

Opponensi vélemény

Dr Papp András

Változások a nyelvőcső sebészetében

című MTA doktori értekezésről

I. Általános megjegyzések

A daganatsebészet egyik legnehezebb és leghálátlanabb területével, a nyelvőcső tumorok műtéti kezelésével, annak változásaival foglalkozik a disszertáció. Voltaképpen az 1997-től napjainkig tartó, azaz közel három évtized fejlődését tekinti át a jelölt, a legkülönbözőbb – epidemiológiai, onkoterápiai, sebésztechnikai és posztoperatív kezelési – aspektusokból egyaránt.

A munka összesen 11 kutatási témakört tartalmaz. Az opponens szubjektív meglátása alapján akár ennek a fele is elegendő lehetne az MTA doktori cím elnyeréséhez. Az érintett kutatási területek aktualitását, izgalmas voltát jelzi, hogy a levont konklúziók sokszor újabb kérdéseket, újabb hipotéziseket vetnek fel. Mindez persze okozhat némi hiányérzetet az olvasóban, hiszen a megállapítások részben csak feltételezések, amelyek nincsenek minden esetben kellően alátámasztva.

A disszertáció egyik legnagyobb erénye a gondos methodológia és a hihetetlenül precíz és pontos statisztikai elemzés. Ez a túlzott precizitás azonban helyenként gátolja az érthetőséget és az áttekinthetőséget. A gyakran előforduló ismétlések, túlzottan részletes magyarázatok nehezítik a befogadást. A kevésbé sűrű szövegkörnyezet sok helyen határozottan előnyösebb lett volna.

II. Formai szempontok

A dolgozat összesen 144 oldalas munka, amelynek vázát kimagaslóan sok, összesen 27 közlemény alkotja, amelyek közül 13 nemzetközi, magas impakt faktorral bíró lapban jelent meg. Maga az értekezés 114 oldalt foglal el, 28 táblázat és 42 ábra illusztrálja a dolgozatot.

Az ábrák szerkesztése sajnos nem egységes, számos különböző grafikai, szerkesztési megoldást alkalmaz, feltehetően az eredeti cikkeknek megfelelően. Számos táblázat és ábra olyan részletes és apró betűs, hogy az sajnos az érthetőség rovására megy. Az illusztrációk nyelve sok helyen vegyesen angol és magyar, néhol kizárólag angol.

Formai szempontból a dolgozat stílusa helyenként nehezen követhető, olyan szinten aprólékos és részletező, hogy az zavarja a gördülékeny olvashatóságot.

A rövidítésjegyzék logikája időnként zavarba ejtő. A „TSA” (Trial Sequential Analysis) például nem szerepel benne, ellentétben az „USA” mindenki számára evidens magyarázatával.

A téziszfüzet ebben a szokatlanul részletes formában nem segíti a rövid áttekinthetőséget. Némi túlzással azt lehet mondani, hogy ez a disszertációnak egy egészen apró betűs, puha fedelű változata.

III. Tartalmi megjegyzések, kritikai észrevételek

1.) Neoadjuváns kezelés bevezetése a nyelőcsőrákok kezelésében

A pécsi munkacsoport elévülhetetlen érdeme, hogy 1997-ben hazánkban először vezették be a nyelőcső carcinomák neoadjuváns, voltaképpen konverziós kezelését. Ennek a fejezetnek az első része ennek a történelmi áttekintése, amelynek során Magyarországon elsőként igazolták, hogy a komplett remisszió szignifikáns mértékben javítja a túlélést. Ez a komplett patológiai remisszió összesen 17 betegnél volt kimutatható. Ez a táblázatban 16,7%,

a szövegkörnyezetben 24%. Az ellentmondás nyilván abból adódik, hogy a teljes betegszámot (102), vagy a resectián átesett betegek számát (82) vesszük alapul.

