysis of robot-assisted versus open transthoracic esophagectomy for resectable esophageal cancer. Results of the ROBOT randomized clinical trial. *Eur J Surg Oncol* 49(10), 2023 <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2023.06.020>
- 271, Tagkalos E, van der Sluis PC, Berlth F, et al. Robot-assisted minimally invasive thoracoscopic esophagectomy versus minimally invasive esophagectomy for resectable esophageal adenocarcinoma, a randomized controlled trial (ROBOT-2 trial). *BMC Cancer* 21(1), 2021 <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08780-x>
- 272, Yang Y, Li B, Yi J, et al. Robot-assisted Versus Conventional Minimally Invasive Esophagectomy for Resectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Early Results of a Multicenter Randomized Controlled Trial: the RAMIE Trial. *Ann Surg* 275:646-653, 2022
- 273, Jin D, Yao L, Yu J, et al. Robotic-assisted minimally invasive esophagectomy versus the conventional minimally invasive one: A meta-analysis and systematic review. *Int J Med Robot* 15(3), 2019 <https://doi.org/10.1002/rcs.1988>

- 274, Li XK, Xu Y, Zhou H, et al. Does robot-assisted minimally invasive oesophagectomy have superiority over thoraco-laparoscopic minimally invasive oesophagectomy in lymph node dissection? *Dis Esophagus* 34:1-12, 2021
- 275, van der Sluis PC, Ruurda JP, van der Horst S, et al. Learning Curve for Robot-Assisted Minimally Invasive Thoracoscopic Esophagectomy: Results From 312 Cases. *Ann Thorac Surg* 106:264-271, 2018
- 276, Vimolratana M, Sarkaria IS, Goldman DA, et al. Two-Year Quality of Life Outcomes After Robotic-Assisted Minimally Invasive and Open Esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 112:880-889, 2021
- 277, Neuschütz KJ, Fourie L, Germann N, et al. Long-term quality of life after hybrid robot-assisted and open Ivor Lewis esophagectomy for esophageal cancer in a single center: a comparative analysis. *Langenbecks Arch Surg* 409, 2024 <https://doi.org/10.1007/s00423-024-03310-2>
- 278, Nishigori T, Miyata H, Okabe H, et al. Impact of hospital volume on risk-adjusted mortality following oesophagectomy in Japan. *Br J Surg* 103:1880-1886, 2016
- 279, Parise P, Elmore U, Fumagalli U, et al. Esophageal surgery in Italy. Criteria to identify the hospital units and the tertiary referral centers entitled to perform it. *Updates Surg* 68:129-33, 2016
- 280, Henneman D, Dikken JL, Putter H, et al. Centralization of esophagectomy: how far should we go? *Ann Surg Oncol* 21:4068-74, 2014
- 281, Nimptsch U, Haist T, Krautz C, et al. Hospital Volume, In-Hospital Mortality, and Failure to Rescue in Esophageal Surgery. *Dtsch Arztebl Int* 115:793-800, 2018
- 282, Lang H, Grimminger PP, Meyer HJ. Mindestmengenregelungen in der Chirurgie aus Sicht der Fachgesellschaft (DGCH): Spagat zwischen Wissenschaft, Politik, Versorgungsrealität und einer Reihe weiterer Aspekte. *Chirurg* 93:342-348, 2022
- 283, Papp A. Nyelőcsődaganatok sebészete – Elvárható standardok. *Magy Seb* 76:7-13, 2023
- 284, Horvath OP, Abedini N, Papp A, Vereczkei A, Pavlovics G: Free jejunal flap esophagoplasty for ischemic colon conduit replacement. *Ann Esophagus* 2019; 2: 15–26.
- 285, Iida T, Yoshimatsu H, Seto Y, et al.: Two- stage reconstruction using a free jejunum/ileum flap after total esophagectomy. *Ann Plast Surg*. 2020; 85: 638–644.
- 286, Pavlovics G, Cseke L, Papp A, Horváth OP. Plasztikai sebészeti módszerek alkalmazása a nyelőcső helyreállításában [Reconstruction of the esophagus with plastic surgery techniques]. *Magy Seb*. 2012 Oct;65(5):348-54. Hungarian. doi: 10.1556/MaSeb.65.2012.5.3. PMID: 23086819.
- 287, Horváth ÖP, Papp A, Vereczkei A, Pavlovics G. Nyelőcsőpótlás hybrid, supercharged jejunummal [Esophagoplasty with hybrid-supercharged jejunum]. *Magy Seb*. 2021 Nov 25;74(4):110-113. Hungarian. doi: 10.1556/1046.74.2021.4.1. PMID: 34821578.
- 288, Horváth ÖP, Pavlovics G, Cseke L, Vereczkei A, Papp A. Dysphagia After Esophageal Replacement and Its Treatment. *Dysphagia*. 2023 Oct;38(5):1323-1332. doi: 10.1007/s00455-023-10557-2. Epub 2023 Jan 31. PMID: 36719515; PMCID: PMC10471736.

