

Magyar Tudományos Akadémia Doktori Tanácsa

Orvosi Tudományok Osztálya

Klinikai Tudományok

A sebészi agresszivitás optimalizációjáról

Elvek és gyakorlat a mellkasi műtétek köréből

Doktori értekezés



Dr. med. habil Molnár F Tamás

Az orvostudományok kandidátusa



Pécs 2011.

Tartalomjegyzék

I.)

Bevezetés 3-4 o.

II.)

Célkitűzések és a kutatási feladatok összefoglalása 5-6 o.

III.)

Az értekezés anyaga és módszerei 7-9 o.

IV.)

A sebészi radikalitás határainak vizsgálata különböző szempontokból 10-97 o.

1.) A kórforma: az előrehaladott nem kisesejtes tüdőrák (NSCLC) neoadjuvans kezelése 11-38.o.

2.) A daganatbiológia: a tüdőmetastasisok műtéteinek kérdéseihez 39-50. o.

3.) A beteg : az életkor és az operabilitás kapcsolata 51-58.o.

4.) Az érintett szerv: a légcső betegségei sebészi kezelésének kérdéseihez 59-96.o.

V.)

A betegség agresszivitása: van-e kapcsolat a gastro-oesophagealis reflux betegség (GERD) és az NSCLC között? 97-104. o.

VI.)

A sebészi radikalitás műtéttechnikai optimalizációja: saját módszereim 105- 135. o.

1.) Pericardio-peritoneális ablakképzés 106-112. o.

2.) A tüdőszövet ultrahangos vágása 113-120. o.

3.) A súlyosan sérült tüdőszövet zárása 121-125. o.

4.) A szegycsont pótlásáról 126-130. o.

5.) A nyirokcsomó-mintavétel egységesítésének eszköze 131-135. o.

VII.)

Az eredeti megfigyelések összefoglalása 136-138. o.

VIII.)

Megállapítások 139-140. o.

IX.) Irodalomjegyzék 141-165.o.

X.) Köszönetnyilvánítás 166. o.

I. fejezet

Bevezetés

“A sebész az az orvos, aki tud operálni is, de legfőképpen azt tudja, hogy mikor nem szabad.”
(Th. Kocher)

“A legjobb sebész, akárcsak a legjobb tábornok, az aki a legkevesebb hibát véti.”
(A. Cooper)

1

Az értekezés tárgya

Az értekezés az egyes beteg számára legelőnyösebb műtéti döntés körülményeit vizsgálja a mellkassebészen példáján. A munka gerincét klinikai vizsgálataim, módszereim alkotják. A sebészi agresszivitás optimalizációjának elvét gyakorlati példákon közelítem.

2

A témaválasztás megalapozása

Sebész szakorvosi ténykedésemből huszonöt esztendő óta szinte kizárólag az általános mellkassebészet tett ki. Mindig igyekeztem az egyedi helyzetben leghelyesebb sebészi döntés meghozni. A “leghelyesebb” szó, mint jelző illékony, mint kategória pedig kontúr nélküli. Törekedve a legjobb kimenetelre, kutattam az eseti orvosi döntések meghatározó, összekapcsolódó közös vonásait és szabályait is. Hogy ilyenek vannak, a korai, ösztönös megérzésből a gyakorlat során szilárd hitté vált, cáfolhatatlan bizonyossáig azonban sosem jutott. Az orvosi döntések struktúráját egy empirikus modellen vizsgálom, elemeit az értekezés tartalmazza.

A sebész munkája sokban hasonlít az órasmesterére. Miközben az utóbbi napi tevékenysége fogaskerek, rugók között zajlik, s az eredmény az agy és az ujjak összjátékából fakad, sosem veszítheti szem elől, hogy ténykedése filozófia: kerete az idő, elméleti kategória. Mindkét foglalkozásra áll, hogy szüntelen gyakorlás, folyamatosan ápolt képesség nélkül a fogalmakkal való leglátványosabb bánásmód is csak szómágia, üres

szofizmus marad. Egyik a másik nélkül, s mindkettő alázat nélkül, semmit sem ér. A seborvosnak pedig még ott a gyötrő tudat, hogy a statisztikai elemszám emberi életet jelent: egyest és megismételhetetlent.

3

A témaválasztás indokolása

A választott kérdéskört tágabb összefüggésekben tárgyalom. A mai orvoslás, főként az ipari-kereskedelmi közgazdasági nyomás hatására, korábban ismeretlen erőszakosságú és hatékonyságú szakmaidegen befolyások terepe. A természeténél fogva technika - és technológia-függő gyógyítás a posztmodern társadalmi térben csak úgy őrizheti meg pozícióit, ha evidencia alapú. A tudományosan megalapozott orvosi, szakmai öntudat védelme, a döntési módozatok feltárása legalább annyira célja a jelen munkának, mint a szorosan vett szakmai kompetencia bizonyítása.

A munkát az Ismeretlen Betegnek ajánlom, és három orvos emlékének, akik elindítottak pályámon és megszabták annak irányát. Dr. Alföldi Ferencnek, első mellkassebész tanítómesteremnek, Dr. Szijártó Árpádnak, a humanistának és gyermekgyógyásznak és Prof. Dr. Szabó Istvánnak, a magyar klinikai mikrobiológia egyik atyjának, nagybátyámnak, aki a tuberculosis és általában a tüdőbetegségek, valamint a tudomány iránti alázatra tanított.

II. fejezet

Célkitűzések, a kutatási feladat összefoglalása

A sebészi agresszivitás optimalizációjának vizsgálatára a mellkasi műtéteket választottam. Tárgyamat három olyan szögből vizsgáltam, ahol nemzetközi súlyú eredeti megfigyeléseket tettem. Az elsőben klinikai szempontok alapján sebészi döntések eredményeit mértem fel, zömmel rosszindulatú daganatos kórképekben. Az aerodigestív rendszerben fellépő oncogenezis vizsgálata jelentette a másodikat. Saját sebésztechnikai módszereim hatásvizsgálata képezte a harmadik pontot.

A megválaszolandó kérdések az alábbiak:

1.

Milyen esélyt nyújt a IIIA és IIIB stadiumú, jelenleg az oncológiai operabilitás határhelyzetét jelentő nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) gyógyszeres előkezelés utáni műtete?

2.

A korábban sikerrel operált vastag és végbélrák tüdőáttéteinek eltávolítása milyen eredménnyel jár, meddig terjeszthető ki a sebészi megoldás?

3.

Milyenek az időskori NSCLC miatt végzett tüdőresectiók kilátásai, és az életkor hogyan befolyásolja a sebészi agresszivitást?

4.

A sebésztechnika miként befolyásolja a légső műtéteit?

5.

Az adenocarcinoma uralkodóvá válása az aerodigestív rendszerek daganataiban utalhat-e a gastro-oesophagealis reflux betegség (GERD) és az NSCLC közötti kapcsolatra ?

6.

Mi a műtétechnikai újítások: a malignus pericardiális folyadékgyülem lebocsájtása, a sérülékeny tüdőfelszín fedési módszerei és a szegycsontpótlás hatása a a sebészi agresszivitás optimalizálására ?

7.

A (tüdő)ráksebészet sine qua non-ja, a nyirokcsomó status megállapítás milyen gyakorlati problémákkal terhes és az hogyan javítható ?

8.

Igazolható-e és ha igen, milyen megállapítások támasztják alá azt a feltételezést, mely szerint a sebészet általános fejlődése szempontjából, az egyedi beteg számára pedig különösképpen a sebészi agresszivitás optimalizálása a leghelyesebb döntési taktika?

III. fejezet

Az értekezés anyaga és módszerei

1.

Az értekezés anyaga és alkalmazott eszközei

A vizsgálatok eredményei, valamint egyéni módszereim együttesen képezik az értekezés tartalmát. Másodlagos forrásként felhasználtam a tárgykörben nemzetközi fórumoktól (European Journal of Cardiothoracic Surgery, Journal of Thoracic Oncology, Annals of Thoracic Surgery, European Society of Thoracic Surgeons) érkezett felkérések alapján készített, közzétett Evidence Based Medicine (EBM) alapú áttekintéseim, elemzéseim eredeti megfigyeléseit is. A mellkassebészet helyzetéből fakad, hogy a társszakmák közül a tüdőgyógyászat és részterülete, az oncopulmonologia kiemelt hangsúlyt kapott a munka eszköztárában.

Az elemzett és alább ismertetendő vizsgált klinikai döntési helyzetek (indikációk és visszatekintő ellenőrzésük), a kidolgozott protokollok, valamint a műtéti technikák napi klinikai tevékenységem kiterjesztései. A kórházi munka teljes vertikumában működtem, kezdve a járási kórháztól (Marcali 1979-81) a megyei kórházon át (Megyei Kórház, Pécs 1981-1994) az egyetemi klinikáig (POTE, majd PTE ÁOK 1994 – jelenleg is). A hazai gyakorlaton túlmenően oktató és beosztott orvostól (közkórházi gyakornok, egyetemi adjunktus, Hemer, NSZK 1989, Frenchay Hospital, Bristol, UK 1991-92, Heidelberg 1992, Glasgow, UK 1994, Newcastle-upon-Tyne, UK 1999) az oktató, önálló osztályvezetőig [consultant, egyetemi docens, majd professzor] (Bristol Royal Infirmary, Bristol, UK, 2004-5, PTE ÁOK Sebészeti Klinika) számos alkalmam nyílt az elméleti és gyakorlati tudás megszerzésére és önálló továbbfejlesztésére is. Az Értekezés elkészítése során a választott klinikai kérdések megválaszolásához munkámban a PTE ÁOK Sebészeti Klinika általam vezetett, egységes elveket követő Mellkassebészetén, 1996-2006 között kezelt betegeink adatait használtam fel. (I. táblázat). A saját módszereim fejezet (VI) betegei a 2010-ig terjedő időből kerültek ki. A külföldi kivételt a pericardio-pleurális shunt műtéteinek azon esetei képezik, akiket Angliában operáltam (Bristol Royal Infirmary illetve Frenchay Hospital, Bristol, UK). A malignus daganat miatt műtött betegeinket Mellkassebészeti Ambulanciánkon öt évig rendszeresen ellenőrizzük, így a követéses adatgyűjtés lényegesen leegyszerűsödött.

I. táblázat: Mellkassebészeti tevékenység a (POTE) PTE ÁOK Sebészeti Klinikán 1996 - 2006 (Az Országos Korányi Tüdőgyógyintézetnek évente benyújtott statisztikai jelentés alapján)

Összes mellkassebészeti nagy műtét	3469
Primer tüdőrák resectios műtéte	969
Metastasisok miatti műtétek	219 (ebből colorectalis eredetű: 59)
VATS beavatkozások	603
Nagy trachea műtét	37
Műtétek a pericardiumon	31

2.

Az értekezés módszerei

A klinikai vizsgálatok valamennyi formáját alkalmaztam a kísérleti módszerektől az összefoglaló (rendszerezett) feldolgozásig [a1,a2]. Az értekezés eszközeinek, azaz az egyes kutatások érvényének jellemzéséül a számos lehetőség közül az Oxford Centre of Evidence Based Medicine (OCEBM) 1-5 fokozatú skáláját választottam, melyben már gyakorlatot szereztem [a1]. A rész-tanulmányok készítése során, a PTE ÁOK Kutatásetikai Kódexében (Regionális Kutatásetikai Bizottság: RKEB) lefektetett elveket követtem.. Az állatkísérleteket a PTE ÁOK Kísérletes Sebészeti Intézetében végeztem, amelynek akkreditációjában az állatvédelmi rendszabályok fontos elemet képeznek.

A három vizsgált terület tapasztalatainak összefüggéseit egy további önálló fejezet tárgyalja, s a kölcsönhatások vizsgálata egyben a feltett modellbe való beillesztési kísérlet.

3.

Az értekezés formája és nyelvezete

Az Értekezés szövegében a hivatkozások egységesen, az első előfordulás sorrendjében folyamatosak. A források megkülönböztetésére kettős (a és b index és sorszám) irodalomjegyzéket alkalmaztam. Az értekezés műfaji sajátosságai, melyek a szerző eddigi tevékenységének áttekintését írják elő, azt diktálják, hogy a saját publikációimat tartalmazó adatbázis elkülönítve szerepeljen. Ennek jelzése a hivatkozási szám előtti „a” betű. A

cikkeimre született válaszokat, a közlésekkel kapcsolatos lényeges hivatkozásokat, valamint a szükséges irodalmi háttérrel a "b" indexű közlemények jelzik. Az ábrák arab, a táblázatok pedig római számozásúak és a munkán belül folyamatosak.

A helyesírást illetően igyekeztem a klasszikus, latinos írásmódhoz ragaszkodni, kivételt csak a köznyelvbe átkerült idegen szavaknál tettem. Ahol a magyar kifejezés forrása angol vagy latin, ott meghagytam az eredeti formát. Az eklektikus írásmód és gondolkodás következtelenségre vezet. Ha mód van rá, igyekszem a magyar, vagy orvosi latin megfelelőt használni, s az angolt az egyértelműség kedvéért zárójelben adom meg.

Miközben a kérdéseket, megállapításokat egyes szám első személyben teszem, a vizsgálatokról eredményekről többes szám egyes személyben szólok, mivel ezek közös munka eredményei.

IV. Fejezet

A sebészi radikalitás határainak vizsgálata a kórforma, a daganatbiológia, a beteg és az érintett szerv szempontjából

A klinikai kutatás tárgyául a tüdő malignus folyamatainál a sebészi radikalitás lehetséges kiterjesztésének eredményei szolgáltak. A trachea esetében a műtéttechnikát vizsgáltam. A kórformához, a daganatbiológiai jellemzőkhöz, a beteghez és az adott szervhez, mint egyedi vizsgálandó tényezőkhöz rendeltem egy-egy modellként szolgáló klinikai entitást. A kórformákban a nem-kissejtes tüdőrák (non-small cell lung cancer NSCLC) sebészi resectiojának korlátait vizsgáltam. A felfedezéskor inoperábilis tüdőrák neoadjuvans kezelése után elvégzett műtéteivel foglalkozom (IV.1 alfejezet). A daganatbiológia és a műtėti kezelés kapcsolatát a tüdőmetastasisok resectioinak tükrében tekintem át (IV.2 alfejezet), mert a tüdő a cavalis típusú metastasis képződés jellegzetes helye. A beteg és a műtét viszonyát az életkor és az operabilitás kapcsolatában, az időskorúakon NSCLC miatt végzett tüdőresectiókon vizsgálom (IV.3 alfejezet). A betegadatok közül az évek száma az egyik legmeghatározóbb. Az életkor a műtėti döntésekben általában rugalmas elem, de szűk az egyéni tapasztalaton túlmutató vizsgálatok köre. A trachea, mint anatómiai egység szolgált a sebészi megoldások vizsgálatához (IV.4 alfejezet). Légcső műtéteink auditjával és a kapcsolódó állatkísérletekkel a műtėti technika szerepét kerestem és az eredmények javításának útjait kutattam.

A tüdőparenchyma, a légcső és a hörgők, a mellhártya és a pericardiális zsák, valamint a nyelőcső képezték az anatómiai kereteket.

A kórtani háttér a malignus betegségek (primaer tüdőrák, másodlagos malignus tüdődaganat, malignus pericardiális folyadékgyülem), a gyulladásos kórképek, valamint e kettő határfelületein együttesen megjelenő kórfolyamatok (következményes folyadék felszaporodás) kezelése nyújtja.

IV.1

Az előrehaladott nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) neoadjuvans kezelése

1.1

Háttér

A tumoros halálteki statisztikában ma Magyarországon a tüdőrák a férfiak esetében első (105/100 000, míg a nők között, az emlőrák után a második (27/100 000) helyen áll [b1]. Hazánkban évente nyolcezeren halnak meg primaer malignus tüdőtumor következtében, az incidencia pedig 10 000 beteg/év. [b2]. Tüdőrák felelős a teljes rákos halálozás, több mint egy ötödéért. A várható öt éves túlélés a nemzetközi irodalom szerint is 10-15 % között van [b2,3]. A diagnózis felállításának idején az esetek közel fele már onkológiai okból, 25 %-a pedig belgyógyászati szempontból inoperábilis. A 20-25%-os operabilitási hányad fölé csak kétséges radikalitású és magas halálozású, szövődményekkel terhelt, kiereszakolt resectiókkal, illetve a belgyógyászatiilag, elsősorban cardialis okból magas kockázatú betegegek műtéteivel lehet jutni. A sebészi megoldások elmúlt 20 évben észlelhető javuló eredményei [b4] zömmel a megváltozott belgyógyászati, intensiv anaesthesiologiai operálhatóságnak és a tüdőgyógyászati kezelésnek köszönhetőek. Sebészi oldalról a resectiós hányadon javítani, a helyileg kiterjedt és/vagy N2 nyirokcsomó áttétet adó, előrehaladott NSCLC műtéti kezelésével lehetne. A resecabilitási kritériumokat kielégítő esetek műtéti megoldásának nyilvánvalóan csak akkor van értelme, ha az életkilátások lényegesen jobbakk. A TNM rendszer paradigmájában fogalmazva, a T faktor lényegében technikai, azaz resecabilitási tényező. Az N faktor zömmel, az M pedig szinte kizárólagos operabilitást meghatározó elem[a3]. A történetileg korábbi adjuvans kezelést, melynek meggyőző eredményeire a legutóbbi időkig kellett várni [b5], az 1980-as évek végétől kezdte felváltani a neoadjuvans, vagy inductiós, másnéven cytoreductiv kezelési protokoll. A még érintetlen érellátású daganatot célzó, a távoli mikrometastasisokat elpusztító, a műtét tagadhatatlan immunkompromittáló hatását legalább részben kivédő előkezelés utáni tüdőresectiókkal kapcsolatos nemzetközi tapasztalatokat a 90-es évek derekától kezdte munkacsoportunk hasznosítani. A neoadjuvans kezelést követő műtéteink tapasztalatait retrospektív elemzéssel tekintem át[a4,a5]

1.2

A betegkör és a módszerek

1997.01.01. és 2006.12.31. között a PTE ÁOK Mellkassebészeti Osztályán 909 resectiós műtétet végeztünk primaer nem kissejtes tüdőrák miatt. Közülük 92 beteg részesült eredeti inoperabilitás miatt inductiv (neoadjuvans) kezelésben. Retrospektív analízisre 74 kórtörténet volt alkalmas, róluk sikerült a statisztikai feldolgozáshoz szükséges teljes adatkör birtokába jutni (80.4%). Betegeink zömét a Baranya Megyei Önkormányzat Kórháza Tüdőgyógyintézetéből kaptuk. A kezelési algoritmusokat már az 1990-es évek elejétől az oncopulmonológiai üléseken (oncoteam) együttesen állítottuk fel. Minden IIIA stadiumú, inoperabilisnak ítélt, NSCLC-ben szenvedő betegünknel potenciális neoadjuvans kezelést kezdtünk.

Diagnózishoz, a hagyományos képalkotó módszerek mellett, bronchoscopiából cytológiai és/vagy biopsiás, endobronchialis vagy perthoracalis mintavételből jutottunk. A nyirokcsomó status meghatározására CT és T1/T2 súlyozású MRI, esetenként nyaki medastiastinoscopia (R2,4 ill. L2,4, valamint RL7 helyzetű nyirokcsomók pozitivitásakor) történt. A képalkotó vizsgálatok értékelésekor biztosan kórosnak a 1,5 cm feletti nyirokcsomót tekintettük, s azt is csak activ parenchyma gyulladás (retenciós pneumonia) hiányában. Az MRI T2 súlyozásában az egyértelmű halmozást pozitivitásként fogadtuk el. Négy alkalommal stadium megállapító VATS nyirokcsomó biopsiát végeztünk (L5, ill. N1 helyzetű pozitivitás gyanújakor). A távoli áttétek kizárására koponya MRI és hasi ultrahang szolgált, a csontmetastasisok felderítésére pedig alkalikus phosphatase, célzott rtg felvétel és alkalmasint csontizotóp vizsgálat készült.

Hatékonyak tekintettük a neoadjuvans kezelést, azaz műtét mellett döntöttünk, amennyiben legalább minimális (legnagyobb átmérőjében > 2 mm) primaer tumor nagyság csökkenést észleltünk és/vagy a nyirokcsomók mérete csökkent, morfológiája javult, vagy lobectomiával megoldható folyamatnál nem észleltünk progressiót. Megítélésünk a RECIST kitériumoknál nyilvánvalóan kevésbé volt szigorú [6]. A nyirokcsomó méret, illetve T2 halmozás csökkenést akkor is regressziós jelként értékeltük, ha maga a daganat méretében nem változott. A chemotherapia minden esetben platina alapú volt. A kombinációkban etoposid, 5-FU és gemcitabinum szerepelt még, illetve ifosfamidum és Mitomycin C.

II. táblázat: Neoadjuváns kezelés után operált és követett betegeink kor, nem és szövettani típus szerinti megoszlása. Szögletes zárójelben a teljes beteganyag adatai.

Jellemzők	n=74	[92]
Átlagéletkor	53,2 év (39-80 év)	[54,4 év 39-80 év]
Nemek szerint (nő/férfi)	34/40	[41/51]
Szövettani típus		
Carcinoma planocellularis	24 (32,4%)	[32 (34,8%)]
Adenocarcinoma pulmonis	35 (47,3 %)	[42 (45,6%)]
Carcinoma adenosquamosum	6 (8,1 %)	[8 (8,7%)]
Egyéb NSCLC (nagysejtes)	9 (12,2%)	[10(10,9%)]

Betegeink (II. táblázat) a radiológiai módszerekkel illetve szövettani mintavétellel igazolt változást követően 4-6 héttel az utolsó neoadjuváns kezelés után kerültek műtetre, melyet minden alkalommal teljes körű távoli áttétkutató és tüdőtükrözés előzött meg (restaging).

A műtéti stratégiát illetően elvünk az volt, hogy a neoadjuváns kezelés megkezdése előtt felállított tervet követtük. Ha technikai ok (a daganat hörgőbeli helyzete) miatt eleve pneumonectomiára lett volna szükség, akkor jelentős regressio esetén sem elégedtünk meg standard lobectomiával. Vagy az eredetileg tervezett féloldali tüdőirtás mellett döntöttünk, vagy műtét közbeni, a resectiós síkok daganatmentességét igazoló szövettani lelet birtokában sleeve lobectomiát végeztünk.

Explorativ thoracotomia és sublobaris resectio nem volt. Valamennyi műtétünk teljes daganatkiirtással járt (R0 resectio). Lobectomiát 52 esetben végeztünk, melyek közül 8 sleeve lobectomia volt. Bronchoplasticus, parenchyma kímélő beavatkozást csak felső lebenyi daganat miatt végeztünk: egy alkalommal egészítve ki arteria pulmonalis resectióval és anastomosissal. A 22 pneumonectomia közül 6 jobb oldali, 16 bal oldali volt.

A resectiókat, az osztály oncológiai elveinek megfelelően, legalább hatmezős lymphadenectomiával (3 N1, 3 N2 helyzetű nyirokcsomó teljes eltávolítása) egészítettük ki [a6, b7], saját fejlesztésű mintavételi tálcánk alkalmazásával.

A bronchuscsontot mindig külön fedtük, helyi forgatott lebennyel (pericardialis zsírlemezke [fat-pad], fali pleura lemez, bordaközi izomlebeny). A zárási módszerek különböztek ugyan, az elv azonban, miszerint ugyanúgy járunk el a magas kockázat miatt,

mintha tüdő tuberculosis [a3] miatt resecálnánk, mindig érvényesült. Standard behatolásunk a neoadjuvans kezelést követő műtéteknél rendszerint posterolateralis thoracotomia volt. Az ércsonkok ellátásánál annyiban tértünk el a nem neoadjuvans protokoll szerint kezelt betegeknél követett módszertől, hogy a lekötéssel szerzett rossz tapasztalat miatt [a7] 1998 óta az ereket 3/0-ás Prolennel elvarrjuk.

A statisztikai számításokban a túléléseket a műtéttől számítjuk. A diagnosis felállítása, illetve a neoadjuvans kezelés kezdete, ezt 4-6 hónappal előzte meg azt. A betegek sorsát öt évig, vagy ha életük rövidebb volt, a halálig követtük figyelemmel. Az öt évnél hamarabb szem elől veszített betegek, illetve azok, akik a fejezet alapjául szolgáló tanulmány [a4,a5] lezártakor még nem töltötték ki az öt évet, a Kaplan-Meier számítási mód szerint sorolódtak be a statisztikai feldolgozásba.

Stadium alatt a TNM együtttest értettük (IA-IIIB), annak egyes elemeit külön, faktor (T és N) néven illettük. A beosztáskor a TNM 6. verzióját alkalmaztuk, mely a műtétek idején volt érvényben. A T4 faktorból nem operáltunk szívizom, vena cava superior, inferior, aorta, oesophagus érintettség eseteiben, valamint neoadjuvans kezelés után nem vállaltunk carina resectiót sem. Kizáró ok volt a csigolyatest resectio szükségessége is. A cytológiai pozitív mellúri folyadék a tüdőműtétet ellenjavallta. Megoperáltuk ugyanakkor a n. phrenicus resectiót igénylő pericardiumra törő folyamatot és a lebenyen belüli több góc miatt T4 –nek kategorizált tüdőrákot is [b3]. Az “egyszerű” műtét során alkalmazott pathológiai TNM-től megkülönböztetendő, az előkezelés utáni resectio anyagának kórszövettani eredményét yTNM-ként adjuk meg.

1.3

Eredmények

A kezelés előtti 22 IIIB stadiumú betegből a műtét utáni, yTNM besorolás szerint csak öten maradtak ugyanabban a stadiumban (22,7%), a többiek a IIIA-ba (4 beteg), vagy még alacsonyabba kerültek (13 beteg: 59%). Az eredeti 52 IIIA stadiumú beteg közül egy a IIIB-be került, így tartalmaz az yTNM IIIB csoportja hat beteget. Tizenhét eredetileg IIIA –beli beteg műtete után az yTNM IIIA csoportjában maradt. Harmincnégy beteg javult legalább egy stadiumnyit (65,4%). A kiindulási helyzethez képest sebészi resectióval igazolt stadium csökkenést tehát a IIIB betegek 77,3%-ában és a IIIA betegek 65,4%-ában észleltünk. (“sebészileg igazolt responderek”). (III. Táblázat)

III. táblázat: A neoadjuvans kezelés előtti és a műtét utáni, szövettani feldolgozás alapján besorolt stádiumok alakulása

	Kezelés előtti cTNM /műtét utáni yTNM stadium
III/B T4N2	14 / 0
T4N1	6 / 2
T4N0	2 / 4 Össz: 22/6
III/A T3N2	19 / 4
T3N1	12 / 7
T2N2	20 / 5 Össz: 52/ 21
T1N2	1/ 5
II/B T3N0	0/6
T2N1	0/9
II/A T1N1	0/5
I/B T2N0	0/17
I/A T1N0	0/9
T0N0	0/1

A neoadjuvans kezeléssel elért T factorban elért változásokat, melyek a T4 kivételével méretbeli alakulást jelentenek, a IV. táblázat tartalmazza. A kiindulási besorolás a CT képen való mérés alapján történt, az yTNM-beli meghatározás a kórszövettani mintán.

IV. táblázat: A primaer tumor változása a neoadjuvans kezelés hatására

yTNM							
		n	T4	T3	T2	T1	T0
Kiindulási T stadium	T4	22	5	7	7	3	
	T3	31	1	9	16	5	
	T2	20		1	8	11	
	T1	1					1
Összesen		74	6	17	31	19	1

Az esetek 29,7 %-ában (22/74) nem változott a tumorméret, míg 50 esetben regressziót láttunk. Két betegnél a tumorméret nőtt ugyan a neoadjuvans kezelés idején, azonban a nyirokcsomó status javult, így kerültek mégis műtetre. Betegeink közül 35 esetben egy, 13-ban két, 3 esetben pedig három kategóriányi volt a csökkenés mértéke.

A neoadjuvans kezelés eseteink 28,4%-ában nem hozott változást a nyirokcsomó statusban (21/74). Egy betegnél romlott a helyzet, míg 52 betegnél javult (V táblázat).

V. táblázat: A nyirokcsomók változása a neoadjuvans kezelés hatására

yTNM					
		n	N2	N1	N0
Kiindulási N stadium	N2	54	13	17	24
	N1	18	1	6	11
	N0	2		0	2
Összesen		74	14	23	37

A 74 betegből a kezelés következtében az I. stadiumba 26, míg a II. stadiumba 20 eset került. Betegeink 13 %-a IA vagy T0N0 stadiumig javult. Ugyanakkor összesen 22 beteg stadiumbeli megítélése változatlan maradt (29%), míg egyé romlott, bár technikailag resecabilis maradt. A VI. táblázat tartalmazza a stadiumok közötti mozgás részleteit.

VI. táblázat: A neoadjuvans kezelés előtti és az yTNM változásai stadiumonként

Műtét utáni specimen: yTNM							
	IIIB	IIIA	IIB	IIA	IB	IA	Nem értelmezhető
Kezelés előtti IIIB-ből	5	4	5	0	5	3	0
Kezelés előtti IIIA-ból	1	17	10	5	12	6	1

Operált betegeinknél teljes remissiót egy esetben, valamilyen fokú (T vagy/és N faktori) részleges javulást 67 esetben, T és N – beli változatlanyságot (stagnálást) pedig három esetben láttunk. Három másik esetben a T vagy az N-beli romlást a másik tényezőben való javulás ellensúlyozta. Egy beteg bizonyosan progrediált (III/A>III/B).

A közvetlen postoperatív szakban 4 beteget veszítettünk el (5,42 %) (VII. táblázat). Két esetben pulmonectomiát követően, szívelégtelenség volt a halál közvetlen oka. Egy lobectomia és egy mellkasfali kiterjesztésű lebenyresectio után veszítettünk el egy-egy beteget. A halál oka csomóelégtelenség és empyema nélküli sepsis volt.

A neoadjuvans kezelésen átesett betegcsoportra legjellemzőbb szövődeményeket [b8], tehát reoperációt igénylő utóvérzést, hörgőcsomó elégtelenséget ebben az időszakban nem észleltünk. Ugyanakkor kiemelendő, hogy két alkalommal arteria pulmonalis, egyszer pedig pitvari rupturát észleltünk, a már ellátott csomókon [a5]. Mindhárom intraoperatív szövődeményt érvarrattal uralni tudtuk.

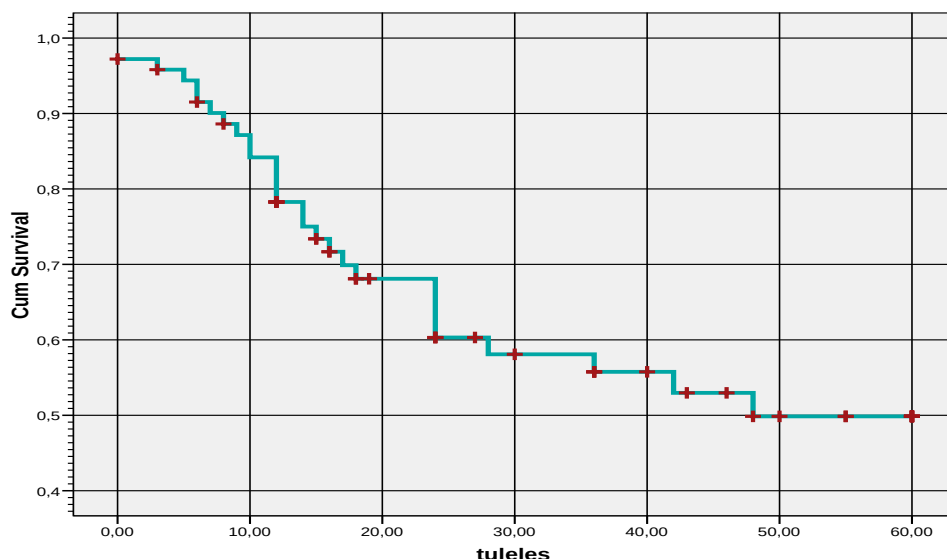
VII.táblázat: Korai postoperatív szövődemények

	Pulmonectomia N: 22	Lobectomia N:52
Atelectasia (nyákretenció)	3	4
Supraventr. Tachyarrhythmia	5	1
Bronchorrhoea	2	3
Recurrrens paresis	3	0
Közvetlen perioperatív mortalitás	2 (9%)	2 (3,8%)

A betegek követése során 9 esetben észleltünk korai (6 hónapon belüli) áttétképződést (12.2%). Az áttétképződésben nem mutatkozott kiemelkedő gyakoriságú szerv. Három agyi metastasist, két recidiv tüdőáttétet, két májmetastasist, és két általános szórást (jellemzően csontmetastasist) észleltünk. Szembetűnő, hogy az egy évet túlélők közül 3:2 arányban igazolódott műtét során javulás a TNM-ben, szemben az elhunytak csoportjában észlelt 3:1-hez értékkel. Miután az egyéb paraméterek tekintetében nem volt érdemi különbség a két csoport között, úgy látszik, hogy a neoadjuvans kezelésre adott válasz megkétszerezi a középhosszú túlélés esélyét.

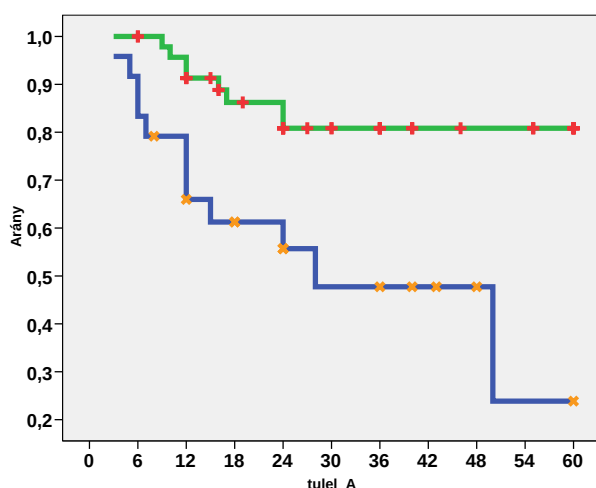
A túlélési valószínűségeket vizsgálva számos szempontot vettünk figyelembe. Mindenekelőtt a teljes betegkörre nézve elemeztük a számított (tehát nem abszolút) öt éves műtét utáni időszakot. Betegeink életesélye a műtét után 60 hónappal 50% (1. ábra).

1. ábra: Kaplan-Meier szerint számított túlélési görbe a 74 betegből álló, teljes neoadjuvans módon kezelt betegcsoportra (Túlélés: hónapokban és valószínűségi értéken)



A neoadjuvans kezelés hatékonyságának szempontjából a leglényegesebb kérdés az, hogy a vizsgált betegkörben van-e különbség a sebészileg igazolt responderek (IIIB és IIIA együttesen) és az indukciós kezelés utáni műtét során stadiumnyi regressziót nem mutató betegek (IIIB és IIIA non-responderek együttesen) túlélésében (2. ábra).

2. ábra: A responderek (zöld görbe) és a non-responderek (kék görbe) túlélési valószínűsége



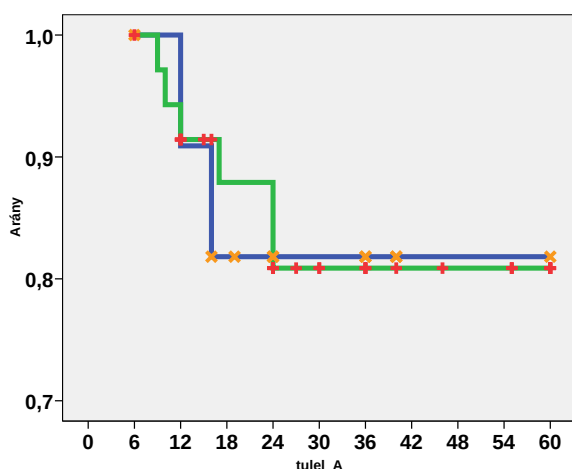
VIII. táblázat: A IIIA és IIIB stadium bon-respondereinek (NR) és respondereinek (R) túlélései

Betegek	Átlag			
	Becsült	Std hiba	95% Conf Interval	
NR IIIAB	33,234	5,041	23,354	43,113
R IIIAB	51,568	2,700	46,275	56,861
Teljes	45,729	2,683	40,471	50,988

A túlélési esélyek különbsége $p=0,001$ szignifikáns (log rank teszt) arra nézve, hogy reagáltak-e a kezelésre avagy nem (VIII. táblázat). Ez természetesen egy globális képet ad csupán és lényegileg a különbségre világít rá. A responderek 5 éves számított túlélési esélye (actuarial survival: számított és nem abszolút túlélés) 79% szemben a sebészi non responderek 21% -ával (2. ábra, VIII. táblázat).

Milyen tényezők befolyásolják a responderek túlélési esélyeit? Különböznek-e a sebészi responderek túlélései aszerint, hogy IIIB vagy IIIA volt-e kezelés megkezdése előtti stadium?

3. ábra: A kezelés megkezdése előtti stadiumtól függő túlélési eredmények (zöld: IIIA, kék: IIIB stadium)



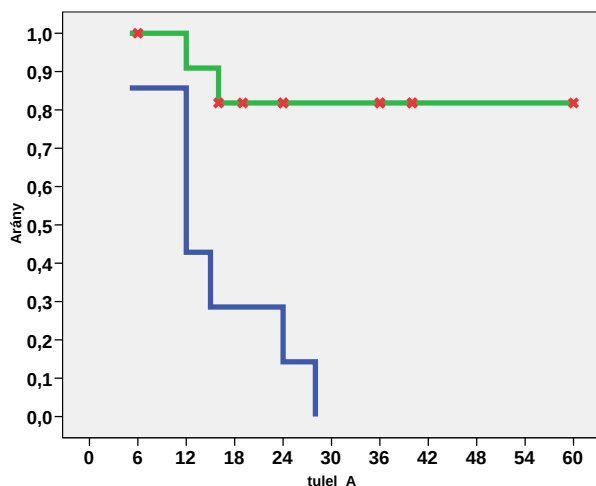
IX. táblázat: A kezelés megkezdése előtti stadium szerinti túlélési idők becsült átlaga

csoport	Átlag			
	becsült	Std hiba	95% Conf Interval	
IIIB	51,636	5,356	41,139	62,133
IIIA	51,699	3,074	45,674	57,724
Teljes	51,568	2,7	46,275	56,861

A túlélésbeli különbség nem szignifikáns ($p=0,951$, log rank teszt). Tehát ha egyszer már a daganat, stadiumnyi regressiora kényszeríthető (responderek), úgy nincs különbség azok között akik eredetileg IIIB és azok, akik IIIA stadiumba tartoztak. (3. ábra, IX. táblázat)

Ebben az összefüggésben az egyedüli meghatározó tényező, a daganat viselkedése, hajlandósága a regressiora.

4. ábra: A IIIB stadiumon belül összevetve a sebészi respondereket és non-respondereket a következőt látjuk:



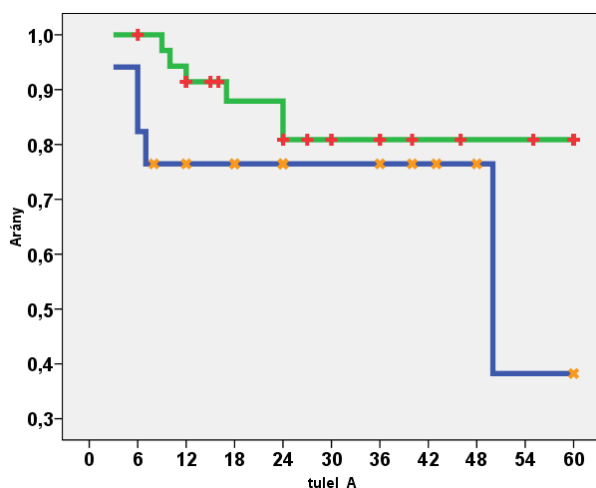
X. táblázat: A IIIB és IIIA túlélések becsült átlaga (hónap)

csoport	Átlag			
	becsült	Std hiba	95% Conf Interval	
IIIB	15,429	2,991	9,566	21,291
IIIA	51,636	5,356	41,139	62,133
Teljes	36,088	5,594	25,124	47,051

A IIIB stadiumon belül a kezelés után operáltak túlélése lényegesen jobb azok esetében, akik kikerültek a stadiumból (regressio) (különbség $p < 0,001$ szignifikáns (logrank teszt). (4. ábra, X. táblázat)

A IIIA stadiumban ugyanez már nem érvényes (5. ábra), feltehetően azért, mert a stadiumban túl sok, lényegesen különböző entitás van (T3N2, T2N2, T1N2, T3N1) így a statisztikai számítás nem érzékeli a belső különbségeket.

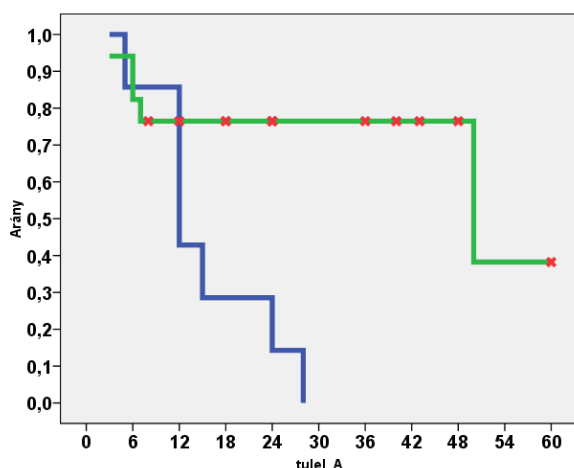
5. ábra: A IIIA stadiumon belüli túlélések a daganat viselkedésének függvényében



A IIIA non responder vs responder betegek túlélésének különbsége nem szignifikáns ($p=0,176$ logrank teszt).

A sebészi non-responderek túlélése különbözik-e aszerint, hogy IIIB vagy IIIA stadiumúak-e? (6. ábra) A stadiumon belül javultak között nem tettünk különbséget, azaz pl. a T4N1-ből T4N0 regressio ugyanúgy IIIB maradt, mint ahogy a T3N2>T3N1 sem lépett ki a IIIA-ból.

6. ábra: A sebészi non-responderek túléléseinek különbségei az al-stadiumok függvényében (Kék: IIIB, zöld IIIA)



XI. táblázat: A III stadiumon belüli túlélési idők becsült átlaga és mediánja

Csoport	Átlag				Median			
	becsült	Std hiba	95% Conf. Interval		becsült	Std hiba	95% Conf. Interval	
IIIB	15,429	2,991	9,566	21,291	12,000	3,055	6,012	17,988
IIIA	43,353	5,768	32,047	54,659	50,000	30,951	12,00	110,664
Teljes	33,234	5,041	23,354	43,113	28,000	9,590	9,203	46,797

A túlélésbeli különbség $p < 0,01$ szignifikáns ($p = 0,005$, log rank teszt szerint), azaz még a non-responderek között is rosszabb a kórjósolata a nem reagáló IIIB betegnek, mint IIIA-béli társáé (XI. táblázat). Ha pusztán a kiindulást tekintem, függetlenül attól, hogy a kezelésre reagált-e, vagy sem a beteg, azaz a kimeneteleket magába a tanulmányba való bekerülés alapján

vizsgáltuk, akkor a XII. táblázat tanúsága szerint [IIIB vs IIIA (T3N2, T2N2, T3N1)] nem volt a csoportok között szignifikáns különbség.

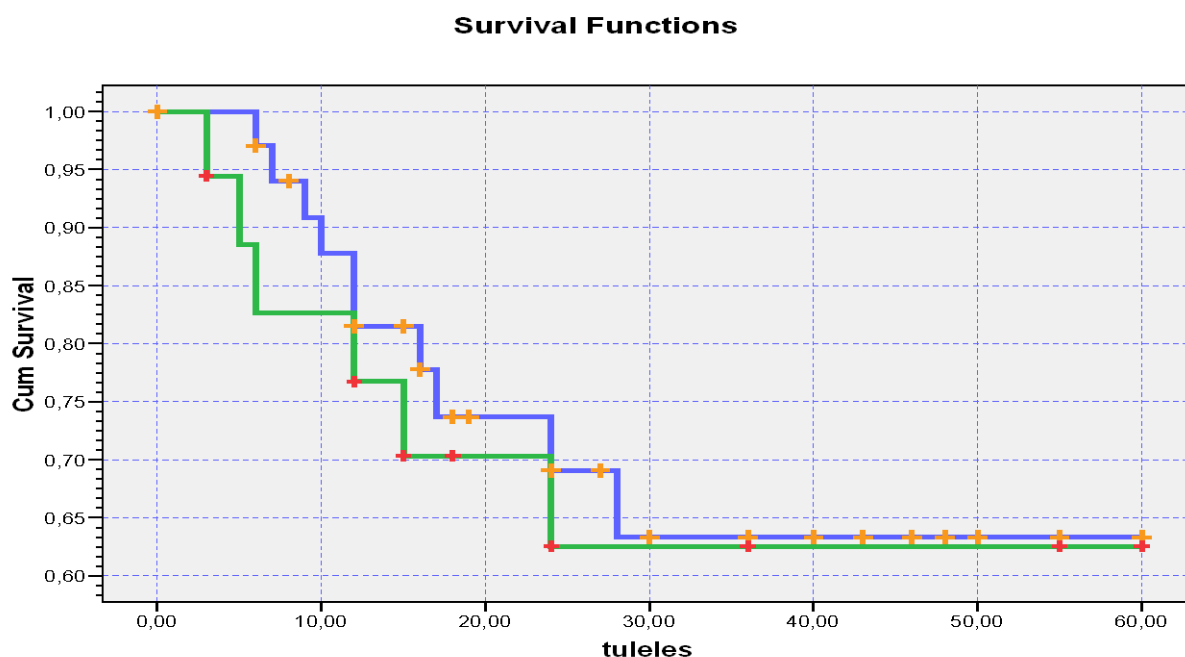
XII. táblázat: A kiindulási stadiumok szerinti túlélési idők becsült átlagai függetlenül a regressio mértékétől a IIIA és IIIB között és a IIIA-n belül.

csoport	Átlag			
	becsült	Std hiba	95% Conf Interval	
IIIB	33,957	6,095	22,011	45,903
IIIA	45,992	3,776	38,591	53,393
Teljes csoport	42,980	3,328	36,457	49,504

IIIA-n belül	Átlag			
	becsült	Std hiba	95% Conf Interval	
T3N2	29,800	6,281	17,488	42,112
T2N2	46,014	5,865	34,519	57,509
T3N1	52,615	4,764	43,279	61,952
Teljes	45,992	3,776	38,591	53,393

A IIIB és a IIIA között nincs szignifikáns különbség ($p=0,196$, log rank teszt), mint ahogy nincs különbség a IIIA-n belüli alcsoportok kiindulási TNM faktor szerinti túlélésekben sem ($p=0,158$, log rank teszt). Vizsgáltuk a műtét nagysága és a túlélés közötti összefüggést is (7. ábra, XIII táblázat).