Izgalmasabb kérdéseket vet fel a fejezet második része, amely a komplett remisszió tekintetében ugyanazon beteganyagot a tumor lokalizáció alapján vizsgálja. A felső harmadi daganatok esetében a teljes pathológiai regresszió szignifikánsan magasabbnak bizonyult (50% vs 7%). Ennek a különbségnek a magyarázatául 20 betegnél prediktív faktorokat is vizsgáltak. Az úgynevezett dajka fehérjék (Hsp 90 és Hsp16.2) expresszióját a felső harmadi lokalizáció esetén szignifikánsan alacsonyabbnak találták. Mindez lehetséges magyarázatul szolgálhat, egyben felveti a kérdést, hogy magas Hsp szint esetén érdemes-e neoadjuváns kezelésben részesíteni a betegeket? A vizsgálat pontosan 20 évvel ezelőtt zajlott. Kérdésem, hogy a nemzetközi irodalom alapján történt-e azóta előrelépés ennek a hipotézisnek az igazolására?

2.) Epidemiológiai felmérés a szövettani típusok változásának követésére Magyarországon

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

A sebészi központokban egyébként érthető az AC magasabb aránya, hiszen ez a szövettani típus jóval magasabb resecabilitási aránnyal bír. Ahogy a Vater papilla tumorok is jóval nagyobb számban resecálhatóak, mint a valódi ductalis pancreas adenocarcinomák, és ezért magasabb arányban szerepelnek a sebészi statisztikákban. Csalóka lenne ugyanakkor ebből azt a következtetést levonni, hogy a periampullaris tumorok incidenciája magasabb.

3) A HPV fertőzés kóroki szerepének vizsgálata nyelőcső laphámrákok esetén

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

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

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

4.) Komplet remissziók vizsgálata adenokarcinómák esetén

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

5.) A nyelőcsőrák minimál invazív sebészete

A fejezet egy újabb metaanalízist tartalmaz, amely egyértelműen demonstrálja a minimál invazív módszerek előnyeit, bár statisztikailag szignifikáns különbséget csak a pulmonális komplikációk esetében lehetett kimutatni. A vizsgálat értékét elsősorban az adja, hogy csak RCT-ket vontak be az elemzésbe. Hátránya viszont, hogy a különböző study-k rendkívül eltérő módszereket randomizáltak, és a transthoracalis resectiókat négy vizsgálat is csak a

transhiatalis technikával hasonlította össze. Mindössze két vizsgálat volt multicentrikus, a robot-asszisztált resectio pedig mindössze egy holland tanulmányban szerepel. A jövőben minden bizonnyal a robot-asszisztált és a klasszikus minimál invazív módszerek összehasonlítása lesz az érdekes, bár kérdés, hogy várható-e ezen a területen megvalósítható randomizált vizsgálat?

6.) A pylorus plasztika elhagyása a nyelőcsőreszekciók kapcsán

A minimál invazív technikák térnyerése számos, korábban megkérdőjelezhetetlen sebészeti dogmát söpört el, mint pl. a cholecysta ágyának elvarrását, az appendix csonk buktatását, stb... Egy további metaanalízis kilenc releváns, RCT kapcsán próbál választ találni arra kérdésre, hogy jelent-e bármi hátrányt a pylorus plasztika elhagyása. Az elemzés alapján a módszer rutinszerű alkalmazása nem javasolható, hiszen semmilyen tekintetben nem nyújt előnyt, és nem befolyásolja sem a halálozást, sem a szövődmények arányát.

A lassult gyomortürülésre vonatkozó adatok – bár közel háromszor gyakrabban volt kimutatható ez a szövődmény a kontroll csoportban – meglehetősen bizonytalanok, hiszen nagyon különböző módszerekkel történt ennek az igazolása.

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

7.) Robotsebészet bevezetése a nyelőcsőbetegségek sebészeti kezelésében

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

A fejezet második részében egy review-nak megfelelő áttekintést kapunk a hazai robotsebészet helyzetéről. A két intézetben végzett összesen 21 nyelőcső resectióból valóban nem lehet semmilyen tudományos következtetést levonni, így a konklúzió megállapításai nem a disszertáció adatain alapulnak.