- 289, Bothereau H, Munoz-Bongrand N, Lambert B, Montemagno S, Cattani P, Sarfati E. Esophageal reconstruction after caustic injury: is there still a place for right coloplasty? *Am J Surg* 2007; 193:660-4.
- 290, Han Gyu Cha, Hyung Hwa Jeong, Eun Key Kim, Microsurgical options after the failure of left colon interposition graft in esophagogastric reconstruction, *Arch Craniofac Surg* Vol.20 No.2, 134-138 <https://doi.org/10.7181/acfs.2018.02376>
- 291, Kesler KA, Pillai ST, Birdas TJ, et al. "Supercharged" isoperistaltic colon interposition for long-segment esophageal reconstruction. *Ann Thorac Surg* 2013; 95: 1162-1168; discussion 1168-1169
- 292, Kelling GE. Oesophagoplastik mit Hilfe des Querkolons. *Zentralbl Chir* 1911; 38:1209-1212.
- 293, Vuillet H. De l'oesophagoplastie et des diverses modifications. *Semin Med* 1911; 31:529-534
- 294, Hidalgo DA, Disa JJ, Cordeiro PG, et al. A review of 716 consecutive free flaps for oncologic surgical defects: refinement in donor-site selection and technique. *Plast Reconstr Surg* 1998;102:722-732; discussion 733-724
- 295, Chen HC, Tang YB. Microsurgical reconstruction of the esophagus. *Semin Surg Oncol* 2000;19(3):235-45
- 296, Doki Y, Okada K, Miyata H, et al. Long-term and short-term evaluation of esophageal reconstruction using the colon or the jejunum in esophageal cancer patients after gastrectomy. *Dis Esophagus* 2008; 21: 132-138
- 297, Chirica M, Veyrie N, Munoz-Bongrand N, et al. Late morbidity after colon interposition for corrosive esophageal injury: risk factors, management, and outcome. A 20-years experience. *Ann Surg* 2010; 252: 271-280
- 298, Greene CL, DeMeester SR, Augustin F, et al. Long-term quality of life and alimentary satisfaction after esophagectomy with colon interposition. *Ann Thorac Surg* 2014; 98: 1713-1719; discussion 1719-1720
- 299, Saeki H, Morita M, Harada N, et al. Esophageal replacement by colon interposition with microvascular surgery for patients with thoracic esophageal cancer: the utility of superdrainage. *Dis Esophagus* 2013;26:50-6
- 300, Yasuda T, Shiozaki H. Esophageal reconstruction with colon tissue. *Surg Today* 2011;41:745-53.
- 301, Klink CD, Binnebosel M, Schneider M, et al. Operative outcome of colon interposition in the treatment of esophageal cancer: a 20-year experience. *Surgery* 2010;147:491-6.
- 302, Sekido M, Yamamoto Y, Minakawa H, et al. Use of the "supercharge" technique in esophageal and pharyngeal reconstruction to augment microvascular blood flow. *Surgery* 2003; 134: 420-424
- 303, Fujita H, Yamana H, Sueyoshi S, et al. Impact on outcome of additional microvascular anastomosis--supercharge--on colon interposition for esophageal replacement: comparative and multivariate analysis. *World J Surg.* 1997 Nov-Dec;21(9):998-1003. doi: 10.1007/s002689900339. PMID: 9361517.
- 304, <https://erassociety.org/about/history/>