7. ábra: A parenchyma vesztés mértéke és a túlélés viszonya. (Lobectomy (kék) szemben a pneumonectomiával (zöld) [A perioperatív halálozás nélküli adatok])



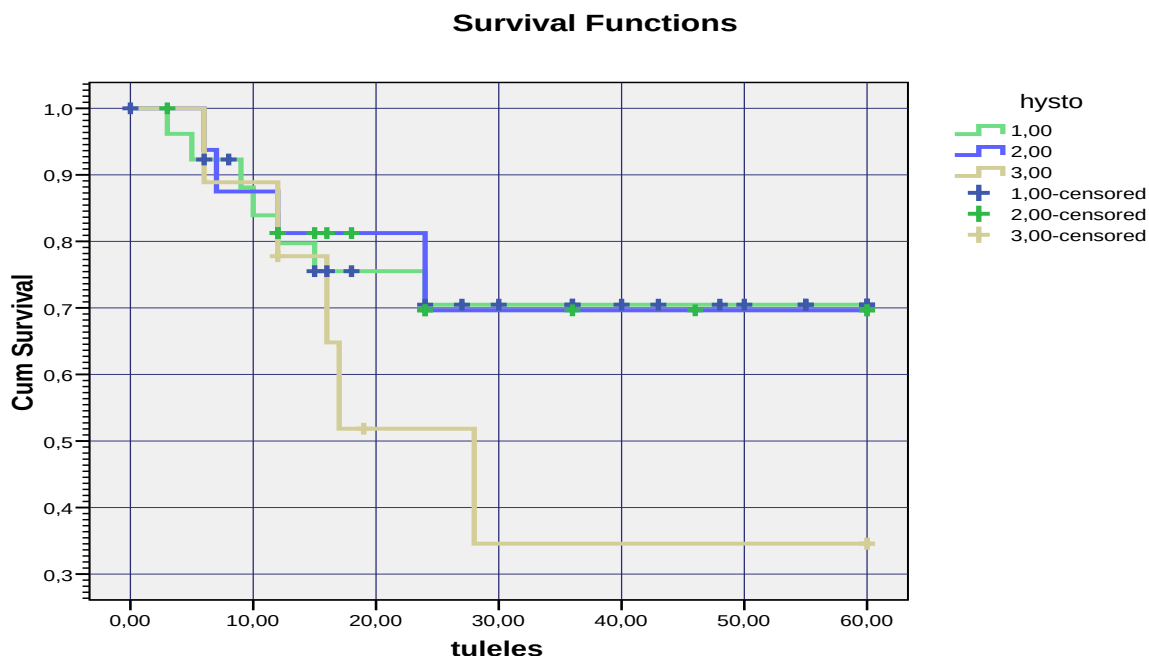
XIII.táblázat: Átlagos túlélések a műtéttípus függvényében

Műtét	Átlag			
	Számított	Std hiba	CI: 95%	
			Alsó határ	Felső határ
Lobectomy	43,739	4,215	35,478	52,001
Pneumonia	41,875	5,959	30,195	53,555
Teljes	43,194	3,426	36,478	49,910

A log rank teszt a pneumonectomia és lobectomy között nem mutatott különbséget ($p=0,71$, nem szignifikáns).

Operált betegeink szövettani típusok szerint szerkesztett túlélési görbéi látszatra (8. ábra és XIV. táblázat) lényegesen különböznek. A nagysejtes és a kevert tumorok magasabb agresszivitását az irodalom is ismeri, ennek megerősítését váránk.

8. ábra: Túlélési görbe az egyes daganattípusokra („1” – adenocarcinoma, n:35 „2” – squamocellularis carcinoma n:24, „3” egyéb NSCLC – ideértve az adenosquamosus és a nagysejtes carcinomát is n: 15)



XIV. táblázat: Átlagos túlélés, a szövettani típus függvényében

Szövettan	Átlag			
	Számított	Std hiba	CI: 95%	
			Alsó határ	Felső határ
Adenocc.	45,740	4,575	36,772	54,708
Squamocell cc	46,134	5,971	34,430	57,838
Egyéb	31,858	7,834	16,504	47,212
Teljes	43,194	3,426	36,478	49,910

Annál meglepőbb, hogy a log rank teszt a sejtípus alapján alkotott csoportokra: $p=0,33$, így a különbség nem szignifikáns (XIV. táblázat). Ennek egyik oka az alacsony esetszám lehet.

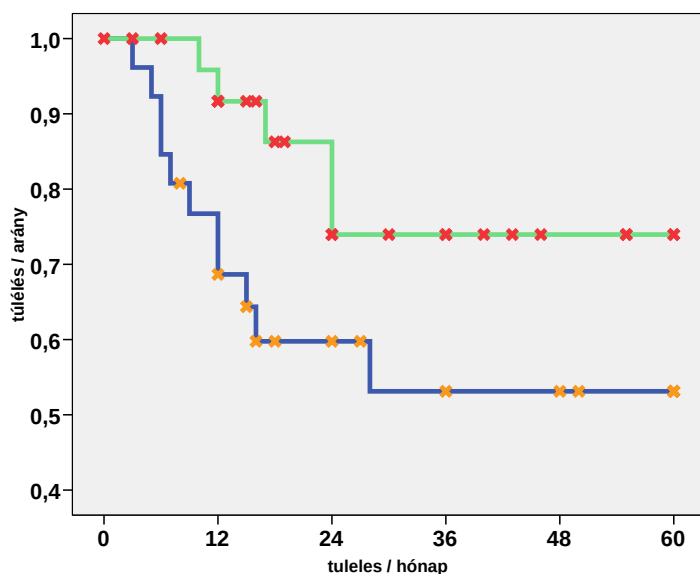
Mivel a neoadjuvans kezelés a primaer tumorban és a nyirokcsomókban egyaránt regressziót céloz, helyénvaló a T-ben és az N-ben való együttes stadiumváltozás vizsgálata is. A T és az N faktor együttes és abszolút változásait vizsgáltuk. A 9. ábrán a kék vonal a semennyit, vagy legfeljebb egy mérőszámnyit javultakat (mindegy, hogy T vagy N) mutatja. A zöld vonal azokat jelzi, akiknél a változás mértéke kettőtől ötig terjedt; függetlenül, hogy

ebből mennyi esett a daganatra és mennyi a nyirokcsomóra. Lényeges az értelmezés szempontjából, hogy a számítás során nem különítettük el, a T-ben vagy/és N-ben történt változásokat. Jelentősen különbözik a neoadjuvans kezelés hatására két mérőszámnál többel javulók csoportjának túlélése a semmit, vagy csak egyet javultakétól (9.ábra és XV táblázat).

XV táblázat: A faktorváltozások (N és T) mértékének hatása a túlélésekre

	Átlag	Std hiba	CI: 95%	
Javulás			Alsó határ	Felső határ
0 v 1	37,485	5,093	27,502	47,468
2-5	49,161	4,228	40,874	57,449
Teljes	43,194	3,426	36,478	49,910

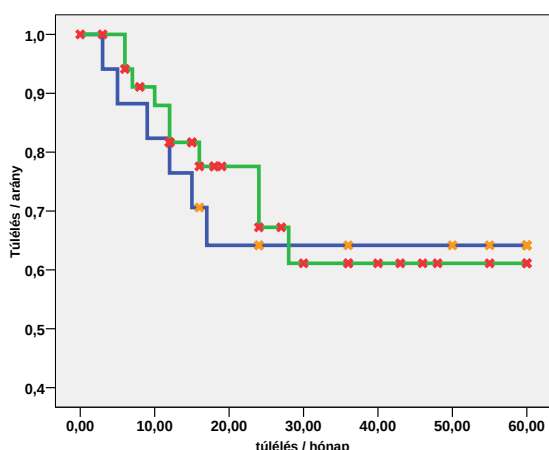
9. ábra: A neoadjuvans kezelés hatására létrejött változás abszolút mértéke és a túlélések viszonya (TNM független megfigyelés)



A log rank teszt a TNM független, csupán a mérőszámváltozás alapján alakított csoportok különbségére (10. ábra) $p=0,066$ ugyan nem szignifikáns, de nagyon közel van a határhoz. Az átlagos túlélés az egy mérőszámnál többet javult csoportban kerekén 1 évvel hosszabb (49 hó a 37,5-el szemben), továbbá a csoport 81%-a él a tanulmány lezárásakor, a másik csoport

58%-ával szemben. Statisztikailag legmegbízhatóbb a medián túlélés meghatározása lenne. Mivel azonban mindkét csoportban még több mint a betegek 50%-a élt a tanulmány lezártakor, ezért nincs rá mód. Az biztosan állítható, hogy a megfigyelt kimenetel a vártnál lényegesen jobb. Bármelyik irányba eltolva a két csoport közti kategóriahatárokat, csak kisebbek a különbségek, ami szintén amellet szól, hogy a 0-1/>1- mérőszám változás a legkifejezőbb csoportosztó elv. Ha külön vizsgáljuk a T (10. és 11. ábrák és XVI –XVII táblázatok) és az N (12. és 13. ábrák és XVIII-XIX táblázatok) faktorokat, nem találunk lényeges különbségeket a változások és túlélések viszonyában.

10. ábra: A tumorstadium (T) változása és a túlélés viszonya (javultak: zöld, nem javultak: kék)

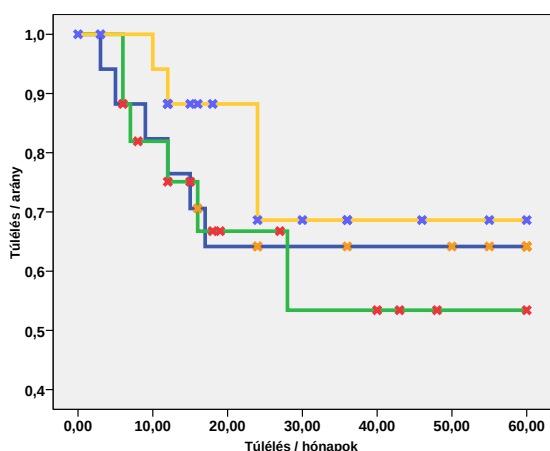


XVI. táblázat: Változások a T – ben és a túlélés

	Átlag	Std. hiba	CI: 95%	
			Alsó határ	Felső határ
Javulás				
Nincs változás vagy romlott	42,182	5,880	30,658	53,706
Javult	43,153	4,333	34,660	51,646
Teljes	43,194	3,426	36,478	49,910

Gyakorlatilag nincs különbség a XVI. táblázatban összefoglalt két csoport: a változatlan daganatméret és a csökkent tumornagyság között ($p=0,83$ – log rank teszt). A T-ben javultakon belül szétválasztva az N-ben változatlan és az N-ben is javult alcsoportokat, a 11. ábrán látható görbe adódik, a XVII táblázat adataiból.

11. ábra: A T-faktor változásának hatása a túlélésre (N is javult: sárga, N nem javult: zöld és a T-ben sem javultak (kék) túlélései)



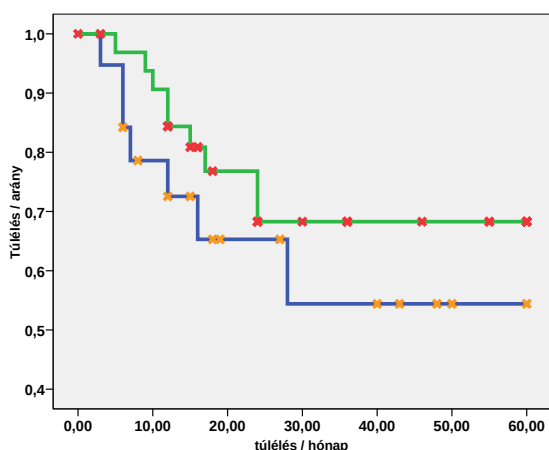
XVII. táblázat: A primaer daganat (T) változásai és a túlélés viszonya

	Átlag	Std. hiba	CI: 95%	
			Alsó határ	Felső határ
Javulás				
Nincs változás vagy romlott	42,182	5,880	30,658	53,706
Javult T-ben, de N-ben nem	39,085	6,605	26,140	52,030
Javult T-ben és N-ben is	47,176	5,445	36,504	57,849
Teljes	43,194	3,426	36,478	49,910

Meglepő, hogy míg lényeges különbség a három csoport között nincs ($p=0,619$ – log rank teszt), a három csoport közti sorrend egyértelmű. Különös, hogy a „mindkettő (T és N) javult” kategória kórjóslata egyértelműen jobbnak tűnik, mint a másik kettő. Váratlan megfigyelés és

magyarázatra szorul, hogy miért a „T-ben javult, de N-ben nem” csoport átlagos túlélése a leggyengébb.

12. ábra: Az N-statusban beállt változás és a túlélés viszonya (javultak, zöld, nem javultak kék)

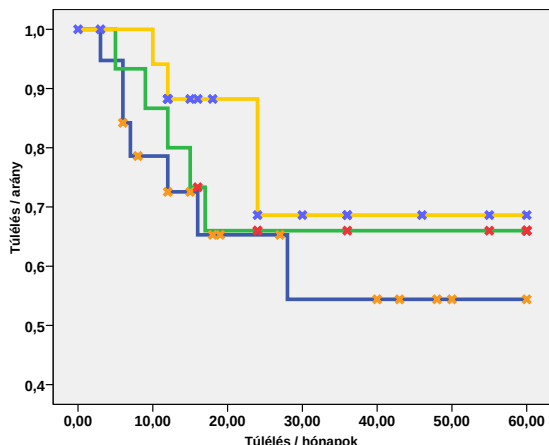


XVIII. táblázat: A nyirokcsomó status változásai és a túlélés viszonya

	Átlag	Std. hiba	CI: 95%	
			Alsó határ	Felső határ
Javulás				
Nincs változás vagy romlott	38,764	6,200	26,612	50,915
Javult	45,732	3,994	37,904	53,560
Teljes	43,194	3,426	36,478	49,910

Nincs lényeges különbség a nyirokcsomó status változásának két csoportja között ($p=0,31$ – log rank teszt) (XVIII. táblázat és 12. ábra)

13. ábra: Az N-ben javultakon belül a T-ben változatlan és a T-ben is javult csoportok túlélései. Az N-ben változottak (T is javult: sárga vonal, T nem javult: zöld vonal) és a nem javultak (kék vonal) túlélése:



XIX. táblázat: Túlélés az N factor függvényében, a daganatmérettel (T) összefüggésben

	Átlag	Std. hiba	95% Confidence Interval	
			Alsó határ	Felső határ
Javulás				
nincs változás vagy romlott	38,764	6,200	26,612	50,915
Javult N-ben, de T-ben nem	43,580	6,010	31,800	55,360
Javult N-ben és T-ben is	47,176	5,445	36,504	57,849
Teljes	43,194	3,426	36,478	49,910

Statisztikailag nincs ugyan lényeges különbség a 13. ábra három csoportja között ($p=0,538$ – log rank teszt), jól érzékelhető azonban, hogy a három csoport közt világos a sorrend: “nem javult N-ben – javult N-ben, de T-ben nem – mindkettő javult” (XIX. táblázat). A csoporton belüli túlélések, bár nem szignifikánsan, ám konzekvensen javulnak. Összevetve a 11. ábra és a XVII. táblázat adataival, az adatok hasonlósága meglepő. A kórjóslat a legrosszabb a nyirokcsomó statusban (N factor) nem javultaknál észlelhető.

Amikor legalább 2 mérőszámnyi a javulás (függetlenül attól, hogy T vagy N a vizsgált faktor) akkor a különbség lényegesen markánsabb az egyikben (vagy T vagy N) változatlan, de a másikban „kettőt ugrók javára”. Mivel esetszámban a nyirokcsomók dominálnak (35 vs 15), így amennyiben az állítás igaz, nem tudjuk áll-e a T-re is? Nagyobb esetszám kell ahhoz, hogy választ adhassunk arra a kérdésre: egyformán igaz-e ez mindkét faktorra? A megfigyelés

azt is sejteti, hogy a prognózis szempontjából lényegesen többet “ér” az egyik jellemzőben elért több fokozatnyi javulás (változatlan másik jellemző mellett), mint 1-1 fokozatnyi (tehát minimális) avagy szimmetrikusnak nevezhető javulás mindkét tényezőben. A két faktor közül a N-ben való javulás “értékesebb”.

1.4

Következtetések

A complex kezelés eredményességét annak fényében értékeljük, hogy sebészi resectio nélküli oncológiai kezelésben (concurens radiochemoterapiában) részesülő III. stadiumú beteg életesélye két év múlva 20– 25% [b9].

Az eredményeket, a kezelés kimeneteleinek belső összefüggéseit objektív külső kontroll (randomizált vizsgálat) hiányában csak közel hasonló rendszerben mért adatok tükrében lehet értelmezni. Azonos elvekkel és műtési technikával jellemezhető gyakorlatunk nem neoadjuvans módon kezelt NSCLC betegeivel elért eredményeinkkel hasonlítjuk össze a fenti adatokat. Az előkezelés nélküli, eleve alacsony stadiumú betegeink közül az öt éves túlélés az első stadiumban [a8] 62,5 % (IA :adenocarcinoma/squamocellularis carcinoma 76,9 % / 72, 4 %) míg a második stadiumban (IIA és IIB) 49,2%-nak bizonyult. Saját, III. stadiumú, neoadjuvans kezelésben valamilyen okból nem részesült betegeink száma épp a követett elvek miatt túl kicsiny a korrekt statisztikai analízishez. Ebbe a stadiumba rendszerint csak műtét utáni szövettani besorolással (pTNM) kerültek betegek, preoperative ismert III stadiumban csak kivételesen operáltunk cytoreductiv előkezelés nélkül. Az adjuvans kezelés mikéntje pedig az összehasonlításhoz túlságosan esetleges volt. Az irodalmi áttekintés szerint bár a szórás jelentős, az I. stadium 65-70%, a II stadium 35-55% és a IIIA stadium 15-25%-os 5 éves túlélési rátái a nemzetközi szakirodalom elfogadott orientációs értékei. Idős, 75 év feletti NSCLC betegeink gyógyulási valószínűségeit vizsgálva (n.54) [a8] az 5 éves túlélési esélyeket az I. stadiumban 39,5 % (IA 45%) – nak találtuk.

Statisztikai összevetésre, hasonló volumenű és statisztikai pontosságú, tisztaságú hazai adatok hiányában a 3211 operált beteg eredményeit feldolgozó, a sajátunkhoz hasonló elveket valló norvég gyakorlatot használtuk, melyet a Thorax érdekesnek talált a közlésre [b10] (stadiumonkénti bontásban: I 50,4% (IA: 63,5%) II: 25,1% (II/B 28,7%) III: 15,8%).

Hangsúlyozni kell, hogy eredményeink az igen konzervatív műtési kiválogatási elveket jobban tükrözik, mint az előrehaladott NSCLC általános gyógyíthatóságát. Az általunk mért 50%-os 5 éves számított túlélés lényegesen jobb a kiindulási stadium (neoadjuvans kezelés előtti) alapján várható 20-25% (IIIA) és még inkább a <10% (IIIB) értéknél és nem marad el

az egyébként is jelentősen szóró nemzetközi irodalmi közlésektől sem [b11]. Az alkalmazott gyógyszerek heterogenitása paradox módon növeli a megfigyelés erejét: az ugyanis így a neoadjuvans kezelés egészére vonatkozik és nem az egyes protokollokra. A IIB vagy ez alatti stádiumba regrediált betegek (yTNM) túlélései megközelítik, de gyengébbek azokénál, akiket eleve ezen stádiumban operálunk (pTNM). Az alcsoportokból (sebészi responder, non-responder, illetve IIIA és IIIB kiindulási állapotú betegek) levonható tanulságokkal a betegkör heterogenitása miatt óvatosan kell bánni. Amint az várható is, a “kezelés hatására visszalépő” daganatok betegek (responder) lényegesen jobb esélyekkel rendelkeznek. Az egy faktoron belül több lépcsőnyi javulás jobb jel a szimmetrikus csökkenésnél és a nyirokcsomóbeli változás lényegesebbnek látszik a daganaténál. A 12%-os korai recidiva arány a preoperatív diagnosztika hiányosságait mutatja meg: ezek feltehetően fals negatív eredmények voltak.

A retrospectív vizsgálat kiindulási és peremfeltételeiből fakadóan evidenciaként csak az fogadható el, hogy a cytostaticus kezelést követő, eredetileg nagy valószínűséggel inoperabilis NSCLC műtete után a gyógyulási esélyek mérhetően jobbak, mint előkezelés nélkül. Ez “belátható érv” (common sense evidence), hiszen etikailag megengedhetetlen erre a kérdéskörre randomizált tanulmány tervezése. A szövettani típus (8. ábra) adataink szerint önmagában nem befolyásolja a műtét utáni kilátásokat, azok egyformák az adenocarcinoma és a laphámrák esetében. Ugyanakkor a nem neoadjuvans módon kezelt, korábbi stádiumban (IA-IIIB) operáltaknál az irodalmi közlések az adenocarcinomát általában agresszívebb rákfajtának tartják, ugyanabban a stádiumban a laphámrákos betegek túlélése legalább 5-10 %-nyival jobb [b12,13]. A sejttípuson belüli, főként differenciációban mutatkozó különbségek (G fázis, mitotikus aktivitás és egyéb, immár subcelluláris aktivitási jelek) természetesen tovább árnyalják a képet. Bizonyos adenocarcinomák akár jobb eséllyel is operálhatók egyes (anaplasticus) laphámrákoknál [b13], azonban a globális különbségtétel a két sejttípus között még mindig indokolt. A gyorsan fejlődő, célzott gyógyszeres kezelés (target therapy), új megvilágításba helyezi a kérdést [b14]. A műtét jellege (lobectomy vs pneumonectomy), azaz a parenchymavesztés mértéke érdemben nem befolyásolja a hosszú távú túlélést (XIII. táblázat és 7. ábra), annál is inkább mert ezek nem független döntések. Hazai úttörő [a4] (Medicina Thoracalis: Év Közleménye 2009) és nemzetközi cikkünk [a5] fogadtatása megerősíti megállapításunkat, hogy a IIB-nél magasabb stádiumú nem kissejtes tüdőrák complex neoadjuvans kezelése ígéretes therapiás módszer, elfogadható kockázattal.

1.5

Megbeszélés

Felmerül a kérdés, hogy a műtét során minden tekintetben ugyanazzal a daganattal szembesülünk-e, mint amit elkezdtünk chemoterapiával kezelni. A kétely hasonlít, majdnem a tükörképe annak, ami a metastasis sebészetben merül fel, ahol az áttét szövettani besorolását illetően ugyan megegyezik az eredeti daganattal, azonban gyakran agresszívebb viselkedésű, kevésbé differenciált megjelenésű. Míg azonban az áttétek esetében viszonylag könnyű a két minta összehasonlítása, a neoadjuvans kezelés megkezdésekor a diagnózis korlátozott mennyiségű, korlátozottan reprezentatív szövettani vagy éppen cytologiai mintán alapul.

A jelenség mintázata, az empyema thoracis kezelésében észleltekkkel [a9,a10] rokon, amikor a kórlefolyás során ugyanazon sebváladékból kitenyésző és azonos kórokozó tulajdonságai mégis lényegileg változnak meg (antibiotikum érzékenység és a környező szövetekhez való viszony, kölcsönhatás).

1.5.1

A teljes remissio kérdése

A remissio szövettani diagnózisát a műtét adja, tehát a kérdés utólagos. Cáfolná-e az ellenvetést és megoldást kínálna-e a sejtszintű aktivitást kimutató képalkotás? Elvben igen, azonban a PET-CT jelenlegi felbontóképessége értelemszerűen még jóval a cellularis küszöb felett van. Ugyanakkor eddig minden képalkotási módszerről (a kezdeti lelkesedés elmúltával) kiderült, specificitása és szenzitivitása nem teszi feleslegessé a szövettani diagnózist. A wirchovi paradigma továbbra is érvényes.

Analógiás gondolkodással, a hasonló kérdést jelentő, chemoterapiára jól reagáló, eredetileg is műtétre alkalmas kissejtes tüdőrák (“very limited” SCLC és a limited SCLC bizonyos, korai esetei) resectiojának javaslata is a neoadjuvans kezelésre teljes remissioval reagáló NSCLC sebészi megoldását támogatja. Közös probléma, hogy szilárd, támadhatatlan érvekkel egyik esetben sem rendelkezünk, sokkal inkább elvi megfontolásokra épített gyakorlattal, melyet a klinikai kimenetel támogatni látszik.

1.5.2

A különböző sejtípusok kérdése

Megfontolásra érdemes az egyes szövettani altípusok (laphám és adenocarcinoma) agresszivitásának különbözősége [b12,13,14]. Az ugyanazon stadiumba tartozó tüdő laphám és adenocarcinoma eltérő kórjósolata régóta elfogadott állítás, bár főként az amerikai szakirodalom ezt, az elmúlt 8-10 évben, éppen a neoadjuvans kezelések kapcsán rendre figyelmen kívül hagyta [b5,8,9,10,]. A lassabban növekvő (tumor doubling time) és hosszabb

ideig egy helyben maradó, a nyirokutakon való szakaszos terjedésre inkább hajlamos laphámrákkal szemben a gyorsabban növekvő, áttéteket hamarabb adó adenocarcinoma kórjósolata a műtött esetekben is általában kedvezőtlenebb. Nem valószínű, hogy a két különböző viselkedésű sejtvonal, éppen a chemoterapiára válaszoljon egyformán. A kérdés súlyát az adja, hogy megválaszolósa révén előre kiválaszthatnánk azokat a betegeket, akiknek valóban javára válik majd a neoadjuvans chemoterapia. Ugyanis a neoadjuvans therapiára resistens betegeknek van egy olyan csoportja (zömmel a 6. TNM T3N1 csoportja), akiknek a műtét nagy valószínűséggel önmagában is hasznára van. Esetükben, ha a daganat chemoterapiára indolens, a kezeléssel járó hiábavaló, sőt felesleges műtéti halasztást el kell kerülni annál is inkább, mert a neoadjuvans kezelésnek önmagában is van kockázata. Hasonló a sebészi dilemma, mint a mellűr másik rosszindulatú daganatánál, a nyelőcső carcinománál [b15]. A tüdőben tapasztaltakkal ellentétes sejttípus-függő prognózis oka az lehet, hogy a nyelőcső szűk anatómiai viszonyai miatt épp a helyben terjedő laphámrák az, mely nagyon korán ráterjed a környezetére. A tüdő esetében, a szerv volumene, szöveti méretei miatt „van tere, helye” a malignus tumor helyben való kifejlődésének, sokáig egyazon (műthető) stádiumban való maradásának. Ez pedig, mint láttuk, általában a laphámrákra jellemzőbb. A két szerv malignus daganatainak lehetséges kapcsolatára később még visszatérünk (5. fejezet).

1.5.3

A neoadjuvans kezelés kiterjesztésének kérdése

Felmerül a kérdés a tüdő és a nyelőcsőrákok hatékony neoadjuvans kezelése tapasztaltán, hogy nem kellene-e követni ezt a módszert alacsonyabb daganat stádiumokban is? Míg a válasz elvi megfontolásokból akár igenlő is lehetne, addig a gyakorlatban a módszer elfogadását annak kockázata, illetve előny/hátrány mérlegelések korlátozzák. A chemoterapia önmagában és általában aligha elégséges kezelési mód az NSCLC-ben. Kérdés, hogy a chemoterapia szövődményei, ideértve a halálozást is, rontják vagy javítják az alacsonyabb stádiumokban (IA,IB) már “bizonyított” önálló sebészi megoldások eredményeit?

A neoadjuvans kezelés előfeltétele az ismert szövettani diagnosis, legalább a tumorból. A klinikai gyakorlatban azonban, a hatékony diagnosztika ellenére sem hanyagolható el azon betegek száma, akiknek tüdőrákját csak a műtét igazolja, így esetükben (nem ritkán IIIA stádium) eleve szóba sem kerülhet az előkezelés. Végül pedig, az újabb gyógyszereket alkalmazó adjuvans kezelés növekvő hatékonysága [b16] biztosítja, hogy utólag adva is jó eredménnyel alkalmazhassuk a chemoterapiát.

1.5.4

A megfigyelések érvényességének kérdése

A NSCLC neoadjuvans kezelésével kapcsolatos megállapításaink legalább négy ponton korlátozottak.

I.)

A műtétek a standard tüdőresectiotól abban is különböznek, hogy a betegek a tervezés és a műtét során, valamint a postoperatív fázisban is fokozott figyelemben részesülnek. Jobb oldali pulmonectomiára csak igen alacsony kockázat mellett vállalkoztunk, elkerülendő az akár 50%-ot is elérhető halálozást [b11]. Műtéttechnikailag fontos elemnek véljük - bár ellenpróba nem bizonyítja - a bronchuscsonk fedését, az érkepletek elvarrását[a7]. A posterolateralis thoracotomiával csak az utóbbi 3 évben hagytunk fel, azóta behatolásunk itt is axillaris.

II.)

A vizsgált időszakban a chemotherapeuticumok protokollja sokszor és lényegesen változott. A retrospektív tanulmány tervezésében, a megfigyelt változókat illetően, szigorúan a sebészi szempontok érvényesültek. Az elemszám és az időben változó gyógyszerfajták korlátozzák a statisztikailag kellően homogén csoportok létrehozását. Következésképp az eredmények csak globálisan, a neoadjuvans kezelés egészére, mint taktikára vonatkoztathatók.

III.)

A harmadik korlátozó tényező a neoadjuvans kezelés hatásának, különösen a nyirokcsomókban beállt változásnak (downstaging) a tényszerűsége. Miközben a T faktor (és a regressio) meghatározásában kényszerűen zömmel a képalkotó vizsgálatokra támaszkodunk, addig a sikeresen előkezelték másik csoportjában, a gátori nyirokcsomók valós állapotának tisztázásában több a kérdőjel, mint a válasz. A tüdőrák miatti műtétek közös nehézsége, hogy a teljeskörű és alapos nyirokcsomó állapot felmérésnek egyszerre vannak pénzügyi és kórházszervezési (műtő kapacitás/idő) akadályai, s ezek nem ismernek országhatárokat. Itthon a finanszírozás, másutt pedig a pathologus idejével, munkaerejével való gazdálkodás szab határt a diagnosticus pontosságnak. A műtőidő és a személyzet számának szűkösége olyan parancsoló erő, amelynek legelőbb a protokollokkal nem védett módszerek esnek áldozatul, hiába helyesek szakmailag. Kétséges, hogy az ötmezős, Ginsberg szerinti gátor feltérképezés, melynek (műtő) időigénye két, két és fél óra (Forrás: személyes közlés - J Dark, Freeman

Hospital, Newcastle, UK) finanszírozható-e. A biztosan igenlő válaszhoz előbb igazolni kellene az N2 pozitív esetekben (nyilvánvalóan nem a “bulky N2 disease”-ről van szó) mégis elvégzett resectio teljesen felesleges voltát.

Rontja megfigyeléseink érvényét, hogy a neoadjuvans kezelés alapjául szolgáló preoperatív staging az esetek 75,7%-ában nem alapult mediastinoscopia útján szerzett szövettani diagnosíson. Ugyan a nemzetközi szakirodalom számos cikke osztozik e hátrányban, a szakmai közmegegyezés tántoríthatatlanul, és az ésszerű fenntartásokat számításán kívül hagyva ragaszkodik a mediastinoscopia mindenhatóságába vetett dogmához. A PET-Scan mellett az endoscopy ultrahanggal vezérelt (transesophagealis [EEUS, TEUS] és transbronchialis [EBUS] transmuralis mediastinalis nyirokcsomó biopsiák reális alternatívát kínálnak a lényegesen invazívabb és jelentős holtterrel (hátsó-felső mediastinum, mély subcarinalis, pericardialis régiók) terhelt mediastinoscopiával szemben [b17]. Érzékenyséjük legalább olyan, mint a mediastinoscopiáé, sőt az RL7 és a RL 8,9-mezőkben bizonyosan jobbak is. A collaris mediastinoscopia az R/L 1,2,3,4 helyekről tud nagy pontosságú mintát adni. Az RL 7, illetve a R5 pozíciók esetenként, míg a 3a, 3b, R/L 6,8,9-mező nyirokcsomói sohasem érhetők el a nyak felől. A VATS nyirokcsomó biopsia, illetve T stadium meghatározás kérdőjelei sem elhanyagolhatóak. Megállapításaim első megközelítésben súlyos korlátai legalább részben enyhülnek annak fényében, hogy az N2 esetek 74,5%-a (n:52) az R7-ben, azaz a subcarinalis régióban, vagy ettől distalisan (RL8,9) voltak pozitívak.

A stadiummeghatározás módja és mikéntje kulcskérdés. Pótolhatják-e a szövettani mintavételt, a sebészi út feltétlen szükségességét a képalkotó módszerekkel nyerhető ismeretek (“invasive staging vs non-invasive staging”)? Megkerülhetetlen-e a mediastinoscopia a tüdőrák sebészetében?

Egy gondolati modellben vessük össze egy 0,7 pontosságú képalkotó és a feltételezetten 0,9 pontosságú véres mintavétel logikai következményeit. A 70%-os találati biztonságú képalkotás helyett a 90%-os bizonyosságú mediastinoscopia választása a műtéti mortalitás és morbiditás vállalásán kívül azt is jelenti, hogy tíz N2 pozitív betegből egynél mindkét módszer téved. Hét másik beteget, feleslegesen tettünk ki a collaris mediastinoscopia műtéti megterhelésének és veszélyének. Ugyanazt az információt (N status az RL 2,3,4 és talán az 5-6 pozíciókban), ugyanilyen pontossággal, de kockázatmentesen a képalkotó vizsgálat is nyújtotta. Mindazonáltal a tíz betegből ketten, tagadhatatlanul jobban jártak. A képalkotás tíz százaléknyi találati valószínűség javulása, már egy betegre csökkenti a

különbséget. Nehéz a mediastinoscopiát cost/benefit vagy/és risk benefit számítással megindokolni.

A kérdés bonyolódik, amikor a mediastinoscopiát a definitív műtét előtt ismét el kellene végezni, hisz csak így igazolható kellő biztonsággal a regressio. Elvben egy olyan régió nyirokcsomóit kellene újra eltávolítani, amelyet az előző műtét során a szövettani diagnózishoz és a korrekt staginghez jutás érdekében egyszer már „kitakarítottunk” [b18]. Természetesen ez az érvelés provokatív és leegyszerűsítő, mindazonáltal tükrözi az elv csapdáit. Magunk, a szoros pulmonologus-radiologus-mellkassebész együttműködés, nemzetközi visszhangot is keltett [b19], korábbi eredményeire [a11] támaszkodva, az MRI vizsgálatot választottuk a műtéti döntéshez. Álláspontunk helyességének irodalmi megalapozottságát rontja, hogy az MRI soha nem nyerte el a tüdőrák stadiummeghatározásában a megillető helyét. A PET, majd a PET-CT fúzió időbeli megjelenése a tüdő esetében [b17] „megakadályozta” a szintén funkcionális információt ígérő mágneses rezonancián alapuló képalkotás teljes kifejlődését. Legutóbbi klinikai tapasztalataink támogatják azt az általános vélekedést, hogy a PET tovább szűkíti majd a képalkotó és az invazív diagnosztikus módszerek közötti rést.

A mediastinoscopia, illetve a műtét előtti, chemotherapia utáni szövettani mintavétel feltétlen szükségességét vizsgálni kell abból a szempontból is, hogy a tüdőrák neoadjuvans kezelésre való érzékenysége mennyiben különbözik más szervekétől? Míg a bevezető kezelés hatásának felmérésére a vastag és végbél, az emlő, sőt a mellűr másik malignitása, a nyelőcső rák esetében is elegendőnek tartjuk a képalkotást [b15] (RECIST kritériumok [b6]), s azok kellően érzékenynek is bizonyultak, miért lenne ez lényegesen másként az NSCLC-ben? Aligha elegendő és bizonyíték alapú (EBM) érv önmagában az a tény, hogy rendelkezünk egy viszonylag egyszerű műtéttel, s eme beavatkozás pontosságának és az általa áttekinthető területeknek különös jelentőséget tulajdonítunk. A módszer megléte tagadhatatlan előnyt jelent, de feltétlen alkalmazása nem egyértelmű.

Arra az ellenvetésre, hogy a kiindulási stádiumok meghatározása bizonytalanságokat takar, a válasz az, hogy ez mindkét irányban igaz, azaz a tévedés egyaránt lehet negatív és pozitív irányú is. Ha ugyanis a valós kiindulási helyzet az általunk diagnosztizálnál még magasabb stádium lett volna, akkor eredményeink azt bizonyítanák, hogy még előrehaladottabb kórállapotban is hatékony a neoadjuvans kezelés. A másik, ellenkező feltételezés, miszerint az általunk megállapítottnál alacsonyabb volt a kiindulási helyzetben a daganat (zömmel alacsonyabb N faktor pozitivitás), akkor pedig a korábbi stádiumban is neoadjuvans kezelés mellett érvelőknek szolgáltatunk egy további, erős bizonyítékot. Ebben

az összefüggésben tehát vizsgálataink való értelmezése a lehető legkedvezőtlenebb helyzetet vette alapul, és még így is kedvező.

Mindezek dacára, nyilvánvaló, hogy prospectiv, randomizált neoadjuvans kezelési tanulmányban, az előbbi fenntartások ellenére sem tekinthetünk el a stadiummegállapító mediastinoscopiától. A megalapozott bizonyítékokat követő mindennapi gyakorlatban, rugalmasabbak lehetünk anélkül, hogy betegeink esélyei romolnának.

IV.)

A 6. TNM stadiumbeosztást alkalmazó feldolgozásunk relevanciája a jelen, 2010 óta érvényes 7. kiadás érvényességi idején csökkent [b20,21]. A IIIA stadiumú (6. TNM) betegeink között domináltak az N1 esetek. Megállapításaink érvényét a csoportosítási elvek torzítják. Nem tompítja ezen hátrányt az, hogy a tárgyban születő tanulmányok osztoznak ebben a hátrányban. A neoadjuvans kezelés maga is szűrő: már műtét előtt megbizonyosodunk a daganat “biológiai kezelhetőségéről”, az indolens tumorokat nem operáljuk. A neoadjuvans kezelés utáni műtétek eredményeinek javulása, ezek szerint a műtethetőségi feltételek kellő megválogatásán múlik. A hatékonyabb (célzott) gyógyszeres és sugárkezelés képezik pillanatnyilag a túlélés javításának reális esélyeit [b8,9,16]. Aligha valószínű, hogy műtéttechnikai változtatások hozzájárulhatnának az eredmények érdemi javulásához. A sebészi eredmények jobbítását a döntések optimalizálásától várhatjuk.

2.

A tüdőmetastasisok műtéteinek kérdéseihez

2.1

Háttér

A tüdőmetastasisok sebészetének eredményei, korlátai az utóbbi években kerültek a bizonyítékon alapuló orvoslás (Evidence Based Medicine) homlokterébe. Nyilvánvalóvá vált, hogy a chemotherapia és az irradiatio együttesen sem elegendően hatékonyak, ugyanakkor a látszólag radikális sebészi resectio sem elégíti ki a várakozásokat. A tüdő metastasisainak sebészete, a nemzetközi irodalomban, az elmúlt tíz évben kiemelt helyet kapott. Az Európai Mellkassebészeti Társaság (ESTS) 2006-ban kutatócsoportot hozott létre (Pulmonary Metastectomy Working Group) [a12], melyben az általam vezetett részleg az optimális feltárást (Surgical Approach) vizsgálja [a1].

Nagyforgalmú általános sebészeti klinika részeként, a hazai tüdőáttét sebészet egyik pillérét képezzük. Osztályunk tíz éves metastasis sebészeti anyagát a XX. táblázat mutatja. Malignus tumor miatti tevékenységünk jelentős hányadát, 18,4%-át adták az áttétek 1996 és 2006 között.

XX. táblázat: A tüdőáttét adó daganatok eredete és a műtétszámok (1996-2006)

	malignus tüdődaganat miatti resectio műtét	1188/10 év
	ebből metastasis miatti tüdőresectio	219
eredet szerint	colorectalis tumor	59
	vesetumor	39
	emlődaganat	34
	csont és lágyrész tumor	24

A klinika széles profiljából és az oncológusokkal folytatott kétirányú, folyamatos munkából fakadt, hogy korán felmerült a tüdő és más szervek, főként a máj és mellékvese, valamint az agyi metastasisok együttes sebészi kezelésének kérdése is.

A tüdőáttétek sebészetének általános vizsgálata meghaladná a célkitűzésekben foglaltakat, így az európai trenddel összhangban [a1,12], egy kérdésre redukálva, a colorectalis metastasisok vizsgálatára korlátozódunk[a13].

A malignus colorectalis tumor metastasisainak egyik leggyakoribb helye a tüdő. A tüdőmetastasisok resectiojával elérhető 5 éves túlélés 33-41% [b22,23]. A komplex oncológiai kezelés keretében az újabb és egyre hatékonyabb chemoterapiás gyógyszerek (exaliptin, Irinotecan) és biológiai válaszmódosítók (Avastin) mellett értelemszerűen merül fel a sebészi módszerek létjogosultságának kérdése. A hosszú távú túlélés az egyes faktorok: a beteghez, a betegséghez és a tumor stadiumhoz szabott szintű agresszivitáson (parenchyma vesztés mértéke) múlik [a14]. Az onkológiai módszerek közé újabban besorolódnak a parenchymas szervek nem sebészi (radiofrekvenciás, chemoablatios, chemoembolisatio) kezelése is [b24,25]. A resecabilitas határai alapvetően műtéttechnikai okokból (anaesthesia, ultrahangos, elektromos kések, máj és vesevédelem, ex-vivo műtétek, etc.) tolódtak ki. Biológiai alapul, a chemoterapiával elpusztítani célzott tumorsejttömeg csökkentésének logikusan hangzó elve szolgál.

2.2

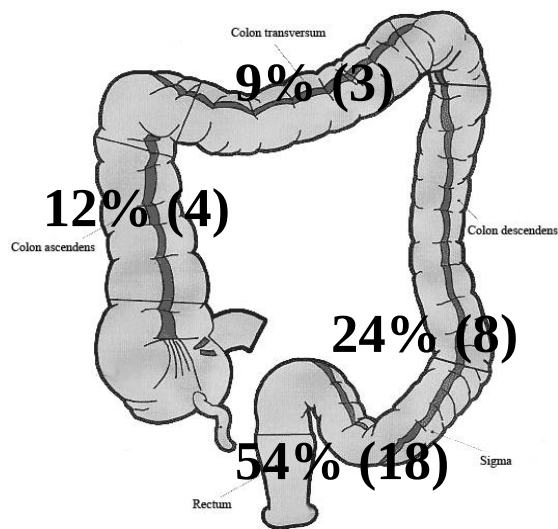
A betegség és a módszerek

A 2001. augusztus 1. és 2005. december 31. között 33 betegen colorectalis tumor pulmonalis áttéte miatt végzett 37 tüdőműtétet tekintettem át. A műtéti megoldás feltételeit: a primær tumor helyének recidiva mentessége, a folyamatos onkológiai ellenőrzés és teljes körű mellkassebészeti műtét előtti kivizsgálás képezték.

Nem volt feltétel, hogy csak a tüdőben legyen metastasis, az azonban igen, hogy a szinkron áttét (máj, illetve agy) potenciálisan resecabilis (resecabilis, illetve pontbesugárzásra alkalmas) legyen. A döntéseket oncológussal, illetve tüdőgyógyással egyeztetve hoztuk.

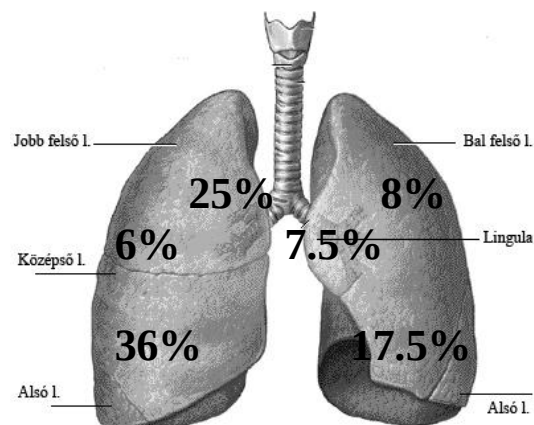
Betegeink között 14 nő és 19 férfi volt, az átlagéletkoruk 61,3 év (49-76 év). Prognosztikus faktorként a műtéti típust, a betegségmentes időszakot (Disease Free Interval, DFI), az oldaliságot, az áttétszámot és lokalizációt, a regionalis nyirokcsomó érintettséget, valamint a májmetastasisok jelenlétét vizsgáltam. Az eredetileg operált tumor, a primer vastag/végbél rosszindulatú daganat elhelyezkedését a 14. ábra mutatja.

14. ábra: Az eredeti vastag és végbéldaganat elhelyezkedése



A tüdőmetastasisok oldaliságát és lebenyenkénti localisatioját a 15. ábrán összegeztem. Huszonhét betegnél a daganat pleura közeli volt (a visceralis pleurától 1,5 cm-nél nem mélyebben), vagy azt közvetlenül beszűrte, hat betegnél pedig centralisan helyezkedett el. A négy második műtét esetében, csak perifériás tumort észleltünk.

15 ábra: Az áttétek lebenyenkénti elhelyezkedése



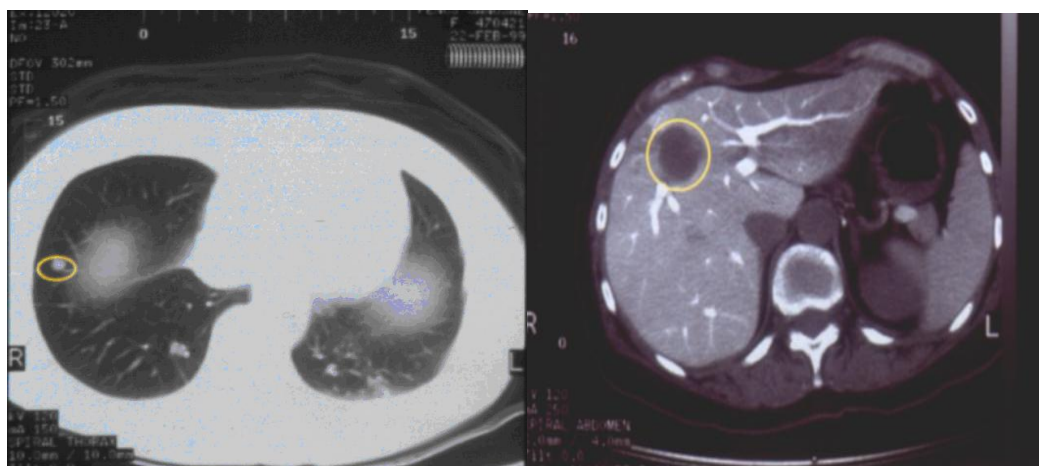
A műtéti megoldások részletei

A standard tüdőműtét előtti kivizsgálási protokollt követtük, melybe a bronchosopia is beletartozott. Amennyiben chemotherapia idején operáltunk, úgy két ciklus félidejére (a kezelés lezárulta utáni 12-18. nap) időzítettük a műtétet.