8.) Speciális rekonstrukciók nyelőcsőreszekció kapcsán

Opponens számára ez a doktori értekezés egyik legértékesebb része. A szépen és érthetően illusztrált fejezet három évtized speciális rekonstrukcióinak anyagát mutatja be.

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

9.) Korai perorális táplálás bevezetése felső gasztrointesztinális műtétek során

A fejezet első része ismét egy metaanalízis. Összesen 6 RCT alapján keresi jelölt a választ arra, hogy jelent-e bármilyen hátrányt ebben a betegcsoportban a korai per os táplálás. Meglepő, hogy mind a hat vizsgálat Közel- és Távol-Keleti országból származik. Talán érdemes lett volna kihagyni Hur (316) és Wang (322) randomizált vizsgálatait, amelyek döntő többségben subtotalis gastrectomia kapcsán vontak be betegeket. Ezen a területen (Billroth típusú resectiókat követően) sosem volt kérdéses a korai posztoperatív táplálás szerepe.

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

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

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

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

IV. A doktori értekezés új megállapításainak tartom

1. Magyarországon elsőként igazolta, hogy nyelvőcső laphámrákok esetén a neoadjuváns kezelés javítja a túlélést és a multimodális kezelésben részesültek között a pCR elérése szignifikánsan jobb túlélést biztosít. A kezelési eredmények alapján igazolta, hogy a felső harmadi daganatok érzékenyebben reagálnak a preoperatív radio-kemoterápiára. A fehérje vizsgálatok során észlelt eltérő HSP expressziók alapján lehetséges magyarázatot talált a nyaki lokalizációjú tumoroknál észlelt szignifikánsan magasabb pCR értékekre, illetve a kezelésekre adott eltérő válaszkészségre.
2. Epidemiológiai vizsgálat során elsőként igazolta, hogy napjainkban a nyelvőcsőrákok esetében már hazánkban is az adenokarcinómák a gyakoribbak.
3. Elsőként vizsgálta a HPV fertőzés neoadjuváns kezelésre gyakorolt hatását a HSP expressziókkal összefüggésben. Vizsgálataik alapján a HPV pozitivitás magas HSP expresszióval jár együtt, amely rontja a kezelésre adott választ és következményesen a túlélést, azaz ennek alapján a HPV pozitivitás kedvezőtlen prognosztikai tényező.
4. A supercharged colonpótlások esetén a mamma interna erek külön feltárásból, bordaközben történő megközelítésével olyan, az irodalomban eddig nem közölt módosítást vezetett be, amely rövidebb érnél, vagy a nyaki befogadó erek alkalmatlansága esetén is lehetőséget biztosít az éranasztomózisok készítésére.
5. Nyelőcsővel készült anasztomózis esetén hazánkban először alkalmazott rutinszerűen korai szájon keresztüli táplálást. Igazolta, hogy a módszer nem növeli a morbiditást és a mortalitást, ugyanakkor gyorsítja a bélműködés megindulását és rövidíti a kórházi tartózkodást.

V. Összegzés

A disszertáció témaválasztása komoly klinikai jelentőséggel bír, az alapjául szolgáló tudományos munka és kutatás magas színvonalú, kellően integrált. Az ezekből származó, hiteles, értékes eredmények, illetve az ezek alapján levont és irodalmi adatokkal összevetett következtetések jelentős klinikai relevanciával rendelkeznek, a vizsgált kutatási terület előrelépéséhez jelentősen hozzájárulnak. A jelölt által is vezetett vizsgálatok tervezése, az eredmények analízise az elvárhatóan magas tudományos igénnyel történt, a következtetések zöme meggyőző bizonyítékot szolgáltat megállapításaihoz.

Fentiek alapján javaslom a Doktori Bizottságnak dr Papp András doktori értekezésének nyilvános vitára bocsátását, sikeres védelem esetén pedig az MTA doktora cím odaítélését.

Győr, 2026. 02. 14.



Prof. Dr. Oláh Attila
az MTA doktora