- 305, Jain, S. N., Lamture, Y., & Krishna, M. (2023). Enhanced Recovery After Surgery: Exploring the Advances and Strategies. *Cureus*, 15(10), e47237. <https://doi.org/10.7759/cureus.47237>
- 306, <https://www.espen.org/>
- 307, Weimann, A., Braga, M., Carli, F., et al. (2021). ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clinical nutrition* (Edinburgh, Scotland), 40(7), 4745–4761. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.03.031>
- 308, https://www.espen.org/files/ESPEN-Guidelines/ESPEN_practical_guideline_Clinical_nutrition_in_surgery.pdf
- 309, Hajibandeh S, Hajibandeh S, Bill V, Satyadas T. Meta-analysis of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Protocols in Emergency Abdominal Surgery. *World J Surg*. 2020 May;44(5):1336-1348. doi: 10.1007/s00268-019-05357-5. PMID: 31897698.
- 310, Varadhan KK, Neal KR, Dejong CH, et al. The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing major elective open colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr*. 2010 Aug;29(4):434-40. doi: 10.1016/j.clnu.2010.01.004. Epub 2010 Jan 29. PMID: 20116145.
- 311, Li D, Jensen CC. Patient Satisfaction and Quality of Life with Enhanced Recovery Protocols. *Clin Colon Rectal Surg*. 2019 Mar;32(2):138-144. doi: 10.1055/s-0038-1676480. Epub 2019 Feb 28. PMID: 30833864; PMCID: PMC6395092.
- 312, Jang A, Jeong O. Early postoperative oral feeding after total gastrectomy in gastric carcinoma patients: a retrospective before-after study using propensity score matching. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. (2019) 43(5):649–57. doi: 10.1002/jpen.1438
- 313, Iorgulescu G. Saliva between normal and pathological. Important factors in determining systemic and oral health. *J Med Life*. (2009) 2(3):303–7.
- 314, Haidich A. B. (2010). Meta-analysis in medical research. *Hippokratia*, 14(Suppl 1), 29–37.
- 315, <http://www.prisma-statement.org/?AspxAutoDetectCookieSupport=1>
- 316, Hur H, Kim SG, Shim JH, et al. Effect of early oral feeding after gastric cancer surgery: a result of randomized clinical trial. *Surgery*. (2011) 149(4):561–8. doi: 10.1016/j.surg.2010.10.003
- 317, Mahmoodzadeh H, Shoar S, Sirati F, Khorgami Z. Early initiation of oral feeding following upper gastrointestinal tumor surgery: a randomized controlled trial. *Surg Today*. (2015) 45(2):203–8. doi: 10.1007/s00595-014-0937-x
- 318, Shimizu N, Oki E, Tanizawa Y, et al. Effect of early oral feeding on length of hospital stay following gastrectomy for gastric cancer: a Japanese multicenter, randomized controlled trial. *Surg Today*. (2018) 48 (9):865–74. doi: 10.1007/s00595-018-1665-4
- 319, Nakaseko Y, Ohdaira H, Yoshida M, Kitajima M, Suzuki Y. Clinical pathway after gastrectomy for gastric cancer: A case series of laparoscopic gastrectomy and early oral intake with "iEat™". *Ann Med Surg (Lond)*. 2018; 31:20-24. Published 2018 Apr 3. doi:10.1016/j.amsu.2018.03.023