A feltárást rendszerint axillaris thoracotomiából végeztük. Tizennyolc betegnél a jobb oldali folyamat miatt 17-et axillaris thoracotomiából tártunk fel, egyet VATS-szal operáltunk. Nyolc beteg bal oldali elváltozását 7 esetben axillaris thoracotomiából, egynél pedig VATS útján távolítottuk el. Hat kétoldali esetet synchron műtéttel oldottunk meg: sternotomiából, axillaris thoracotomiából ellenoldali VATS-al, illetve bilateralis thoracotomiából. Három alkalommal intervallum műtétként (2x4 hét, 1x6 hét) sequentialis axillaris thoracotomiát végeztünk. Két transphrenicus metastectomiára került sor. Az operáció során 20 betegnél solitaer, 17-nél pedig multiplex tüdőelváltozást távolítottunk el. A 37 esetből 30-ban preoperativ histologiai diagnosissal operáltunk. Hét műtét során a dignitás és az eredet eldöntésére (malignus/benignus, illetve metastasis/második primaer tumor) intraoperativ fagyasztott metszet készült. Két esetben, Irinotecan előkezelést követően a műtét utáni feldolgozás csak reparativ jeleket talált, tumort nem (teljes remissio/CR). A multiplex elváltozással operált betegek közül 2 metastasist 9, 3 metastasist 3, 4 metastasist 3, 5, vagy több metastasist pedig 2 betegnél távolítottunk el.

Hat betegnél synchron, ill. metachron máj metastasis miatt resecio is történt. (16. ábra)

16. ábra: synchron tüdő és májmetastasis képe



Amennyiben két külön beavatkozás történt, a tüdőműtét 4-6 héttel előzte meg a májresectiot, mely előtt közvetlenül mellkasi és hasi CT zárta ki a korai recidivát, vagy a progressiot. Az

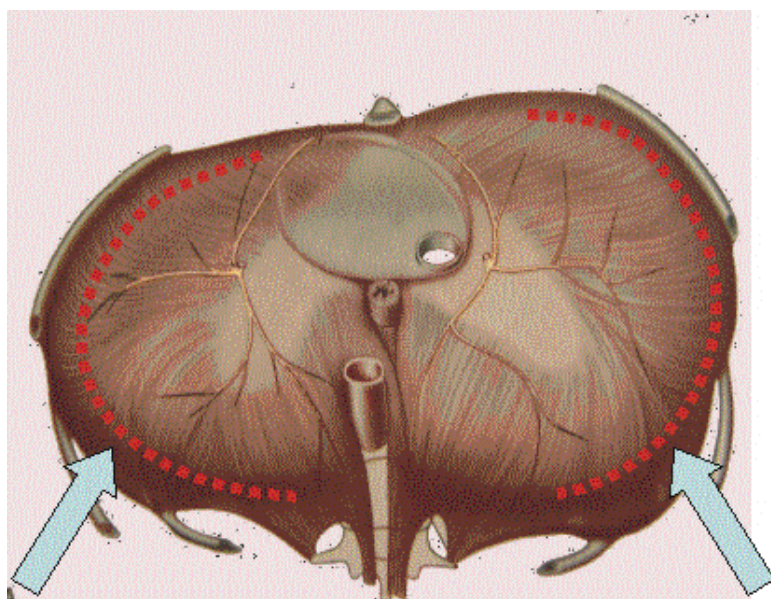
egy ülésben végzett máj és tüdőresectio, hazánkban szokatlan gyakorlata mellett szolt a klinikánkon rutin transphrenicus műtétekben (XXI. táblázat) való jártasságunk (n: 15) [a15,16].

XXI. táblázat: transphrenicus műtéteink (n: 20) összegzése (1998-2005)

Behatolás	Össz.	Műtét típus	N
Thoracophrenotomia	11	Lebenyresectio/májresectio	2
		Lebenyresectio/mellékvese	3
		Tüdő ékresectio/rekesz/vese	6
Laparophrenotomia	9	Májresectio/tüdő ékresectio	2
		Májresectio/pleura exoratio: VATS	7

(NB: A máj és tüdő ékresectio másik esetében a tüdőelváltozás benignusnak bizonyult)

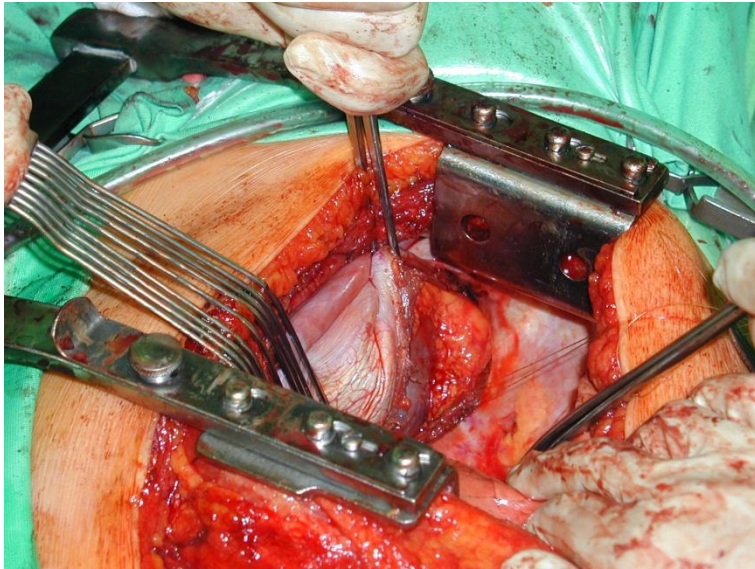
17. ábra: alkalmazott metszésirányok. 1-2 ujjnyira a bordaívhez rögzüléstől, a mellkasfallal párhuzamosan metszünk



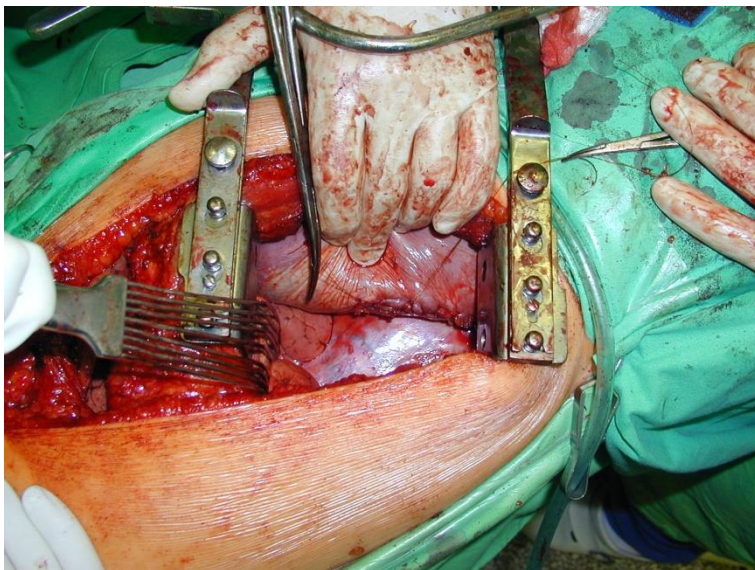
A feltárás biztonságát bizonyítja, hogy a rekesz, a követett (17. ábra) metszési vonalak alkalmazásával két-három héten belül minden esetben visszanyerte teljes működését [a17]. Az alsó lebeny resectio befejezése után reszeltük a rekeszen át, a máj jobb lebenye dómján,

subcapsularisan ülő képletet, amikor a hepar hilusának biztosításától a májsebész (Kalmár Nagy Károly) eltekintett (18, 19, 20-as ábrák)

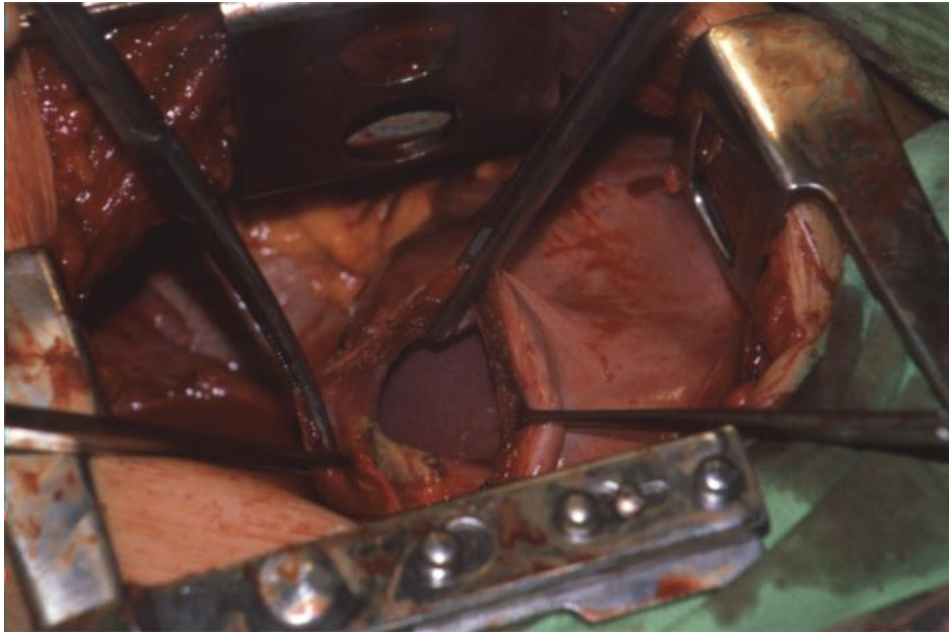
18. ábra: a mellkas felől transphrenicusan feltárt hasúr, illetve retroperitoneum műtéti képei



19. ábra: a phrenotomiás hasúri feltáráshoz standard behatolásunk, az axillaris thoracotomia is alkalmas

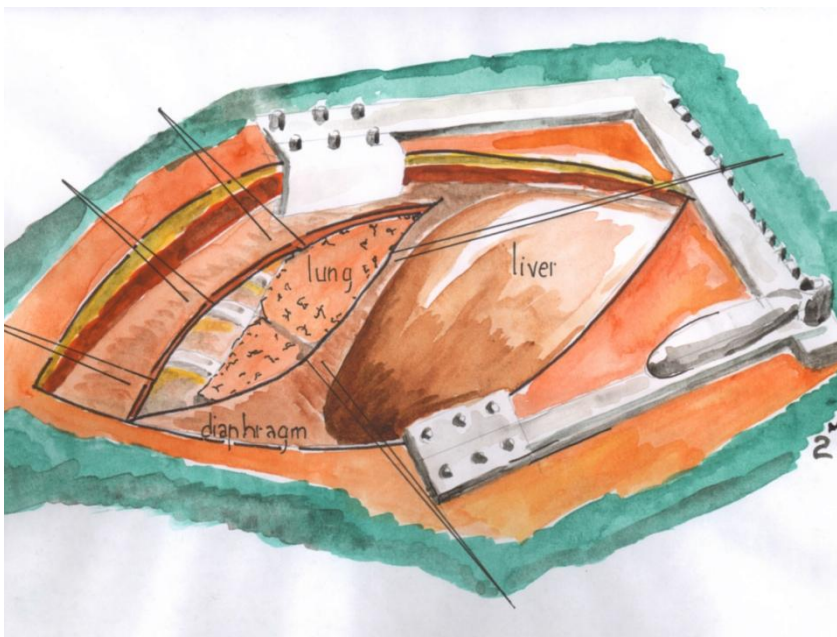


20. ábra: a máj felső polusa könnyen megközelíthető



A másik esetben, hasi manőverre készülve, a has felől, a májkapu biztosítása után operáltunk a mellűrben (21 ábra) [a15,16]. A májsebész a májat, rekeszi szalagrendszerétől megszabadítja és a v. cava inferior, mint tengely körül kifordítja, a rekeszhez kiváló hozzáférést nyújtva. Hasi műtét, májresectio során, alulról is átjárható a rekesz: az alsólebenyi tüdőlaesio atypusos resectioja könnyen elvégezhető.

21. ábra: hasi feltárásból, az eltartott máj mellett, a rekeszen át a mellűrbe juthatunk



A thoracotomia nélküli tüdőműtét [a15] egy másik alkalmazási területe, a metastasis miatti májműtét során, a has felől, a rekeszen át történő betekintés a mellűrbe. Ezt VATS technikával, szükség szerint pleura vagy tüdőmintavétellel kiegészítve [a17], hét alkalommal végeztük el.

Ami a parenchymavesztés mértékét illeti, 25 esetben atypusos resectiot, 11 lobectomiát (1 sleeve műtét) és 1 pulmonectomiát végeztünk. A nyirokcsomó mintavétel/block dissectio, staging nem volt a protokoll része, csak az utóbbi öt évben végezzük. A műtét, valamennyi esetben komplex onkológiai kezelés részeleme volt, tehát legalább a resectio(k) után chemotherápiában részesült a beteg. A túlélést Kaplan-Meier módszerrel, a tüdőresectio időpontjától kezdődően számítottuk.

2.3

Eredmények

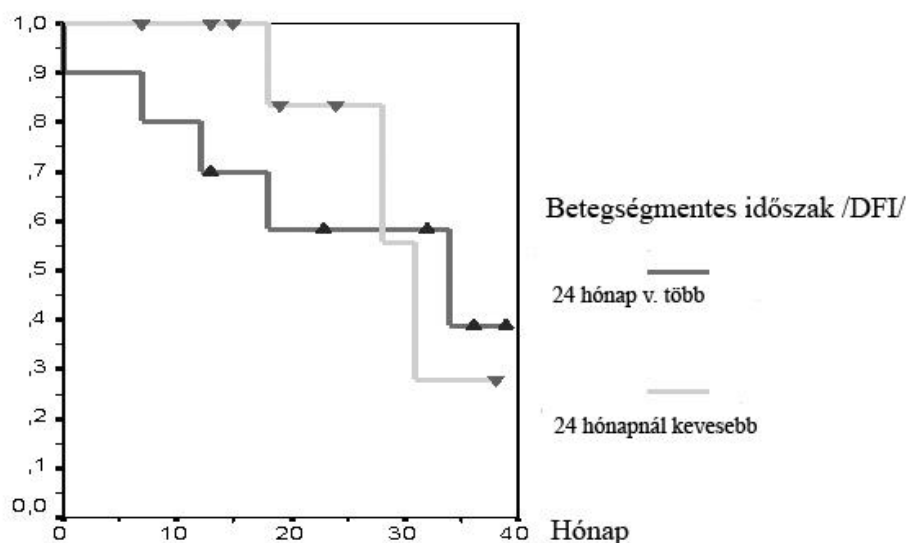
A 30 napos műtét utáni időszakban beteget nem veszítettünk el. A műtéti morbiditás 8,1% volt (2 betegnél sebgyógyulási zavar, 1 betegnél pneumonia). Nem észleltük a logikusan várható hasúri szövődmények egyikét sem: paralyticus (sub)ileust, GI vérzést, perforatiót és alacsony hasi átáramlási tünetegyüttest (abdominal compartment syndrome) sem.

A tanulmány lezárultával az átlagos, tüdőműtét utáni, recidivamentes túlélés 28 hónapnak bizonyult, a betegek 35%-a legalább 40 hónapja tünetmentesen él. Az abszolút túlélés még jobb, 33 hónap (SD: 3,4) volt, ha csak egy tüdőáttét miatt operáltuk. Többszörös metastasisnál látszatra lényegesen kevesebb, 19,6 hónap (SD: 3,6) adódott. A két csoport közti, egyharmadnyi különbség, az elemszám mellett nem szignifikáns ($p=0,076$ – Mann-Whitney próba).

XXII. táblázat: túlélés a DFI hosszának függvényében

DFI hossza	Átl. túlélési idő (hónap)	95% CI	Medián	95%CI	75% ideje	Log rank
<24 hó	30	24-36	31	26-36	28	p=0,69 nem szign
24 hó vagy több	26	17-35	34	3-65	12	

22. ábra: DFI és az abszolút túlélés viszonya



Bár a görbék alapján (22. ábra) különbséget várunk az eredeti bélműtétet két évnél később követő tüdőáttétek javára, a statisztikai eredmények (XXII. táblázat) az irodalom [b22,23,26,27,28] adatait nem támasztják alá. 24 hónapnál hosszabb kórmentes időköz [Disease Free Interval (DFI)] esetén az átlagos túlélés 30 hónap volt, míg két évnél rövidebb DFI esetén 26 hónap ($p=0.69$).

Külön kérdés az operált máj és tüdőáttétek hatása a túlélésre (XXIII táblázat).

XXIII táblázat: túlélés a máj metastasis létének (n: 6), illetve hiányának (n:31) függvényében

Májmetastasis	Átl. túlélési idő (hónap)	95% CI	Medián	95%CI	75% ideje	Log rank
Nincs	31	24-37	34	-	31	p=0,09 NS
Van	21	14-28	18	8-28	18	

Nagy a különbség a két csoport görbéje között (23. ábra), ám mivel csak 6 májáttétes betegről tudunk beszámolni, így a statisztikai következtetés ereje gyenge. Amennyiben a tüdőműtétkor érintett volt a máj is, a túlélés 21 hónap volt az átlagos 31 hónappal szemben. Ha csak tüdőmetastasis jelentkezett a colorectalis tumor után, a 3 éves túlélés 52% volt.

23. ábra: A tüdőáttét műtétek túlélése alakulása a máj érintettség függvényében



A tüdőáttét műtéte során, amennyiben szabad szemmel gyanús nyirokcsomókat észleltünk már korábban is végeztünk mintavételt (sampling), az utóbbi időben pedig a NSCLC során alkalmazott hilusi és mediastinalis dissectiot végezzük (n: 18). Eredményeink (XXIV. táblázat) azonban, nem egységes, következetes módszer szülöttei.

XXIV.táblázat: túlélés a tüdőkapui nyirokcsomók állapota függvényében

Nyirokcsomó érintettség	Átl. túlélési idő (hónap)	95% CI	Medián	95% CI	75% ideje	Log rank
Negatív	29	24-35	34	26-42	28	p=0,20 nem szign
Pozitív	17	11-23	18	2-34	7	

Bár a különbség itt is jelentősnek tűnik, a pozitív esetek száma túl alacsony (n:4), ezért a statisztikai következtetés erőtlen. A viszonylag nagy eltérés sem bizonyítja az érdemi befolyást a prognosira. Azoknál a betegeknél, akiknek regionális nyirokcsomóik nem voltak érintettek (n: 14), az abszolút átlagos túlélés 29 hónap volt. A hilusi nyirokcsomó pozitív esetek (n: 4) átlagos túlélése lényegesen rövidebb, 17 hónap.

2.4

Következtetések

A colorectalis tumorok tüdőáttéteinek resectioja kedvezően befolyásolja a túlélési esélyeket, az elért eredmények lényegesen jobbak az irodalomban közölt, sebészi kezelés nélkülinél. [b22,23]. Sem a primaer daganat lokalizációja, sem pedig a tüdő metastasis elhelyezkedése és viselkedése nem bizonyult önálló kórlefolyás jelző tényezőnek (independent prognostic factor). A szakirodalom közléseivel [b23,26] ellentétes saját tapasztalatunk szerint, a solitaer daganatok kórjólata nem jobb. Ez a megfigyelés közvetve támogatni látszik azt az álláspontot, mely szerint a solitaer metastasisok műtétei mellett a többszörös áttétek sebészi eltávolítása is jogosult. Vita (és józan belátás) tárgya az eltávolítható áttétek felső száma, tanulmányunkból erre vonatkozóan nem született hasznosítható megfigyelés.

A vizsgált betegkörben, a regionális mellkasi nyirokcsomó áttétrel átlagosan 12 hónappal rövidítette meg a műtét utáni túlélést. A két daganat megjelenése között eltelt idő (Disease Free Interval: DFI) és a várható túlélés viszonyában mások megfigyeléseivel ellentétben - talán az alacsony esetszám miatt - nem észleltünk befolyásoló tényezőt.

A synchron, ill. metachron májáttéttel is operált hat betegünk átlagos túlélése 10 hónappal volt rövidebb a többi betegénél. Az alacsony esetszám miatt a különbség bár jelentős, mégsem bizonyító erejű. A májáttét megjelenése nem azonos súlyú a nyirokcsomó positivitással. A tüdő-máj áttétek műtétei ellen, az általunk gyűjtött adatok nem szólnak. Tapasztalatunk egybevág más szerzők megfigyelésével [b27], miszerint tüdő metastasis recidívája esetén, az operabilitási feltételek fennálltakor, hasonlóan a lágyszöveti tumorok tüdő metastasisaihoz, érdemes rethoracotomiát végezni. Nyilvánvalóan hosszabb műtéttartamot és nagyobb morbiditási veszélyt rejtenek ezek a műtétek, de a túlélés tükrében jogosnak tűnik ez az agresszivitás [b28].

Elvi okokból vetjük el a műtéti megoldás kizárólagos szerepét – bár nincs egyértelmű evidenciánk álláspontunk támogatására. A tüdő és alkalmasint a máj resectiot is a komplex oncológiai kezelés részeként végezzük. Gyakorta a műtéti eltávolítás ad csak végleges választ arra a kérdésre, hogy a pulmonalis laesio tüdőáttét, vagy második primaer tüdőrák-e [b29,30]. A követendő adjuvans kezelés a két esetben lényegesen különbözik. Tapasztalataink értelmezéséhez négy sebésztechnikai megjegyzés kívánkozik még.

A pneumonectomia 6-8%-os mortalitása és életminőséget korlátozó következményei miatt túlságos agresszivitásúnak tűnhet az áttétek esetében. Ha a multifocalis féloldali tüdőáttét csak pneumonectomiával irtható ki, akkor elég alapos a gyanú, hogy az ellenoldal sem daganatmentes, még ha a képalkotók nem is mutatják. Más a helyzet, ha műtétechnikai ok diktálja a tüdőirtást. Gyakorlatunkban, a pneumonectomia indikációja kivételes volt. Az utóbbi

5 évben csupán egyetlen alkalommal végeztük egy fiatal, jó általános állapotú beteg, centrális elhelyezkedésű bal oldali tüdőmetastasisának eltávolítására. Ugyanakkor a nemzetközi szakirodalomban egyre szaporodnak az agresszivitás másik végletével, a sublobaris resectionnal szembeni fenntartások. Az ékresectionnal szemben, a lobectomy mellett érvelők, ráadásul a primer tüdőrák sebészet elveinek megfelelő nyirokcsomó feltérképezést is szükségesnek tartják [b28-31]. Magunk a parenchyma takarékos beavatkozásoktól jó eredményeket láttunk, de az irodalmi közlések fényében módosítottuk taktikánkat. Kellően alacsony műtéti kockázat mellett a lobectomyt nem vetjük el és hilaris, mediastinalis lymphadenectomyval teljes pathológiai staging-re törekszünk.

A colorectalis malignus daganatok nyomán támadó tüdő és májbeli áttétek operabilitásának nem a sebésztechnika, hanem a tumor biológiai viselkedése szab gátat [b21,26]. A rekeszen át végzett, de csak egy testüreg megnyitásával járó műtétek a metastasis sebészetben éppúgy járhatók, mint más indikáció esetén. Az bizonyos, hogy a műtét szervezése és technikai kivitelezése magas igényeket támaszt [a15-17].

A VATS módszerek alkalmazása a következő kérdés, hiszen a nagy feltárást igénylő intrathoracalis beavatkozások mellett helyet követelnek a lényegesen csekélyebb invazivitású video-asszisztált módszerek is [a18,19]. A műtét oncológiai korrektsége alapvető kérdés a metastasis sebészetben is [a12,b26,32]. További, nem elhanyagolható tényező a beavatkozás eszközigenye (ár) és a műtői igénybevétel (idő).

Gyakorlatunkban a video-asszisztált módszerek szerepe korlátozott, hiányzik a tájékozódáshoz szükséges tapintás. Különösen akkor fontos ez, ha a képalkotó vizsgálatok egynél több metastasist mutatnak. A 17 multiplex metastasis miatt végzett műtét során, hat alkalommal a képalkotó eljárással jelzettnél több áttétet észleltünk. Az egyesek által preferált sternotomia[a1] szerintünk túlzott agresszivitást képvisel. Újszerű megoldás a májműtét során, a rekeszen keresztül való video-assistált tájékozódás a mellúri viszonyok felől.

A tüdőáttét sebészi megoldásának műtéti eredményeit a betegválogatás befolyásolja: messze nem a teljes tüdő metastasisos betegkörre jellemző. A módszer és a gyógyítható betegek védelmében kell ellenállni a műtéti megoldás eskalációjának. A sorozatos resectiók [b33], alkalmasint tíz év feletti túlélést is eredményezhetnek. Ilyen eredményt colorectalis tumor és májtumor tüdőmetastasisával munkacsoportunk is elért [a20,21,22 b34,35] a kimenetel értelmezése óvatosságot igényel. Közelebbről [a23] nehezen körülírható, betegre, sebészre, kórházi környezetre szabott megoldások ezek. A rossz műtéti döntés könnyen dezavualja az egyébként helyes (sebészi) attitűdöt [a14].

3.

Az életkor és az operabilitás kapcsolata

Meghúzzható-e a sebészi megoldás alkalmazásának határa a születési év alapján?

3.1

Háttér

Az átlagéletkor növekedésével egyre több olyan tüdőrákos beteggel találkozunk, akiknél a műtét technikailag lehetséges, oncológiailag pedig indokolt volna, azonban az életkor elbizonytalanítja döntésében az oncológust és a tüdőgyógyászt. Az ezredforduló óta rohamosan gyarapszik az időskorúakon, rendszerint 80 év felettiekén végzett tüdőműtétekről szóló nemzetközi közlemények száma [b36,37,38]. A sebészi kezelés alternatívájaként felmerülő chemotherapia morbiditása és mortalitása is életkor függő, így a várható előnyök könnyen elvesznek, s gyakran egyedül a sugárkezelés marad lehetőségként.

Személyes tapasztalatom (Frenchay Hospital, Bristol 1991/92, East Kilbride, Glasgow, 1994, Freeman Hospital, Newcastle, 1999, Bristol Royal Infirmary, 2004/5), hogy a tüdőműtetre váró betegeink morbiditási viszonyait, melyek a műtėti kockázat fontos elemeit alkotják, nem lehet a fejlett nyugati társadalomban élőkével egybevetni [b39]. Ezt nemcsak a várható életkorbeli riasztó különbség indokolja, hanem az a statisztikailag nehezen alátámasztható tapasztalati tény is, hogy a tüdőműtetre kerülő átlagos magyar beteg biológiai kora 10-15 évvel haladja meg nyugateurópai sorstársáét. Az életkor műtėti kilátást meghatározó vizsgálata során, a hazai viszonyainkat jobban tükröző 75 évnél húzva meg a határt, visszatekintve elemeztem műtėti tapasztalatainkat[a24].

3.2

A betegkör és a módszerek

Az 1995-2005 – tíz éves időszakban operált, 908 primaer, nem kissejtes tüdőrákos betegünk közül 54 volt 75 év feletti, 12 pedig 80 évnél idősebb. Kórlefolyásukat, a korai és késői eredményeket vizsgáltam[. A műtét utáni követési idő 1-87 hó (átlag 32 hó) volt.

Valamennyi betegünk oncopulmonológiai team (oncoteam) döntése alapján, az általános, tüdőműtét előtti kivizsgálást követően került műtétre.

A legkevesebb 48 órás, műtét utáni epidurális fájdalomcsillapításban minden betegünk részesült. A műtéteket axillaris thoracotomiából végeztük.

A betegek kor és nem szerinti megoszlását, valamint kockázati elemeiket a XXV. táblázat mutatja. Két csoportot képeztünk: a korai (IA stadium) és az összes többi stadiumot. Más osztási elveket követve, a vizsgált kockázati elemek különbsége még kisebbnek bizonyult.

XXV. táblázat: 75 évnél idősebb betegeink demográfiai adatai és egészségi állapota IA-és ennél magasabb TNM stádium szerinti bontásban

Stádium	IA	> IA
Kor	78,3	77,1
Nem (Férfi/Nő)	10/8	19/17
Panaszos / szűrt	1/17	10/26
FeV 1 (1)	1,79	1,78
FeV 1 / FVC (%)	71	69
Dohányos	17	30
Median ASA	3,1	2,8
TIA	1	2
CAD, MI	1	2
Angina	1	4
Arrhythmia	4	8
COPD	4	11
Diabetes	2	4
Hypertonia	7	21
Érbetegség	4	8

A daganatokat stádium szerint, valamint a műtéti megoldások függvényében és két betegcsoportban: 75-79 és 80 év feletti bontásban vizsgáltuk (XXVI táblázat). Az egyes csoportok között lényeges statisztikai különbséget nem láttunk, így a továbbiakban egységesen vizsgáltuk a 75 év feletti korosztályt. Pulmonectomiát 80 év fölött nem végeztünk. Szövődménymentes műtét 80 év felett nem volt, a mortalitás ebben a csoportban háromszorosa a fiatalabbnak (XXVII. táblázat). A sejttípusban nincs korszpecifikus eltérés (XXVIII táblázat).

XXVI. táblázat: idős betegeinken végzett műtétek, TNM stádium és 75-79, >79 éves kor szerinti bontásban

	Ékresectio		Segmentectomia		Lobectomy		Bilobectomy		Pneumonectomy		Össz
	75-79	80≤	75-79	80≤	75-79	80≤	75-79	80≤	75-79	80≤	
I. A.	2	1	2		6	7					18
I. B.	2				18	3					23
II.A.					3	0	1				4
II.B.					3	0	1				4
III.A.					1	0			2		3
IV.					1	1					2
Össz	5		2		43		2		2		54

XXVII. táblázat: a betegcsoportok kezelési és követési adatai valamint a műtétek részletei

Korosztályok	Összes vagy átlagos	75-79 évesek	80 éves és idősebb
Követési idő /hó/	32 /1-87/	1-87	1-42
Ápolás /nap/	11,4 /8-36/	11,2 /8-36/	11,6 /8-24/
Mortalitás	4 /7,4%/	2 /4,7%/	2 /16,6%/
Postop szövődmény	28 /52%/	16 /38,1%/	12 /100%/
Hörgőcsont kinyílás	2 /4%/	1 /2,3%/	1 /8,3%/
Reoperáció	3 /5%/	2 /4,8%/	1 /8,3%/

XXVIII. táblázat: az operált daganatok szövettani megoszlása a kor függvényében

Korosztályok		Összes vagy átlagos	75-79 éves kor	80 év és idősebb
Szövettan	Adenoc.	31 /57,4%/	23 /54,7 %/	8 /66,6%/
	Planocell cc.	21 /38,8%/	17 /40,5%/	4 /33,3%/
	Macrocell cc.	2 /3,8%/	2 /4,8%/	-

XXIX. táblázat: a daganat TNM stádiumának összevetése a műtét típusával

TNM	Lobectomy	Ék-resectio	Segmentectomy	Bilobectomy	Pulmonary	Lobectomy + mellkasfali resectio	Össz.
IA	14	4					18
IB	22	1					23
II ≤	5		2	2	2	2	13
Összes	41	5	2	2	2	2	54

Valamennyi kompromisszum műtéten (sublobaris resectio: atypusos gépi vagy kézi resectio, illetve segmentectomy: XXIX. táblázat) átesett betegünket a műtét utáni oncoteam ülésen postoperatív adjuvans kezelésre (rendszerint irradiatio) ajánlottuk. Paradox módon, zömmel az életkorra való hivatkozással, a várható kockázatot mérlegelve nemleges döntések születtek. A túléléseket Kaplan-Meier szerint, a szignifikancia vizsgálatokat Student teszttel számítottuk ki.

3.3

Eredmények

Négy beteget veszítettünk el a műtét utáni első hónapban (6,1%). A nem halálos szövődmények száma is magas, 52% volt (n: 28). Tovább nehezítette a helyzetet, hogy betegenként 2-3, egymást súlyosbító szövődmény is fellépett (XXX. táblázat).

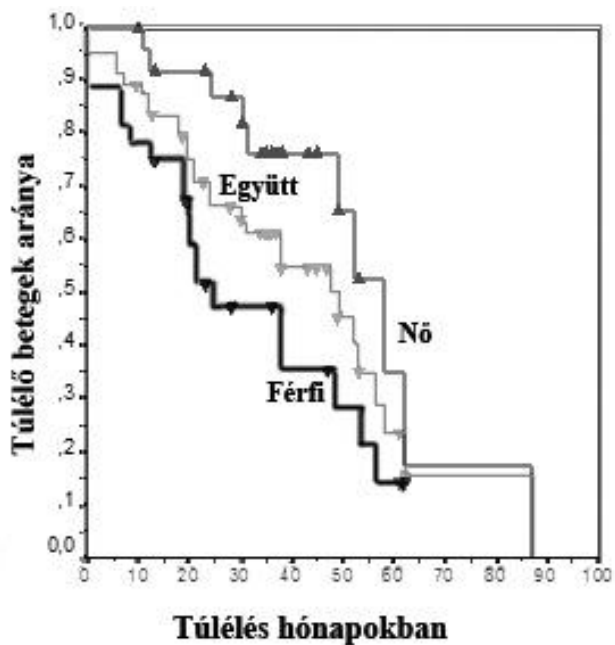
XXX. táblázat: a 30 napon belüli szövődmények

Szövődmény	Esetszám	Halálozás
Embólia	-	-
Atelectasia, váladék retentio	23	-
Pneumonia	1	-
ARDS / Resp. Insuff	3	3
Hosszas levegő áteresztés />7 nap/	8	-
Útóvérzés	2	0
Pleurális folyadékgyülem	2	-
Myocardialis infarktus	1	1
Szívrítmuszavar	18	-
Zavartság	5	-
Sebgyógyulási zavar	8	-
Recurrentis paresis	1	0
Összesen	72	4

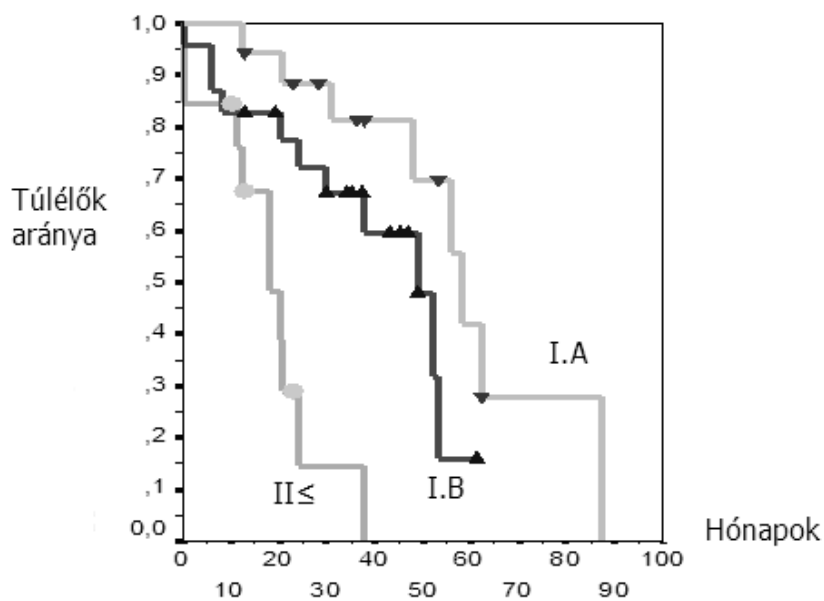
Nem volt szignifikáns különbség az IA és a többi stádiumban szereplő betegeink műtét előtti jellemzői között, mint ahogy a 75-79 év, és 80 év feletti betegeink műtési megoldásai között sem. Szignifikáns volt azonban a különbség a nők és férfiak túlélése között, az előbbiek javára (23 ábra). A nők között több volt a korai rák, azaz a IA-IB stádiumú beteg (38,5%, 50%). Míg a nőknek 11,5%-a esett a IIA fölötti stádiumba, addig ez az érték a férfiaknál 35,7% volt. Az előrehaladott tumor stádium kifejezetten gyakoribb volt a férfiaknál.

Feltehető, hogy a nemek szerinti túlélésbeli különbség (24. ábra) inkább a TNM stádiumokra jellemző törvényszerűséget követi, bár szignifikáns előnyt ($p < 0,05$) élveznek a nők. Az átlagos túlélési idő 43, a férfiaknál 31, a nőknél pedig 54 hónap volt. Ezt a magyarázatot támogatja a TNM és műtési kereszt táblázat adatsora is (XXIX. táblázat). Míg az IA és IB stádiumok túlélései között nincs lényeges eltérés, addig az IA szemben a II és ennél magasabb stádiumokétól, valamint az IB szemben a II és ennél magasabb stádiumokétól szignifikánsan különbözik.

24 ábra: A 75 évnél idősebbek tüdőműtét utáni túlélése – együttesen, ill. a nemek szerinti bontásban



25. ábra: túlélések alakulása a TNM stádiumok függvényében. Szignifikáns az I.Avs.II≤ / $p < 0,0001$ /, valamint az IBvs.II≤ / $p < 0,001$ / stádiumok közötti túlélés különbség.

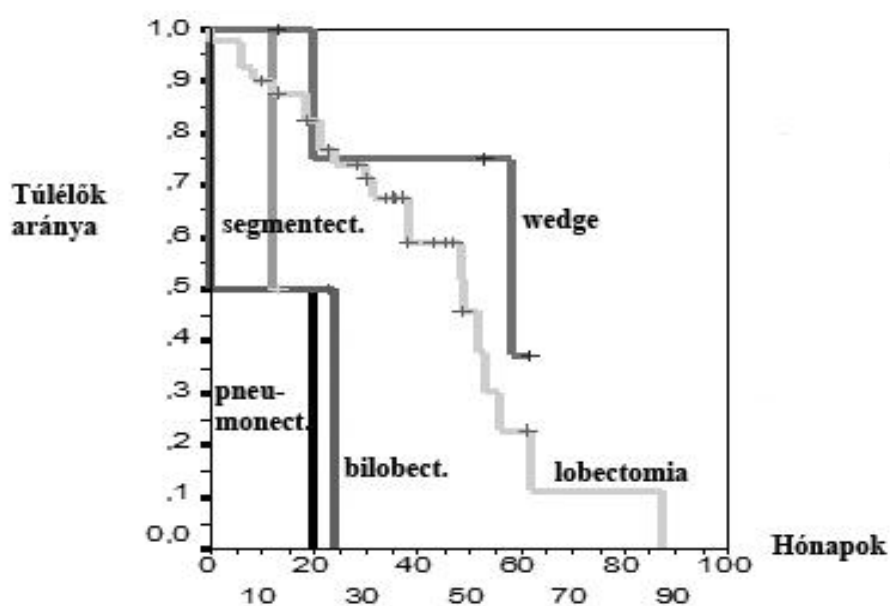


Látszólag hasonlóan nagy a különbség a resectiók mértékével arányos túlélésekben is (26. ábra). A sublobaris resectio eredményei a legjobbak, a lobectomia kimenetelét pedig a daganat stadiuma szabja meg. Hamis azonban a görbe sugallta “kis resectio - nagy túlélés” feltételezés. A legtöbb, ami megalapozottan állítható, hogy a követett sebészi döntési gyakorlat mellett a túlélési esélyek kiegyensúlyozottak.

A kiterjesztett resectio és a pulmonectomia eredményei értelemszerűen rosszabbak. A stadiumokkal kereszt táblázatban vizsgálva, ezek is a TNM stadium diktálta helyzet szerinti túlélésnek felelnek meg (XXIX. táblázat).

Mivel a műtéti resectio szintje nem random választás eredménye, hanem a daganat méretéhez, helyzetéhez igazodik, ezért a parenchymavesztés mértéke sem önálló prognosticus factor. A látszólagos befolyás ugyanúgy hamis következtetésre vezetne, mint ami a neoadjuvans betegcsoport elemzése során fenyegetett.

26. ábra: műtéti típusok szerinti túlélés



Egyértelmű különbség látszik a lobectomia, illetőleg az ékresectio javára. Ezen utóbbi azonban az esetszám miatt fenntartásokkal értékelendő.

Többszempontú variancia analízissel a műtéti halálozás és a rövidebb túlélés fenyegető jele a férfi nem, a 80 év feletti életkor, a kiterjesztett műtét, és az előrehaladott

daganat. A számok az ésszerű és logikus feltételezéseket támasztják alá. Hosszabb túlélést ígér a női nem, az IA stadium és a lobectomiával, mint resectios szinttel megoldható betegség.

3.4

Következtetések

Az időskorúakon végzett resectiok kimenetelének megfigyeléseiből levont következtetések óhatatlanul korlátosak, hiszen vizsgált betegeink szigorú előválogatás alapján kerültek műtetre. Lényegében alkalmazott elveink auditját végeztük. Bizonyítékon alapuló állítás (3b), az eredmények alapján annyi, hogy a kor önmagában nem szolgálhat alapul inoperabilitás eldöntéséhez a tüdőrák esetében. ASA III kockázat alatt, és IIB stadiumnál korábbi esetekben a műtét veszélyei és a hosszútávú életkilátások azonosak a 75 évnél fiatalabbakéval. A műtét korlátját nem sebésztechnikai, hanem intensív therapiás, anaesthesiologiai és oncopulmonológiai megfontolások képezik. Az előkészítés, a physiotherapia és a minél rövidebb kórházi tartózkodás bizonyosan hozzájárulnak a jó eredményekhez. A műtét utáni zavartság (delirium) hátterében gyakorta, de nem mindig csak az alkohol megvonás áll, a cognitiv dysfunctiok romlása multifactoriális [a25]. Az időskorú betegek kiváltképp rosszul viselik a hirtelen és alapvető környezetváltozást.

Kérdés, hogy a nagy feltárást igénylő intrathoracalis beavatkozásokat mindinkább felváltó, csekélyebb invazivitású módszereknek, mint amilyen a VATS, mekkora a létjogosultsága az időskorban jelentkező tüdőrák műtétében[a18,19]? Egyedül a kor nem lehet indok a ráksebészeti elvekben kötendő kompromisszumban (lobectomy vs. sublobar resection). Más a helyzet, ha a kísérő betegségek, magas műtéti kockázat miatt eleve kompromisszum műtétet tervezünk [a8]. Ilyenkor – hasonlóan a metastasis sebészethez – van létjogosultsága a VATS módszerrel végzett sublobar resectionnak, vagy más beavatkozásnak [b24,25,32]. Továbbra is nyitott kérdés marad a nyirokcsomó mintavétel szükségessége. Amennyiben az N pozitív leletet nem követi adjuvans kezelés, a mediastinalis és hilaris nyirokcsomó dissectioja hiábavaló, időrabló beavatkozás volt.

A tüődaganatok operabilitásának nem csupán a sebésztechnika és a tumor biológiai viselkedése szabnak gátat hanem a beteg általános tűrőképessége is [b40]. Ezt a tűrőképességet pedig a biológiai tartalékokon kívül a lelki, szociális adottságok, még akkor is határozottan befolyásolják, ha nem is tudjuk őket számokba önteni.

A beteghez, betegségéhez, az életkilátásokhoz, a várható életminőséghez szabott, optimalizált sebészi agresszivitás [a14] bizonyosan jobb eredményekre vezet a nem-kissejtes tüdőrák műtéti kezelésében is [b41,42]. Az életkort azonban, mint önálló tényezőt biztosan kiemelhetjük a műtét ellen szóló érvek sorából.

4.

A légcső betegségei sebészeti kezelésének kérdéseihez

4.1

Háttér

Anatomiai, főként érellátási okokból, a légcső és a főhörgő varrata igen esékeny. A tracheán végzett műtéteket a sebészi köztudás, valamint a mellkassebészeti és pulmonológusi szakirodalom különösen magas kockázatú beavatkozásoknak tartja. Technikailag a legkényesebb vonás, hogy a varratelégtelenség megoldásának esélyei rosszak, gyakorlatilag nem létezik "menekülési útvonal" [b43]. A tüdőátültetésnél is a trachea, illetve a főhörgők varrata, majd a légúti anastomosis sorsa (előbb a varratsétválás, fistula, utóbb a szűkület) képezik a műtét Achilles pontját. A lehető legrosszabb helyzetet a trachea és az oesophagus együttes reconstructio műtétei jelentik.

A légcsősebészet kihívásai kettős választ szültek. Egyrészt a klinikai munka auditját, másrészt az önvizsgálatban megfogalmazott következtetések továbbgondolását. Az elsőben a kórképekből, gyakoriságukból és a beavatkozások egyediségéből fakadóan csak retrospectív klinikai analízisre van mód. A második az experimentális sebészet terepe.

4.2

A betegkör és a módszerek

Elemzésünk az 1996 és 2006 között végzett 37 nagy légcsőműtetre terjed ki [a26]. Az ezt követő időszak feltételei szervezési és anyagi okokból olyannyira megváltoztak, hogy az azóta, 2010 december 31-ig végzett 9 műtétet nem soroljuk ide. A visszatekintő feldolgozásba azt a 35 beteget tudtam bevonni, akiről teljes adatsorral rendelkezünk. Ugyanezen időszak alatt 41 tracheális kórállapotot kezeltünk, azonban 4 betegnél nagy műtéti beavatkozásra nem volt szükség, a sebészi teendő kimerült a döntéshozatalban. Operált betegeink demográfiai megoszlása szélsőséges volt. A 21 férfi és a 14 nő átlagéletkora 58,6 év volt. (SD 10,3 év), a legfiatalabb 6 hónapos, a legidősebb 72 éves volt. A kóroki megoszlást a XXXI. táblázat részletezi.

XXXI. táblázat: A 35 beteg kóroki megoszlása

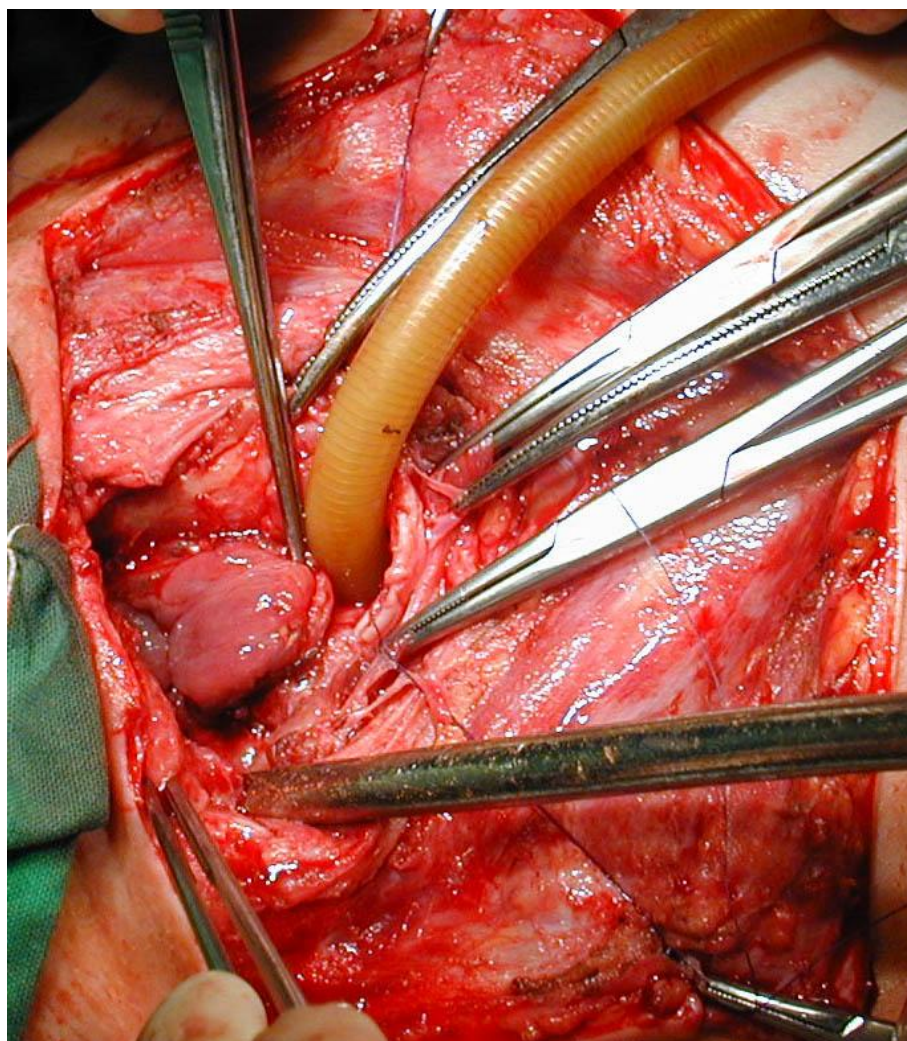
Compressio/elzáródás	8	Malignus tumor	2
		Intubáció utáni szűkület	4
		Tracheomalacia	2
Activ gyulladásos kórok	4	Tracheitis necrotisans	2
		Actynomycosis	1
		Aspergillosis	1
Trauma	12	- ebből iatrogen	7
Aero-digestiv communicatio	11	Oesophago-tracheális fistula	8
		Neo-esophageo-tracheális fistula	3

A légső és a nyelőcső közötti járat 8 esetben tartós intubáció (8-52 nap), 2 esetben idült gyulladás, egyben pedig baleset következtében alakult ki. .

Műtét előtti vizsgálatként teljes nagylabor és a szív-keringési szervek működésének felmérése történt (hangsúllyal a CRP-n és a gyulladásos markereken, valamint a májfunction és a fehérjeszinten, mint tápláltsági mutatón, valamint légzésfunctio minden esetben, EKG, illetve gyanú esetén echocardiographia, különös tekintettel az ejectios fractiora). A kivétel nélkül mindig elvégzett mellkas CT kettős célt szolgált. Egyrészt az elváltozás helyzetét, kiterjedését, környezetéhez való viszonyát, nagyságát, másrészt a tüdőállomány állapotát segített megítélni (chronicus aspiratio, pneumonia az oesophagotrachealis fistulák esetén). Az MRI (5 eset) az erekhez való viszony tisztázásában, illetve a gátori képletek ábrázolásában segített. Flexibilis bronchosopia történt valamennyi electiv esetben, míg az acutakban a kivételt a fulminans necrotisáló tracheitis képezte. Az electiv esetek közül tizenegyben, virtuális bronchosopia segített a tervezésben.

A híg kontrasztanyagossal nyelési röntgen – bár az oesophago-trachealis fistula gyanúja esetén mindig elvégeztük – nem pótolta az oesophago-gastroscopiát. Ez utóbbi nem csak diagnózishoz segített, de a műtét előtti napon a tehermentesítő endoscopos gastrostoma/PEG behelyezésére is szolgált. Anaesthesiologiai szempontból tekintve a műtéteket, valamennyi esetben elegendő volt a „crossfield intubation”. Jet lélegeztetésre nem volt szükségünk – igaz módunk sem.

27. ábra: “cross-field” lélegeztető cső, közvetlen a gége alatt. Látszik a leszakad nyelőcső is



Hat, különböző típusú műtéti megoldást alkalmaztam (XXXII. táblázat), azaz a kombinált műtétek kivételével csoportonként átlagban négyet-ötöt (n: 35). Rövid légcső resectio alatt a három vagy ennél kevesebb porc eltávolítását értettük.

XXXII.táblázat: műtéti megoldások (A négy gyulladásos betegség miatti feltárás nélkül)

primer varrat	10 (trauma)
resectio / rövid	5 (2 trauma, 1 intubáció utáni szűkület, 2 malignitás)
resectio / hosszú	3 (intubáció utáni jelentős hosszúságú szűkület: 2-4 gyűrű)
külső rögzítés	2 (tracheomalacia)
kombinált műtét	11 (8 oesophago-tracheális járat, 3 gastro-tracheális járat)

4.2.1

Kórképek

A műtéti megoldást a kórképi sajátosságok határozták meg. A lumen átjárhatóságának súlyos fokú csökkenése, az erőszakos behatás valamint a légcső és a nyelőcső egybenyílása közel egyenlő arányban szerepeltek a műtétek okaiként.

Az endoluminalis occlusio műtétei közül egy resectiot primaer, malignus trachea tumor (cysticus adenoid carcinoma) miatt végeztünk, egy másikat pedig közvetlen tumoros ráterjedés miatt (differentiálatlan sejtes pajzsmirigy carcinoma). E csoportban, leggyakoribbak értelemszerűen a tágításra, LASER kezelésre nem reagáló, vagy kiújuló intubációt követő szűkületek voltak (előkezelés tartama: 2-8 hónap, átlagosan 3,2 hónap) .

Az activ gyulladás miatti trachea műtéteket megkülönböztettük a korábbi góc (tuberculosis) hegesedése, necrosis miatt kialakult végzetektől. Kivétel nélkül súlyos társbetegségekkel terhelt, idős korú betegeket sújtott (3/4 diabetes mellitus, 4/4 hypertonia, 3/4 érszűkület) ez a kórkép.

A traumás esetekben a légcső 0,5 cm-es vagy nagyobb, áthatoló sérülése képezte a műtéti javallatot. E betegcsoport döntő hányadát az iatrogen esetek (intubációs szövődmény) adják. Életkoruk, ennek megfelelően lényegesen alacsonyabb (31,4 év) a társbetegségek száma és súlya pedig értelemszerűen elhanyagolható.

Két, műtetre szoruló dyskinesia / tracheomalacia esetünk volt. Egyiküknél pajzsmirigy műtét után, másikuknál polytrauma következtében szükségessé vált, tartós intubációt követően alakult ki a kórkép.

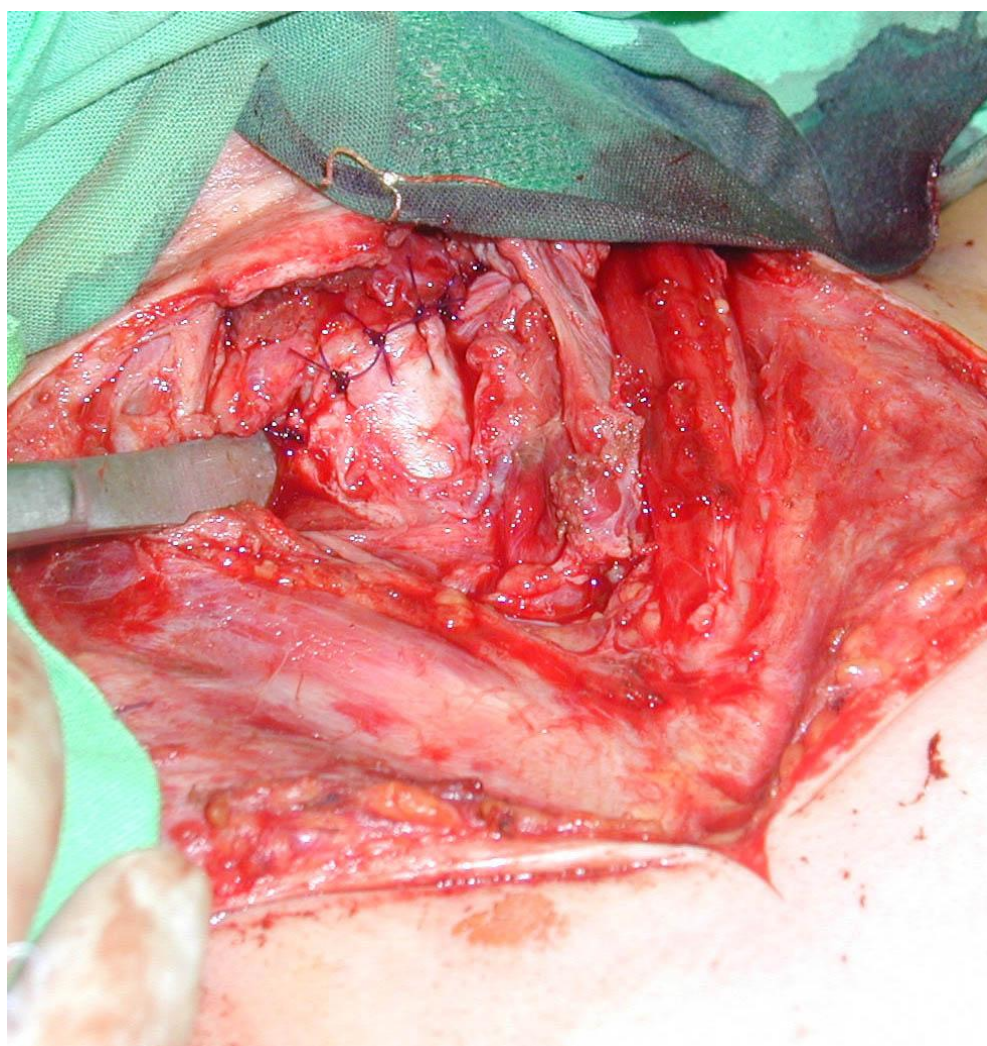
Aero-digestiv fistula megoldására 11 betegnél került sor. Nyolc betegnél oesophagotrachealis közlekedés, háromnál neoesophageo-trachealis fistula (malignitás miatt végzett nyelőcsőírtás után, a felhúzott gyomor és a légcső között kialakult járat) megoldására végeztünk műtétet [a27,28]. Nyolc betegnél tartós lélegeztetés után alakult ki postintubációs communicatio, egy esetben pedig kiterjedt mellkasi-nyaki sérülés[a29] során szakadt le a légcső, és egy vékony híd kivételével a nyelőcső is rupturált. Két betegnél előrement gyulladás (tuberculosis) után alakult ki sipoly [a30]. Két beteg kivételével valamennyi esetben elegendő volt a nyaki feltárás. Három esetben trachea resectiot is végeztünk az oesophagus varrat mellett.

4.2.2

Általános műtéti megjegyzések

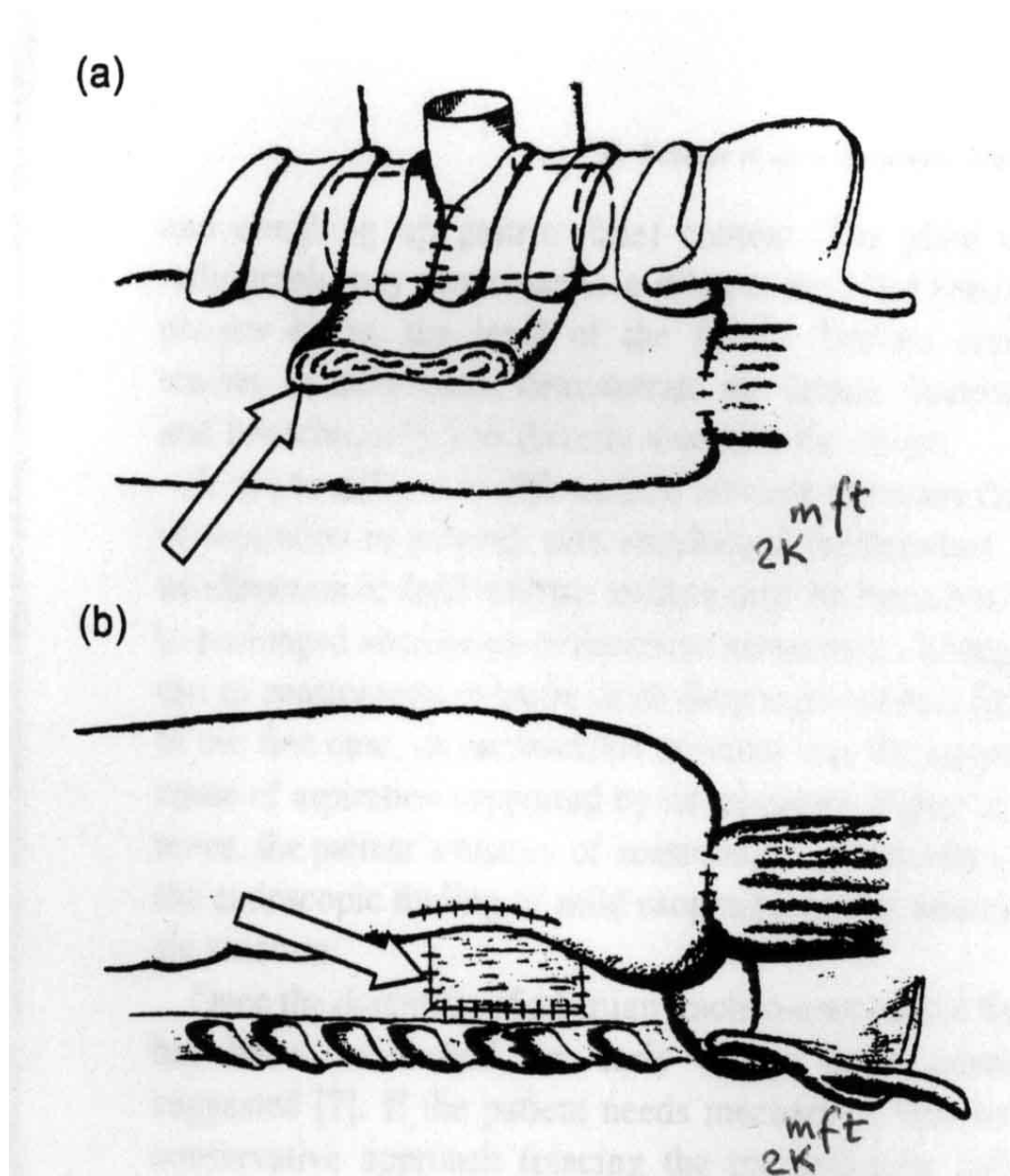
A porcíven egyes öltésekkel, lépcsőmentesen egyesítettük a légcsővégeket, a pars membranaceat – operatortól függően – varrtuk tova futó varrattal is, megszakítottal is (28. ábra). A nyelőcsövet haránt irányban, két rétegben öltöttük el. A tracheavarratra gyakorlatunkban egyrétegű (3/0) PDS fonál szolgált.

28. ábra: mellsőfali légcsővarrat megszakított öltésekkel



Bonyolultabb a két varratvonal közé, az azok védelmében behelyezett plomb kérdése. Eleinte (4 eset) pectoralis major nyeles lebennyel választottuk el a varratvonalakat, hat betegnél sternocleidomastoideus, egynél pedig omohyoideus izom-interpositum szolgált védelemre (29. ábra).

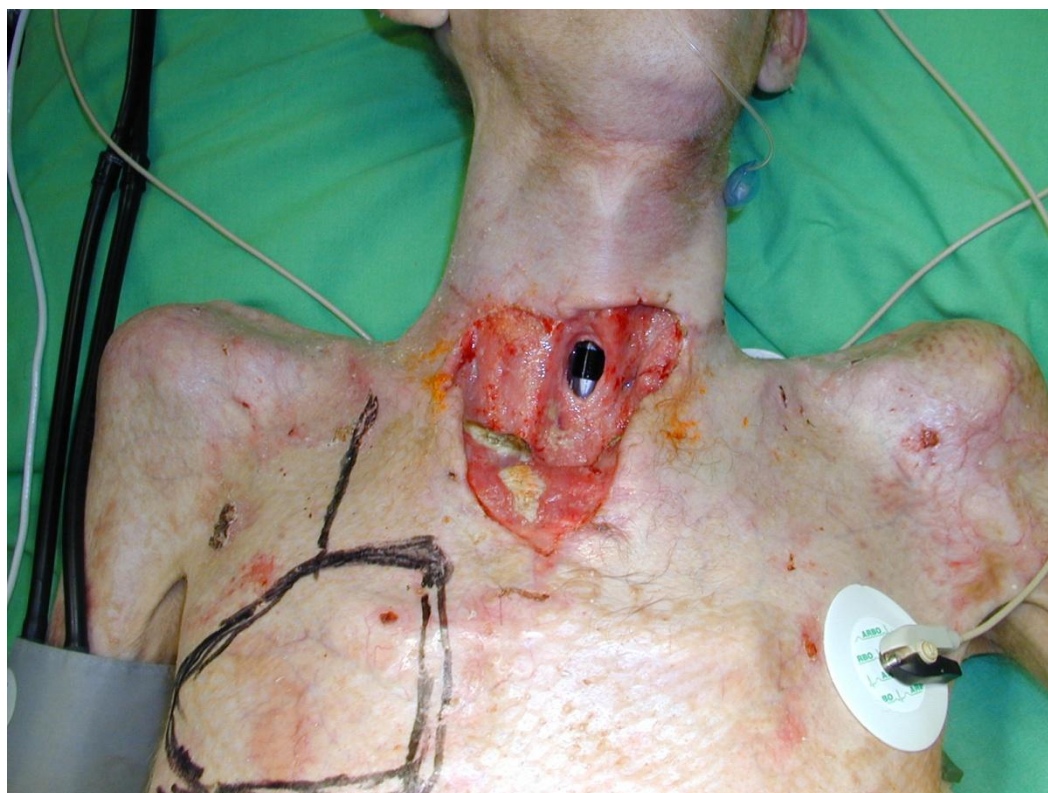
29. ábra: a légcső és az oesophagus varratát izomsál választja el egymástól



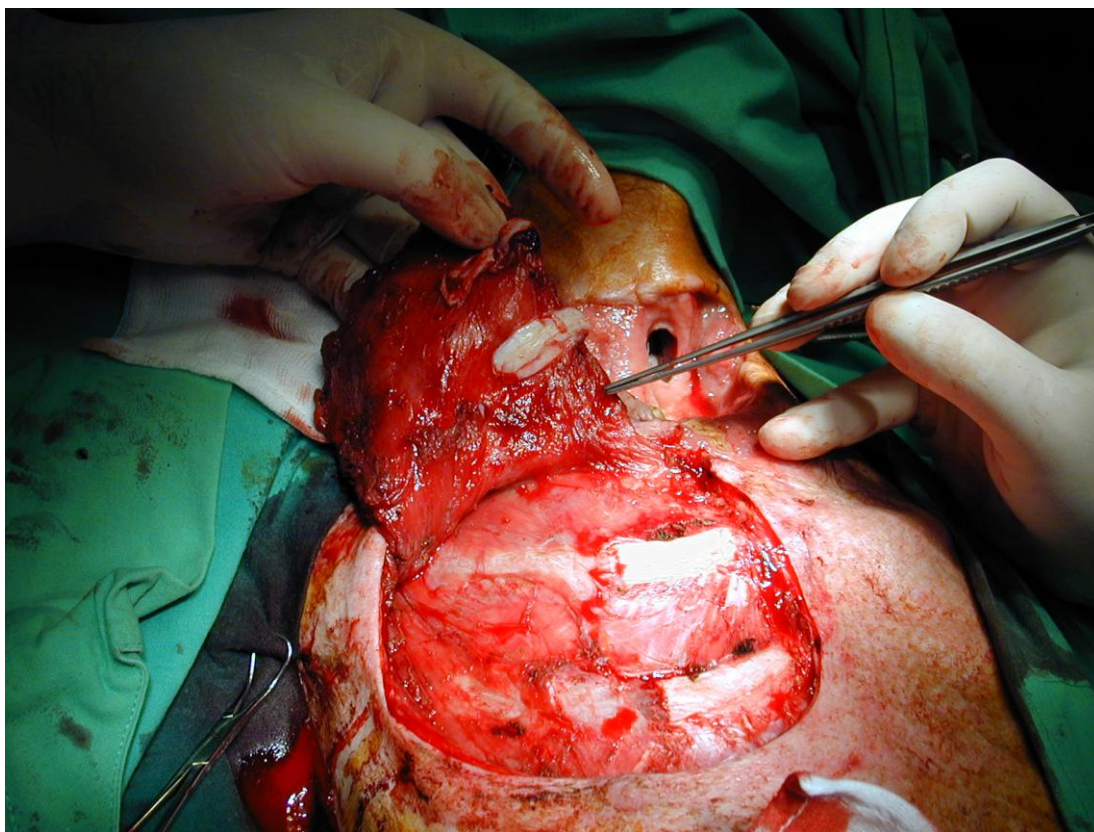
Egy varratéltelenségünk volt. Betegünknek nyakán, conservativ kezelésre már meggyógyult, a felhúzott gyomor és proximalis oesophagus csomk között korábban anasztomózis fistulája volt. A később, tartós gépi lélegeztetés alatt kifejlődött neoesophago-trachealis járat megoldására, a bal oldali fejbiccentőizomból képzett, a trachea mögé le és behajtott izomlemez kívántuk alkalmazni. A műtét eredménye recidiv nyálfistula lett, a korábbi helyen. Ekkor, második ülésben, a a sternocleidomastoideus izmot visszahajtottuk a nyakra, eredeti helyére, és pectoralis lebbenlyel választottuk el a légcsövet az újonan képzett nyelőcsőtől. Betegünk meggyógyult.

Ebben a csoportban két betegünknel átmeneti, tehermentesítő (3 és 5 hónap), szilikonból készült Montgomery tubust alkalmaztunk. Három betegünk szövethiánya olyan mérvű volt, hogy helyi mobilisatioval nem tudtunk feszülésmentes helyzetet teremteni, ezért plasztikai sebészi segítséggel operáltunk. A szöveti folytonosság hiányát forgatott bőrízomlebennyel pótoltuk. Sajátlagos, az irodalomban nem található megoldást, a bordaporcból képzett, nyelezett és beforgatott mellső tracheafal pótlást alkalmaztunk. (30,31,32,33,34 ábrák). A műtét során a m. pectoralis major érnyeles bőrízom együttesét úgy alakítottuk ki, hogy a III borda bordaporc határán lap szerinti metszéssel a légcső hiányának megfelelő méretű és formájú lemezt képeztünk (31. ábra). A porc érellátását a nyeles izomlebeny felől kapta.

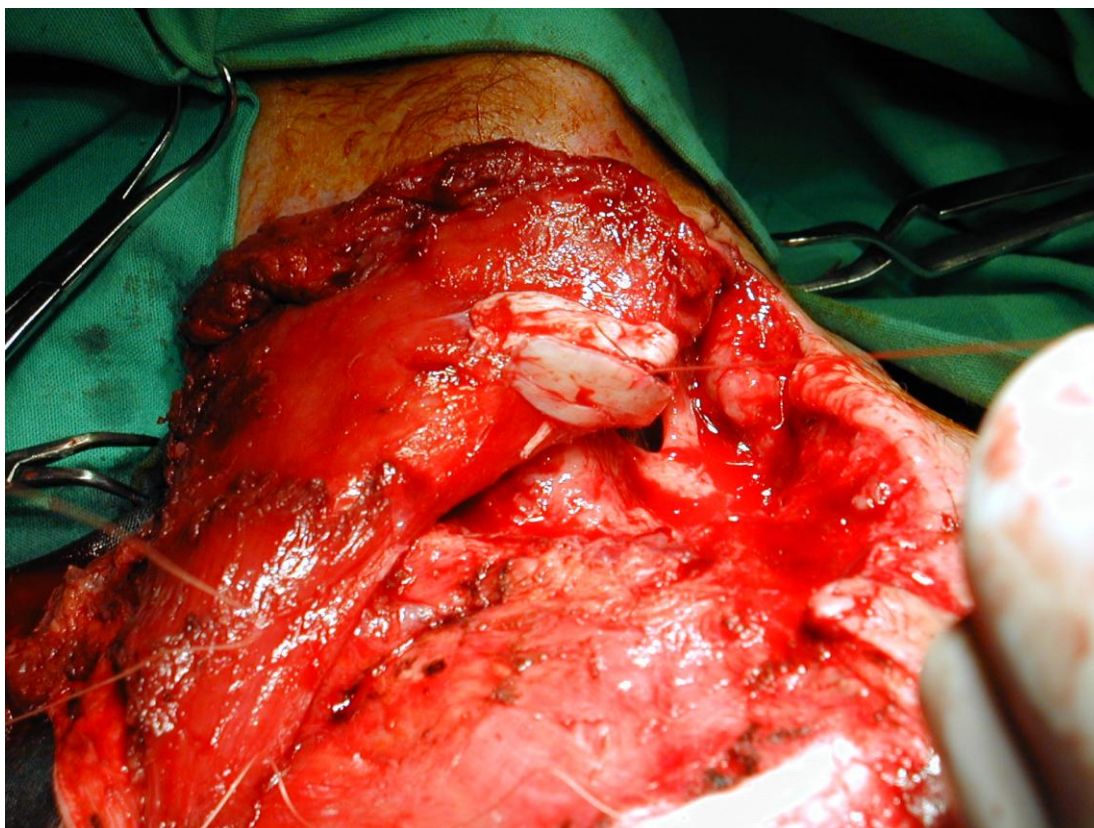
30. ábra: a mellső tracheafal hiánya, jelentős környező bőrdefectussal és a tervezett plasztikai megoldás előrajzolt kontúrjaival



31. ábra: a porc-izom-bőr együttes kikészítése a beforgatásra váró lebenyen



32. ábra: a tracheahiány fedése, a bőrdefectus forgatással való megoldása



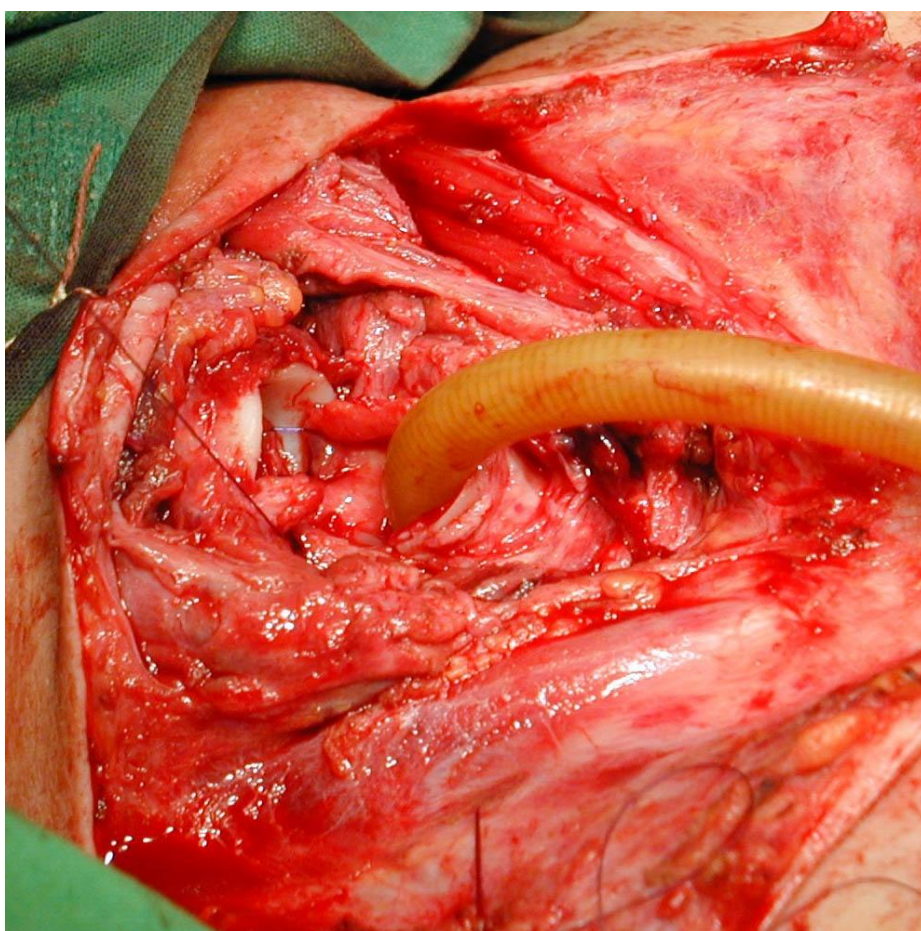
4.2.3

A műtétek időzítése

A XXXII. táblázatban foglaltam össze a műtétek jellemzőit. A gyulladásos eredet miatt 2/6 (4 heveny, 2 idült), a traumás esetekben 4/13 acut, négy órán belüli műtétet végeztünk (33. ábra).

33. ábra: 14 éves fiú, trachea és oesophagus tompa transsectioja (2003)

Motorbaleset során kifeszített drótnak hajtott. Hangszalagjai később laterofixatio-ra szorultak, stoma nélkül él, jól van.



A két betegcsoport többi műtéte semielectiv (8 órán belüli) operáció volt. Az aero-digestiv communicatio miatt végzett műtétek, egy kivétellel, tervezett beavatkozások voltak. A tartósan lélegeztetett eseteknél az első sebészi konzíliumot követően, 4-12 nap múlva ítéltük műtetre alkalmasnak a beteget. A neoesophagealis járatoknál ez 2-5 nap volt. Lényeges, hogy

valamennyi gyulladásos és traumás eset bronchosopia után, intensív anaesthesiologiai stabilizációt követően, de 24 órán belül került műtetre.

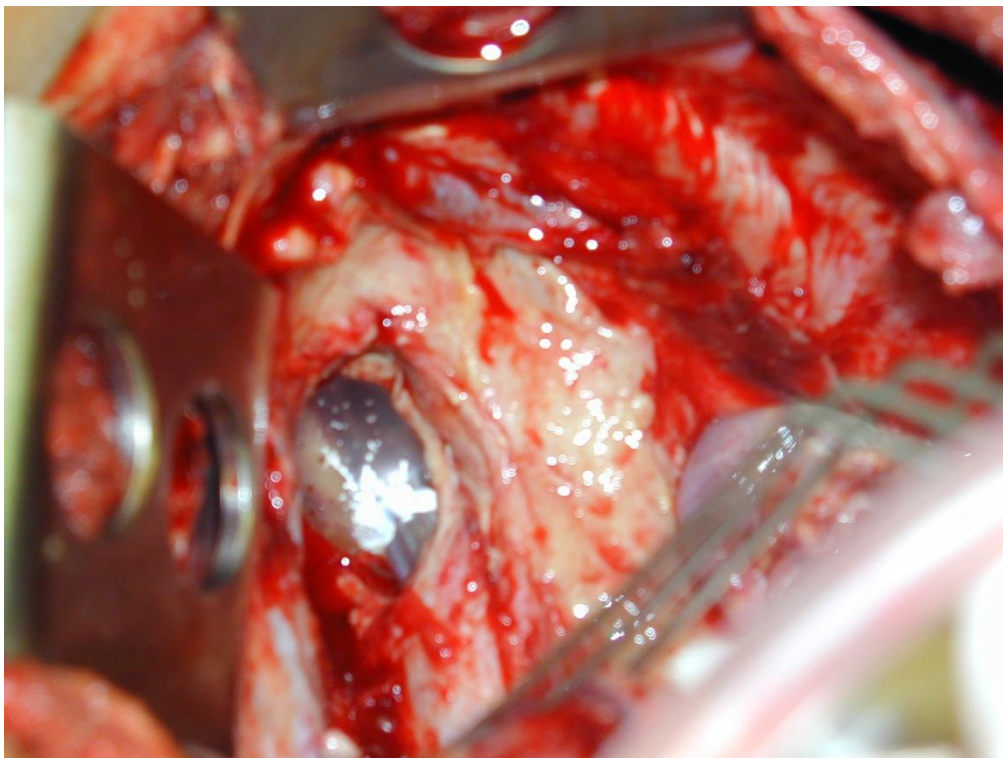
4.3

Eredmények

A teljes (heterogén és részleteiben alacsony számú) betegcsoportra számított 30 napos mortalitás: 11,4 % (4/35) volt. Három beteget a trachea gyulladásos kórképei miatt végzett műtét után veszítettünk el. Érdemben a széles feltáráson, debridementen és az elzáródott légút megnyitásán és nyitvatartásán kívül más megoldásra nem is jutott idő.

Egy idős, diabeteses nőbeteg a tracheostomiát követő fulminans tracheitis necrotisans miatt még műtét közben meghalt (mors in tabula). Egy másik, ugyancsak idős nőbeteg, aki tartós gépi lélegeztetésre szorult, iatrogen légcsőperforatio (34. ábra) és következményes tracheitis necrotisans miatt exitált sepsisben, a műtétet követő negyedik napon.

34 ábra: a gyulladásosan destruált pars membranaceát szétfeszítő tubus ballon



Harmadik esetünkben, pajzsmirigy resectio műtete után lappangva kialakult, a légcsőből kitörő actinomycosis sepsis és mediastinitis vezetett végzetes kimenetelre.

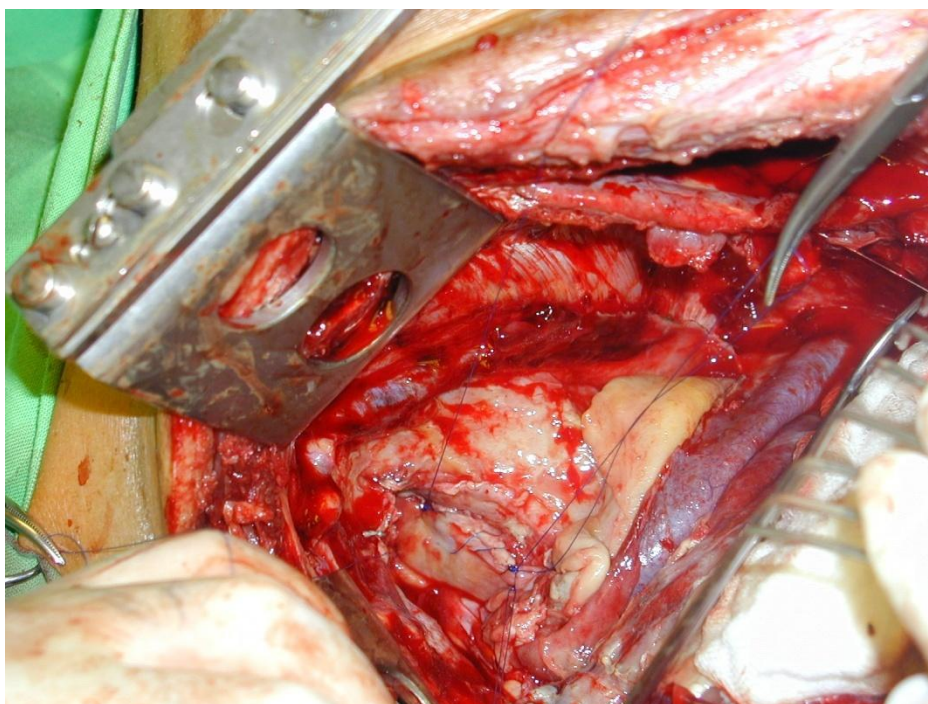
Ugyanakkor az oesophago-trachealis fistula 11 esetéből egy beteget veszítettünk el 30 napon belül. A halált a 10. napon arrosios vérzés okozta. Egy hónapon túli, de még mindig

kórházi (még ha más intézetben is) mortalitást jelent három másik oesophago-trachealis fistula műtete (5 hét, 7 hét és két hónap) után, az alaptergő feltartóztathatatlan előrehaladásából fakadó halál.

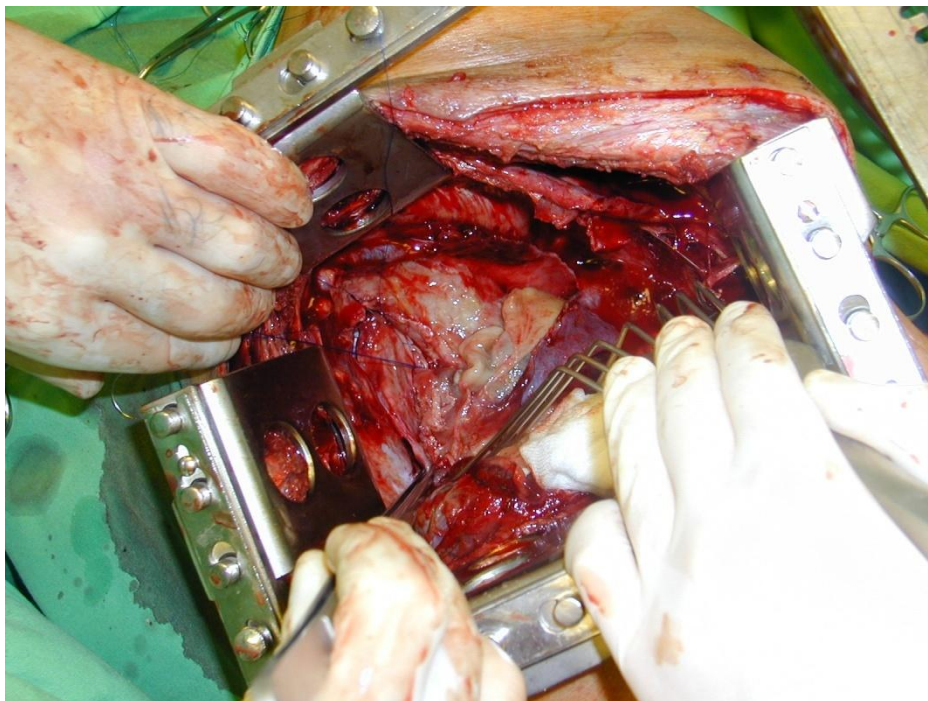
Az összesen négy elveszített tracheo-oesophagealis sinus miatt kezelt betegünk közül hárman később, septicus (3/4) pulmonalis szövődményben hunytak el. A gyógyult hét betegből kettőnél, anasztomózis-elégtelenség alakult ki, mely később, konzervatív kezelésre rendeződött. Így a teljes intézeti halálozás 21,8% (7/32) -nak adódott. Valamennyi traumás trachea és tracheo-oesophagealis sérülés meggyógyult.

A magas axillaris thoracotomiából történt feltárás során a primaer trachea varratot (35. ábra) mindig fedtük legalább egy, rendszerint a mediastinalis pleurából vett lebennyel is (36. ábra).

35. ábra: a légcső primaer varrata



36. ábra: mediastinalis lebeny fedi a tracheavarratot



Két közúti sérültünk (33. ábra) gégeszeti reconstructiora szorult (2 és 3 hónap múltán) és így hangképzésük rendeződött. Tracheomalaciás eseteinkből egy stent-beültetésre szorult.

Külön kell tárgyalni a fenti statisztikában értelemszerűen nem szereplő négy, műtét nélkül gyógyult trachea sérültet (három iatrogen, egy közúti baleset). Az áthatoló légcső laesiok hossza (valamennyi hosszanti volt és a pars membranacea-ra korlátozódott) 0,3; 0,5; 0,5 és 0,7 cm volt. A betegek egyikének sem volt súlyos kísérő betegsége és endoscoposan irányított, ellenőrzés alatt végzett áthidaló intubáció, gépi lélegeztetés (2,2,3 és 14 nap), valamint supportiv kezelés elegendőnek bizonyult. E nem-műtéti kezelési stratégiát az elmúlt három évben választottuk.

4.4

Következtetések

A 35 operált beteget a kórformát hordozó szerv, a légcső fűzi egybe, ugyanakkor a pathologiai folyamatok, a betegség dinamikája és kimenetele négy, egymástól lényegesen különböző csoportot alkot, s emiatt eltérőek a tapasztalatokból levonható következtetések is.

4.4.1

Belső szűkület

Függetlenül attól, hogy az endoluminalis occlusio belső (heg, tumor, gyulladás), vagy külső (compressio) ok folytán lép-e fel, a megoldás multidiscplináris megközelítést igényel, a sebészi bravúr önmagában kevés. A helyzet nagyban hasonlít az előrehaladott tüdőráknál vizsgált döntéshozatalhoz. Mellkassebész és bronchologus együttes kompetenciája ez.

4.4.2

Sérülések

A légcső áthatoló sérülése az intubációs narcosis és a tracheaostomia elkerülhetetlen, de nem gyógyíthatatlan kockázati eleme. Bizonyos, hogy amint egyre nagyobb számú és mind magasabb kockázatú beteg altatását, intensív kezelését végzik, a szövődmények száma is törvényszerűen növekedni fog. Elsősorban a baleseti ellátás javulása okozza az eddig nem látott súlyosságú, kiterjedésű mellkasi[a29] és légcsősérülések megjelenését a sebészi feladatok között. Az intensív therapia javulásával mind több olyan beteget tudunk életben tartani ("against all odds"), akiknél kialakulhat, akár halálos trachea szövődmény. Pácienseink korábban valószínűleg nem is éltek volna a manapság észlelt szövődmények kialakulásáig, vagy fel sem merült volna a műtét gondolata. Ennek a medicolegális köztudásba való bevitele éppúgy közös felelősségünk, mint a kezelés irányítása, végzése.

A 7/12 iatrogen légcsősérülés az endobronchialis manipulációk számának tükrében igen alacsony. Zömük nehéz, vagy éppen "vak" intubációhoz kapcsolódott, egy pedig endoscopos tracheostoma készítéshez. Öt közúti baleset következménye volt.

A legtöbb csapdával a tapasztalatok szaporodtával csökkenő agresszivitású kezelési módokat választó sebészi szemléletnek kell számolnia. Ez azonban nem lehet akadálya e módszer (alapvetően a trachealis stent) választásának. Az bizonyos, hogy a bronchologus és mellkassebész szoros együttműködése elengedhetetlen.

4.4.3

A gyulladásos kórképekben a kísérőbetegségek és a légcsőpusztulás mértéke határozzák meg a kórjóslatot, amely általában nagyon sötét. A légcsősebészetnek ez az a területe, ahol a sebészi intervenció, amennyiben az kellően visszafogott, a legkevésbé befolyásolja a végeredményt. A kiindulási (beavatkozás előtti) feltételek, szinte pontosan,

előre megszabják a kimenetelt. A sebész feladata a debridement és a légút biztosítása marad; indokolt a messzemenő konzervativizmus.

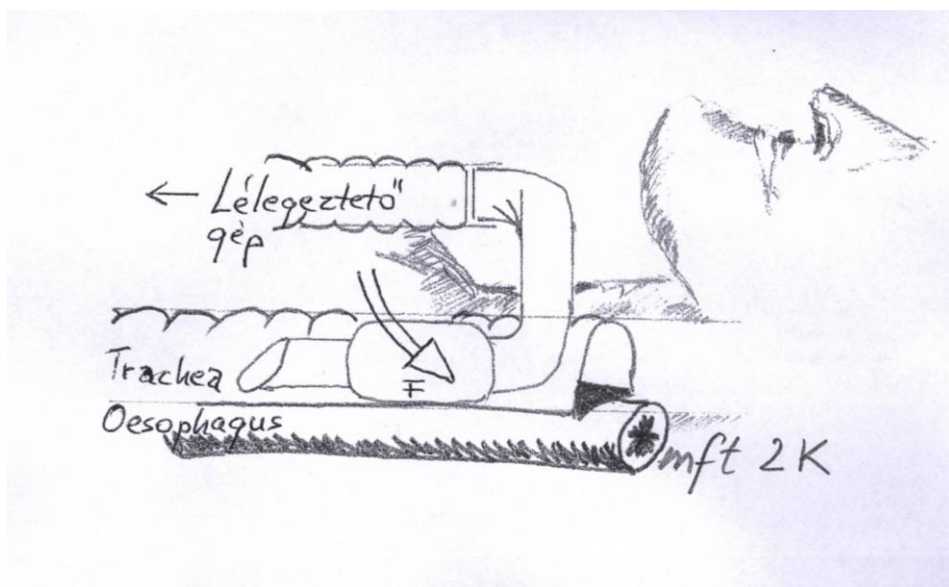
4.4.4

Oesophago-trachealis communicatio

A (neo) oesophago-trachealis fistula

Az oesophago-trachealis fistula legjobb megoldása a megelőzés lenne. A pathomechanismus feltehetően az, hogy a lélegeztető tubus vége / mandzsettája a ránehezedő külső erőket a légcső hátsó falának adja át [37. ábra]. A forgáspont a tracheostoma nyílásának magasa, az átvitt erők forrása pedig a nyakon kívüli szerelvények (cave: filter-doboz) együttese. A pars membranacea rendszeresen ismétlődő mikrotraumája, mely „elfogyasztja” azt [a27, 28], kiegészül a nyelőcsőben lévő nasogastricus (táp) szondáéval, mely mintegy „ellentart” neki. A vékony szövethíd, hiába kettős lemez, előbb-utóbb végzetesen elvékonyodik, majd átszakad.

37. ábra: az oesophagotrachealis fistula létrejöttének feltételezett hatásmechanizmusa



A második legjobb megoldás, a kellő időben elvégzett műtét. Az időzítésre azonban nem találni zsinórmértéket. Áll a hipokrateszi aforizma „az igaz pillanat hamar elmúlik”. A „mikor végezzük el a műtétet” döntésben két fő tényező küzd és a tüdőátültetésből ismert „már-még” szabály követése segít. Elvben a mielőbbi beavatkozás lenne célszerű, hiszen a

beteg, folyamatosan emészt fel az alapbetegség miatt amúgyis csekély tartalékait (mielőtt “még” túl késő volna > a katabolizmus visszafordíthatatlanná válik). Ugyanakkor feltétel az is, hogy a páciens “már” ne szoruljon gépi lélegeztetésre. Lélegeztetőgépen lévő beteget, a varratvonal gyógyulásának bizonyos esélytelensége miatt nem operálunk [b44].

Az időzítésben lényeges a lelki és testi erőnlét megítélése is. A psychés vezethetőség fontossága, a beteg együttműködési készsége, képessége nem hangsúlyozható túl. Valamennyi fiaskónknál azt láttuk, hogy egy adott számunkra is váratlan ponton, amelyet előre látni, megjósolni nem tudtunk, betegünk “feladta”. A tápláltság kérdése, bár lényeges, ebben a tekintetben csak másodlagos. A tápláló jejunostomával (a gyomor tehermentesítését is szolgáló Moos szonda révén), megfelelő alimentaris támogatással, az energetikai egyensúly sokáig fenntartható.

Műtéttechnikai részlet, de a kimenetel fontos meghatározó eleme, a nyelőcső és a légcső varratának elválasztása [a27,b45]. A musculus sternocleidomastoideusból lapszerint képzett izomsál könnyebben elkészíthető, kisebb a forgatás íve, mint a mellizomból képzett lebeny esetében, csökken a feszülés és a leszorítás veszélye, kevésbé esékeny és nem igényel külön metszést.

A kimenetelt három fázisban ható elemek határozzák meg, melyeket a műtéthez való viszonyuk szerint csoportosítottam. A megelőző szakban ez a műtét időzítése és a tervezés (bronchologus, plasztikai sebész) alapossága. Műtét közben a sebésztechnika és az altatásvezetés, illetve e két tényező egybehangolása a későbbi siker vagy a fiaskó lényeges forrása.

A műtét utáni fázisban a mielőbbi táplálás, az agresszív physiotherapia, a garatreflex mielőbbi viszatérte és a testi erő (BMI) visszanyerése, valamint a lelki támogatás látszik a legmeghatározóbb tényezőnek. Mindhárom fázisban kulcsszó a multidiscipinaritás és az improvizáció[b46] a szó nemes, komolyzenei értelmében.

A műtét előtti tervezésben, tájékozódásban nem lehetünk sem túl óvatosak, sem eléggé körültekintőek. A műtétet megalapozó szövettani igazolás fontosságát húzza alá a tuberculosis, mint lehetséges tényező [a30,31]. Amennyiben a kórelőzményben korábbi, malignus tumor szerepel, a daganat-kiújulás kizárása vagy igazolása parancsolóan szükséges [a27,28]. A tervezésben a bronchosopia és a képalkotó módszerek (virtualis bronchosopia, mellkasi CT 38,39. ábrák), valamint az oesophagosopia elengedhetetlenek.

38 ábra: assymmetricus trachea szűkület virtualis bronchoscopos filmjének kockája



39. ábra: a resecalandó légső szakasz hosszának kimérése



Bár a virtuális bronchosopia sokat segít a tervezésben, a bronchologussal való együttműködést nem pótolhatja. Az esetleges műtét utáni szövődmények elhárításához, vagy éppen a trachea stent beültetéséhez szintén szükséges a szoros együttműködés.