- 320, Sun HB, Li Y, Liu XB, et al. Early oral feeding following McKeown minimally invasive esophagectomy: an open-label, randomized, controlled, noninferiority trial. *Ann Surg.* (2018) 267(3):435–42. doi: 10.1097/SLA.0000000000002304
- 321, Sun HB, Li Y, Liu XB, et al. Impact of an early oral feeding protocol on inflammatory cytokine changes after esophagectomy. *Ann Thorac Surg.* (2019) 107(3):912–20. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.09.048
- 322, Wang Q, Yang KL, Guo BY, et al. Safety of early oral feeding after total laparoscopic radical gastrectomy for gastric cancer (SOFTLY-1): a single-center randomized controlled trial. *Cancer Manag Res.* 2019 May 29;11:4839-4846. doi: 10.2147/CMAR.S199552. PMID: 31239762; PMCID: PMC6553949.
- 323, R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna: Scrip (2013). 201 p.
- 324, <https://cran.r-project.org/web/packages/meta/index.html>
- 325, <https://dmetar.protectlab.org/>
- 326, Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst.* (1959) 22(4):719–48
- 327, Luo D, Wan X, Liu J, Tong T. Optimally estimating the sample mean from the sample size, median, mid-range, and/or mid-quartile range. *Stat Methods Med Res.* (2018) 27(6):1785–805. doi: 10.1177/0962280216669183
- 328, Paule RC, Mandel J. Consensus values and weighting factors. *J Res Natl Bur Stand.* (1982) 87(5):377–85. doi: 10.6028/jres.087.022
- 329, Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med.* (2002) 21(11):1539–58. doi: 10.1002/sim.1186
- 330, Rücker G, Schwarzer G. Beyond the forest plot: the drapery plot. *Res Synth Methods.* (2021) 12(1):13–9. doi: 10.1002/jrsm.1410
- 331, IntHout J, Ioannidis JP, Rovers MM, Goeman JJ. Plea for routinely presenting prediction intervals in meta-analysis. *BMJ Open.* (2016) 6(7):e010247. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010247
- 332, <https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool>
- 333, https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_12/12_2_1_the_grade_approach.htm
- 334, Liu, X., Wang, D., Zheng, L., et al. (2014). Is early oral feeding after gastric cancer surgery feasible? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS one*, 9(11), e112062. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112062>
- 335, Caliendo, M., & Kopeinig, S. (2008). Some practical guidance for the implementation of propensity score matching. *Journal of Economic Surveys*, 22(1), 31–72. doi:10.1111/j.1467- 6419.2007.00527.x

336, Fransen LFC, Janssen THJB, Aarnoudse M, et al. Direct Oral Feeding After a Minimally Invasive Esophagectomy: A Single-Center Prospective Cohort Study. *Ann Surg.* 2022 May 1;275(5):919-923. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004036>. Epub 2020 Jun 11. PMID: 32541215

337, He H, Ma Y, Zheng Z, et al. Early versus delayed oral feeding after gastrectomy for gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud.* 2022 Feb; 126:104120.

338, Sun HB, Li Y, Liu XB, et al. Early oral feeding following McKeown minimally invasive esophagectomy: an open-label, randomized, controlled, noninferiority trial. *Ann Surg.* (2018) 267(3):435–42. doi: 10.1097/SLA. 0000000000002304

339, Wang Q, Guo BY, Zhao QC, et al. Safety of early oral feeding after total laparoscopic radical gastrectomy for gastric cancer (SOFTLY): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2019 Jun 26;20(1):384. doi: 10.1186/s13063-019-3493-2. PMID: 31242936; PMCID: PMC6595557.

340, <https://tm-centre.org/sites/default/files/uploads/registries/forms/kerdoiv-altalanos-a-es-d-adatlapokhoz-0515013357.pdf>

341, https://www.researchgate.net/publication/317430935_EORTC_QLQ-OES18module_strategy_for_assessment_of_quality_of_life_in_esophageal_cancer_patients

13. A dolgozat alapjául szolgáló közlemények listája

1. Papp Csenge ; Sindler Dóra Lili ; Palkovics András ; Csontos Armand ; Sándor Zoltán ; Németh Balázs ; Vereczke, András ; **Papp András**

Early Oral Feeding in Patients Undergoing Upper Gastrointestinal Surgery : A Propensity Score-matching Study

IN VIVO 39 : 1 pp. 335-339. , 5 p. (2025)

IF: 1,8

2. Csontos A. ; Fazekas A. ; Szakó L. ; Farkas N. ; Papp C. ; Ferenczi S. ; Bellyei S. ; Hegyi P. ; **Papp A.**

Effects of neoadjuvant chemotherapy vs chemoradiotherapy in the treatment of esophageal adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis

WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 30 : 11 pp. 1621-1635. , 15 p. (2024)

IF: 4,3

3. Csontos Armand ; Németh Dávid ; Szakó Lajos ; Berke Gergő ; Sindler Dóra Lili ; Berki Dávid ; Papp Csenge ; Hegyi Péter ; Vereczkei András ; **Papp András**

Intraoperative pyloric drainage is unnecessary during esophagectomies: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials

PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH 30 Paper: 1611823 , 11 p. (2024)

IF: 2,3

4. **Papp András** ; Dubóczki Zsolt

Robotasszisztált nyelőcsősebészet

MAGYAR ONKOLÓGIA 68 : 3 pp. 215-220. , 6 p. (2024)