A technikai szempontot vizsgálva meglepően gyakran volt elegendő a nyaki feltárás [b44], hasonlóan mások, főként traumás esetekben szerzett tapasztalatához. A szegycsont átvágásával, a feltárás nagyságával nem érdemes takarékoskodni. Talán a két varratvonal elválasztásának technikájában a legnagyobb a sebész egyéni megítélésének szerepe [b46]. Biztosan nem jó, ha az izomleány túl vastag vagy túl kicsiny - a járat a varratvonal alatt később hajlamos újra kialakulni, egyszerűen „elfogy” a pars membranacea. A kétséges biztonságú varratvonalat célszerű Montgomery tubussal óvni. Problémát az okoz, ha újra szükségessé válik a gépi lélegeztetés. Ilyenkor új tracheostoma készítése elkerülhetetlen. A légső resectio után fellépett ismételt gépi lélegeztetési igény, szinte kivétel nélkül a sikertelenség előjele volt.

A táplálás, a vékony és vastagbélrendszer „természetes terhelése”, a gyomor egyidejű feszülésmentesítésével valamint a reflux kivédése lényeges szempontok. A késői eredményeket a testi tényezők oldaláról a beteg tápláltsági foka és a nyelésképesség, valamint a garatreflexek mielőbbi visszatérte határozzák meg. Legalább ilyen fontosságúnak tűnik a súlyosan hospitalizált betegek lelkiállapota és vezethetősége.

Az oesophago-respiratoricus sipoly megoldása komplex feladatnak bizonyult, ahol a leglényegesebb a tervezés és a kezelési algoritmus rugalmas kezelése. A műtetre való túl hosszú várakozás növeli a végzetes tüdőszövődmények felléptének veszélyét. A baj az, hogy a „túl hosszú” minősítés mindig retrospektív értékelés.

Szervezési szempontból lényeges tapasztalat, hogy a teljeskörű nyelőcsősebészet műveléséhez az általános mellkassebészeti háttér elengedhetetlen. Az egymásra szorultság természetesen fordítva is áll, hasonlóan a szívsebészethez való viszonyhoz. Függetlenül az adott, helyi „építészeti és hatalmi” viszonyoktól, szerencsés, ha a különböző profilok legalább „egy fedél alatt” dolgoznak. Saját külhoni tapasztalatom, hogy a trachea sebészetet művelő mellkassebésznek egyszerre kell uralnia a rigid és a flexibilis bronchoscopot, alkalmasint a stent beültetést is. Ennek hiányában a műtét hazardírozás: a beteget inkább olyan helyre kell irányítani, ahol minden adott feltétel megvan.

A magas kockázat a légső műtéteiben is a therápiás aggresszivitás optimalizálását követeli ki [a30, 31], mely elsősorban az endoscopos intervenciók térnyerését jelenti [b47]. A trachea beltere folytonosságának helyreállítása [b48], a recanalisatio bővülő eszköztára

(electrocauter, LASER, ABC), valamint a stentek alkalmazása mind az ésszerű sebészi önkorlátozás irányába hatnak.

Az endoscopos úton nem ragasztható és/vagy stentelhető (neo)oesophago-trachealis járatok, közlekedések tisztán sebészi kezelését jelentős kockázat terheli [b45].

A traumás (iatrogen) és gyulladásos légcső destructiók képezik azt a területet, ahol a sebészi megoldás, gyakran ultimum refugiumként, bizonyosan még sokáig megmarad [a26].

4.4.5

Kitekintés és kísérletes munkánk

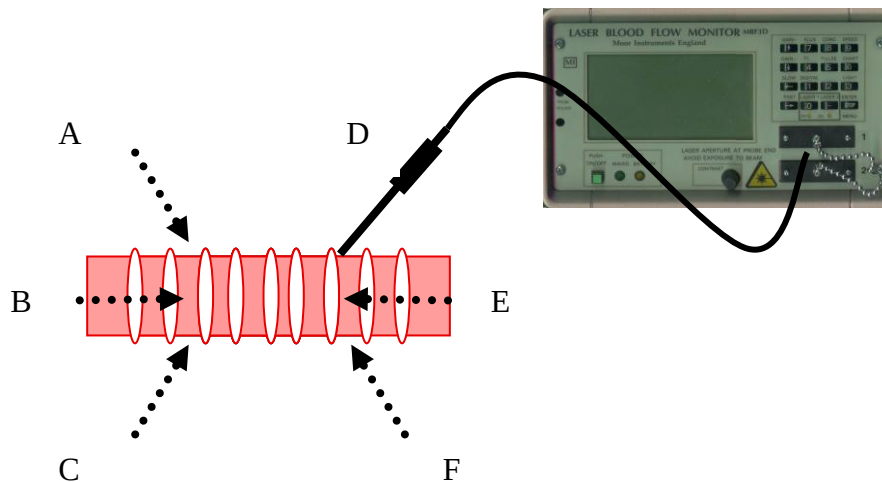
A műtéttechnikai problémák tisztázására, különösen a trachea varratának és a pótlásának kérdéseire a klinikai megfigyelések önmagukban nem adtak választ. Még a saját eredmények más centrumokéval való összevetése is roppant nehéz a körülmények különbözősége és az egyes kórállapotok, megoldások ritkasága, egyedisége miatt. Belsey a múlt század ötvenes éveiben a trachea tulajdonságai közül sebészi szempontból a következőket emelte ki: légtartóság (air tightness), lateralis rigiditás, és verticalis flexibilitás, valamint jó gyógyhajlam és (következmenyképpen) a folyamatos endothel borítás helyreállása (mucosalis integritás) [b43,49]. A tulajdonságok listájával kijelölte az eredményes pótlással szemben támasztandó követelményeket is. A klinikai eredmények javítására, két kérdés tisztázására állatkísérleteket végeztünk.

4.4.5.1

Varrat és sebgyógyulás viszonya

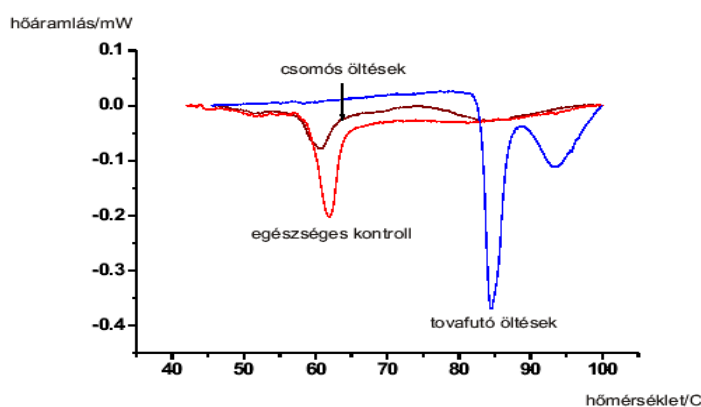
A varrattechnika és az anasztomózis gyógyhajlama közti kapcsolat vizsgálatára terveztünk tanulmányt. Átmetszés után folyamatos, illetve megszakított varrattal újraegyesített kutya trachea keringését Doppler áramlásmérővel mértük (40. ábra), majd szövettani vizsgálatot végeztünk. Kísérleteinkben 14 kifejlett beagle kutyát (7 ♀, 7 ♂, 12-19 kg) használtunk. A nyaki szakaszon feszülésmentes tova futó (I. csoport, PDS 3/0), illetve egyszeri csomós (II. csoport, PDS 3/0) öltésekkel anasztomózist készítettünk, majd két hét múlva az állatokat túlaltatva, kalorimetriás és fénymikroszkópos vizsgálatokat (40. ábra) végeztünk [a32].

40. ábra: mikrocirkuláció mérése a trachea elülső felszínén, (A-F pontokban)



A megszakított varrat lényegesen kevésbé károsította az anasztomózis vérellátását, s így közvetve a gyógyhajlamát, mint a tovafutó varrat. A megszakított varrattal egyesített légcső szerkezete, ahogy azt a kalorimetriás vizsgálataink [a32] bizonyították (41. ábra) gyakorlatilag változatlan maradt, szemben a tovafutó technikával varrt légcsőporccal.

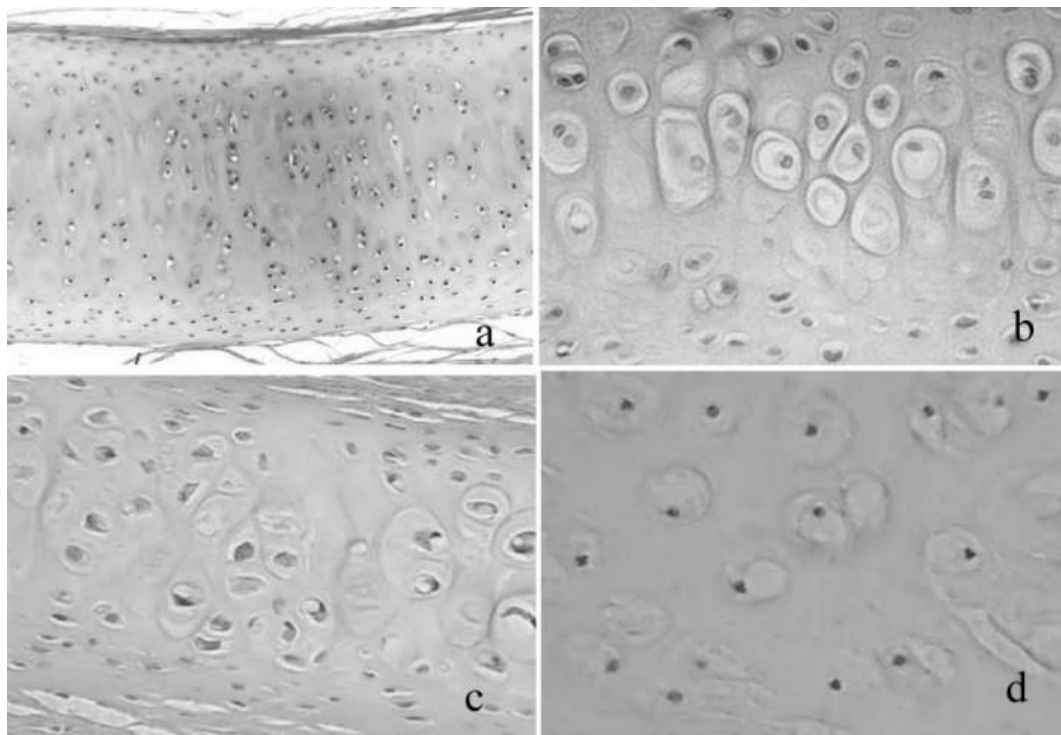
41. ábra: a trachealis szövetkomplexum hőáramlásának változása a különböző anastomosis technikák esetében. Az egészséges kontroll a metszés nélküli (alapállapotú) légcsőfal hőmérséklet-függő áramlását jellemzi.



A tracheaporc mikroszkópos vizsgálata a functionálisan mért jelentős különbségeket nem tükrözte. A szöveti szerkezet nem változott. A varrattechnika béli különbség nem befolyásolta a porcszerkezeti átépülést (42 ábra). A találtak hűen tükrözik az irodalomban is

megjelenő kettősséget: egyesek tapasztalataik alapján a tovafutó, mások a különálló öltéseket tartják helyesnek [b43,45,46].

42. ábra: Porcminták: kontroll, áttekintő kép (a), a kontroll (b), a tovafutó (c), illetve az egyszerű, csomós öltéssel egyezettett légcsővégek között (d).



4.4.5.2

Légcsőrekonstrukció vizsgálata kutya- modellen

A műtétileg eltávolítható légcső hosszát a pótlás, mint elvileg egyedül szóba jöhető megoldás szabja meg. Bár elméletileg a trachea hosszának fele resecalható s különböző manőverekkel újraegyesíthető, ez a gyakorlatban nagyon kevesek által járt út. Munkacsoportunk a resecalt légcső pótlására végzett kísérleteket [a32-37]. Tanulmányunk első sorozatában beagle kutyák tracheájának 5 cm-es nyaki szakaszát resecaltuk és próbáltuk meg az alábbi módszerekkel pótolni [a32,33,35]:

- a.) vékonybél, Palacosból (Palacos® Bone Cement; Zimmer Ltd), illetve PTFE –ből (poly-tetra-fluor-ethyl) készített C porccal merevítve, mikroéranasztomózással
- b.) fascia lata-ból készített, PTFE/Palacosból készített vázra feszített hengeres csőváz

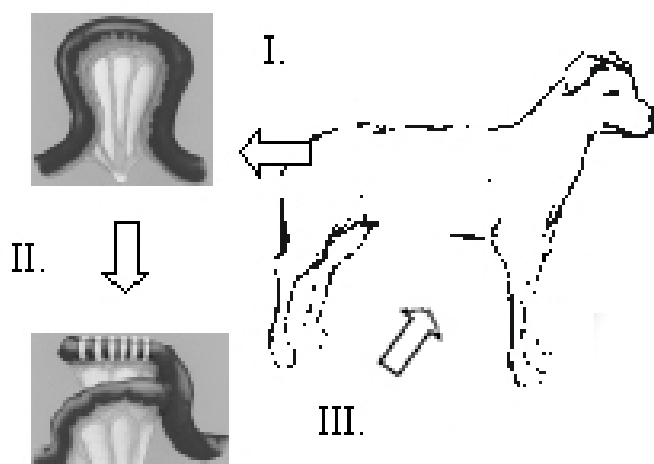
c.) gyűrűs érprothesis (PTFE) szabad interposíciója három különböző helyzetben: szintben végzett end-to-end anasztomózással, külső és belső teleszkópos végegyesítéssel.

Kísérleteinket csoportonként 5-5 keverék (“mongrel”) kutyán végeztük, mindannyiszor a pajzsporc alatti harmadik porctól mért distalis hat cm-es segmenst vágva ki a légcsőből, s a fenti módszerek egyikével pótolva azt. A kísérletek végpontját a kutyák természetes élettartamai jelentették, mivel az egyes módszerek hatékonyságát, az étellel való összeegyeztethetőségét vizsgáltuk. Másodlagos végpontokat képeztek az elpusztult állatban a légcsőpótlás állaga, a környező szöveti reakció, a lumen átjárhatósága és az anasztomózis-felszínek milyensége.

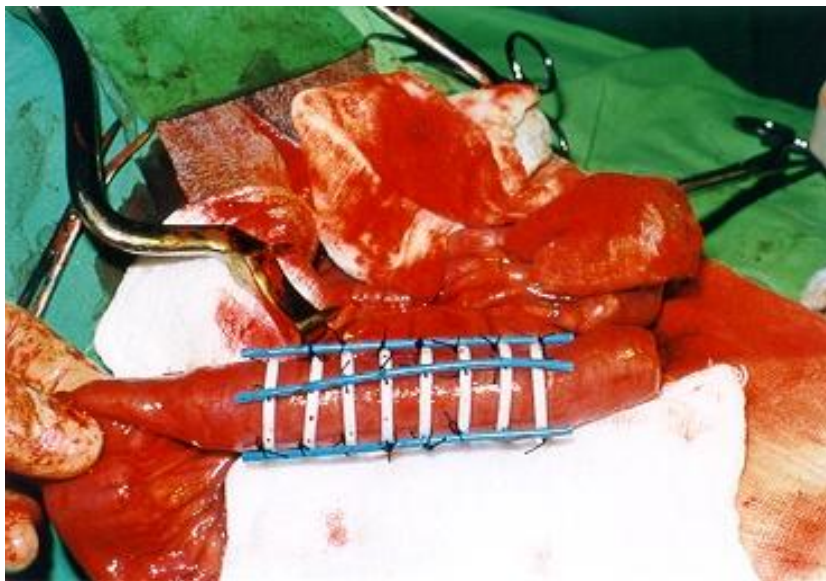
4.4.5.2a

A kutyák hasürében vékonybélből Roux-Y anasztomózással vaktasakot képeztünk (43. ábra). A bél serosájára kívülről művi C porcokat helyeztünk (44. ábra), hogy a vékonybél falának kellő tartása legyen a majdani légcső pótlásakénti felhasználáskor. Három hét múlva újabb hasi műtétből, rövid mesenterium gyökerével együtt szabad transplantatumként az ugyanabban az ülésben eltávolított nyaki trachea pótlására használtuk fel. Arteriás ellátását az arteria carotisra, a vénás elfolyást pedig a vena jugularis externára ültetett mikroéranasztomózással volt hivatva ellátni. A vékonybél-trachea végegyesítéseket 4/0 PDS-el varrtuk. Műtétsorozatunkat öt kutyán (3 ♀, 2 ♂, 12-19 kg) végeztük el (43. ábra).

43. ábra: a vak vékonybélsegment kikészítése (I), a C porcok ráültetése (II), és az eltávolított trachea helyére való visszaültetése (III).

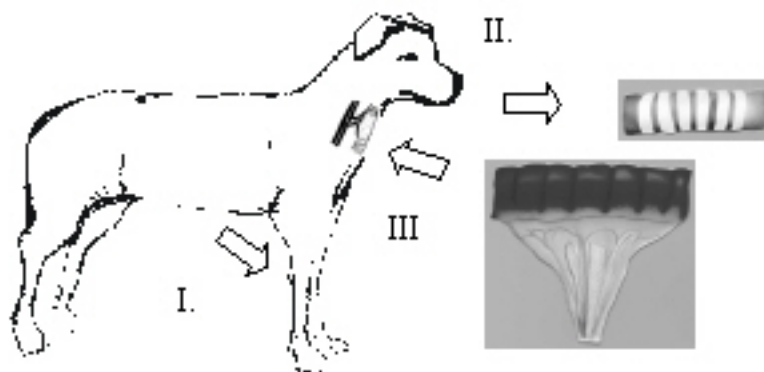


44. ábra: a bél előkészítése a Palacos, illetve PTFE C porcokkal együtt

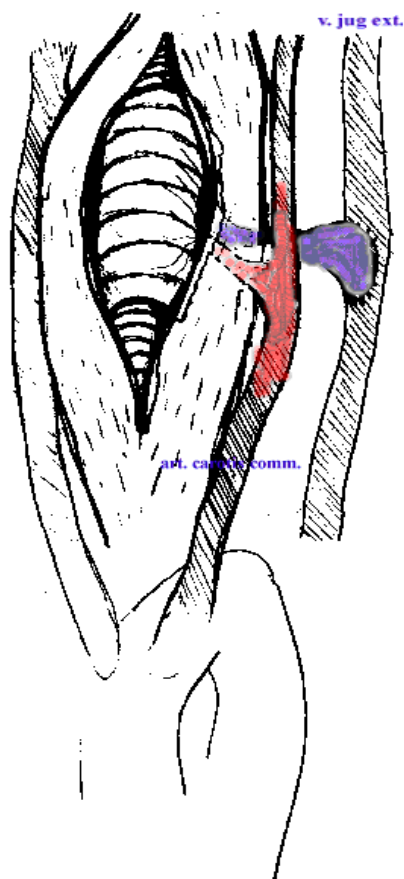


A Roux-Y kacs formájában képzett vékonybél vaktasak falát PTFE gyűrűk (művi C porcok) merevítik. Az egyes porcok egymáshoz való távolságának biztosítására hosszanti merevítéssel egészítettük ki a rendszert (scaffold) (44. ábra).

45. ábra: az izolált vékonybélszakasz eltávolítása (I), 6 cm-es légcsőszakasz eltávolítása (II), a mikroéranasztomózisok helyzete és a légcsőpótlás beillesztése (III).

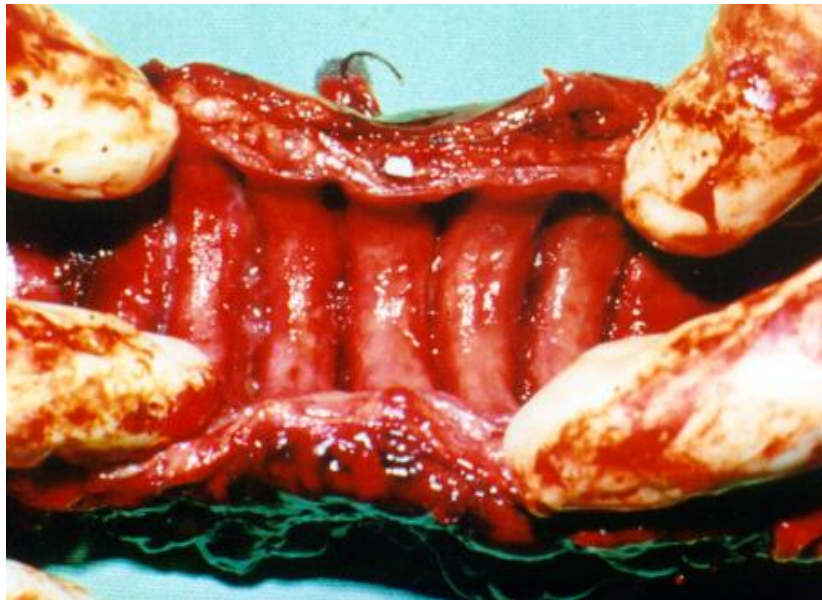


46. ábra: a recipiens erek sémás ábrázolása a beépített mű-tracheával



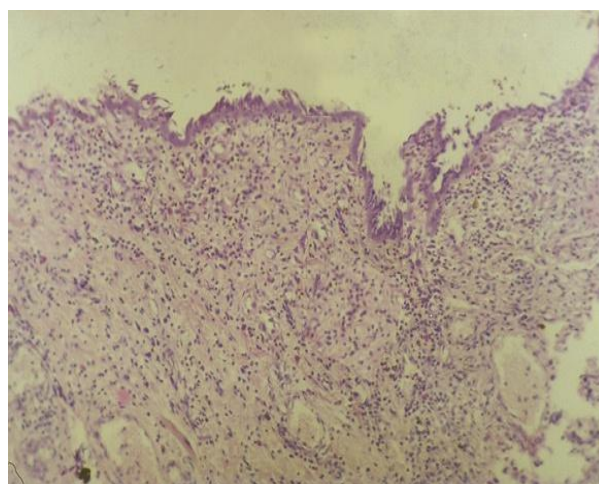
A bélből kialakított légcsőtől (45. és 46. ábrák) saját szövet lévén azt vártuk, hogy a gyulladásos reakciók hevesége elhanyagolható lesz. A makroszkópos és mikroszkópos kép azonban (47. és 48. ábra) megcáfolta várakozásainkat. A klinikai kórlefolyás hű tükre volt a mikroszkópban látható pathológiai folyamatoknak.

47. ábra: az implantátum 35 órával a műtét után: a külső gyűrűk (barázdák) miatt a beltér még mindig átjárható, bár a szövetközi vizenyő jól láthatóan előemeli a nyálkahártyát.



A beültetés utáni szöveti reakciókat az oedema uralja, mely mind szabad szemmel (47. ábra), mind pedig mikroszkópos vizsgálattal (48. ábra) jól látszik. A következmény, az újonnan képzett légcső belterének szűkülete megpecsételi az állat sorsát.

48. ábra: a graft necroticus károsodásának Haematoxylin-Eosin (HE) festéssel készült szövettani képe. Az oedema súlyosan károsítja a nyálkahártyát.

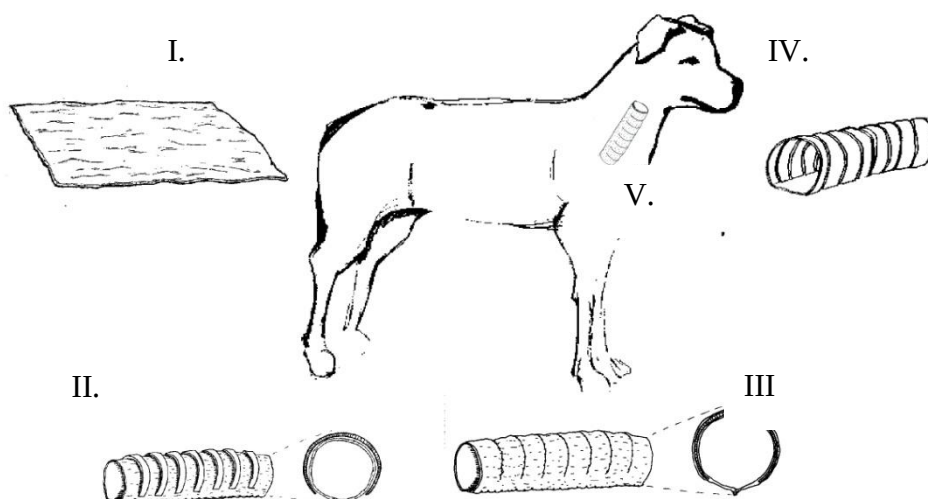


4.4.5.2b

Fascia lata-val végzett kísérleteink

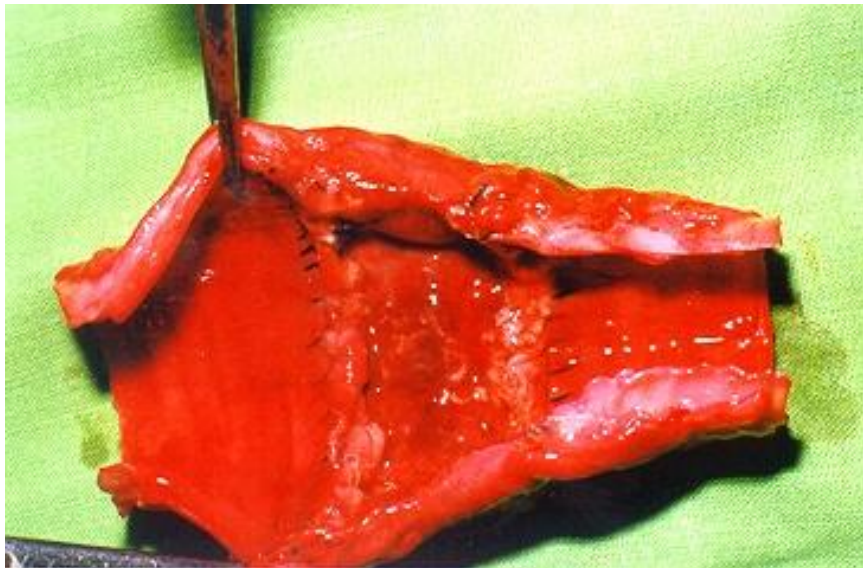
Vizsgálatainkat 5 kifejlett keverék kutyán (13-23 kg) végeztük. A m. vastus lateralis bőnyéjéből hosszanti varrattal csövet képezünk. A C-porcok feladatát ellátó szerkezetbe (scaffold) húztuk be (44. ábra) az ebben a sorozatban fascia lata-ból képzett csövet. Kívülről, “iglu- sátor”-szerűen, öltésekkel a kerethez rögzítjük a benne futó szövethengert, a fascia így belülről a gyűrűkhöz rögzül. Ugyanezen műtét részeként, a nyaki légcsővet a kellő hosszban resecáljuk és az elkészített együttest bevarrjuk a helyére.

49. ábra: a combról nyert fascia lata (I) lebernyegből varrattal hengert képezünk és felfeszítjük az előre elkészített keretre (II-III) majd az így kialakított mesterséges légcső segmenst a resecalt trachea helyére ültetjük be (IV-V).



A műtét utáni első héten kezdődött a fascia lata belső felszínén heges szövetszaporulat jelentkezni, mely a lumenbe is betervedve, jelentősen szűkítette annak belterét (50. ábra).

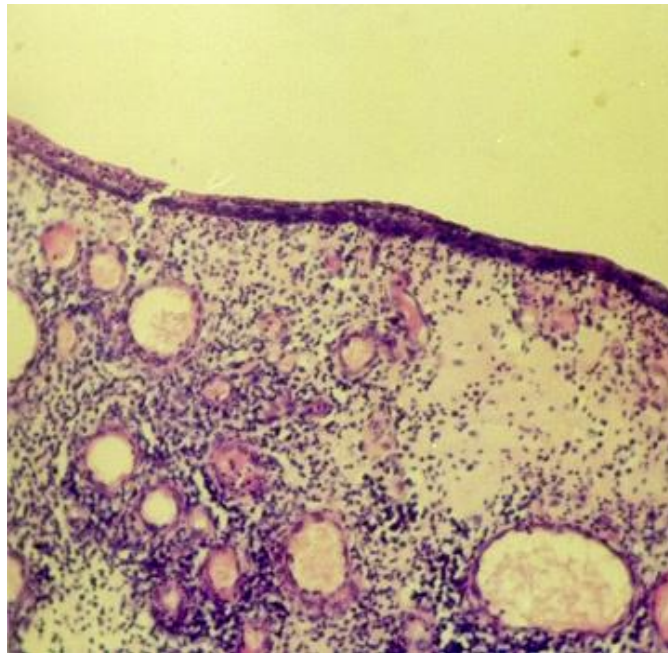
50. ábra: a fascia interpositum a belső felszínének jelentős granulációjá.



51. ábra: a fasciából képzett műtrachea és az eredeti légcső közötti proximális anasztomózis bronchoscopos képe (b. csoport 42 nap).



52. ábra: a fascia lata graft szövettani képe HE festéssel. Erekkel sűrűn átszőtt granulációs szövet (56. nap)



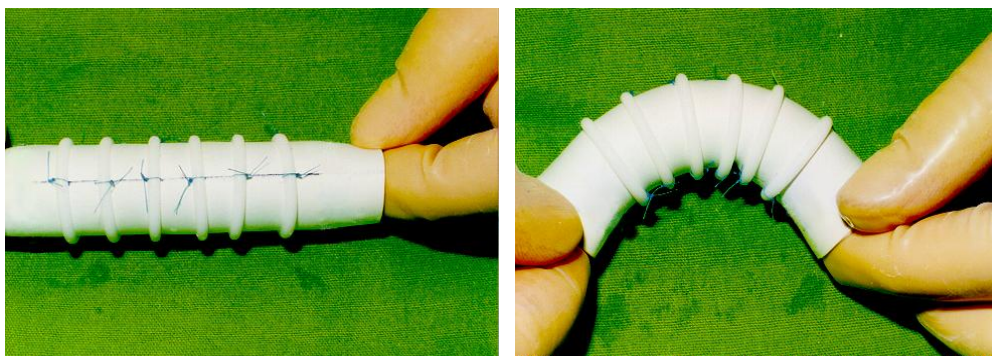
Mint a többi csoportban, itt is heti endoscopos ellenőrzést végeztünk (51. ábra), illetve a kimúlt állat légcsövét szövettanilag is feldolgoztuk (52. ábra).

4.4.5.2c

PTFE protézissel végzett tracheapótlás kutyán

Kísérleteinkben összesen 15 kifejlett keverék kutyán (8♀, 7♂; 15-29 kg) a nyaki trachea 6 cm-es szakaszának körkörös pótlását végeztük, PTFE protézissel (53. ábra). Ugyanazon végpontokat alkalmaztuk, mint az előző két sorozatban.

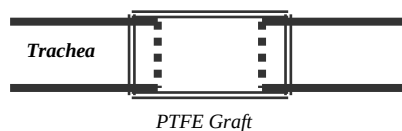
53. ábra: a PTFE protézis beültetés előtt egyenes, illetve hajlított formában.



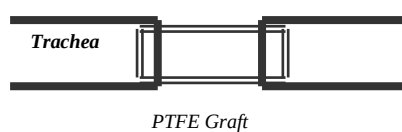
A teleszkópos anasztomózisokban a PTFE pótlás tracheacsonkhoz viszonyított helyzetét, illetve az egyes csoportok illesztéseiben a geometriai viszonyokat az 54. ábra mutatja.

54. ábra: a PTFE interpositumok viszonya az eredeti légcsőhöz

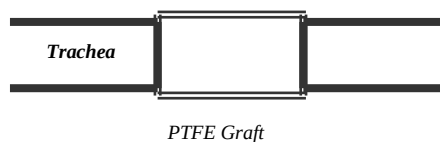
cI. csoport (n=5) : külső
teleszkóp pozíció



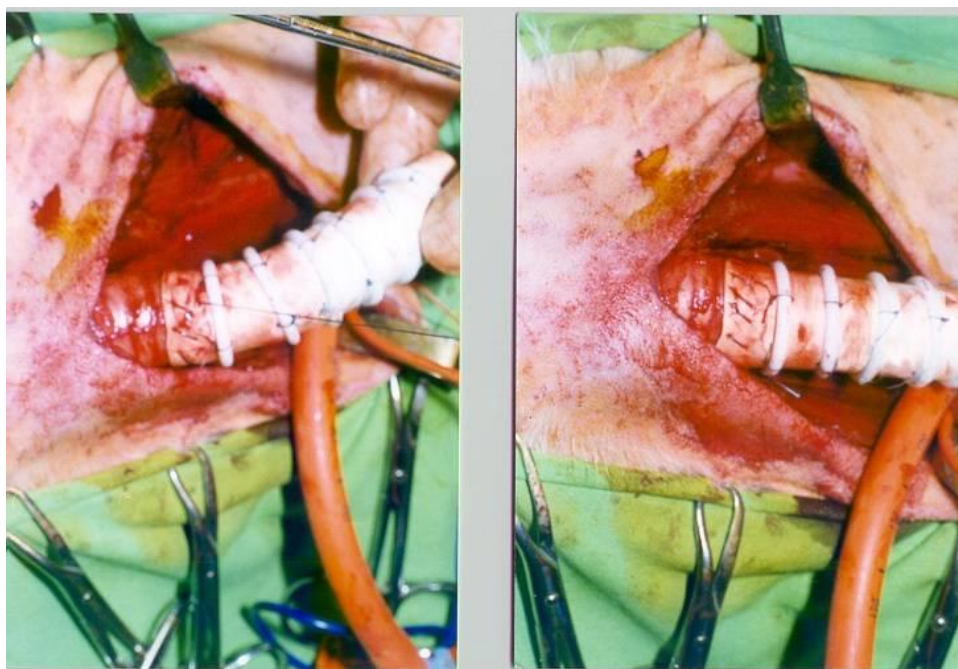
cII. csoport (n=5) : belső
teleszkóp pozíció



cIII csoport : (n:5) end to-end
anasztomózis



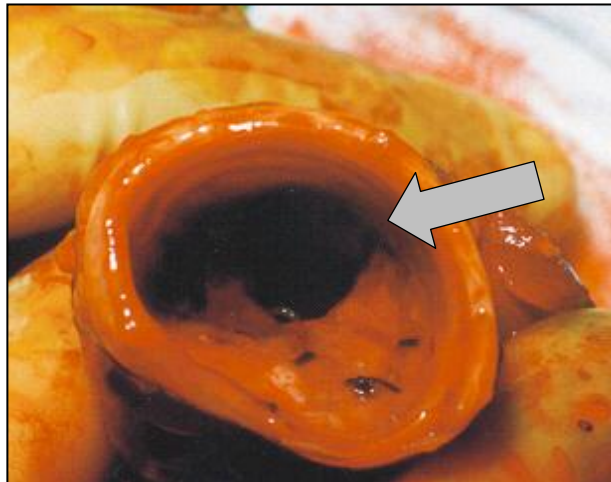
55. ábra: a proximális anasztomózis kialakítása tova futó öltésekkel, cross-field intubációval



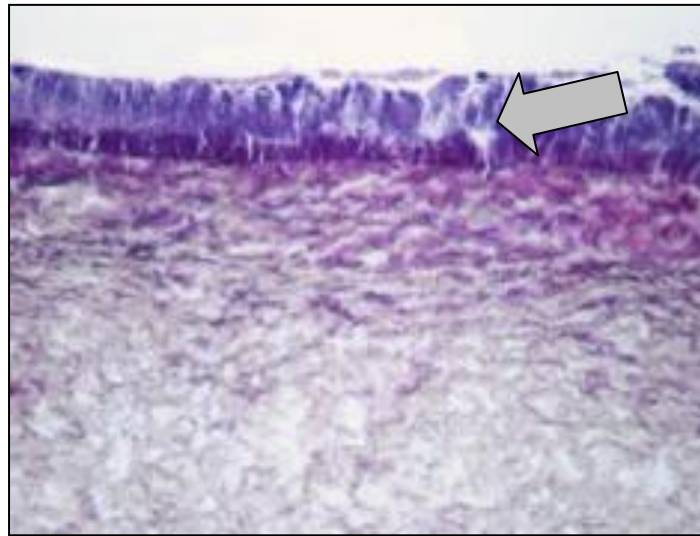
56. ábra: a beültetett graft súlyos fertőzése a pótlás szerkezetének megbomlásával (cI. csoport, 39 nap)



57. ábra: granulációs szövet szűkíti a légcső belterét az anastomosis vonalban (cI. csoport, 39 nap)



58. ábra: neoepithel réteg képződött a PTFE graft felszínén (cII. csoport, 135 nap)



59. ábra: 1115 napos túlélés után a pótoltszakasz makroszkópos képe



4.4.5.c

A kutyán végzett trachea pótlás kísérletsorozatának eredményei

A vizsgálatok azt bizonyították, hogy az alloplasticus megoldások önmagukban is és composit formában is, egyaránt zsákutcát jelentenek.

Az “a” csoportban (bélből képzett légcső, mikroéranasztomózis) nem volt 72 órán túlélő állat. Necrosis (2/5) és súlyos fokú oedema (3/5) volt felelős a sikertelenségért. A közös ok a mikroéranasztomózis elégtelensége volt. A pusztai technikai fiaskónál

bonyolultabb probléma állhat a háttérben, hiszen a mikroéranasztomózt a nyelőcsőpótlásban is járatos, szabad jejunum, illetve szabad izomleány átültetést egyaránt rutinosan végző sebész varrta.

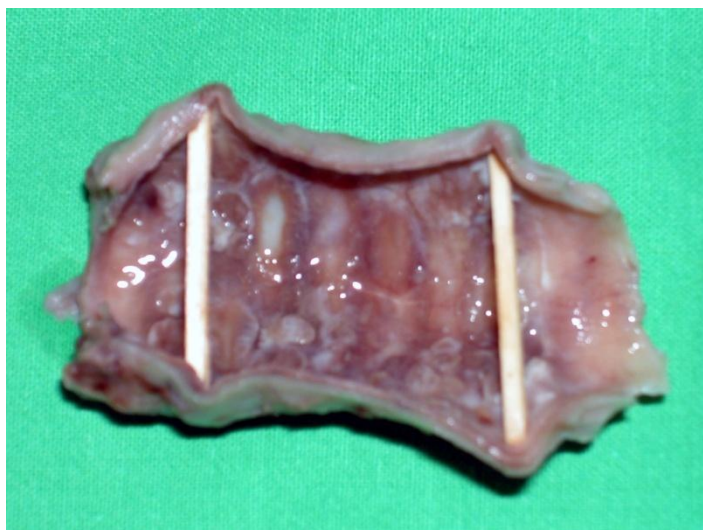
A PTFE/ Palacos vázra épített fascia lata (b. csoport) életképtelenségét, az egyesített felszíneken mutatkozó fulminans granuláció és a nem uralható nyákretentio okozta. Ugyan volt egy négy héten túl élő állat is, azonban a legjobb, 54 napos túléléssel együtt is a módszer zsákutcának bizonyult. A gyűrűs érprothesis, bár composit xenoplasticus módszer, meglepően tovább élő állatokat produkált. Miután ez a megoldás tűnik egyedül járhatónak, a légső-interpositum (PTFE) különböző, lehetséges geometriai viszonyai részletesebb figyelmet érdemelnek. [a36,37].

A “c” csoportban, tehát a PTFE gyűrűs grafttal operáltak mindegyik alcsoportja (cI,cII,cIII) sokkal jobb túlélést produkált, mint az előző kettő. Az anasztomózis geometriai viszonyaitól függően azonban még ezek a kimenetek is lényegesen különböztek egymástól.

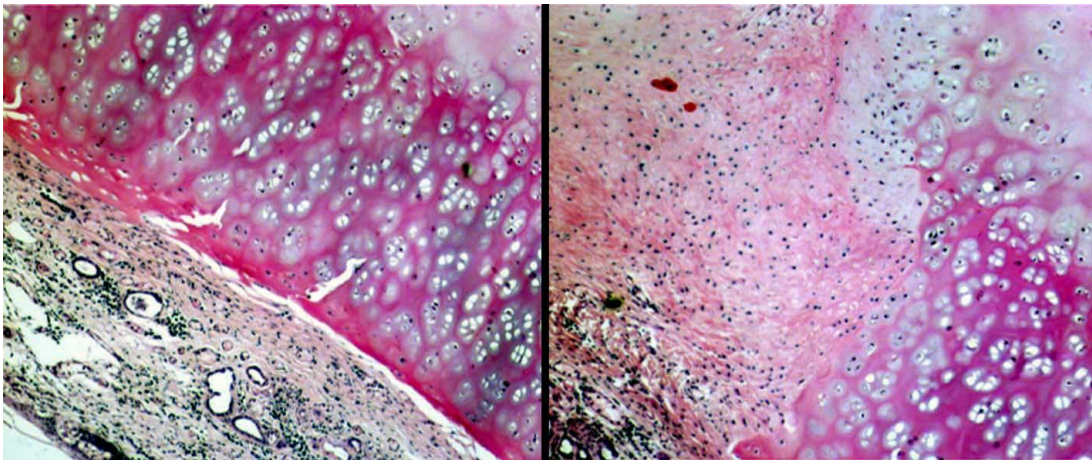
A cI csoportban, tehát a külső teleszkóppal (a prothesis mindkét vége kívül túler a tracheavégeken) 68,4 nap volt az átlagos túlélés (49-136).

A cIII azaz az end-to-end anastomosis csoportban nem volt 3 héten túl élő kutya, az átlag 16,8 nap volt (11- 20). Evvel szemben a cII csoportban, azaz ott, ahol a belülré helyezett prothesis kötötte össze a megmaradt trachea lumeneket, 336 napos volt az átlagos túlélés, s 177 nap úgy is, hogy csak 4 kutyára számoltuk (127, 135, 190 és 257 nap). Az ötödiket ugyanis 1115 nap, azaz több mint 3 éves túlélés után (59. ábra) tartástechnikai okból kellett terminálni. Az átépült graft lumene teljesen átjárható volt (60. ábra).

60. ábra: a pótoltszakasz körül kialakult kötőszöveti köpeny hosszmetseti képe – 1115 nap után. A belső felszínen láthatóak a segmentális “műporcok” lenyomatai.



61. ábra: Megdöbbenő és teljességgel váratlan a pótoltszakaszban, az idegen szövetben a porcós átalakulás látványa [a38]



A három évvel (1115 nap) korábban beépített és átépült neotrachea közvetlen közelében észlelt, szövettani vizsgálattal igazolt porcújdonsképződésre (61. ábra) egyedüli magyarázatként az összejt-teória szolgál. Az Európai Mellkassebészeti Társaság (ESTS) Biotechnológiai Munkacsoportja alakuló ülésén (Barcelona, 2009) kimerítő vita alapján, a téma szakértőivel jutottunk erre a conclusióra. Megfigyelésünk a második volt a világon [a33,37b50] az értelmezés, kifejtés pedig az első[a38]. A vélhetően progenitor sejt magyarázta “véletlen észrevétel” [a 38] a légcsőpótlás “támogatott újdonsképzéssel” való, biotechnológiai úton történő megoldása irányába tett jelentős lépés. Annyi már most látható, hogy a scaffold kérdése fontosabb, mint eddig gondoltuk: a kutatásokat célszerű ebbe az irányba erősíteni.

Az anasztomózisvégek geometriai viszonyainak vizsgálati eredményei (54. ábra) is ellenmondtak a várákosoknak. Az anatómiai helyzetet megközelítő, élettani end-to-end, lépcsőmentes folytatástól várnánk a legjobb eredményt, s a valóságban ez lett a legrosszabb. A kívülről áthidaló megoldásnak kellene a második legjobbnak lennie, hiszen az szűkíti a légcső ürterét a legkevésbé. Mégsem így történt, s ennek valószínűleg a “szabadon végződő, kapcsolódás nélküli trachea nyálkahártya” az oka. A legjobb túlélést a belső teleszkóp, a “stent-graft”-szerű elhelyezkedés nyújtotta, ahol a befogadó légcsőfal rajta lovagol az áthidaló elemen. Annál is inkább váratlan ez a jelenség, mert a légcső belvilágát ez a módszer szűkíti leginkább. Mégis tapasztaltunk akár teljes neopithelisiatiót is (60. ábra).

A kutyán végzett kísérletsorozat, mivel a várttal homlokegyenest ellenkező kimenetelét kételyekkel fogadtuk, nyulakon is megismételtük.

4.4.5.2d

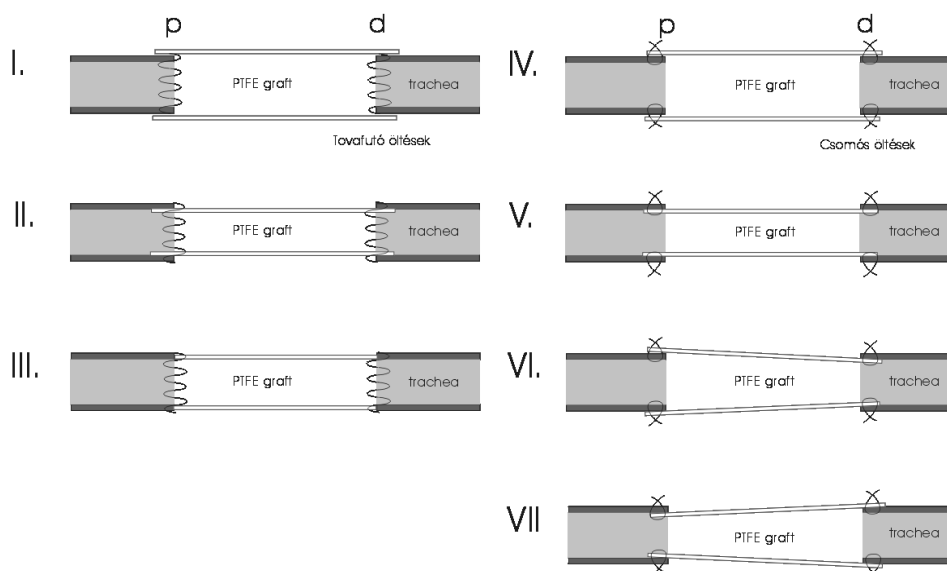
Kísérleti csoportok

Gyűrűvel erősített PTFE grafftal (Gore Tex, W.L. Gore & Associates, Inc., Ø: 5 mm, 3 cm) pótoltuk a resecalt nyaki légcsőszakaszt, 49 kifejlett nőtény New Zealand albinó nyúlra (testsúly: 2,1-2,5 kg).

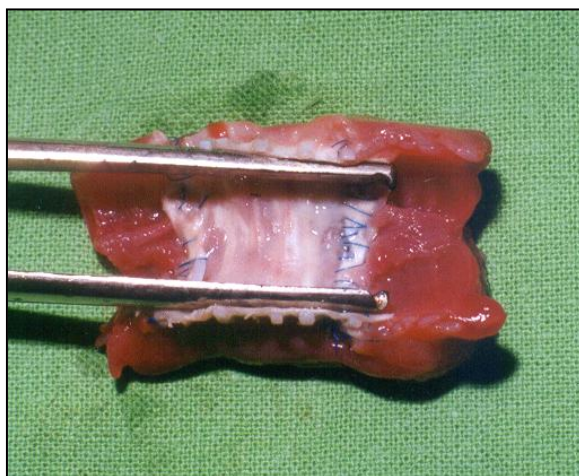
7 csoportot alakítottunk ki a graft és a tracheacsonkok közötti anasztomózis varrattechnikája és a graft tracheacsonkokhoz viszonyított anatómiai helyzete szerint (62. ábra). Külső teleszkópos anasztomózis létrehozásakor a graftot a tracheacsonkok köré rögzítettük, belső anasztomózisnál a graft végeit a trachea lumenébe csúsztattuk. Kísérleteink első fázisában tovaftó öltéseket használtunk (PDS, 5/0, Ethicon, Inc., Somerville, N.J.) külső teleszkópos anasztomózisokkal (I. csoport, n=7), belső teleszkóppal (II. csoport, n=7), és él-az-élhez egyeztetéssel (III. csoport, n=7).

A második fázisban egyszerű csomós öltésekkel végeztük el az egyeztetést (PDS, 5/0). Így további négy csoportot vizsgáltunk külső-külső (IV. csoport, n=7); belső-belső (V. csoport, n=7); külső-belső (VI. csoport, n=7); belső-külső (VII. csoport, n=7) anasztomózisokkal (64. ábra). A végpontokat itt is a természetes túlélések alkották, azaz az állatok önmaguktól múltak ki.

62. ábra: a proximális (p) és distális (d) tracheavég grafthoz viszonyított helyzete. Az I-III csoportokban tovaftó, a IV-VII csoportokban egyszerű csomós öltéseket alkalmaztunk.

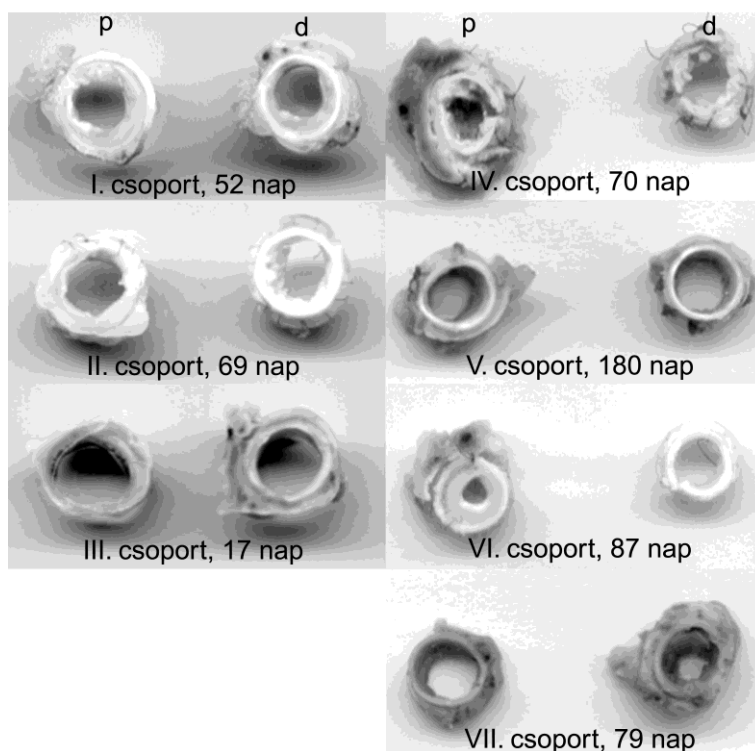


63. ábra: gyógyult graft képe (V. csoport, túlélés 180 nap)



A specimenképeken látható kaliber szűkületek mértéke (63,64 ábrák) és a csoportspecifikus túlélések (65. ábra) megfelelése teljes.

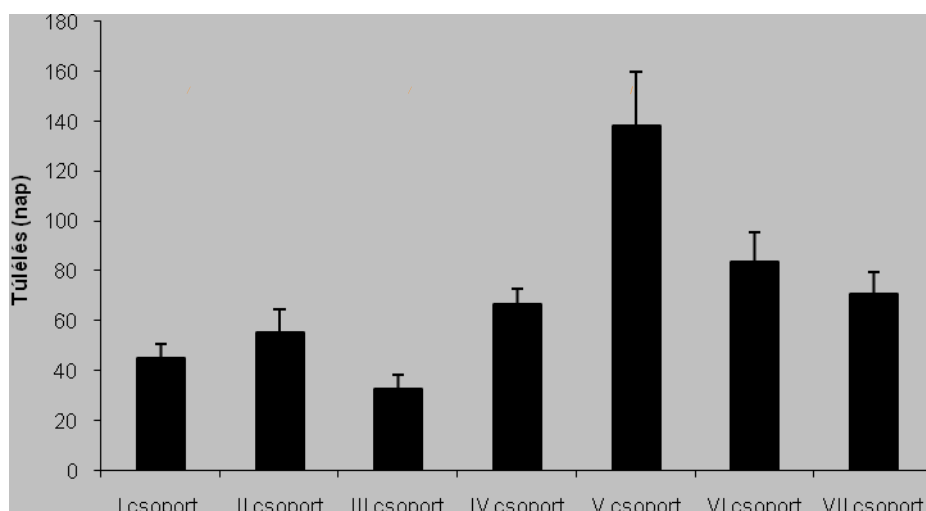
64. ábra: a proximális (p) és distális (d) trachea anasztomózisok tipikus átmetszeti képe a hozzátartozó túléléssel. A külső teleszkópvég alatt alig van lumen. (IV,VI -VII. csoport)



Abszolút túlélések

A tovafutó öltésű csoportokban (I-III) a túlélés 14 és 89 nap között változott (átlag: I. csoport- $45,2 \pm 6,0$, II. csoport- $55,4 \pm 9,4$, III. csoport- $33,1 \pm 5,4$ nap). Egyszerű, csomós öltések hosszabb túlélést adtak: 37-180 nap között (IV csoport- $67,5 \pm 5,7$, V. csoport- $138,4 \pm 21,5$, VI. csoport- $84,0 \pm 11,8$, VII. csoport- $71,7 \pm 8,6$ nap). A legjobb, szignifikánsan leghosszabb túlélést az V. csoportban láttuk (65. ábra).

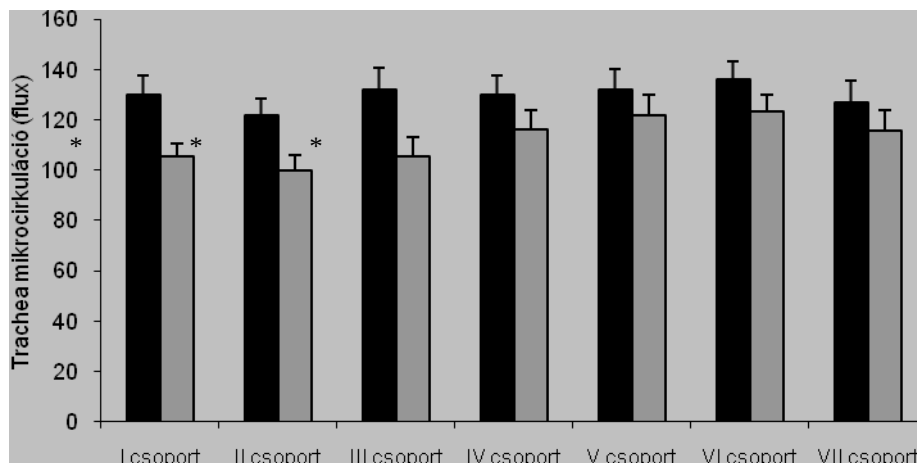
65. ábra: a túlélések megoszlása a különböző kísérleti állatcsoportokban



Mikrocirkuláció vizsgálata

A korábban ismertetett Doppler hőáramlásmérő metodikával (77. oldal) vizsgáltuk a helyi áramlási viszonyokat. A 66. ábra mutatja a microcirkulációs értékek változását a különböző csoportokban. Szignifikáns csökkenést mértünk minden csoportban, ahol tovafutó öltésekkel készítettük el az anasztomózt. Egyszerű, csomós öltéseknél ilyen változást nem láttunk. Nincs különbség viszont, az azonos öltéstípussal egyeztetett, de különböző vég-helyzetű egyeztetések között sem.

66. ábra: A mikrocirkulációs értékek a trachearesectio előtt ■, és az anasztomózis elkészítése után □. Szignifikáns csökkenést láttunk az I. csoportban (*p<0,05), II. csoportban (*p<0,05) és III. csoportban (*p<0,05).



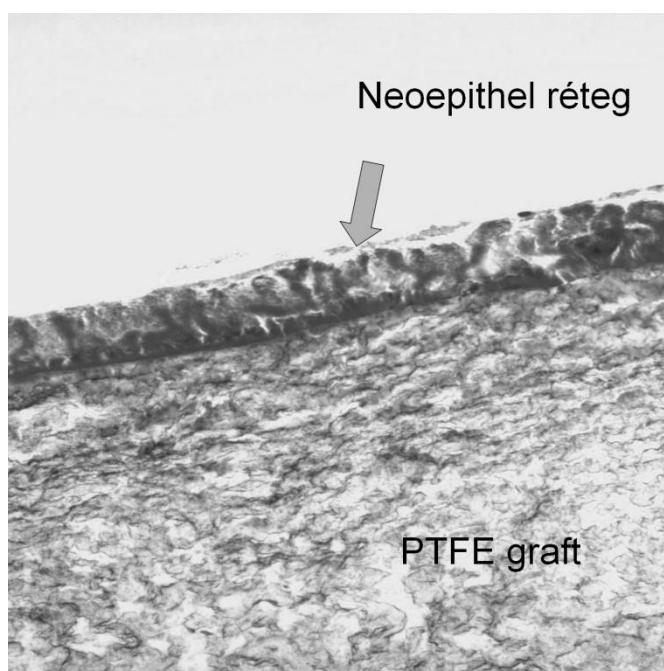
A XXXIII. táblázatban összegeztük a kísérleti nyulak abszolút túlélését, interpositumonkénti (I-VII) bontásban (lásd az interpositumokra a 62. ábrát is).

XXXIII. táblázat: az anasztomosis szűkületének mértéke a különböző csoportokban

csoport	Átlagos túlélés (nap)	75%<	50-75%	25-50%	<25%
I	45,2±6,0	2	1		4
II	55,4±9,4		1	3	3
III	33,1±5,4	2			5
IV	67,5±5,7	3	2		2
V	138,4±21,5		1	2	4
VI	84,0±11,8	3	1	1	2
VII	71,7±8,6	2	2		3

A neoepitheliasio itt is észlelt jelensége a biotechnológiával való pótlás, mint elvi lehetőség mellett szóló további erős érv (67. ábra).

69. ábra: PTFE graft belső felszínének neoepithelizációja (V. csoport, túlélés 180 nap).



A nyulakkal végzett kísérletek eredménye mindenben alátámasztotta a kutyákon nyert tapasztalatainkat. A belső teleszkópos, “stentszerű” megoldás (II és V csoport) járt a legkisebb, a lument szűkítő granulációval. Legrosszabb eredményt az end-to-end (I-IV csoport) kapcsolódás ad, míg a külsődleges áthidalás, azaz belül végződő légsővégek (II-V és a VI csoport) köztes megoldást jelentenek. Rendkívül lényeges, mindeddig elhanyagolt tényező tehát az egyesítendő végek egymáshoz való, geometriai viszonya[a37].Kedvező esetben, ahogy bizonyítottuk, létrejöhet a neoepithelialisatio és a PTFE elvben alkalmas anyag lehet a légső áthidalásos pótlására.

4.6

A tracheával kapcsolatos kutatások összefoglalása

A légső kórallapotainak sebészi kezelésében egyéni, tapasztalat alapú döntések dominálnak[a26,27b46]. Az esetszám szűkössége, a számba jöhető megoldások variabilitása és a követendő taktika kiválasztásának nehézségei korlátozzák az EBM elvek alkalmazását. A nemzetközi irodalom következtetéseinket, megfigyeléseinket mind a műtéti [b51-53], mind pedig az endoscopos módszerek [b54-57] terén kamatoztatja.

A porcos falszakasz kiterjedt sérülése agresszív sebészi döntést igényel. A pars membranacea átszakadásával kapcsolatban, a tapasztalatok gyarapodtával konzervatívabbak

lehetünk. A malignus folyamatok műtéteit a légcsőpótlás technikai feltételei szabják meg. A hosszú szakaszú interpositioban a homograft még composit formában sem alkalmazható. A PTFE potenciálisan rendelkezik az emberen való alkalmazhatóság feltételeivel. Az általunk a világon másodikként közölt, kísérletesen igazolt porcújdontképződés [a37,38b50] bizonyíték a szövettanyesztéssel (tissue engineering) kombinált megoldások mellett. Az eredeti Belsey kritériumok [b49] nem mindegyike egyenlő erejű feltétel. Az endothel folyamatossága, bár előnyös, de nem nélkülözhetetlen kritériuma a sikeres légcsőpótlásnak.

Az oesophago-trachealis communicationak nincs ideális kezelése. A külső, sebészeti módszerek alkalmazásával tapasztalatot szereztünk, korlátainkat megismertük, a belső áthidalásról (kettős stentelés) csak elvi alapú álláspontunk van.

A tracheapótlással kapcsolatos állatkísérleteink a belső, “stent” pozíció egyértelmű fölényét igazolták. Bár emberen történt alkalmazásról nem tudunk beszámolni, a további eredményjavulást elvi megfontolások alapján inkább ez utóbbitól, a lumenen belüli sebészeti módszertől várunk.

V. Fejezet

A betegség agresszivitása: van-e kapcsolat a GERD és az NSCLC között?

Kísérlet a sebészileg kezelt aerodigestív rendszeri malignus daganatok sejttípusbeli változásainak magyarázatára.

1.

Háttér

A nyelőcsőrák gyakorisága a fejlett országokban meredeken növekszik [b58]. A korábbi 10:1 körüli laphámrák / adenocarcinoma arány gyökeres megváltozását [b59] a Barrett oesophagus [b60,61], illetve dysplasia növekedésének tulajdonítják. A malignus transformáció okaként, a kémiai carcinogenesisben játszott szerepe miatt, a gastroesophagealis reflux betegség (GERD) szerepe egyre valószínűbb [b62]. A GERD és a chronicus tracheobronchialis aspiratio kapcsolatának bőséges irodalma van [b63]. A visszatérő tüdőgyulladások és az asthma pulmonale kóroki tényezői között hangsúlyos szerepe van a GERD-nek [b63]. Kérdés, hogy ezen, az anatomiailag is érthető ok-okozati kapcsolaton túlmenően lehet-e más, mélyebb összefüggés a két szerv között?

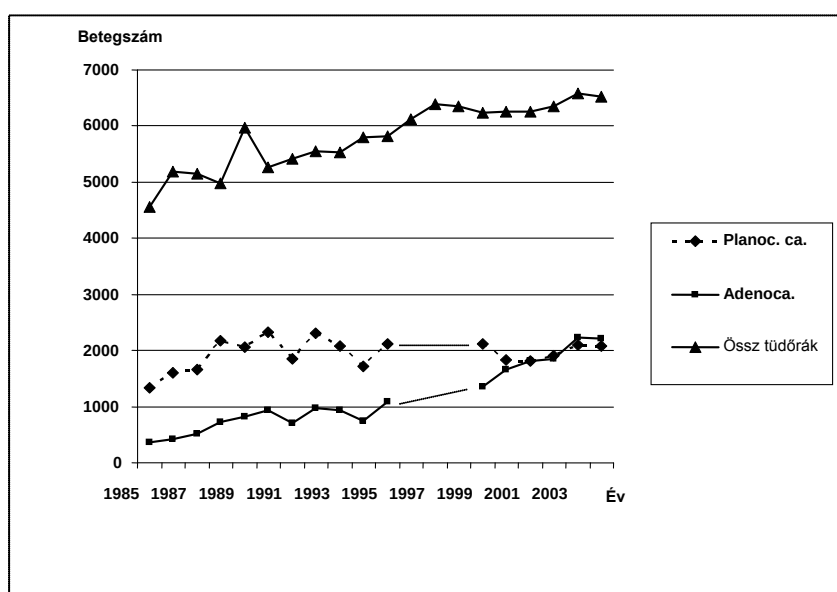
A fejlett világ populációjának 4-10%-a szenved rendszeres, naponta jelentkező reflux betegségben, s ennek duplája azok száma, akiknek heti/havi egy-két alkalommal enyhébb tünetei vannak. A reflux betegség pontos definíciója hiányában pontos adatok sincsenek. Óhatatlan a kérdés iránt érdeklődők, illetve a diagnosis és kezelés profitjában érdekelték által keltett információs zaj, illetve a médiumok gerjesztette, a tudományos tisztánlátást zavaró adat túlprodukció. A szakmán kívüli faktorok ilyenén túlműködését sok más területen is tapasztalhatjuk, elegendő az allergia, a csontritkulás, a szociális viselkedészavarok, az addictologia számos kérdésére gondolni.

Ugyanakkor a GERD műtéti kezelésének magukat alávető betegek száma, jellemzői jól dokumentáltak. Az Egyesült Államokban a nyelőcső adenocarcinoma gyakoriságának rohamos növekedése [b64] során érthetően elsősorban a fogyasztási statisztikákkal jól mérhető makroszociológiai, közgazdasági tényezők keveredtek gyanúba. Az érdekeit kiválóan érvényesítő gyógyszeripar statisztikai köde nehezíti a tisztánlátást. Mindenesetre a savlekötő gyógyszerek kiterjedt (túl)használata és következeképp az epesavas gyomorbennék refluxa fokozza a gyomor nyálkahártya metaplasticus átalakulásának veszélyét. Az alkáliás reflux nem az egyedüli és fő felelős, de nem elhanyagolható fontosságú tényező a metaplasia

lehetséges okai közül[a39]. A reparációs mechanizmusokat felborítva vezethet a carcinogenesis folyamatához. A szénsavas üdítők rohamos terjedése egy másik lehetséges tényező [b65]. A feltételezést óvatosan kell kezelni: nem arról van-e szó, hogy azt keverjük gyanúba, amelyről megfelelő nagyságú és bonyolultságú adatsoraink vannak? A nicotin mindig is joggal az első számú felelősök közé sorolódott a tüdőrákban, most újdonságként az alacsony kátránytartalmú és filterrel ellátott termékek felé fordult a figyelem. A feltételezés szerint ezek égéstermékei felelősek az adenocarcinomák növekvő túlsúlyáért [b66].

Miközben a nyelőcsőben a laphámcarcinoma átadta vezető helyét az adenocarcinomáknak, [b67] meglepően hasonló megoszlás váltás zajlott le a nem-kissejtes tüdőrák alcsoportjain belül is [b10,13,66]. A korábban domináns laphámcarcinoma gyakorisága messze nem növekedett olyan ütemben, mint a teljes tüdőrák incidencia. Az NSCLC csoporton belül a korábban kevésbé gyakori adenocarcinomák váltak dominánssá. A tüdőrákban az emelkedő adenocarcinoma és a csökkenő laphámrák gyakoriság a múlt század 90-es éveinek elején keresztezte egymást. Míg a laphámrák aránya fokozatosan csökkent, a tüdő adenocarcinomájának előfordulási görbéje párhuzamosan emelkedett a nyelőcsőével, igaz 8-10 éves elmaradással. Az ezredfordulóra az adenocarcinoma a szervezetben előforduló összes rák 30%-át, míg a laphámrákok 20%-át [b4,68] tették ki. Magyarországon, hasonlóan a többi Közép-Európai országhoz, az adenocarcinoma vált a meghatározó tüdőráktípussá [b2] (68. ábra).

68. ábra: a magyar tüdőrákgyakoriság évenkénti változása, sejttípus szerint [a40]



A 68. ábra az Országos Korányi Tüdőgyógyintézetben összegzett, nagy pontosságú országos incidenciát mutatja. Az operált tüdőrák esetek megoszlásában az adenocarcinomák már hamarabb elérték a laphámrákét. 1996-ban még 747:627 volt a laphám/adenocarcinoma arány a műtéti statisztikában, mely 1998-ra megfordult. 2006-ban már az összegzett esetszám 55,3%-a volt adenocarcinoma, míg 32,3% esett a laphámrákra. Érdekes módon intézetünkben, mely zömmel Délnyugat Magyarország mellkassebészeti eseteit látja el, az adenocarcinoma éves előfordulása már az 1990-as évek derekán sem sokkal maradt el a laphámrákétól. Tíz év múlva, 2006-ban pedig már 3,2-szeres volt az adenocarcinoma túlsúlya (XXXIX. táblázat). Oka ismeretlen, de az uránbányászat miatti háttérsugárzás szerepe aligha elhanyagolható.

XXXIX táblázat: a Pécsi Megyei Kórház/POTE/PTE Sebészeti Klinika műtéti anyaga

Év	Primer hörgőrák miatti műtét	Adenocarcinoma	Laphám carcinoma
1997	65	27	29
1998	80	55	21
2001	92	45	41
2002	106	39	49
2003	108	68	25
2004	134	71	37
2005	98	54	33
2006	131	79	25

Nyelőcsősebészeti munkacsoportunk gyakorlatában, a laphámrák és az adenocarcinoma 1972-1982 közötti 50:1 arányról 1992-2000 között 10:1- re változott. A 2006-os műtéti statisztikánkban (n: 62) már 5:1 arányt találunk : a változás mértéke tízszeres volt.

A közegészségügyi statisztikai görbék párhuzamossága felkelti e két intrathoracalis malignitás közös oksági kapcsolatát. Hypothesisünk felállításakor tisztában voltunk vele, hogy egyetlen felelős tényezőt aligha lehet kiemelni az oncogenesisben. Mindazonáltal egy esetlegesen igazolható kapcsolatban a GERD sebészi megoldása felvetné az oncogenesis “kisiklatásának” (derailing) elvi lehetőségét. Null hypothesisünk az volt, hogy a lehetséges

korlátok figyelembe vételével a fenti trendek klinikai vizsgálatával igazoljuk, hogy a tüdő adenocarcinoma gyakrabban fordul elő GERD-ben szenvedőkön. Prospektív tanulmányt terveztünk, az operabilis NSCLC tüdőrákban szenvedő betegek között a GERD előfordulásának felmérésére.

2.

Betegkör és módszerek

A vizsgálatokba beleegyező, tüdőműtetre készülő, igazolt nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegeket vizsgáltunk. Nem fogadtuk be a tanulmányba a neoadjuvans kezelést kapottakat, a direct mediastinalis érintettség eseteit, valamint azokat sem, akiknél a nervus vagus involvált volt. Súlyos kísérő betegség és bármilyen okból történt proton-pumpa gátló vagy H2 blokkoló szer szedése is kizáró kritérium volt. Nem vizsgáltuk továbbá a kevert tumorokat (NSCLC és SCLC) és azokat sem, akiknél adenosquamosus tumort észleltünk. A psychesen instabil betegeket is kizártuk. A tumorstadiumot illetően a T3 és alatta, illetve N1, vagy alatta lévő daganatokat válogattunk be (TNM 6. Kiadás szerinti besorolások).

Mindkét sejttípusból 25-25 felvilágosított beteget választottunk, miután a feltételezett különbség statisztikai kimutatásához minimálisan ennyi betegre volt szükség.

A tüdőrák miatt végzett standard preoperatív vizsgálatokon kívül kitértünk az emésztési, nyelési panaszokra, és a GERD tüneteire is. Valamennyi betegnél 24 órás pH-mérést végeztünk a tervezett műtét előtt. Többször használatos, egycsatornás antimon pH katétert alkalmaztunk. (Medtronic Europe S.A. Switzerland). A szonda vége 5 cm-el volt a cardia felett. Portabilis adatrögzítővel (Digitrapper pH 100, Medtronic Europe S.A. Switzerland) követtük a pH változásokat. Az adatokat számítógépen értékeltük. (Polygram Net, Medtronic Europe S.A. Switzerland). Kóros savszint alatt a 4-nél kevesebb pH-t értettük, ha az a teljes vizsgálati idő 4,2 % -nál tovább tartott, vagy a DeMeester index 14,2 feletti volt. A betegek napi ténykedésüket feljegyezték, csakúgy mint a refluxhoz kötődő panaszait. Végpontul a DeMeester indexet tekintettük, illetve egyes elemeit külön-külön is. [b69]

A matematikai analízist SPSS 10,1 (Chicago, IL. USA), statisztikai programcsomaggal végeztük. Az adatok megoszlása alapján Mann-Whitney próbát végeztünk, s a $p > 0,05$ -ot tekintettük lényeges különbségnek.

Valamennyi operált tüdő hörgőkészítményén elvégeztük a *Helicobacter pylori* festést, a Warti-Starry ezüstözési eljárást is (Dr. László Terézia PTE ÁOK Pathológiai Intézet). Az ép

viszonyok között a gyomor-bél tractus proximalis részében fellelhető kórokozót nyomjelzőnek (tracer) használva a reflux kóroki szerepének indirect bizonyítékát kerestük.

3.

Eredmények

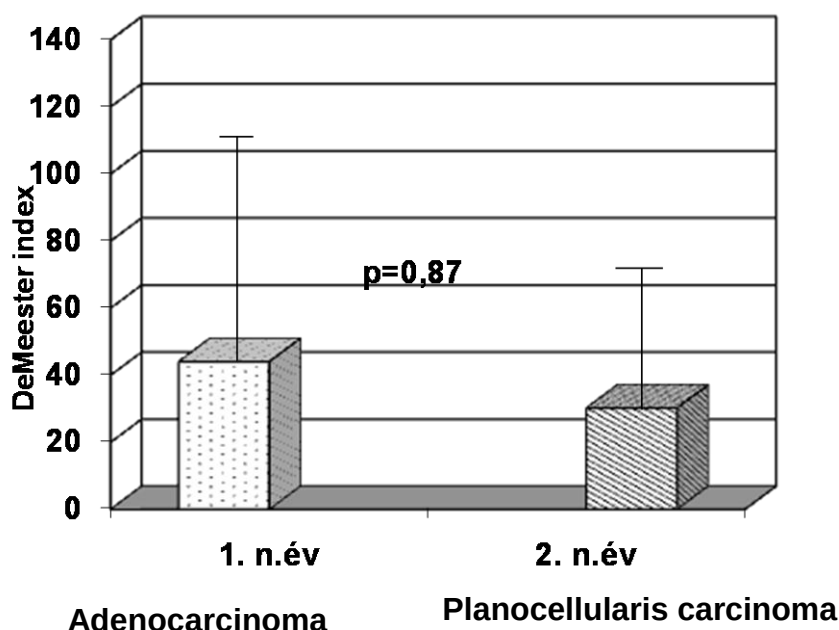
A két csoport demográfiai adataiban nem volt különbség (dohányzás, kor, daganat localisatio) (XL. táblázat).

XL. táblázat: a vizsgált betegek (n:50) adatai és az elváltozás elhelyezkedése

	Adenocarcinoma	Laphám carcinoma
Betegek száma	25	25
Férfi/nő	17 / 8	15 / 10
Kor	59,7 (45-72)	64,3 (41-75)
45 év alatt	1 beteg	2 beteg
Dohányos	10 beteg	13 beteg
Bal/jobbs oldal	15/10	11/14
Lebeny (felső/középső/alsó)	15/2/8	14/3/8

A reflux betegségnek megfelelő panaszokat említő betegek száma nem különbözött lényegesen a két vizsgálati csoportban (11 vs. 9). A tüdő adenocarcinoma miatt műtendő betegek 40%-ában igazoltunk mérésekkel refluxot. A laphámrák csoportjában ez 32% volt. A különbség nem szignifikáns. A DeMeester mérőszámot is összehasonlítottuk a két csoportban, akár csak a mérőszám alkotórészeit egyenként is. Multifaktoriális analízissel értékelve sem a számított együttes érték, sem a reflux epizódok száma (64,45 vs 54,75), sem az öt percnél tovább tartó epizódok, sem pedig a 4-es pH-nál alacsonyabb időszakok százalékos aránya nem mutatott kapcsolatot a tüdőrák altípusával. A hanyattfekvő helyzetben a reflux epizódok száma ugyan jelentősen különbözött (adenocarcinoma/squamocelluláris carcinoma: 44,73 vs 22,25), azonban a standard deviációk miatt (76,8 vs 57,7) a Mann-Whitney teszt eredménye csak p:0,442 lett, azaz a különbség nem szignifikáns. Egyedül a DeMeester-érték átlaga volt magasabb az adenocarcinoma csoportban (Adenocarcinoma: 44,05 SD 78,0 vs laphámrák: 30,22 SD 44,85) (69. ábra).

69. ábra: a DeMeester mutatók összevetése a két NSCLC csoportban



Sajnos a megoperált 50 tüdőrák szövettani metszeteiből, sem a hörgőkben, sem pedig a parenchymában nem sikerült kimutatni *Helicobacter pylori*t.

4.

Következtetések

Az eredmények értelmezését nehezíti az a tény, hogy a kérdésfelvetésnek, azaz a nyelőcső és a tüdőrák epidemiológiai együttes említésének nincs szakirodalmi előzménye. A két gyakorisági mintázatváltozás hasonlóságának magyarázatára, sem orientációs pontok, sem mások előzetes elképzelései nem állnak rendelkezésre.

A DeMeester skála ismert korlátainak tudatában [b69,70], de reális alternativa hiányában jártunk el, feltételezve azt, hogy az összesített értékben, vagy valamelyik részelemben hipotézisünket támogató, statisztikailag érvényes különbséget találunk. A bizonyíthatóan nagyobb reflux gyakoriság a tüdő adenocarcinoma eseteiben nem igazolódott. A DeMeester index egy művileg képzett viszonyszám s további vizsgálatának csupán a statisztikai elemszám növelésével volna értelme. Gátat ennek az szab, hogy 5%-os tényleges különbség kimutatásához legalább 2000 beteg adataira lenne szükség. Az egyetlen valóban

megragadható és gyanútkeltő megfigyelés az operált tüdőrákos betegek között általában magasabb reflux betegség gyakoriság volt. Ez egyértelműen és messze meghaladja az átlag populáció prevalenciáját. Nehezen értelmezhető az adat annak fényében, hogy mind a tüdő adenocarcinoma, mind pedig a laphámrák eseteiben így volt ez. Ugyanakkor ellenérvet szolgáltat azzal a kritikával szemben, hogy a GERD és a tüdőrák közös etiológiai faktoraként szerepelne a dohányzás. Míg ugyanis a tüdő laphámrákja szinte egyértelműen a dohányzás rovására írható, a tüdő mirigyrákjánál, az oksági kapcsolat messze nem ilyen szoros. Az általunk vizsgált csoport egyetlen bizonyos lelete a sejttípustól függetlenül, a pH-méréssel igazolt, kiemelkedően magas GERD gyakoriság. Számos gyenge pontja van a tanulmányunknak. Az esetszám a legnagyobb korlátozó tényező. Csak sebészi betegeket vizsgáltunk, a tüdőrák általános gyakoriságára ez nem vetíthető ki. Régióinkban az incidencia 35%-át operáljuk meg, így az adatsűrűség 1:3.

Az előrehaladott betegek és a súlyos COPD-s betegek nyilvánvalóan nem kerültek be a tanulmányba. Igaz ugyanakkor az is, hogy a mediastinalis érintettség az oesophagus motilitását megzavarja, a COPD-ért pedig maga a már fennálló reflux betegség is felelős lehet. A kényszerűségből alkalmazott sebészi kritériumok tehát, mintegy maguktól tisztították meg az analízist bizonyos későbbi “zajoktól (bias)”.

Az adenocarcinoma, mely természete szerint inkább a tüdőállomány perifériáján és gyakrabban több gócban jelenik meg, nem cáfolja a hypothesisit. A centralis légutakban ugyanis, ahol a laphámrák előfordulás jellemző, erősebb a clearance tevékenység, így onnan minden irritatív anyag, tehát a helyben ható carcinogenek is hamarabb kikerülnek. Éppen a distalis légutak azok, melyek zsákutcaként, csapdaként szolgálhatnak a noxák számára.

Ugyanakkor támogató tény, hogy a laphámrákkal szemben az adenocarcinomára inkább jellemző a többgócúság, hiszen a refluxatum is több helyre kerülhet a tüdőben, bár a középlebenynek kiemelt gyakoriságúnak kellene lennie.

Az adenocarcinomák elvárható jobb oldali közép és alsó lebenyi túlsúlyának hiányát részben magyarázhatja a nem prekondicionált tüdőrészeket érő gyakori és kisebb mennyiségű refluxatum/aspiratum kóroki szerepével, valamint az adenocarcinoma heterogenitásával.

5.

Megbeszélés

A közös fizikai-kémiai inzultus, mint kiváltó tényező bizonyításának sikertelensége mindazonáltal nem ad egyértelmű és megnyugtatóan negatív választ a feltett kérdésre. A közös ok, vagy legalább kiváltó mechanizmus (triggering process) lehetőségét nem sikerült kizárni. A két mellkasi szerv adenocarcinomájának, a többi malignitáshoz viszonyított nyilvánvaló és következetes uralkodóvá válása nyitvahagyja a chronicus tüdőszérülés és károsodás szerepét a tüdőrák oncogenesisében. Az idült, vagy gyakorta ismétlődő gyulladás következtében kialakuló metaplasia olyan feltételezés, melyet a genetikai vizsgálatok inkább támogatnak, mint elvetnek. Mindkét szerv progenitor laesioiban p53 alterációkat és hiányokat észleltek [b71]. A suppressor gen működésében észlelt hiba, valamint a magas proliferációs és alacsony apoptoticus index [b72], illetve a közös, a sejtműködést befolyásoló utak létének bizonyítása [b73] sem tűnik elégséges érvnek. Feltételezésünk gyenge pontja annak túlságos mechanisztikus volta. Másrésről azonban az atypusos adenomatosus alveolaris hyperplasia (AAAH), a reaktiv regeneratív pneumocytá laesio és a tüdő adenocarcinomája között eddig feltárt ok-okozati kapcsolatok támogatják feltételezésünket [b74]. Az NSCLC két fő sejt típusa közötti lényegi genetikai különbség [b75] nyitva tartja a gyomorbennék tüdőbe jutásának, mint rákkeltő rész elem (co-factor ill. promoting factor) lehetséges szerepét az adenocarcinoma esetében.

Vizsgálataink nem bizonyítottak közvetlen kapcsolatot a gyomorbennék reflux és a bronchialis epithelium metaplasiaja között. Nem bizonyult be az ellenkezője sem, azaz hogy a reflux epizódok idején tüdőbe jutott gyomorbennék ne játszhatna szerepet az alsó respiratoricus szakasz rosszindulatú daganatainak multifaktoriális carcinogenesisében. Miközben a GERD gyógyszeres kezelése, vagy műtéti megoldása megszüntetheti a recidív pneumoniákat és az asztmás rohamok jelentkezését [b63], a tüdőrák keletkezésének akár gyógyszeres, akár műtéti befolyásolhatóságát, mint elvi lehetőséget nem sikerült igazolni.

A tanulmány során azonban nyilvánvalóvá vált, hogy a két betegség együttes előfordulásának vizsgálata fontos és figyelemre érdemes jelenség, melyet az első lépcsőben népegészségi adatgyűjtési módszerekkel célszerűbb megközelíteni, mint direkt klinikai vizsgálatokkal.

VI. fejezet

A sebészi radikalitás műtétechnikai optimalizációja: saját módszereim

Az alábbi sebésztechnikai megoldásokat a hatékonyság javításának és az agresszivitás szintjének csökkentésének szándéka szülte. A technikai elemek változtatásai, módosításai, mint a műtét kimenetelét közvetlenül meghatározó tényezők, két módon hathatnak.

Az egyik az okozott szöveti károsodás, sérelem mértékének csökkentése, miközben a felváltandó módszerrel azonos klinikai eredményt érünk el. Latra tehetjük a túlélést, a recidiva mentes időszakot, a morbiditást, mortalitást és ezek együttesét is. Szükség lehet az okozott életminőség változás mutatóira is (fájdalom, kórházi tartózkodás, kényelmetlenség, esztétikai következmény). Számolnunk kell a kezelés olyan direkt és indirekt költségeivel is mint a műtéti idő, felhasznált anyagok, munkából való kiesés.

A másik módozatban – a fenti eredményjelzőkkel mérve - a sebészi cél az, hogy változatlan, tehát más beavatkozással azonos szintű agresszivitás árán az új módszerrel növeljük a hatékonyságot.

Az alábbiak valamely már létező ismert műtéti megoldás továbbgondolásai, módosításai vagy éppen rokon sebészi ágból való átültetései (a resectált szegycsont pótlása, a fascia lata vagy vérzéscsillapító hab alkalmazása a szakadékony tüdőszövet fedésére, ultrahangos vágókészülék alkalmazása). Más eljárásaim radikálisabb kérdésfeltevések és megközelítések alapján születtek (a tüdőráksebészet során eltávolított nyirokcsomók kezelését, azonosítását megkönnyítő tálca és a pericardio-peritoneális ablakképzés).

A pericardio-peritoneális drainage eredeti módszere önálló történetiségű, azaz saját evolúcióval rendelkező folyamat. Az első lépésben addig nem létezett műtéttípus kidolgozása [a41,42] után, folyamatos finomítás és fejlesztés révén érte el jelen formáját és az általános elfogadtatást [a43,44].

1.

A pericardio-peritoneális ablakképzés

1.1

Klinikai háttér

A szívtamponáddal fenyegető idült pericardiális folyadékgyülem eltávolításának módszerei eredetileg a gyulladásos kórállapotok megoldására születtek [b76]. Mára zömmel a malignus betegségek következményeinek, a szívburok belső áttét következményes folyadékszorulatának megoldása jelenti a fő alkalmazási területet [b77]. A sebészi detensionálás első műtete Larrey bárótól ered [b78], akihez a subxyphoideális ablakképzés fűződik. Ezt követte a transsternalis út, majd a thoracotomiából végzett pericardio-pleurális drainage műtete [b77]. Az 1980-as években merült fel a pericardium felduzzadt és tamponádot okozó folyadékának a retrosternalis téren át, lefelé, a hasűrbe való átvezetési módszere [b79]. A beavatkozás a helyes elv, a peritoneum felszívó felszínének alkalmazása ellenére sem vált széleskörűen bevett, népszerű műtétté.

A XX. század végére a leginkább elfogadott, rendszeresített műtétként a Larrey féle külső, subxyphoideális drainage modern változatai, vagy thoracotomiából pericardio-pleurális ablakképzést szolgálnak. Ez utóbbi VATS módszerrel végezve még egyszerűbb és a beteget is kevésbé terheli meg [a18,19]. Csakhogy nem mindig járható megoldás.

1.2

Célkitűzés

A külső elvezetéstől idegenkedő betegek, illetve azok esete készített alternatív út keresésére, akiknél a pleurális tér további folyadékterhelése nem volt lehetséges (pneumonectomia után), vagy kívánatos (jelentősen beszűkült cardiorespiratoricus tartalék).

1.3

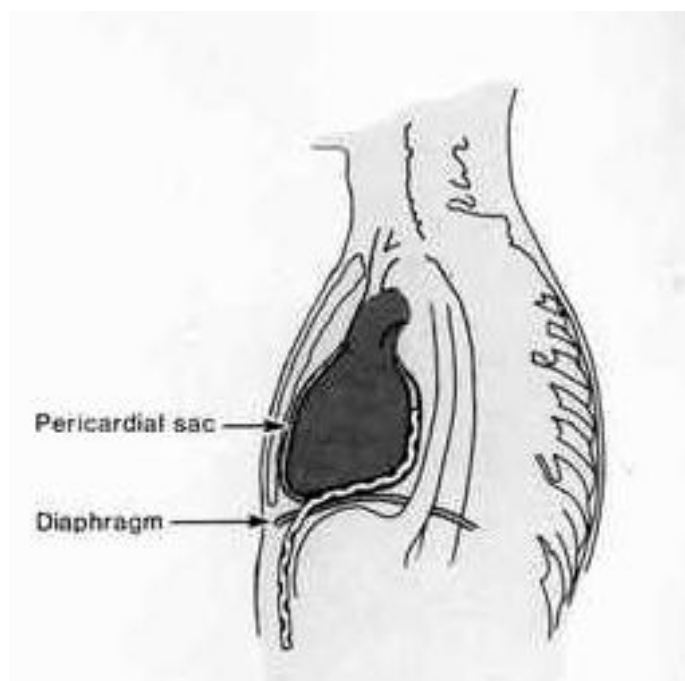
A betegkör és a módszer

Az eredeti leírás [a41] két beteg ismertetéséből állt [70. ábra]. A műtéti megoldást két, korábban NSCLC miatt pneumonectomián átesett betegnél alkalmaztuk. A műtét eredeti leírása után hat további esetben, szövődménymentes, eredményes palliatívot végeztem.

Műtétechnika:

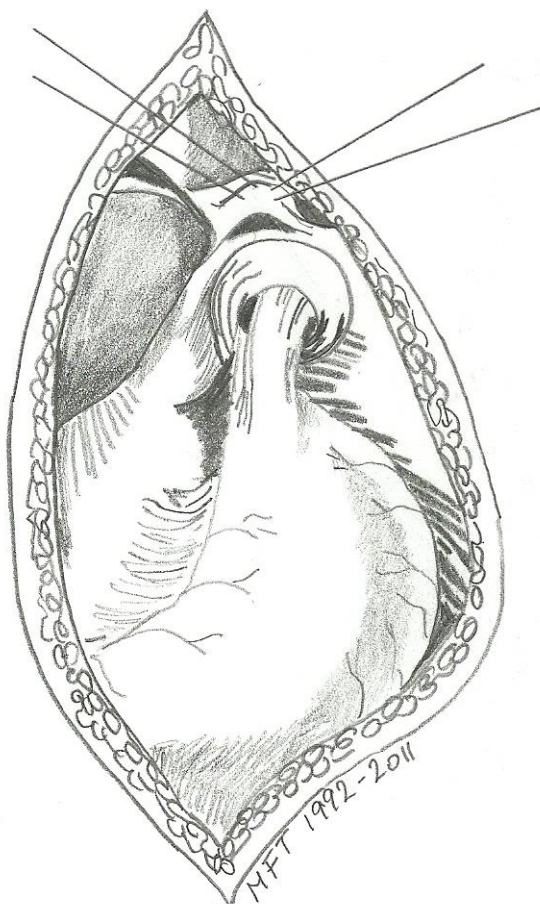
A hanyatt fekvő betegnél a processus xyphoideus alatt 5-8 cm-es felső median metszést ejtünk. A hasúrbe jutva, ujjunkkal kitapintjuk a rekeszt bedomborító és a szívrevolúciók átvétele miatt lüktető, folyadékkal feszesen kitöltött pericardiumot. Megbizonyosodó punctio után elecromos késsel ujjbegynyi ablakot vágunk a rekesz-pericardium együttesen. A szívzsákból nagy nyomással kizúduló folyadékból cytologiai, microbiologiai mintát veszünk, a kivágott szövetet pedig histologiai feldolgozásra küldjük. A nyílás szélein lévő esetleges vérzést electrocauterrel csillapítjuk. A rekeszt-szívburkot egyesítő öltésre vagy kapocsra illetve belső drainre nincs szükség. A hasfalat rétegesen zárjuk. Az első műtétnél silicon draint hagyunk hátra, később ettől is eltekintettünk. A műtéttartam 15-30 perc.

70 ábra: az eredeti közleményben [a41] így mutattuk be a rekeszen át történő pericardialis folyadék elvezetés elvét.



A műtéti feltárást, a rekeszbe helyezett tartóöltésekkel a 71. ábra ábrázolja.

71. ábra: a rekesz alulról, a has felől történő feltárásának képe (az anatómiai viszonyok ábrázolására a valóságosnál lényegesen nagyobb hasmetszésből).



A hasi feltárásból végzett transdiaphragmális műtét kidolgozásának és első publikációinak ideje [a41,a42] a laparoscopus cholecystectomy nemzetközi térhódításának kezdetére esett. A video-asszisztált mellkassebészeti módszerek (VATS) 90-es évekbeli gyors térhódításával természetes igényként merült fel a módszer ilyen irányú továbbfejlesztése [a43,44].

Már az eredeti cikk közlésének idején, egy szerkesztőségi levélre [a45] adott válaszómban felvettem a műtét video asszisztált módon való elvégezhetőségének elvét. Időközben módszerem a nemzetközi [b77,79-83] és a hazai [b84,85] szakirodalomban jelentős visszhangot keltve kiállta a gyakorlat próbáját, és továbbfejlesztésre sarkallt.

Technikai nehézség a szívburok-rekesz együttes átvágásának vértelenségét biztosító módszer hiánya volt. Az időközben az eszközök tárházában megjelent “biológiai hegesztő

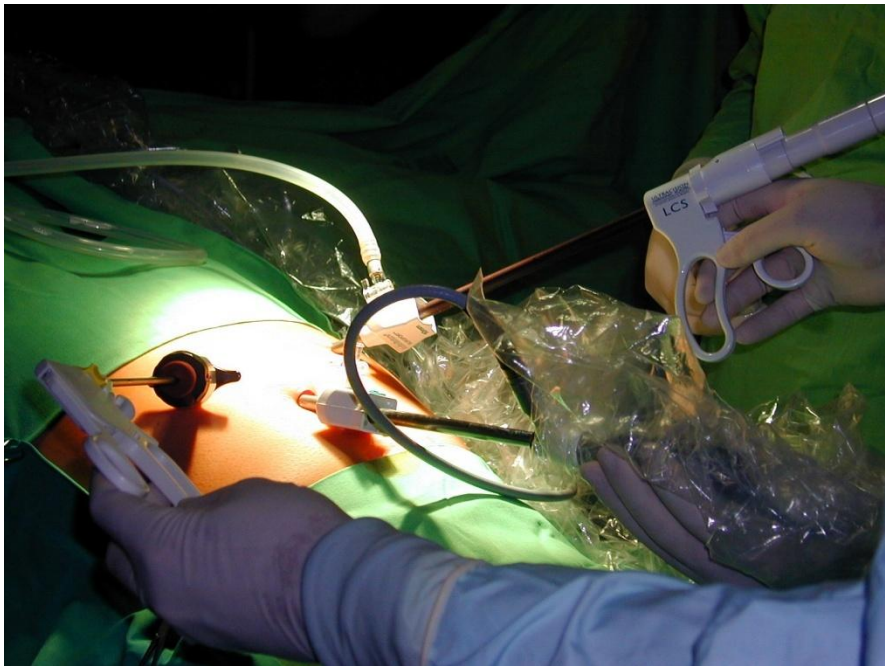
effectust” nyújtó ultrahangos vágó készülék megoldást kínált. A kidolgozott és publikált módszerben [a43,44] végül az ultrahangos vágókészülékkel végzett ablakképzésre került a hangsúly. A hanyatt fekvő betegnél (72. ábra), az LC műtétnél megszokott módon képezünk Veress tűvel hasúri túlnyomást. Három portból közelítjük meg a rekesz alsó felszínét (73. ábra).