5. Sindler Dóra Lili; Papp Csenge ; Csontos Armand ; Szakó Lajos ; Vereczkei András ; Halvax Péter ; Palkovics András ; **Papp András**

A korai, szájon keresztüli táplálás nem jelent veszélyt a felső tápcsatornai műtétek után : Becsült részvételi valószínűség szerinti párosítási tanulmány

ORVOSI HETILAP 165 : 1 pp. 24-29. , 6 p. (2024)

IF: 0,8

6. Szabó Dominik Imre ; Vereczkei András ; **Papp András**

From gaming to surgery : the influence of digital natives on robotic skills development

JOURNAL OF ROBOTIC SURGERY 19 : 1 Paper: 12 , 7 p. (2024)

IF: 2,2

7. Horváth Örs Péter ; Cseke László ; **Papp András** ; Pavlovics Gábor ; Vereczkei András

A nyelőcsőpótlás szövődményei

ORVOSI HETILAP 164 : 7 pp. 243-252. , 10 p. (2023)

IF: 0,8

8. Horváth Örs Péter; Pavlovics Gábor ; Cseke László ; Vereczkei András ; **Papp András**
Dysphagia After Esophageal Replacement and Its Treatment
DYSPHAGIA 38 : 5 pp. 1323-1332. , 10 p. (2023)
IF: 2,2

9. **Papp András**
New aspects in esophageal cancer surgery: our experiences
Gastroenterolog 2023 : Supplement 1 pp. 46-48. , 3 p. (2023)

10. **Papp András**
Nyelőcsődagatok sebészete – Elvárható standardok
MAGYAR SEBÉSZET 76 : 1 pp. 7-13. , 7 p. (2023)

11. **Papp András** ; Palkovics András ; Sindler Dóra Lili ; Papp Csenge ; Halvax Péter ; Czimmer József ; Nagy Bálint ; Vereczkei András
Achalasia miatt végzett robotasszisztált laparoskopos cardiomyotomia és fundoplicatio (Heller–Dor-műtét)
ORVOSI HETILAP 164 : 14 pp. 542-547. , 6 p. (2023)
IF: 0,8

12. Sindler Dóra Lili; Mátrai Péter ; Szakó Lajos ; Berki Dávid ; Berke Gergő ; Csontos Armand ; Papp Csenge ; Hegyi Péter ; **Papp András**
Faster recovery and bowel movement after early oral feeding compared to late oral feeding after upper GI tumor resections: a meta-analysis
FRONTIERS IN SURGERY 10 Paper: 1092303 , 11 p. (2023)
IF: 1,6

13. Szakó Lajos ; Németh Dávid ; Farkas Nelli ; Kiss Szabolcs ; Dömötör Réka Zsuzsa ; Engh Marie Anne ; Hegyi Péter ; Eross Balint ; **Papp András**
Network meta-analysis of randomized controlled trials on esophagectomies in esophageal cancer: The superiority of minimally invasive surgery
WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 28 : 30 pp. 4201-4210. , 10 p. (2022)
IF: 4,3

14. Horváth Örs Péter ; **Papp András** ; Vereczkei András ; Pavlovics Gábor
Nyelőcsőpótlás hybrid, supercharged jejunummal.
MAGYAR SEBÉSZET 74 : 4 pp. 110-113. , 4 p. (2021)

15. Tinusz Benedek ; Szapáry László Botond ; Paládi Bence ; Hungarian Esophagus Study Group (Kollaborációs szervezet) ; **Papp András** ; Bogner Barna ; Hegedűs Ivett ; Bellyei Szabolcs ; Vincze Áron ; Solt Jenő et al.
The Esophageal Adenocarcinoma Epidemic Has Reached Hungary: A Multicenter, Cross-Sectional Study
FRONTIERS IN ONCOLOGY 10 Paper: 541794 , 7 p. (2020)
IF: 6,244

16. Horvath O.P. ; Abedini N. ; **Papp A.** ✉ ; Vereczke, A. ; Pavlovics G.
Free jejunal flap esophagoplasty for ischemic colon conduit replacement
Annals of Esophagus 2 Paper: 15 , 7 p. (2019)

17. Laszlo Z ; Farkas R ; Schally AV ; Pozsgai E ; **Papp A** ; Bognár L ; Tornoczky T ; Mangel L ; Bellyei S
Possible Predictive Markers of Response to Therapy in Esophageal Squamous Cell Cancer
PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH 25 : 1 pp. 279-288. , 10 p. (2019)
IF: 2,826

18. Bognár Laura ; Hegedűs Ivett ; Bellyei Szabolcs ; Pozsgai Éva ; László Zoltán ; Gombos Katalin ; Horváth Örs Péter ; Vereczkei András ; **Papp András**
Prognostic role of HPV infection in esophageal squamous cell carcinoma
INFECTIOUS AGENTS AND CANCER 13 : 1 Paper: 38 , 8 p. (2018)
IF: 2,470

19. **Papp András** ; Horváth Örs Péter ; Cseke László ; Vereczkei András
Minimál invazív nyelőcsőreszekció: A kezdeti tapasztalataink
MAGYAR ONKOLÓGIA 59 : Suppl. 1 pp. 52-52. , 1 p. (2015)

20. **Papp A** ; Cseke L ; Varga G ; Pavlovics G ; Poto L ; Marton S ; Farkas R ; Bellyei S ; Horvath OP
A neoadjuváns kezelés szerepe a nyaki szakaszon elhelyezkedő előrehaladott nyelőcsőlapothámrák sebészeti kezelésében
MAGYAR SEBÉSZET 65 : 5 pp. 340-347. , 8 p. (2012)

21. **Papp András** ; Cseke László ; Pavlovics Gábor ; Baracs József ; Horváth Örs Péter
AZ ARTERIA MAMMARIA INTERNA FELHASZNÁLÁSÁVAL KÉSZÍTETT
SUPERCHARGED COLONBYPASS NYELŐCSŐPÓTLÁS SORÁN
MAGYAR SEBÉSZET 65 : 4 pp. 264-265. , 2 p. (2012)

22. Pavlovics G ; Cseke L ; **Papp A** ; Horvath OP
Plasztikai sebészeti módszerek alkalmazása a nyelőcső helyreállításában
MAGYAR SEBÉSZET 65 : 5 pp. 348-354. , 7 p. (2012)

23. Farkas,R ; Pozsgai E ; Bellyei S ; Cseke L ; Szigeti A ; Vereczkei A ; Marton S ; Mangel L ; Horvath OP ; **Papp A**
Correlation between Tumor-associated Proteins and Response to Neoadjuvant Treatment in Patients with Advanced Squamous-cell Esophageal Cancer
ANTICANCER RESEARCH 31 : 5 pp. 1769-1775. , 7 p. (2011)
IF: 1,725

24. **Papp A** ; Cseke L ; Farkas R ; Pavlovics G ; Horvath G ; Varga G ; Szigeti A ; Bellyei S ; Marton S ; Poto L et al.

Chemo-radiotherapy in locally advanced squamous cell oesophageal cancer--are upper third tumours more responsive?

PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH 16 : 2 pp. 193-200. , 8 p. (2010)

IF: 1,483

25. **Papp A** ; Cseke L ; Pavlovics G ; Farkas R ; Varga G ; Márton S ; Pótó L ; Ésik O ; Horváth ÖP

A preoperatív kemo-radioterápia hatása az előrehaladott felső és középső harmadi nyelőcső laphámrákrok kezelésében

MAGYAR SEBÉSZET 60 : 3 pp. 123-129. , 7 p. (2007)

26. **Papp András**

A nyelőcsőrákrok neoadjuváns kezelése

MOTESZ MAGAZIN 15 : 1 pp. 19-23. , 5 p. (2007)

27. Pavlovics G ; Cseke L ; **Papp A** ; Tizedes GY ; Tabar BA ; Horvath ÖP

Esophagus reconstruction with free jejunal transfer

MICROSURGERY 26 pp. 73-77. , 5 p. (2006)

IF: 0,882

14. Köszönetnyilvánítás

Azt gondolom, hogy számos kortárs sebész kulcsszerepet játszott abban, hogy ezeket a változásokat be tudjuk építeni a mindennapi munkába. Még ha lehetetlen is mindenkit megnevezni, egyre közülük külön kitérnék. Nekem lehetőségem volt Horváth Örs Péter Professzor Úrral együtt dolgozni és tanulni tőle. Munkássága, nyitottsága az új módszerekre, állandó megoldáskeresése a problémákra, tudományos alapossága nagyon inspiráló volt egész pályám során. Azért pedig külön hálás vagyok Neki, hogy Petri „unokaként” aposztrofált, amire végtelenül büszke vagyok.