72. ábra: a beteg fektetése

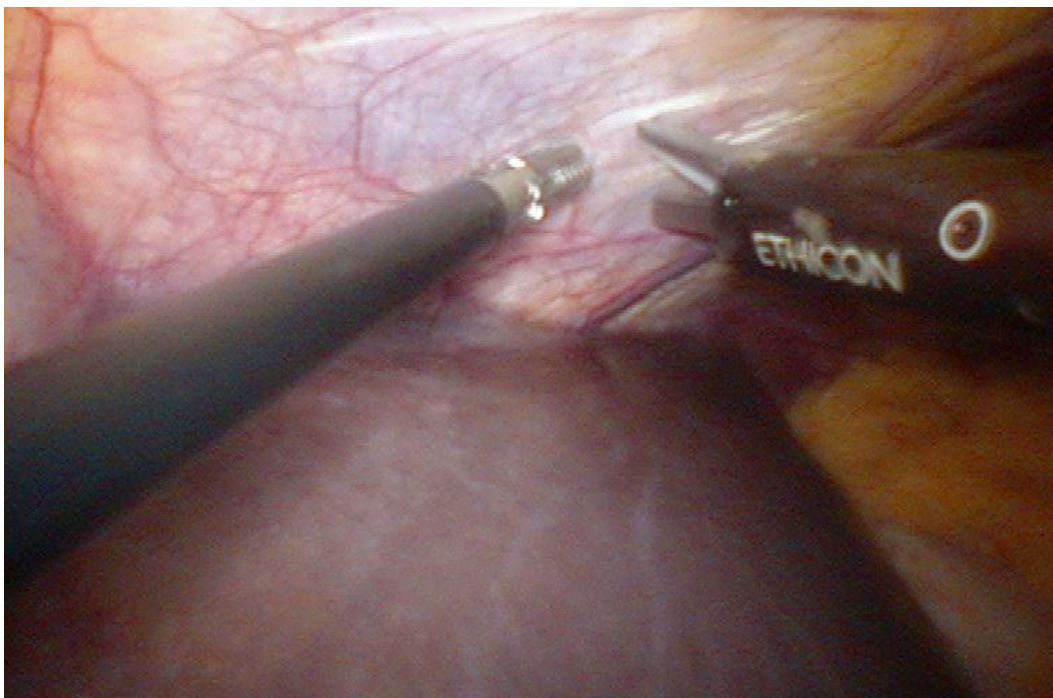


A hasűrbe a középső porton bejuttatott kamerával (73. ábra) látótérbe hozzuk a szívrevolúciókat átvevő, a folyadéktól feszesen kitöltött pericardium által elődomborított, lüktetni látszó rekesz alsó felszínét.

73. ábra: a sebész kétkezes technikával dolgozik.



74. ábra: filmkocka, az ultrahangos vágófejjel közelítünk a rekeszhez



Eszközzel megragadva és előhúzva a rekeszt, az Ultracision eszközzel ujjbegynyi ablakot vágunk a diaphragma-pericardium complexen (74. ábra).

A szívburokból nagy nyomással kizúduló folyadékból cytologiai, microbiologiai mintát veszünk, a kivágott szövetet pedig histologiai feldolgozásra küldjük. Vérzéscsillapításra szükség nincs, mert az ultrahangos kés, a kicsiny ereket biztonsággal lezárja. Végezetül a hasfalon lévő portokat zárjuk, draint nem hagyunk hátra. A műtéttartam 20-35 perc.

A műtéti biztonságot az utóbbi három beavatkozásnál endo-esophagealis ultrahang ellenőrzés fokozta. A szívműködés közvetlen megfigyelése mellett mód nyílik az anatómiai viszonyok tisztázására, valamint az eszközök helyzetének biztonságos megítélésére is [a46].

1.3

Eredmények

Az eredeti közleményben szereplő (1992) két beteget még további hat sikeres eset követte. A VATS módszer alkalmazására kilenc betegnél került sor (1997- 2004). Szervezési, szakmai kompetencia alapú megfontolásból a kórkép kezelése a szívsebészeti profilhoz került, belső drainage műtetet jelenleg nem végzünk.

Perioperatív mortalitásunk nem volt, akárcsak érdemi műtéti szövődményünk sem. Egy kivétellel valamennyi esetben sikeres volt a beavatkozás. Egy betegnél további ultrahang vezérelt pericardiocentesisre volt szükség. A 12 év alatt operált 17 betegből 11-ről tudjuk, hogy legalább hat hétig (ambulans kontroll) tünet és panaszmentesek voltak. A 11 követett betegből hat, legalább 3 hónapig járt ellenőrzésre. A módszer eredeti és továbbfejlesztett formájában is palliativa szolgált. A fenyegető tüneteket megszüntette és a következményes életminőség romlást megállította.

1.4

Következtetések

A módszer közvetlen pericardio-peritoneális elvezetést, addig nem alkalmazott műtéti megoldást jelentett. A vele rokonítható Dabir-Warren műtétéhez képest [b79] sem draint nem igényel, sem pedig nem vezeti át a folyadékot addig érintetlen olyan szöveti struktúrákon, mint amilyen a hasfal is.

A műtét a nyitott (thoracotomiás) és a zárt (VATS) pericardio-pleurális ablakképzésnél kisebb megterhelést jelent, mivel a postoperatív szakban nincs szükség mellkasi szívásra. Alkalmazható olyan esetekben is, amikor a mellüri elvezetés nem

lehetséges (tüdőirtás utáni állapot), illetve nem kívánatos (szabad mellűr hiánya gyulladás, megelőző trauma, vagy éppen pleurális carcinosis miatt). Mivel palliatioról van szó, a malignus sejtek szóródásának veszélye akadémikus jelentőségű, ugyanakkor ezt a veszélyt a többi szóba jövő megoldás is hordozza.

Tagadhatatlan hátrány azonban a peritoneális insufflatio igénye, a következményes narcosis kockázat. Az intraoperatív haemodynamikai ECHO monitorozás ezt a veszélyt kellően csökkenti [a46]. A módszer a narcosis nélkül végezhető, ultrahang vezérelt punctio/drainage és pericardiodesis és a pericardiopleurális fenestratio (VATS vagy nyitott műtét révén) közé illeszthető, alternatív megoldás. Nemzetközi irodalmi fogadtatása [b76,77,86], a járható, javallt utak közötti kézikönyvi szerepeltetése [b77] ezt bizonyítja.

2.

A tüdőszövet ultrahangos vágása

2.1

Háttér

A tüdőszövet átvágása és az átmetszett állomány, különösen a visceralis pleurától megfosztott felszín megbízható zárása a mellkassebészet technikai alapkérdéseinek egyike [b87]. Általánosan elfogadott elv, hogy a pulmonaris parenchyma biztonságos zárásának etalonja a tüdővarrógép. Ennek oka valószínűleg az, hogy a kézi zárásnál uniformizáltabb, egységesebb minőségű, standardizálhatóbb [a47,48], s az összehasonlítást könnyebbé teszi, hogy az egyénhez kötött eltérések kizárhatók.

A varrógépek ára, viszonylagos terjedelmessége és az, hogy a rendszerint fémből készült kapocs idegentestként viselkedik, valamint az újdonság keresésének igénye újabb és újabb módszerek keresésére sarkalló tényezők [b88]. A VATS és laparoscopos módszerek elterjedésével, a korlátozott feltárásból a pleuraürbe juttatható manipulátorok mérete, formája, biztonságos alkalmazása különösen nagy hangsúlyt kap. A hátrahagyott, mégoly kicsiny idegentestek zavarják a későbbi képalkotási vizsgálatokat is.

A nagyfrekvenciás vágókészülékek először a májsebészetben nyertek polgárjogot. Ezt követték a laparoscopos hasi, vastagbél és mellékvese műtétek során való alkalmazásról szóló publikációk [b89]. Az ultrahangos műtőkésben, mely könnyen alkalmazható a „minimálisan agresszív sebészi” környezetben is, 55 kHz-es rezgést piezoelectromos transducer juttatja a készülék „vágófejéhez”. Az ultrahangos energia vágó és coaguláló hatást fejtve ki, 3 mm-es érátmetszet biztonságos zárására alkalmas [b90]. Logikus volt tehát mellkassebészeti alkalmazásának megfontolása is. Legelőször nyitott tüdőműtétek során, résválasztásra próbáltuk ki [a49]. Mivel thoracoscopos állatkísérletes kutatások nem álltak rendelkezésre, ezért előbb ezeket végeztük el [a50], majd klinikai vizsgálatokba fogtunk [a51,52]. A klinikai alkalmazás során előbb nyitott tüdőműtétekben, perifériás resectiókban szereztünk jártasságot [a53], majd VATS során használtuk.

2.2

Állatkísérletek

Mivel a szakirodalomban nem találtunk adatokat arra, hogy a tüdőszövet miként reagál a nagy energiájú, kis helyen kifejtett ultrahangra, ezért első lépésben tájékozódó állat kísérlet mellett döntöttünk.

2.2.1

Módszer [a50]

Állatkísérletes modellben vizsgáltuk az ultrahangos tüdőszövetvágás hatását. Nyolc beagle kutyát altattunk el és két csoportra osztva őket, Endo-GIA vágó-varrógéppel (Johnson and Johnson), illetve ultrahangos vágó készülékkel (Ultracision Harmonic Scalpel, Johnson and Johnson) perifériás resectiot végeztünk. Műtét utáni komplikációt nem észleltünk. Az állatokat egy, két és négy héttel (n:1-1/határhét) a tüdön végzett beavatkozás után elpusztítottuk. Elsődleges végpont a vágási felszín biztonsága, másodlagos végpont pedig ennek makroszkópos és mikroszkópos megjelenése volt.

2.2.2

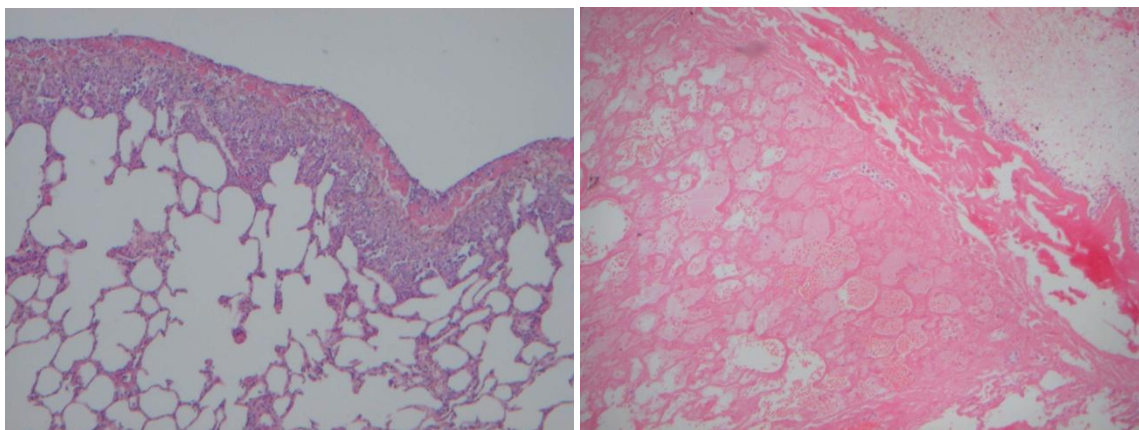
Eredmények

A resecalt tüdőfelszínek mindkét módszerrel gyorsan gyógyultak, külső megjelenésükben nem volt lényeges különbség (75. ábra). Annál jelentősebb volt a mikroszkópos képbeli eltérés az ultrahanggal vágott és a kapoccsal zárt parenchyma között (76, 77 és 78 ábrák). Az első kép mindig a kapoccsal zárt felszínt mutatja, míg a mellette lévő az Ultracisionnal resecaltat.

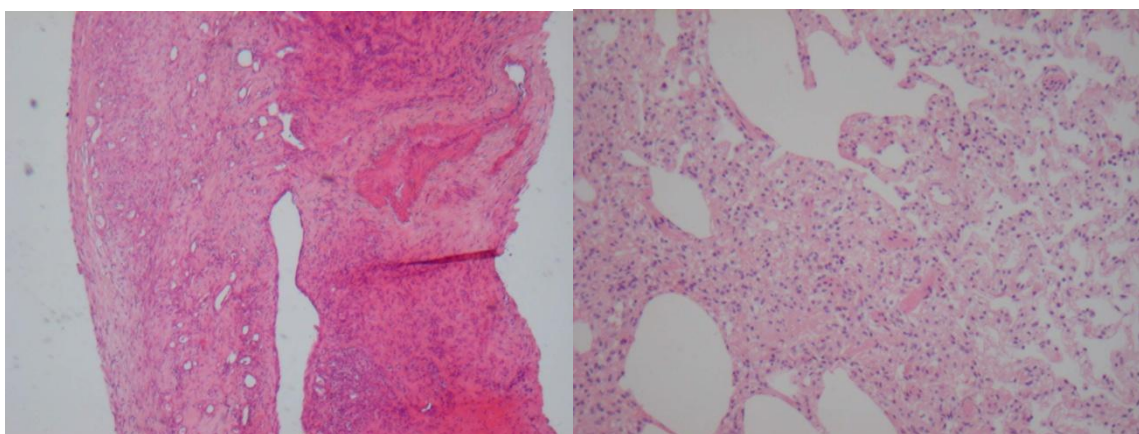
75. ábra: a különböző technikával átvágott tüdőfelszínek metszlapja a műtét után egy, két és négy héttel a beavatkozás után.



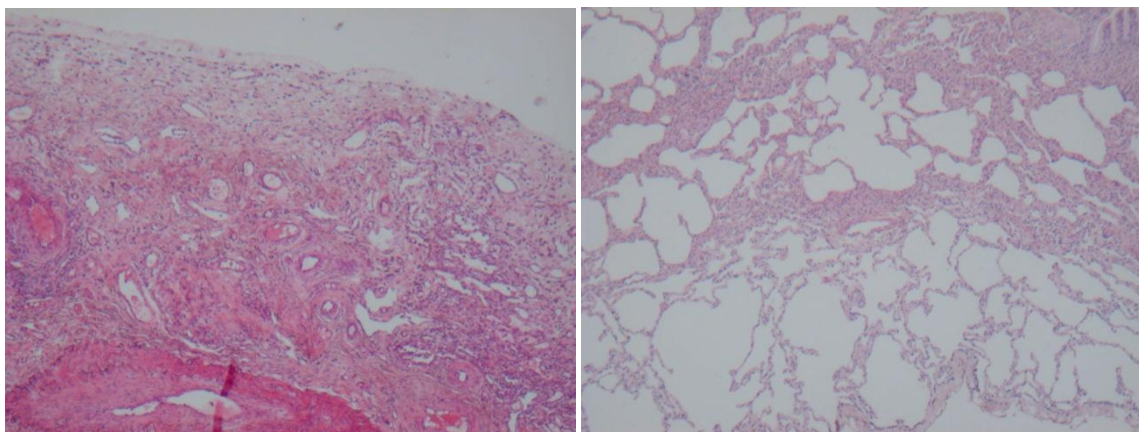
76. ábra: egy héttel a műtét után a kapocccsal és az ultrahangos késsel zárt tüdőmetszés



77. ábra: két héttel a műtét után a kapocs körül jelentős szöveti reactio látszik, az ultrahangos metszeten pedig csupán diszkrét konszolidáció.



78. ábra: négy héttel a beavatkozás után még kifejezettebb a különbség az ultrahangos vágás javára.



A szövettani képek összevetése (76,77,78 ábrák) azt mutatja, hogy már az első héten lényeges különbség mutatkozik. A vágott-kapcsolt felszínen vékony fibrinlemez takarja a korai hegeképződés jeleit mutató mélyebb rétegeket. Lymphoid elemek szűrnek be az activ granulációs szövetet. Az ultrahanggal vágott tüdőfelszínen a vékony necroticus réteg alatt intenzív eosinophil sejtes aktivitás látszik az ép tüdőállomány felett. A négy hetes mintán a hegszövetképződés még kifejezettebb a fémkapocs környezetében, melyet ér proliferatio is kísért. Ugyanakkor granuláció és collagen rost képzés hiánya jellemzi az ultrahanggal vágott tüdőből készült metszetet.

2.2.3

A szövettani eredmények, és a kísérletekben a légmell hiánya alapján állítható, hogy állatkísérletekben az ultrahangos készülékkel vágott tüdőfelszín biológiai tulajdonságai nem rosszabbak a tüdővarrógéppel metszetnél.

A nyitott tüdőműtétekben szerzett kedvező tapasztalatok [a49] alapján, randomizált klinikai vizsgálatban hasonlítottuk össze a gépi varrattal végzett endoscopos tüdőbiopsiát az ultrahangos vágással [a51]. Mivel szignifikáns különbség nem volt a két módszer között, saját intézeti protokollunkat úgy igazítottuk, hogy a VATS biopsiát ultrahangos vágással végeztük. Tizenkét hónap múltán, a saját kutatási eredményeket hasznosító klinikai gyakorlatunkat auditáltam [a52]. Így három betegcsoportra vonatkozó adatkör keletkezett.

2.3

Betegek köre és a módszerek

A klinikai vizsgálatok első körében 40, diffúz parenchymális tüdőbetegség (DPLD) miatt végzett VATS biopsiára [a53] kerülő beteget randomizáltunk (dobókocka : páros/páratlan szám módszerrel) A vagy B csoportba. Az A csoportba került betegeknél féloldali lélegeztetés során EndoStapler segítségével VATS perifériás tüdőbiopsiát végeztünk. A B csoportban Ultracision készülékkel, ugyancsak VATS biopsiát végeztünk. A meszési felszíneket más módszerrel nem zártuk be. A kísérletsorozat kiértékelése után pozitív evidencia (1a) birtokában Ultracisionnal folytattuk a tüdőbiopsiákat, s az ebben az időszakban (2005 február és 2006 április között) operált betegek alkották az auditált C csoportot. A tanulmánytól független, külső döntés következtében a B és C csoport közötti egyetlen lényeges különbség a thrombemboliás prophylaxis volt.

2005 február 1-től megváltoztatott thromboemboliás protokollunk, mely követve a hazai gyakorlatot (és bírói ítélezési gyakorlatot) a nem malignus okú tüdőműtétekre is alacsony molsúlyú heparint (LMWH) ír elő. Az auditált betegek körében (C csoport)

perioperative megkezdett alacsony molsúlyú heparinra tértünk át (LMWH), szemben a korábbi (A és B csoport) első napi 2x250ml/nap macroglobulin infusiojáról (Rheomacrodex), melyet csak 24 óra múltán váltottunk LMWH-ra. (2x 2500IU/day sc).

A műtéti, sebésztechnikai részletek minden tekintetben megegyeztek mindhárom csoportban. (beválasztási kritérium, anaesthesia, ultrahang készülék típusa, beállítási paraméterek, mûtői protokollok és operáló sebészek személye).

A betegek demográfiai megoszlása azonos volt (LI. táblázat). Nem volt lényeges különbség a mûtétet indokló kórállapotokban sem (LII. táblázat).

LI. táblázat: a mûtétcsoportok demográfiai jellemzői

	Férfi	Nő	Átlagéletkor (év)	SD
A (endostapler)	12	8	46,6	14,5
B Ultracision / randomizált	11	9	44,5	11,3
C Ultracision / LMWH	7	9	46,3	14,4

LII. táblázat: a VATS biopsia oka

Diagnosis	Diffus metastasis	Fibrosis	BO	Chr. Pneumonia	Sarcoidosis	Egyéb
A csoport	8	3	5	2	2	0
B csoport	11	3	0	1	4	1
C csoport	8	2	0	0	4	2

A szövődmények száma és súlyossága voltak az elsődleges végpontok, figyeltük a kórházi tartózkodás hosszát, a drainage tartamát és volumenét is. A folyamatos változókat Student t-esttel vizsgáltuk. Az egyváltozós analízist regresszió számítással egészítettük ki (stepwise logistic regression model), hogy fény derüljön a független kockázati elemekre.

Kutatástechnikai különbségként kell megemlíteni, hogy míg az A és B csoportba prospectiv, randomizált tanulmány keretében kerültek a betegek, a C csoport adatai retrospectiv megfigyelés eredményei.

2.4

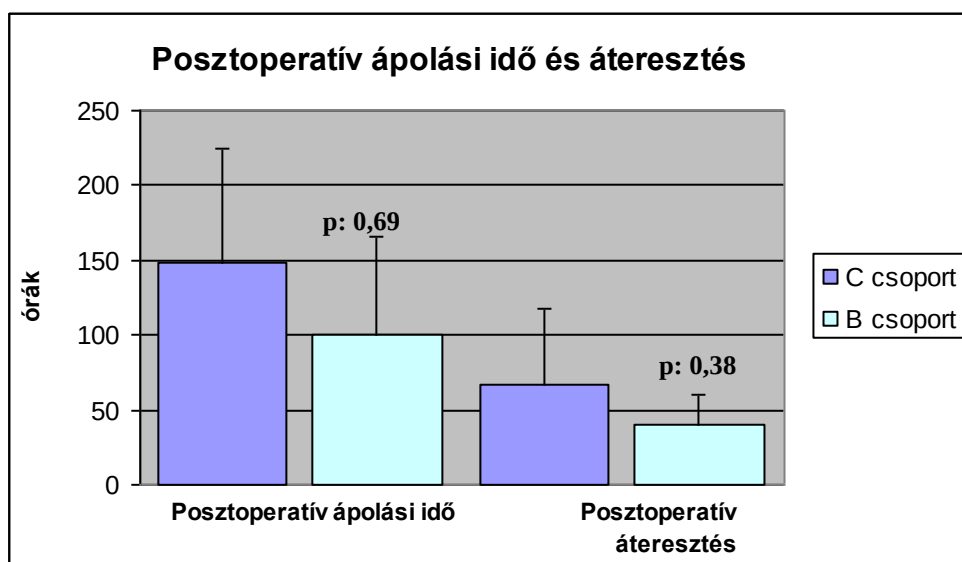
Eredmények

Az A és B csoport között nem volt szignifikáns különbség a szövődményhányadban. Mindkét csoportban három-három kisebb komplikáció lépett fel, melyek nem igényeltek beavatkozást. Két-két esetben 10% alatti légmellet és egy-egy, spontán felszívódó subcutan emphysemaát észleltünk. Középsúlyos szövődményünk nem volt.

A C csoportban lényegesen több kisebb komplikáció adódott. Öt esetben, 48 órán túl fennálló légmellet észleltünk (31%). Az ötből négy alkalommal a légmell oly módon jelentkezett, hogy 24 óra múltán megszűnt (mellkas RTG), majd a következő napon, a távozás előtti kontrollnál újra észleltük (protokollunk szerint 24-óraig lezárva tartjuk a nem eresztő csövet, s eltávolítása után záró képet készítünk). Három beteg minimális légmellel (<10%) távozott, illetve kettőt nem progrediáló, subcutan emphysemaával bocsátottunk el. A C csoportban 3 közepes szövődmény volt, melyek újracsövezést igényeltek, 48, 96 és 96 órával az eltávolítás után. Két esetben a kórházi távozás után, újrafelvételt követően kényszerültünk új mellkasi csövet behelyezni.

A drainage tartamban és a kórházi tartózkodásban jelentős különbség mutatkozott az A és B csoport javára, a C-vel szemben (79. ábra). A postoperatív kórházi tartózkodás a C csoportban 148 SD $\pm$ 76, míg a B-ben 100 SD $\pm$ 65 (79. ábra).

79. ábra: a randomizált (B) és az auditált (C) csoport jellemzői



Jelentős volt viszont a különbség a szövődmények számában és súlyosságában. Míg a C csoportban 3 betegnél újracsövezésre volt szükség, addig az A és B csoportban ilyen

incidens nem volt. A közepes súlyosságú szövődményekben tehát az eltérést nem lehet csupán a véletlen számlájára írni. A multivariáns analízis azt mutatta, hogy az egyetlen statisztikailag független prognosztikus faktort a közepsúlyos szövődményekre, a perioperatív LMWH adás jelentette (Odds ratio: 1,88 CI 0,59-15,89).

A megfigyelés annak ellenére lényeges, hogy a kezelés kimenetele végül minden beteg esetében kedvező volt, s nem kényszerültünk reoperációra, lett volna az re-VATS, vagy limitált thoracotomia. Az LMWH adása szempontjából kiemelendő negatív megfigyelés, hogy utóvérzést nem észleltünk.

2.5

Következtetések

Mások biztató közleményei [b90], korábbi saját megnyugtató állatkísérleteink [a50] és a nyitott műtétek során szerzett kedvező tapasztalat [a49] alapján az ultrahangos kést randomizált tanulmányban tüdőbiopsia során használtuk. Mivel úgy tűnt, hogy nincs különbség az endo-staplerrel való összevetéssel [a51], a1 evidenciák [a1,b91] birtokában változtattunk addigi saját osztályos protokollunkon, semmiféle másodlagos zárási módszert (kapocs, öltés, etc.) nem tartottunk szükségesnek. Annál meglepőbb volt az elfogadhatatlan számú és mérvű szövődmény fellépte, mely a módszer elhagyását tette szükségessé. Úttörő megfigyeléseink alapján a nemzetközi szakirodalom álláspontja is megváltozott [b92,93,94]. Állatkísérleteink tapasztalatait fenntartás nélkül érvényesítettük a klinikai alkalmazásban. Bevezető, megalapozó kutatókísérleteinkben a thromboemboliás prophylaxist nyilvánvalóan nem vizsgáltuk. Mint utólag kiderült, ennek klinikai fontossága meghaladta az összes többi vizsgált szempont súlyát [b95,96] - és egyedüli felelős volt [97,98].

A kérdés kapcsán kialakult, főként a gyógytartamról, egynapos sebészeti kontextusban zajló nemzetközi vitában így fogalmaztunk [a54]: "...mások tapasztalatainak felhasználásában a képet teljes összefüggéseiben érdemes vizsgálni." Utólagos megfigyelésünk aláhúzza óvatosságra intő mondatunk érvényességét. Ez még akkor is így van, ha a cikk megírásakor nem voltunk tisztában azzal, hogy a thromboemboliás prophylaxisnak milyen súlya lehet.

Külön kérdés a különböző szintű egymásnak ellentmondó evidenciák értékelése és még lényegesebb, a konzekvenciák levonása, új protokoll felállítása. Elméleti megalapozottságú, 1a evidenciát nyertünk a módszer biztonságát és hatékonyságát illetően. Annál nagyobb az ellentmondás, hogy egy egyszerű audit során tett megfigyelések, tehát 3b szintű evidencia alapján klinikailag helyesebb döntések hozhatók.

Egy látszólag lényegtelen elem módosítása a protokollban gyökeresen változtatta meg a kimeneteleket. Ugyanakkor fény vetül arra a tudományelméleti problémára is, hogy bizonyos peremfeltételek fennálltakor az alacsonyabb szintű tanulmány (esetünkben egy audit, majd erre építve egy cohort study) megalapozottabb információt nyújthat egy randomizált tanulmánynál. Felmerül – de nem bizonyítható – a statisztikai módszerek önálló hibája is. Klinikusként azon a határon meg kell állni, ahol egy módszer alkalmazása során, bármilyen okból is, de elfogadhatatlan számú, súlyú szövődménnyel szembesülünk. Az evidenciák hierarchiája általános tájékozódásra alkalmas, az egyedi döntésben azonban nem lehet kizárólagos. Az angolszász jog ismeri az „open verdict” fogalmát.

3.

A súlyosan sérült tüdőszövet okozta sebésztechnikai problémák

3.1

Háttér

Az emphysema, gyulladás következtében súlyosan sérült tüdőszövet varrása, biztonságos lezárása a mellkassebészet egyik alapkérdése[b87,99]. A légáteresztés veszélyének csökkentése az általános mellkassebészet régi törekvése [a29,30b88,99]. Az elhúzó légáteresztés következménye légzésfunkcionális következményekkel terhelt tüdőátalakulási zavar, jelentős és septicus következményekkel fenyegető felülfertőződő maradéküregek, empyema thoracis lehet [a2,9b100]. A gyulladásos kórképek, esetleg éppen empyema thoracis miatti tüdőresectio ezen probléma szélsőséges helyzetét jelenti.

Két módszert dolgoztam ki és közöltem a fenti klinikai problémák megoldására.

3.2.1.

Bullosus emphysema

Az 1990-es évek derekától újra elterjedő bullosus emphysema miatti tüdővolumenreductio műtéteiben a szakadékony, tartás nélküli tüdőállomány biztosítására a Cooper nevéhez fűződő műanyag tappancsok szolgáltak.[b101] A megoldás biológiai hátránya az idegen szövet alkalmazása volt. Az ár másodlagos, de számunkra messze nem elhanyagolható gondot jelentett.

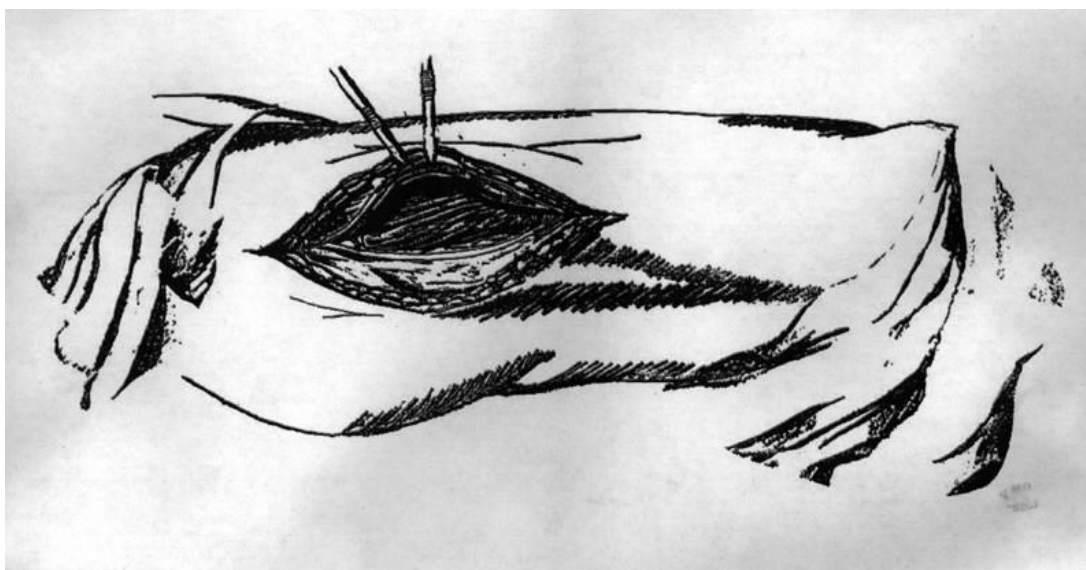
A tüdőszövet tartásának megerősítésére a combizom széles bonyóját használtam fel. A fascia lata biológiai pótlásként való felhasználását az idegsebészeti gyakorlatból

kölcsönöztem, kezelhetőségével, varrhatóságával kapcsolatos első tapasztalatokat a trachea pótlás állatkísérletei során szereztem (IV.4.4 alfejezet).

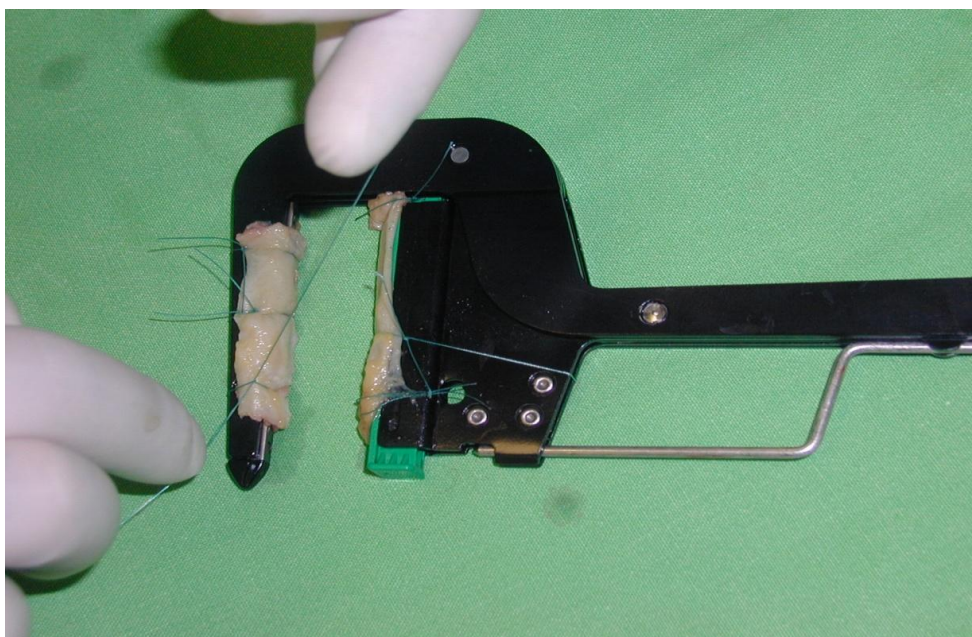
A fascia lata-val megerősített tüdőfelszín módszere

A fascia lata-ból a comb laterális felszínén hosszanti metszést ejtve kikészítünk egy 15x5 cm hosszú szakaszt (80. ábra).

80. ábra: a musculus vastus lateralison fekvő fascia lata feltárása és a lebeny kikészítése



81. ábra: a fascia lata felerősítése a varrógép zárófelszíneire



Segíti a preparálást és a műtét utáni fájdalomcsillapítást is, ha a rétegválasztáshoz 20 ml 1%-os Lidocaint fecskendezünk alá. A sóoldatban tartott lemezt hosszában szikével csíkokra vágjuk. A tetszés szerinti típusú és méretű tüdővarrógép két pofájára felfektetjük és fonalakkal rögzítjük a képezett csíkokat (81. ábra). Ezt követően a bullát, illetve a resecalni kívánt tüdőállományt szokás szerint a varrógép pofájába vesszük. Az elsütés után a maradék fonalakat átvágjuk, eltávolítjuk. Szokás szerint, 40 vízcm-es túlnyomással győződünk meg arról, hogy a tüdőfelszín nem ereszt-e át a levegőt [a55].

Hat, előrehaladott emphysemás beteg esetében alkalmaztuk sikerrel a fascia lata-val erősített tüdőfelszín módszerét[a56] (három tüdővolumen reductio, két légmell és egy tüdőrák resectio). Érdemi szövödményünk nem volt, a légáteresztés egy esetben sem tartott öt napnál tovább. A combseb egy hét alatt gyógyult, mozgáskorlátozottságot nem okozott. Egy, más okból harminc napon túl elhunyt tüdővolumen reduction átesett betegünkönél szövettani vizsgálatra is volt mód. A resecalt területen teljes átépülés mutatkozott.

3.2.2

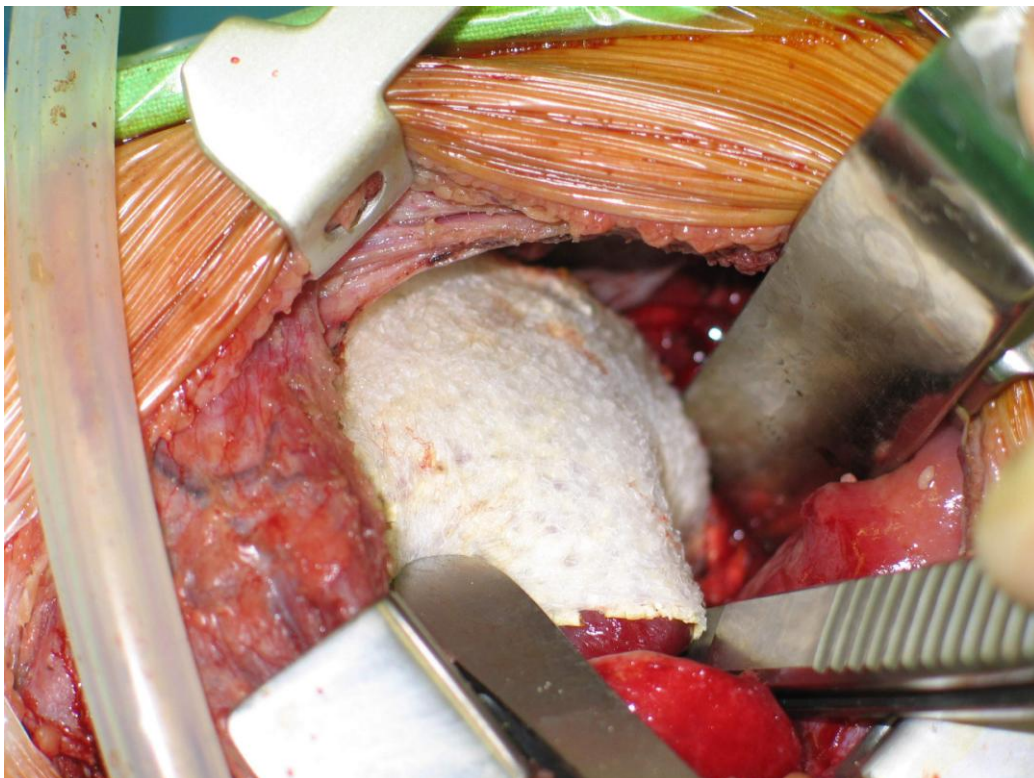
Szövetragasztó szivaccsak fedett gyulladástól roncsolt tüdőszövet

A gyulladásosan elpusztult, a levegőt nagyfokban áteresztő tüdőszövetet, amennyiben az sepsis forrása, szélsőséges helyzetben el kell távolítani. A resectionak – különösen gyermeksebészeti gyakorlatban – azonban lehetőség szerint parenchyma kímélő formáját kell választani. Ilyen helyzetben azonban, miközben az ép-kóros határ igen bizonytalanul határozható meg, ugyanakkor minél több működésre még képes szövetet kell megtartani. A resectiók felszín védelme így különösen fontos. A mechanikus zárás javítása mellett a felszín biológiai megerősítése kínálkozik fejlesztési terepül [100,102] A cél elérésére egy eredetileg a parenchymás szervek vérzéscsillapítására kidolgozott terméket[103], a felszívódó ragasztó szivacsot (TachoSil [Nycomed IM GmbH, Zürich, Switzerland] használtuk fel, “off label” alkalmazásban[56]. A necroticus tüdőszövet (82. ábra) takarékos (atypusos) resectioja után a felszínre 10x10 cm-es szivacsot helyeztünk, mely öt perc után megragadt (83. ábra)

82. ábra : A destruált tüdőállomány, közvetlenül a resectio előtt. A necroticus területeket már “kitöröltük”, a maradéktüdőt salinával átmostuk. Látható a bronchusfistula is (nyíl).



83 ábra: TachoSil lap fedli a a maradék, már ép tüdő felszínét



A közlemény[a56] megjelenéséig két alkalommal, mint végső megoldást alkalmaztuk a Tachosyl lapokat. Egy 9 hónapos fiúgyermeknél cystas fibrosis részjelenségeként, uralhatatlan légmell miatt végeztünk nyitott tüdőműtétet a leírt módszerrel. A műtėti sikeren felbátorodva egy hónap múlva kétoldali bronchopneumonia, ARDS miatt gépi lélegeztetésben részesülő septicus állapotú, 13 hónapos leánygyermek mellkasi csővezéssel dacoló, bronchopleuralis fistulájával járó roncs tüdejét (82. és 84. ábra) operáltuk a fenti módon. A két gyermeknél a légmell azonnal megszűnt, tüdejük kitágult, légzési paraemetereik rendeződtek, a mellkasi csöveket 48 óra múltán el lehetett távolítani. A 9 hónapos gyermeket sajnos végül generalizált sepsisben elvesztettük. A 13 hónapos leány gyógyult, a műtét után 10 nappal hazament. A módszert azóta nyolc alkalommal használtuk 2010 decemberéig: közülük háromszor VATS resectio során, gyengén tartó, rossz minőségű tüdőfelszín biztosítására.

84. ábra: A leánygyermek műtét előtti CT képe. A feszülő légmell a középarnyékot áttolja. A jobb tüdőfélben pneumonia zajlik. A műtėti helyzetet a 81-es kép mutatja.



3.3

Következtetés

A két újszerű módszer hatékonyságának bizonyítása gyakorlati alapú. Kontroll csoport hiányában a következtetések ereje kicsi[100]. A felhasználási terep nem is a rutinmegoldásoké, hanem az olyan csapdáké, ahol az orthodox megoldások kudarcot vallottak. Mindkét módszer[a55,56] a menekülési útvonalak palettáját szélesíti, és mint ilyen kapott elismerést[b103,104,105,106]. A fascia-fedési módszerre, eredeti volta miatt már írásos publikációja előtt, az európai gyakorlat részeként hivatkoztak egy, a tüdő-volumen reductio szövödményeit tárgyaló áttekintő Chest cikkben [b101], melyet további hivatkozások is megerősítettek. A biomatrix alkalmazása még újszerűbb, irodalmi fogadtatásából kiemelendők a biotechnológiai témakörökben születettek [b107,108].

4.

A szegycsont pótlásáról

4.1

Klinikai háttér

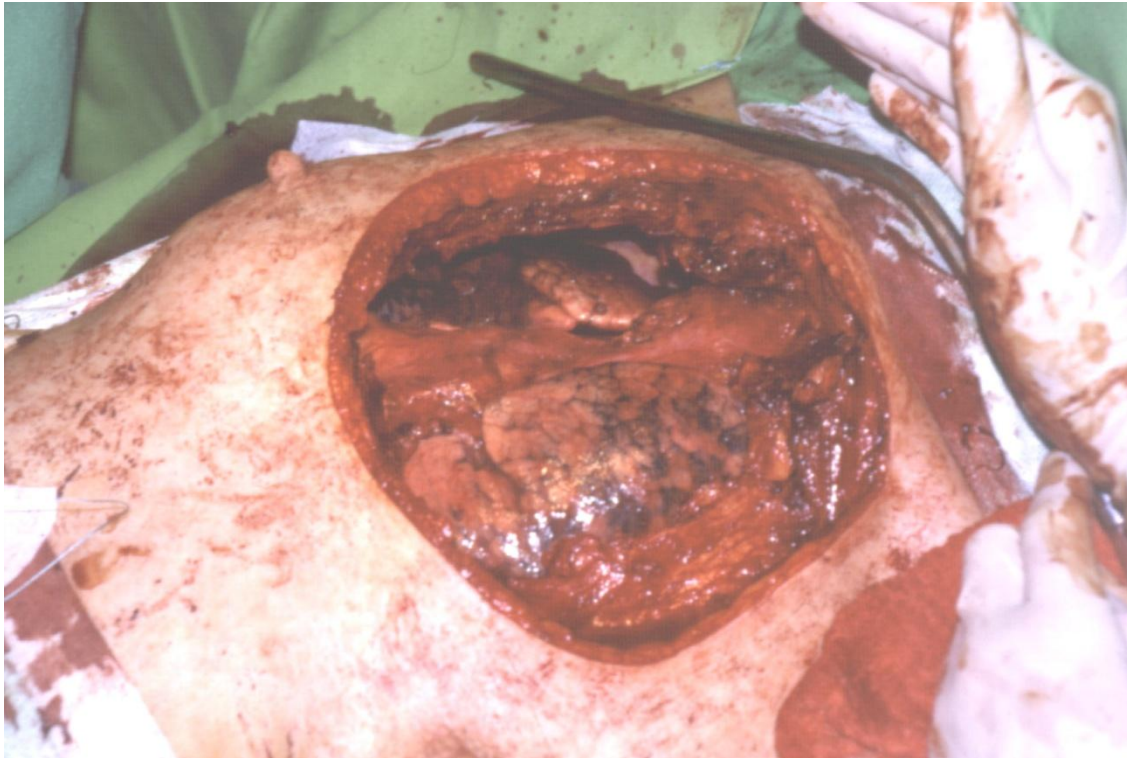
A csontos mellkasfal kiterjedt resectioja, különösen a sternum esetében, a pótlás kérdése a mellkassebészet, a plasztikai sebészet és az orthopedia közös problémája. A két szövetpótló háló közé kiöntött Palacos csontcement, mint sandwich prothesis régóta ismert, bevett megoldás. A felhasznált idegen anyagok mennyiségének csökkentésére kerestem megoldást, részint a biológiai terhelés (idegentest reakció) redukciója végett, részint gazdaságossági megfontolásból. Analógiaként a vasbetonszerelés kínálkozott. Megoldást az a jelentős különbség igényelt, ami egy épület statikus terhelése és a percnként 12-14 légzőmozgást végző mellkas folyamatos mechanikai igénybevétele között feszül.

4.2

Módszer

A műtéti tervezést CT vizsgálat előzi meg, és plasztikai sebészi konzílium, melynek kulcskérdése az, hogy a lágyrészpótlás igényel-e sajátlagos plasztikai megoldást. Ha a tervezési fázisban nyilvánvaló a pótlás szüksége, a műtétet eleve mellkassebész-plasztikai sebész team végzi. Az érintett mellkasfali lágyrészt és csontos mellkasfalat jelentős biztonsági zónával kimetsszük (85. ábra).

85. ábra: teljes szegycsontkiirtás utáni állapot



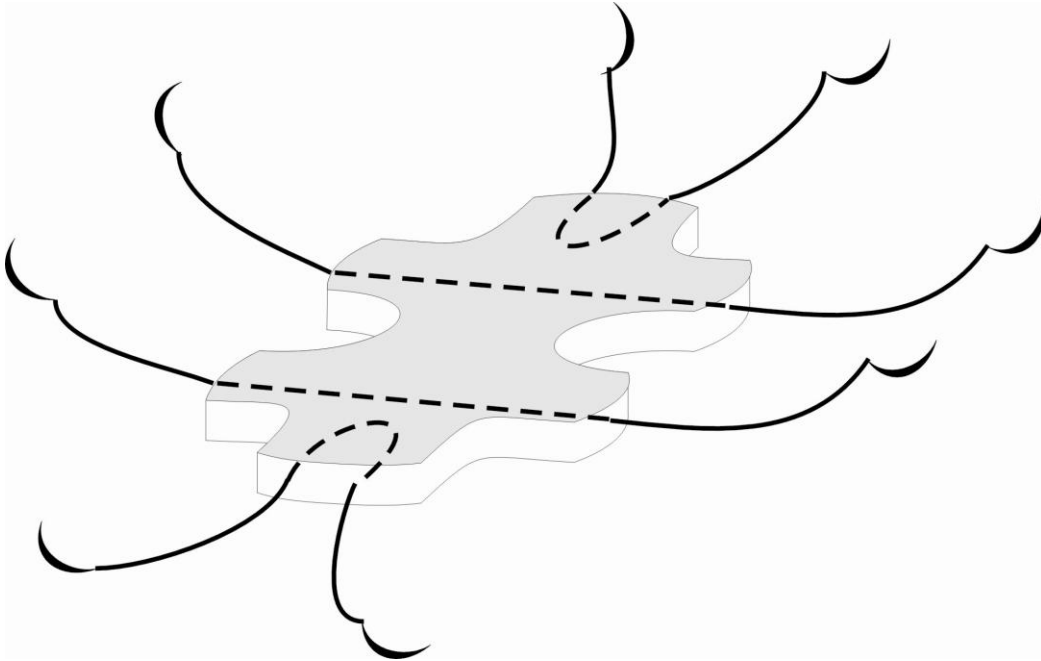
A resectios szélből készült fagyasztásos szövettani vizsgálattal igazoljuk, hogy tumormentes területen operálunk, beavatkozásunk oncologiailag korrekt. Ezt követően tartófonalak köré formált műgyantából elkészítjük a pótlást (86. ábra). A módszer a vasbeton öntés elvét követi, itt a merevítő teherhordó drótok helyett azonban beépített fonalakat alkalmazunk.

A fonalak alkalmazásának fő célja azonban ez esetben nem a teherhordóképesség, szilárdság növelése, hanem a konstrukció biztonságos rögzíthetősége.

Fehér törlővel modelláljuk a pótlendő terület formáját, nagyságát és 2-es, fel nem szívódó, sodrott fonalakat fektetünk külön asztalra helyezett steril lepedőre. A szerkezetre a kívánt formára Palacos pasztát kenünk, s hagyjuk megszáradni (86. ábra).