A másik nagy segítséget munkahelyi vezetőm, Vereczkei András Professzor Úr nyújtotta pályám során, aki az újítások bevezetése és egész munkám során támogatott, és sokszor nyújtott segítséget, ha valahol elakadtam, illetve higgadságával sokszor térített vissza a helyes útra, ha valahol forró fejjel a falnak rohantam volna.

Természetesen köszönöm kollégáimnak a sok segítséget, kiemelve Cseke László doktort, aki a kezdetektől fogva tanított és támogatott a nyelőcső sebészetében. Külön köszönet illeti Varga Gábor barátomat, aki bár már nem Magyarországon dolgozik, amikor csak szükségem van segít tanácsaival, illetve megtanította, hogy miként operáljuk robottal nyelőcsövet. Mindenképp meg kell említenem a PhD hallgatóimat, akik elviselték, hogy sokszor nehéz ügyek után is szigorúan követeltem a megbeszélte tudományos munka elvégzését. Palkovics András, Halvax Péter, Sindler Dóra, Papp Csenge, Csontos Armand, Bognár Laura nagyon sok segítséget nyújtott, aki nélkül most nem állnék itt. És ez már nem csak a tudományos munka kapcsán van így, de ők asszisztálnak a műtőben és ha valahova el kell utaznom, akkor is nyugodtan hagyom ott a betegeimet, mivel tudom, hogy ugyanúgy fogják ellátni őket, mintha én tenném.

Köszönöm a PTE KK Sebészeti Klinika minden dolgozójának, nővéreknek, asszisztenseknek, műtői dolgozóknak akik segítettek a betegellátás mindennapjaiban és az ambulanciától, az osztályon keresztül a műtőig támogattak, amikor valami újat igyekeztem bevezetni. És természetesen köszönöm a társszakmák képviselőinek a sok segítséget, hiszen azt gondolom, hogy a nyelőcsősebészetben csak együtt, csapatban dolgozva lehet jó eredményt elérni. Itt külön szeretném kiemelni barátomat, Bellyei Szabolcs Professzor Urat, aki onkoradiológusként nem csak a betegek kezelésében vett részt, de a kutatások során a Hsp vizsgálatokban nyújtott hatalmas segítséget.

Végül, de semmiképp nem utoljára nagyon hálás vagyok a családomnak, Édesanyámnak, Húgomnak, feleségemnek Dórinak és 3 fiamnak Bencének, Máténak, Budának, hogy mindig mellettem álltak és támogattak ha bajban voltam és elviseltek ha éppen a fáradtság miatt kiálthatatlanul viselkedtem. Elviselték, hogy sokszor nem vagyok otthon és ha otthon is vagyok, de érkezik egy telefon és már megyek is. És ugyan már nem lehet velünk, de hálával gondolok Édesapámra, aki mindig példaként szolgált, hogy milyen orvos legyek és aki remélem most fentről figyel és büszke rám.

Én azt gondolom, hogy a nyelőcső sebészete nehéz és kihívásokkal teli munka. Azonban visszagondolva a nyelőcsőműtétekre, azokra az éjszakai behívásokra, amikor gond volt a beteggel, vagy csak jött valahonnan egy nyelőcsőperforáció és meg kellett oldani a helyzetet persze felrémlik, hogy nem volt mindig könnyű. De összességében még is úgy gondolom, hogy nagyon szeretem ezt a kihívásokkal teli munkát. Egy szerelemnek tartom ezt a helyzetet, ahol meg kell tanulni azt, hogy mivel tudom elnyerni a másik szeretetét: legyen ez a beteg előkészítése, rehabilitáció, minimál invazív technika, vagy akár társak bevonása az ellátásba.

PappAndras_341_25

És ha így teszünk, akkor az eredmények is javulnak és egy hosszú műtét végén úgy indulok haza, hogy de jó, hogy nyelőcsősebész lettem.

Végszóként Charles Baudelaire-t idézem:

„Egy utazásban nem a cél számít, hanem mindig az az út, amelyet bejárunk, és különösen a kitérők.”