Ezt követően a kilógó fonál végeket túvel fegyverezve a pótlást beillesztjük, kiöltjük, lehorgonyozzuk a biztosan ép szövetekhez (87. ábra). A beillesztett konstrukciót(88. ábra) lágyrésszel fedjük.

86. ábra: a szegycsontpótlás elvének vázlata



87. ábra: palacosból formált sternum, a beépített fonalakkal



Lényeges eleme műtétünknek, hogy a pótlást fedjük izommal is. Kerüljük a műanyagfelszín közvetlen érintkezését a bőrrel és környéki támasztószövettel.

88. ábra: fonalakkal rögzítjük, horgonyozzuk környezetéhez a művileg képzett szegycsontot



Nyolc betegnél alkalmaztuk módszerünket, akiknél neoplasma (n:5), illetve chronicus gyulladás (n:3) miatt a sternum legalább egyharmadát el kellett távolítani. Két totalis sternectomiát végeztünk. Három idült, therapia resistens osteomyelitis, egy malignus desmoid tumor, egy emlőrák solitaer áttéte, egy tüdőrák direct setnumra terjedése (laphámrák), egy chondrosarcoma és egy plasmocytoma esetünk volt.

4.3

Eredmények

A nyolc betegből három alkalommal a beavatkozást kombinált műtétként, plasztikai sebészeti complex reconstructio részeként végeztük: TRAM lebennyel fedtük a műszegycsontot. Öt alkalommal m. pectoralis major szolgált a fedésre, musculocutan lebenyként. Hét beteg utánkövetésének minimalisan egy éve alatt, recidivát nem észleltünk. Egy beteget két héttel a műtét után myocardialis infarctusban veszítettünk el. Egy esetben fél év múltán kényszerültünk új feltárássra, amikor drótot használtunk a rögzítésre és fáradásos

törést észleltünk. A Palacos eltávolítása után, mivel ágyában tömeges hegszövet alakult ki, új pótlásra már nem is volt szükség.

4.4

Következtetések

Az ismertett, vasbetonelvű módszert[a57] a szakirodalom, mint alternatívát fogadta el, s a nemzetközi irodalomban polgárjogot nyert[b109].

Lényeges elem, hogy a mellkasfali pótlás interdiszciplináris feladat. A mellkassebész szabja meg a resectio szükséges határait, és hajtja végre a kóros részek kiirtását. A pótlásban a közölt megoldás lényeges lépés, azonban a feszülésmentes lágyrészfedés nem mindig biztosítható. Plasztikai sebészi együttműködéssel lényegesen fokozható a radikalitás és a műtét biztonsága. Így kerülhető el, hogy a resectio során a majdani, fedést igénylő terület nagyságától tartva felesleges oncológiai kompromisszumot kössünk, eleve “óvatosan” tervezzük meg a resectiot.

Szemléletünk a sebészi agresszivitás optimalisálásának aspektusához azzal járul hozzá, hogy a maximalis agresszivitáshoz a sebészi subspecialitások határait is át kell és lehet lépni. Az attitűd helyességének bizonyítéka az, hogy az Európai Mellkassebészeti Iskola a mellkasfali resectiok és pótlások fejezetének kidolgozásával, előadásával bízott meg ([www.ests.thoracic](http://www.ests.thoracic.org/congress/abstracts/2007-2011) surgery school /antalaya/2007-2011).

5.

A nyirokcsomó mintavétel egységesítésének eszköze

Az oncológiai műtétek során eltávolított nyirokcsomók azonosítására, az N status pontosítására szolgáló tálca

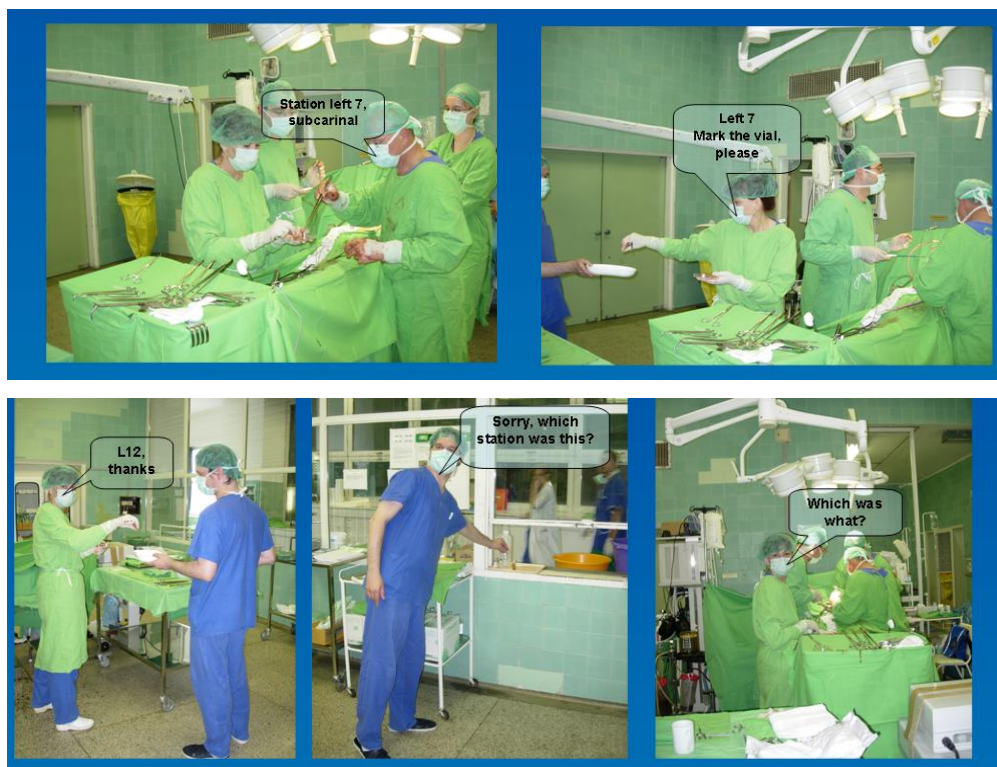
5.1

Klinikai háttér

A tüdőráksebészethben a nyirokcsomó status vizsgálata a kóros tüdőállomány eltávolításával azonos fontosságú elem [b3,7,20,21]. Abban, hogy a tumor staging megállapítása még mindig problémákkal terhes, szerepet játszanak látszatra olyan lényegtelen, apró technikai problémák is, mint a szövetminta kezelése, szállítása is. A hilus és a mediastinum dissectioja során eltávolított nyirokcsomók pontos jelölése, egyértelmű localisatioja, a sebész-pathológus információs láncon való biztonságos továbbítása világszerte megoldatlan, improvizációkkal, szükségtelen kompromisszumokkal terhelt

folyamat. A lehetséges hibaforrások egy részét képregény (89. ábra) formában foglaltam össze.

89. ábra: A sebész a kivett nyirokcsomót, eredetének megjelölésével a műtősnőnek adja, aki azt a műtősiútnak továbbítja. Közben a sebész halad tovább a műtéttel, és követné a műtősnőt is, ám a műtős elbizonytalanodása megzavarja. Több okból is veszélyes hibaforrás.



Az Európai Mellkassebészeti Társaság ajánlásai [b7] alapján is nyilvánvaló, hogy a nyirokcsomó staging egységes szemléletéhez illő technológiai eszközt kell kidolgozni.

5.2

Módszer

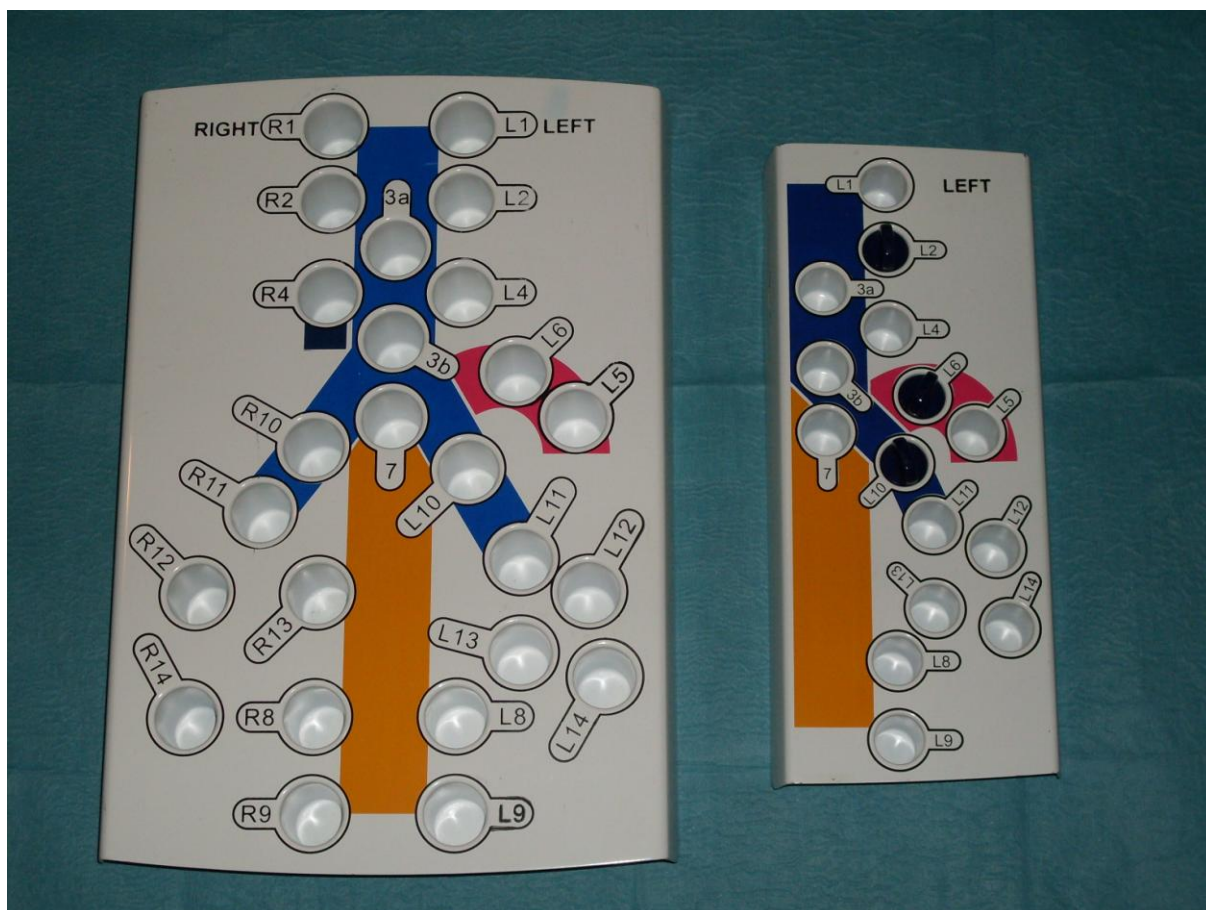
Az eredeti 25x25 cm-es műanyag tálca a tüdő és a mediastinum kontúrjait tartalmazta, az olyan lényeges tájékoztató elemekkel mint a vena cava superior, aorta, trachea, a centralis hörgőfa és a tüdőköpeny [a58]. A műtői területen lévő, sterilizált tálca megfelelő tartályai az operáció során feltölthetők (90. ábra), majd további zavaró ténykedés nélkül, a műtét befejezése után zárt rendszerben továbbíthatók a pathológiai feldolgozáshoz.

90. ábra: műtési helyzet: a mintát az anatómiailag megfelelő üvegcsébe helyezzük



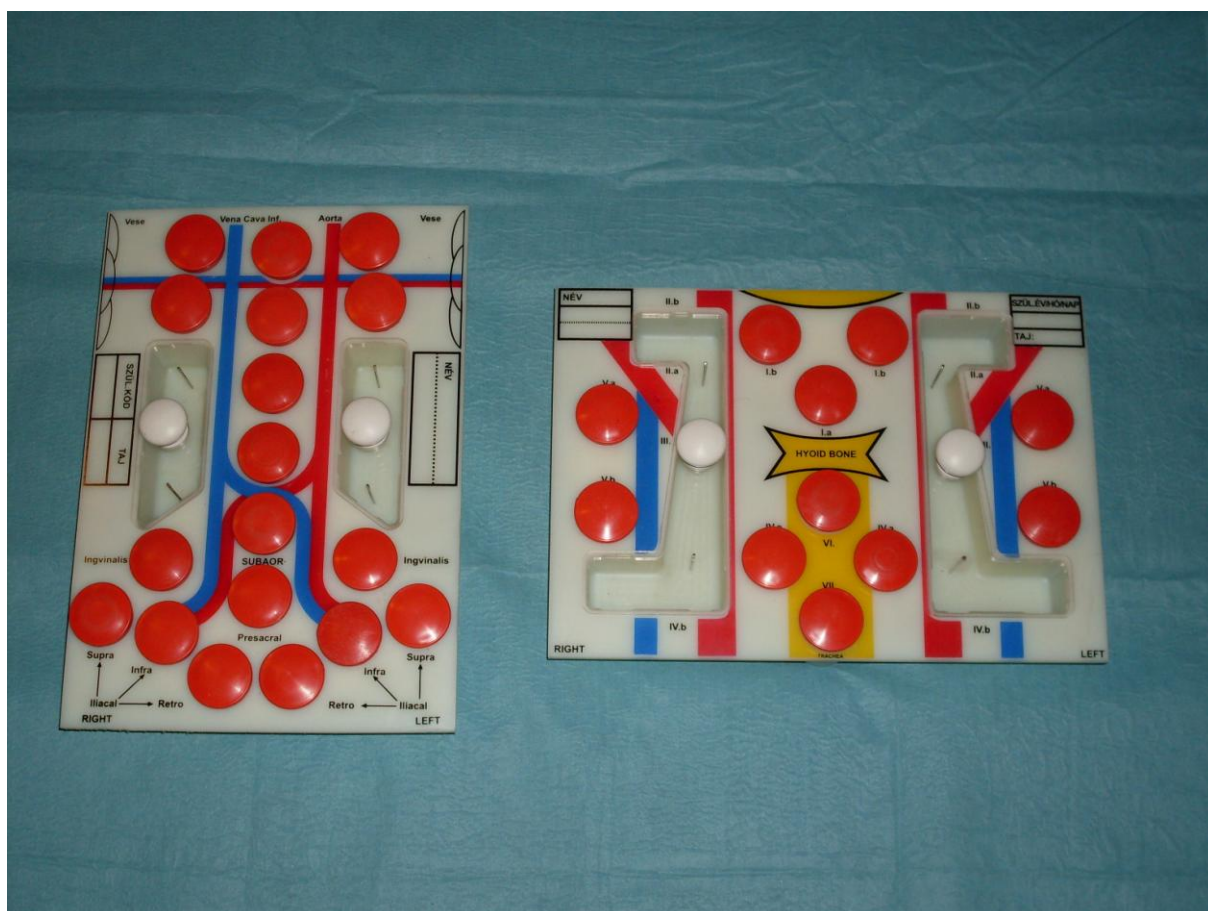
A korai (“deszka”) modell a Narukke szerinti nyirokcsomó állomásoknak megfelelően elhelyezett tartályokkal készült. Az ipari prototípus már a 2009-es IASLC 7. TNM beosztását képezi le. A különálló, kivehető üvegek helyett kupakkal záródó mélyületeket hoztunk létre (91. ábra).

91. ábra: A mediastinális tálcák eredeti formájának (Fenn) és az ipari prototípusának (Lenn) fényképe



Az elv továbbfejlesztésével megszületett a fej-nyaksebészeti (91.ábra) és a kombinált urológiai-nőgyógyászati (retroperitonealis) mintavételi egység is[a59]. A fejlesztés egy évig tartott (2010) és a Nemzeti Kutatási és Tervezési Hivatal (NKTH) hathatós anyagi támogatásával zajlott(5LET-08-2-2009-0021/UO600182): beszámolómat elfogadták.

92. ábra: A kombinált urológiai-nőgyógyászati-hasi sebészi tálca (balra) , illetve a fej-nyak sebészeti tálca (jobbra).



5.3

Következtetés

A módszer értékéről a nemzetközi piac mond majd ítéletet. A visszahang jelzésére az EJCTS peer-reviewere véleményét mellékelem. *Reviewer 2:* " Molnar's tray is like all great things – simple and original... ". Céloom egy ellenőrizhető, külső zavaroktól mentes

egységes rendszer létrehozása volt, mely a modern pathologia által megkövetelt strukturált leletezésbe is beilleszthető. Az eszköz a logisztikai feltételeket is kielégíti, a kockázati elemeket csökkenti. Óvja a műtősnőt, műtőst és a belső szállítást végzőket egyaránt, miközben az információvesztés és tévesztés veszélyhelyzeteit kikerüli. Az eszköz a rutin szintjén teszi a sebészt és tanítványát nyirokcsomó tudatossá. A pathologus és a sebész elvi együttműködését a tálca, a fogalmi szintről a mindennapok gyakorlatában valósítja meg.

VII. fejezet

Az eredeti megfigyelések összefoglalása

Az értekezésben taglalt kórállapotok műtétei és a sebészi döntések az áttekintett tizenöt esztendőben lényeges hangsúlyváltozásokon mentek át. A tüdőrák sebészetén belül a neoadjuvans módon kezelték és az időskorúak műtéteinek száma is lassan, de fokozatosan emelkedett. Ez egyrészt jele a ráksebészet paradigmaváltásának és az intenzív-anaesthesia fejlődésének, másrészt pedig a sebészi szemléletmód változásának is. Egyik sem a sebészet fejlődésének kizárólagos következménye: a tüdőgyógyászat és az oncologia módszereinek, gyógyszereinek és legfőképp protokolljainak átalakulása kellett hozzá.

Az oncologia fejlődésének a vártnál lassabb vagy/és másirányú fejlődése erősítette fel a tüdőáttétek sebészetének kérdéskörét. Délibábnak bizonyult a metastasisok kizárólag gyógyszerekkel való kezelése. A fent részletezett hangsúlyváltások a Klinika mellkassebészeti profiljának organikus alakulásában, önfejlődésében is szerepet kaptak. A teljes műtéti szám növekedésénél nagyobb arányban szaporodtak az áttét miatti beavatkozások. A malignus mellúri folyadékok kezelésének száma, csakúgy mint a VATS műtéteké, a kezdeti (2000-ig tartó) emelkedés után állandó értékre állt be, jelölve annak, hogy mindkét módszer kiforrott. Míg a pericardiális folyadékgyülemek általános kidolgozott kezelési módszere nemzetközi publikációkban elnyerte a helyét, saját gyakorlatunkban számuk csökken. Oka ennek a még csekélyebb agresszivitású módszerek térnyerése (UH vezérelt pericardiális punctio/drainage), a szívsebészeti osztály expanziója és attitűdje, valamint az intenzív-anaesthesiologia felfogásváltozása. Pericardiális műtéteink csökkenésének más oka is van. A szívsebészet világszerte ismert paradigmaváltása: az endovascularis beavatkozásoknak a nyitott módszerekkel szembeni térnyerése növelte érdeklődésüket a szívburki műtétek iránt.

Leginkább a légső sebészeti eseteink alakulásán tapasztaltuk a külső tényezők hatását egy adott műtétszámra művelésére. Tapasztalataink és jártasságunk növekedésével párhuzamosan esetszám emelkedést vártunk, de a finanszírozás és a beutalási rend, s az eszközhiány más irányt szabott az eseményeknek. A mikro és makrokörnyezet, a társadalmi tényezők, mint külsődleges elemek, közvetlenül befolyásolták az elméleti és gyakorlati munkát.

Lényeges az a fizikai egyterűség, melyben munkámat végeztem, azaz a vizsgált betegségek koncentrációja, valamennyi ismertett műtétfajta klinikán belüli (intra muros) napi művelése [a68]. A hasi (oncologiai) sebészet nemcsak a primaer tumor/tüdőmetastasis

szempontjából meghatározó, hanem, különösen a májsebészettel való technikai együttműködés miatt is. A tüdő ultrahangos szövetvágása módszerének felvetését a közös munka szülte. Plasztikai sebészi segítség nélkül a trachea számos problémája megoldhatatlan lett volna. A nyelőcső és tüdősebészet egy fedél alatti művelése során született a két szerv malignus folyamatai közti kapcsolat gondolata. A malignus pericardiális folyadék elvezetésének módszere alapvetően hasi sebészi ötlet, ahogy a laparoscopos (és/vagy VATS) továbbfejlesztése is.

A sebészi agresszivitás optimalizálása a kiterjesztést, vagy a csökkentést egyaránt jelentheti, mivel az elérni kívánt célhoz igazítja azt. A kiindulási hipotézis helyességének, tehát a sebészi döntés optimalizációjának bizonyítása a részelemek működésétől függ.

Az NSCLC, a tüdőmetastasis, illetve a trachea betegségeinek sebészi megoldásaiban a sebészi agresszivitás korlátja mindhárom esetben a betegség, mint önálló biológiai entitás volt. A műtéti eredmények igazolták a döntési taktika helyességét. Az állítás ugyanakkor asszimetrikus, hiszen ellenpróba nem igazolja más taktikák helytelenségének tételezését.

A malignus pericardiális tamponád, mint kórállapot rekeszi ablakkal való palliációja járható és tanácsolható útnak bizonyult.

A rossz minőségű tüdőfelszín, mint önálló kockázati elem, befolyásolja a műtéti halálozást és morbiditást. A fascia lata-val megerősített tüdővarrat és a felszívódó ragasztóhab újszerű alkalmazása bizonyítottan javítja a műtéti eredményeket.

A sebészi döntéskor figyelembe veendő tulajdonságok közül állításom bizonyítására önkényesen az életkort választottam ki. Ez az adat egyértelmű statisztikailag könnyen kezelhető, interpretálható. Ugyanakkor a bizonyítékokon alapuló orvoslás (EBM) a korra vonatkozó korlátozásokkal óvatosan bánnak, inkább az informális, nem deklarált műhetőségi megfontolások közé sorolja őket. Az életkor jól példázza azokat az alapadatokat, melyek gyakran dogmaszerűen, azaz anélkül alkotják gyakorlatunk pilléreit, hogy időről időre egészséges szkepszis tárgyaivá válnának.

A nemzetközi gyakorlat hazai adaptációjával hozott döntések kimenetelének vizsgálata a műtetre való alkalmasság feltételeinek óvatos lazítását engedi meg. Joggal merül fel, hogy más, meglehet legalább ennyire érvényes tényezők (kísérő betegségek milyensége, száma, súlyossága, etc.) elemzése nem vezetne-e közelebb a helyes döntéshez.

A tüdőrák sebészete, az áttétek műtétei, bizonyos légcső műtétek javallata, a sebészi agresszivitás maximalizálását célozza, míg úttörő módszereim zöme épp ellenkezőleg, a minél kisebb beavatkozást szolgálja. A *betegség*, mint saját törvényszerűségeinek engedelmeskedő biológiai folyamat, a szenvedő *beteg*, a kórállapot “hordozója”, elviselője, a

kockázati elemek alanya és a *sebészi beavatkozás*, mely a beteg integritását a gyógyítás szándékával sérti, egymástól elválaszthatatlanok. A modern sebészet eredményeit meghatározó “többismeretlenes egyenlet” [b110] számos paraméterből áll. Közülük az egyik, a sebészi agresszivitás, felfogásomban sohasem önálló, abszolút fogalom, hanem a célhoz, a beteg gyógyulásához optimalizálandó kategória.

VIII. fejezet

Megállapítások

1.

A hazai szakirodalomban elsőként elemeztem átfogóan saját klinikai anyagon az oncológiai operabilitás határhelyzetét jelentő, helyileg előrehaladott tüdőrák (IIIA és IIIB stadium) gyógyításában a neoadjuvans kezelés szerepét. A nemzetközi szakirodalom is befogadta a statisztikai bizonyítékot, miszerint a nyirokcsomó status jelentős regressioja jobb előjel, mint a daganat és a nyirokcsomó együttes, mérsékeltebb javulása. A változatlan N érintettség a IIIB stadiumban műtét elleni érv.

2.

A colorectális daganatok tüdőáttétei esetében sem a kétoldaliság, sem pedig a több góc léte nem szólnak a műtét hasznossága ellen. (Evidenciaszint: 3b). Kivételesen a máj és a tüdőáttét műtéte is helyet kaphat a complex oncológiai kezelésben, akár egyszerre, akár egymást követő beavatkozásként. Az egy testüregi behatolásból végzett, rekeszen keresztüli kétszervi (máj-tüdő, tüdő-mellékvese) daganatkiirtás javallható módszer, amennyiben onkológiai ellenjavallat nincs.

3.

A nemzetközi irányelvek kidolgozása előtt, hazai anyagon igazoltam, hogy a primaer tüdőrák operabilitásának meghatározásakor az életkor önmagában nem lehet kizáró ok.

4.

A tracheo-(neo)oesophageális fistulák műtéti kezelésében a nemzetközi irodalomban hasznosuló megfigyeléseket tettem.(Evidenciaszint:3b). A kísérletes légcsőpótlásban bizonyítottuk a műanyag prothesis felhasználásának elvi lehetőségét és az illeszkedő végek geometriai viszonyainak fontosságát. A világirodalomban elsőként igazoltuk a pótlás illesztésénél a “stent elv” fölényét. Ugyanott másodikként közöltük a művi légcső környezetében észlelt a trachea porc újdonszerű képződést. A megfigyelés a légcsőpótlásban a szövetnövesztés (“tissue engineering”) irányú kutatások melletti fontos érv.

5.

Munkacsoportommal a világirodalomban elsőként vetettük fel a GERD és a tüdőadenocarcinoma közötti lehetséges kapcsolatot. A megfigyelések operált tüdőbetegekre vonatkoztak, mely korlátozza a megfigyelés érvényességét. Bár az NSCLC betegkörben az átlagnál statisztikailag lényegesen gyakoribb a GERD előfordulása, közvetlen bizonyítékot nem sikerült szolgáltatni a hypothesisre.

6.

A mellkassebészeti eszköztár kifejlesztett módszerei optimalizálták a sebészi agresszivitást. Elsőként a világon dolgoztam ki a malignus pericardiális folyadékgyülem lebecsajjtásának új elvét (direct pericardio-peritoneális shunt) és javasoltam, a modern laparoscopia születésekor ebbéli alkalmazását, majd el is végeztem azt. Az ultrahangos kést, mint újszerű technológiát elsőként alkalmaztam az ablakképzésben a világirodalomban. A tüdőszövet vágására új technológiát (ultrahangos kés) alkalmaztam. Állatkísérletben, majd randomizált vizsgálatban bizonyítottam klinikai használhatóságát (Evidenciaszint: 1b). Tisztáztam az alkalmazhatóság korlátait(2b). Felállítottam a szövetvágás/zárás vizsgálati kritériumait és hozzájárultam a hangfrekvencián túli rezgések okozta tüdősérülés biológiai következményeinek vizsgálatához. Az áteresztő varratvonal fascia lata-val való biztosítása eredeti gyakorlat módszer a nemzetközi mellkassebészeti szakirodalomban. A kétkomponensű szivacs alkalmazásával új módszert közöltem a világirodalomban, mely esélyt nyújt a kezelhetetlen tüdőfelszín zárására, elsősorban gyermek-mellkassebészeti esetekben. Elsőként adtam rendszerezett áttekintést a nemzetközi mellkassebészeti szakirodalomban a biotechnológia alkalmazásairól.

7.

Az eltávolított nyirokcsomók biztonságos azonosítására, meghatározásuk egységesítésére új, szabadalmi oltalmat kapott technológiát dolgoztam ki “tüdő-nyirokcsomó azonosító tálca” címen. (Magyar Szabadalmi Hivatal 3 285 U 06 00181). Az elvet a ráksebészet más területeire is kiterjesztettem.

8.

A nemzetközi irodalomban elfogadott új műtéti megoldásaim a sebészi agresszivitás optimalizálása jegyében születtek, és elismertségük az elv helyességét bizonyítja. Klinikai vizsgálataim eredményei szerint a sebészi agresszivitást nem önállóan csökkenteni, vagy növelni kell, hanem összefüggéseiben optimalizálni szükséges. Saját módszereim és alkalmazhatóságuk támogatják az álláspontot.

IX. fejezet

IRODALOMJEGYZÉK

[a]: saját publikációim

[a1]

Molnar TF, Gebitekn C, Turin A, Treasure T

What are the Considerations in the Surgical Approach in Pulmonary Metastasectomy?

J THORAC ONCOL 2010; 5; (6) S 140-145

[a2]

Molnar TF

Current surgical treatment of thoracic empyema in adults. Review

EUR J CARDIOTHORAC SURG 2007;32 (3): 422- 30

[a3]

Molnár FT

A tuberkulózis és a tüdőrák: párhuzamok a kórképekben

TÜDŐGYÓGYÁSZAT 2009; 3: (4) 2-7

[a4]

Molnár F T, Balikó Z, Benkő I, Sárosi V, Pataki N, Zibotics H, Horváth ÖP

Az előrehaladott nem-kissejtes tüdőrák (NSCLC) neoadjuvans kezelése. A pécsi tapasztalatok

MEDICINA THORACALIS 2009; 62: (2) 120-128

[a5]

Molnar TF, Baliko Z, Sarosi V, Horvath ÖP

Surgery following induction chemotherapy for locally advanced NSCLC

ASIAN THOR CARDIOVASC ANN 2010 ;18 (2): 141- 152

[a6]

Molnar TF

A new device for the identification of lymph nodes at lung cancer surgery

EUR J CARDIOTHORAC SURG 2007; 31 (6) 311-312

[a7]

TF Molnar, I Benkő

Ruptured artery stumps following neoadjuvant therapy and subsequent lung resection. Just a bad fate?

Abstract Book 6th International Thoracic Surgery Congress, Prague 1998

[a8]

Molnar TF, Alföldi F, Benkő I

The Role of Atypical Stapled Resection in the Treatment of the Carcinoma of Lung /

XXIV Congress of Czechoslovakian Surgical Society. Brno, 1989

Invited Abstracts VI / 7

[a9]

Molnar FT .

A felnőttkori empyema thoracis. Irodalmi áttekintés.

Szerkesztőségi felkérésre írt összefoglaló közlemény

MEDICINA THORACALIS 2008;61:16-24

[a10]

Molnar TF

Invited comment to the article of Palmen M, van Breugel HNAM, Geskes GG, van Belle A,

Swennen JMH, Drikkoningen AHM, van der Hulst RR, Mawssen JG: Open window

thoracostomy treatment on empyema is accelerated by Vacuum Assisted Closure

ANN THOR SURG 2009;88(4):1136-7 (Review).

[a11]

Molnar, TF, Juhasz, E , Benko I, Horvath ÖP

Predictive value of MRI in lung cancer

ACTA CHIR HUNG 1999; 38: 95-99.

[a12]

Internullo E, Cassivi SD, van Raemdonck D, Friedel G, Treasure T, and the

Metastectomy Working Group

Pulmonary Metastectomy: The State of the Practice in Europe

INTERACT CARDIOVASC THOR SURG 2007; (6) Suppl. 2 S182

[a13]

Zapf I, Molnár F.T, Benkő I, Kalmár NK, Szántó Z, Pótó L Horváth ÖP

A colorectalis tumorok metastasisainak sebészi kezelése

MAGYAR SEBÉSZET 2007;60: 130-135

[a14]

Molnár T :

Döntésanalízis és praxeologia az orvosi gyakorlatban. Mellkas sebészeti dilemmák. ORVOSKÉPZÉS 68, 206-211 (1993)

[a15]

Molnar, TF, Kalmar-Nagy K, Baumann J

Lung Resection Without Thoracotomy,.The laparophrenotomy approach
8th International Thoracic Surgery Congress, Wroclaw 2000

CHIR POLSKA / POLISH SURG Suppl. 1 Tom2 2000 page 85

[a16]

Molnar, TF, Kalmar-Nagy K, Baumann J, Horvath ÖP

Diaphragm: Is it a barrier or a gate to open? The laparophrenotomy approach

PRZEGLAD LEKARSKI 57 , Supplement 6 ; 2000

[a17]

Szanto Z, Benko I, Kalmar KN, OP Horvath, Molnar, TF

Diaphragm: a barrier or a gate ? The transphrenic approach

INTERACT CARDIOVASC THOR SURG 2007; (6) Suppl. 2 S213

[a18]

Molnar, TF

Quest for the best procedure in minimal access thoracic surgery: Optimization of what?

J MIN ACCESS SURG 2006: 2(4) : 227-230

[a19]

Molnar TF

(Video assisted) Thoracosocopic surgery: getting started

J MIN ACCESS SURGERY 2007,3 (4) 137-141

[a20]

Cseke L, Molnar, TF, Horvath ÖP, Battyányi I, Pár A, Hegedűs G, Gasztonyi B, Mózsik GY.

Repeated Liver Resections for Recurrent Hepatocellular Cancer with Removal of Lung Metastases

Z GASTROENTEROL 1997; 35: 372

[a21]

Gasztonyi, B, Pár, A, Molnár, TF, Cseke, L , Horváth ÖP, Battyányi I, Hegedűs G, Horváth L, Mózsik Gy

A case report of patient with recurrent hepatocellular carcinoma (HCC): succesful multimodality treatment.

EUR J INTERN MED (1998) 9: 127-129.

[a22]

Gasztonyi, B, Pár, A, Battyányi, I, Hegedüs, G, Molnar, TF, Horvath L, Mozsik Gy
Multimodality treatment resulting in long-term survival in hepatocellular carcinoma
J PHYSIOL PARIS (2001) 95: 413-416.

[a23]

Halmos L, Molnár F.T, Benkő I, Horváth ÖP
Több szervet érintő metastasisok sebészi kezelése
MAGYAR SEBÉSZET 1998, 51: 131.

[a24]

Benkő I, Horváth ÖP, Nagy K, Sárosi V, Balikó Z, Pótó L, Molnár FT
A műtét szerepe az időskori tüdőrák kezelésében
MAGYAR SEBÉSZET 2008;61: 33-37

[a25]

Molnar T, Jakab L, Palinkas L, Molnar TF, Bogar L, Illes Z.

[Increased levels of baseline biomarkers reflecting platelet and endothelial activation predict early cognitive dysfunction after lung surgery.](#)

EUR J ANAESTHESIOLOG 2009 Aug;26(8):708-10.

[a26]

Molnár F.T, Benkő I, Horváth ÖP
A trachea betegségeinek sebészi kezelésével nyert tapasztalataink
MAGYAR SEBÉSZET 2004; 52: 320-324.

[a27]

Kalmar, K, Molnar, TF, Morgan, A, Horvath, ÖP
Non-malignant tracheo-gastric fistula following esophagectomy for cancer
EUR J CARDIOTHORAC SURG 2000; 18: 363-365.

[a28]

Kalmar, K, Horvath ÖP, Molnar, TF
Two cases of benign tracheo-gastric fistula following esophagectomy for cancer
ACTA CHIR HUNG 1999, 38: 261-267.

[a29]

Molnar TF

Surgical management of chest wall trauma

Chest Wall Surgery in: THORAC SURG CLIN 2010; 20 (4): 475-485

[a30]

Benkő I, Solt J, Molnár F. T

Pneumonektomia után kialakult oesophago-pleuro-cutan fisztula minimálisan invazív megoldása kollagén dugó és fibrin-ragasztó alkalmazásával

MEDICINA THORACALIS 2001; 54: 150-152.

[a31]

Benko, I, Molnar, TF, Horvath, ÖP

A case of fibrin sealant application for closing benign tracheo-esophageal fistula (TEF)

ACTA CHIR HUNG 1997; 36: 25-26

[a32]

Szanto Z, Kovacs, Gy, Nagy, V Róth, E, Molnar TF, Horvath, ÖP

Differential scanning calorimetric examination of the tracheal cartilage after primary reconstruction with different suturing techniques

THERMOCHIMICA ACTA 2006 , 445: 190-194

[a33]

Molnar, TF, Szanto, Z, Róth, E, Horvath, ÖP

Experimental Trachea Replacement. The Pecs Experience

8 th Congress of European Society of Thoracic Surgeons (ESTS)

London, 2000 Abstract Book, p. 117

[a34]

Szántó Z, Ferenc A, Kovács F, Horvát ÖP, Róth E, Molnár F.T

Légcsőpótlás vékonybél szabadlebennyel állatkísérletes modellben

MAGYAR SEBÉSZET 2001; 54: 320-324.

[a35]

Szanto,Z, Róth, E, Horvath, ÖP, Molnar, TF

Tracheal replacement with Gore-tex vascular prosthesis in dogs

EUR SURG RES 2001; 33 : Suppl 1; 89

[a36]

Szántó Z, Benkő L, Gasz B, Ferencz A, Horváth ÖP, Molnár FT, Róth E

Polytetrafluoroetilén alkalmazása hosszú szakaszú légcsőpótlásban

MAGYAR SEBÉSZET 2003, 56: 68-72.

[a37]

Szanto, Z, Molnar TF

Geometry of the edges of the tracheal anastomosis: is it an important issue? (LTTE)

EUR J CARDIOTHORAC SURG 2006; 30: 201-202

[a38]

Molnar TF, Pongracz JE

Tissue engineering and biotechnology in general thoracic surgery Review

EIR J CARDIOTHOR SURG 2010; 37(6): 1402-1410

[a39]

Horvath, ÖP, Varga, G, Kalmar, K, Molnar, TF

Can correlation between intratracheal pH and bronchial adenocarcinoma be documented?

The Duodenogastroesophageal reflux

125 questions 125 answers

7th OESO Book : The Esophagus Ed: Giuli R, Scarpignato C, Collard JM, Richter JE

2006 Pp: 223-227

[a40]

Vereczkei A, Horvath ÖP, Varga G, Molnar TF

Gastroesophageal reflux disease and non-small cell lung cancer. Results of a pilot study

DIS OESOPH 2008; 21: 457-460

[a41]

Molnar, TF, K Jeyasingham, K

Pericardioperitoneal Shunt for Persistent Pericardial Effusion:

A New Drainage Procedure

ANN THORAC SURG 1992, 54: 569-70.

[a42]

Molnár F.T, Jeyasingham K

Pericardio-peritonealis shunt

ORV HETILAP 1993, 134: 2541-2543.

[a43]

Molnar, TF, Biki, B, Horvath, ÖP

Pericardioperitoneal shunt: further development of the procedure using VATS technique
ANN THORAC SURG 2002, 74: 693-695.

[a44]

Pataki, N, . Szelig, L, Horvath, ÖP, Biki, B, Molnar, TF

Pericardial drainage using the transdiaphragmatic route. Refinement of the laparoscopic technique

SURG ENDOSC 2002, 16:1105.

[a45]

Molnar, TF, Jeyasingham, K

Pericardioperitoneal Shunt for Persistent Effusion

ANN THORAC SURG 1993; 55: 568

[a46]

Habon T, Czopf L, Papp E, Sari F, Toth K, Molnar TF

Minimally Invasive Transdiaphragmatic Pericardial Shunting assisted by Video Thoracoscope and Transesophageal Echocardiography

American College of Cardiology, 53rd Annual Scientific Session March 7-10 2004, New Orleans, USA

J AM COLL CARDIOL 2004; 43, Suppl. A: 203.

[a47]

Molnar, TF, Hasse, J, Jeyasingham, K, Rendeki Sz

Changing dogmas : history of treatment for traumatic haemothorax pneumothorax and empyema thoracis

ANN THORAC SURG 2004; 77: 372-378.

[a48]

Molnar, TF, Lukacs L

Hommage a BV Petrovsky

LTTE: Highlights in Surgery through Outstanding ISS/SIC Surgeons

WORLD J SURG 2006; 30: 637-8

[a49]

Molnár F. T, Benkő I, Pataki N, Horváth Ö. P.

Ultracision: új módszer a tüdőparenchyma resectiójára

MAGYAR SEBÉSZET 2001, 54: 26.

[a50]

Molnar, TF Szanto, Z, Laszlo, T, Lukacs, L, Horvath ÖP

Cutting lung parenchyma using the harmonic scalpel – an animal experiment

EUR J CARDIOTHORAC SURG 2004, 26: 1192-1195.

[a51]

Molnar, TF, Szanto, Z, Benkö, I, Horvath ÖP

Lung biopsy using the harmonic scalpel – A randomised single institute study

EUR J CARDIOTHORAC SURG 2005, 28: 604 – 606.

[a52]

Molnar, TF Szanto, Z, Nagy A, Horvath ÖP

Complications following ultrasonic lung parenchyma biopsy - a strong note for caution

SURGICAL ENDOSCOPY 2008 : 22 (3) 679-682

[a53]

Molnár FT

A sebészeti módszerek helye a tüdőbetegségek diagnosztikájában – kritikai áttekintés

TÜDŐGYÓGYÁSZAT 2009; 3: (5) 32-40

[a54]

Molnar TF.

LTTE Reply to Fibla et al.

EUR J CARDIOTHORAC SURG 2006; 29: 640- 641

[a55]

Molnar, TF Lukacs, L, Rendekey, Sz, Horvath ÖP

Improvement of air tightness of stapled lung parenchyma using fascia lata

INTERACT CARDIOVASC THORAC SURG (2003) 2: 503-505.

[a56]

Molnar TF, Farkas A, Stankovics J, Horvath OP.

[A new method for coping with lung parenchyma destruction in paediatric thoracic surgery.](#)

EUR J CARDIOTHORAC SURG 2008;34(3):675-6.

[a57]

Molnar TF, Lukacs, L Horvath ÖP

Sternal replacement using composite allograft (LTTE)

EUR J CARDIOTHORAC SURG 2002; 21: 371 -372.

[a58]

Molnar TF

A new device for the identification of lymph nodes at lung cancer surgery

EUR J CARDIOTHORAC SURG 2007; 31 (6) 311-312

[a59]

Molnár FT, Horváth ÖP, Farkas L, Gerlinger I, Pajor L, Kelemen D, Kalmár NK, Tizedes Gy, Pavlovics G, Bódis J, Göcse P, Szekeres P

A műtőtől a mikroszkópig. A rendszerezett nyirokcsomóminták azonosításának új eszköze a ráksebészetben

MAGYAR SEBÉSZET 2011; 64(1):6-11

[a60]

Gerlinger I, Molnar TF, Jarai T, Móricz P, Rát G, Göbel Gy

A new device for the identification of lymph nodes removed during different types of neck dissection

HEALTH , 2010 ;2(9) 1092-1096

[b]: az értekezés szempontjából lényeges egyéb közlemények

[b1]

OECD Health data 2010

www.sourceOECD.org

[b2]

Brennan P, Crispo A, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, Lissowska J, Fabiánová E, Mates D, Bencko V, Foretova L, Janout V, Fletcher T, Boffetta P

High cumulative risk of lung cancer death among smokers and nonsmokers in Central and Eastern Europe

AM J EPIDEMIOL 2006;164(12):1233-41

[b3]

Csekeő A, Kecskés L

A tüdőrák sebészi kezelése. In: A tüdőrák és a mellhártya elsődleges rosszindulatú megbetegedéseinek diagnosztikája és kezelése Irányelvek 2001 A Pulmonológiai Szakmai Kollégium és a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium közös állásfoglalása

MEDICINA THORACALIS 2001;54 (Suppl 2) 14-15

[b4]

Okamoto T, Maruyama R, Suemitsu R, Aoki Y, Wataya H, Kojo M, Ichinose Y
Prognostic value of the histological subtype in completely resected non-small cell lung cancer
INTERACT CARDIOVASC THORAC SURG 2006; 5 (4) 362-6

[b5]

Solomon B, Bunn PA
Adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer
CANCER INVEST 2007; 25(4):217-25

[b6]

Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)
J NATL CANCER INST 2000;92:179-181

[b7]

De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, Rami-Porta R, Passlick B, Zielinski M, Waller DA,
Lerut T, Weder W
ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer
EUR J CARDIOTHORAC SURG 2007;32(1):1-8

[b8]

Surmont V, van Klaveren RJ, Gor C, Schramel F, Manegold C, Legrand C, van Schil P, van
Meerbeek JP
Lessons to learn from EORTC study 08981: a feasibility study of induction
chemoradiotherapy followed by surgical resection for stage IIIB non-small cell lung cancer
LUNG CANCER 2007;55(1):95-9

[b9]

Yuan S, Sun X, Li M, Yu J, Ren R, Yu Y, Li J, Liu X, Wang R, Li B, Kong L, Yin Y
A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in
combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III nonsmall cell lung cancer
AM J CLIN ONCOL 2007 ;30 (3): 239-44

[b10]

Strand T-E, Rostad H, Moller B, Norstein J
Survival after resection for primary lung cancer: a population based study of 3211 resected
patients
THORAX 2006; 61: 710-715

[b11]

Rocco G.

[Results of cutting-edge surgery in stage IIIA-N2 nonsmall cell lung cancer.](#)

CURR OPIN ONCOL. 2009;21(2):105-9. Review.

[b12]

Bueno R, Richards WG, Swanson SJ, Jaklitsch MT, Lukanich JM, Mentzer SJ, Sugarbaker DJ

Nodal stage after induction therapy for stage IIIA lung cancer determines patient survival
ANN THORAC SURG 2000; 70 (6): 1826 - 31

[b13]

Okamoto T, Maruyama R, Suemitsu R, Aoki Y, Wataya H, Kojo M, Ichinose Y
Prognostic value of the histologic subtype in completely resected non-small cell lung cancer
INTERACT CARDIOVASC THORAC SURG 2006; 5 (4) : 362-6

[b14]

Gridelli C, Rossi A.

[Unanswered questions: monoclonal antibodies in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer.](#)

ONCOLOGY (Williston Park). 2010 Nov 30;24(13):1216-23.

[b15]

Papp A, Cseke L, Pavlovics G, Farkas R, Varga G, Márton S, Pótló L, Ésik O, Horváth ÖP
A preoperatív kemo-radioterápia hatása az előrehaladott felső és középső harmadú nyelöcsö
laphámrákok kezelésében
MAGYAR SEBÉSZET 2007, 60: 123-129

[b 16]

[Sangha R, Price J, Butts CA.](#)

Adjuvant therapy in non-small cell lung cancer: current and future directions.

[ONCOLOGIST.](#) 2010;15(8):862-72

[b17]

Detterbeck FC

Integration of mediastinal staging techniques for lung cancer

SEMIN THORAC CARDIOVASC SURG 2007; Fall 19 (3) 217-24

[b18]

[Van Schil PE](#), [Hendriks JM](#), [De Waele M](#), [Lauwers P](#).

Editorial comment: mediastinal restaging: has the Holy Grail been found?

EUR J CARDIOTHORAC SURG 2010 Apr;37(4):780-1 .

[b19]

Savage C, Zwischenberger K

Image-Guided Fine Needle Aspirate Strategies for Staging of Lung Cancer

CLINICAL LUNG CANCER 2000; 2 (2) 101-110

[b20]

Csekeő A

A tüdőrák új TNM-jének sebészi vonatkozásai Magyar Sebészet 2010;63(3):107-111

[b21]

Agócs L, Ostoros Gy, Bajcsay A

A tüdőrák új TNM-beosztása és annak hatása a terápiaira

MEDICINA THORACALIS 2010;LXII (2) 67-72

[b22]

[Barlow AD](#), [Nakas A](#), [Pattenden C](#), [Martin-Ucar AE](#), [Dennison AR](#), [Berry DP](#), [Lloyd DM](#),
[Robertson GS](#), [Waller DA](#).

Surgical treatment of combined hepatic and pulmonary colorectal cancer metastases.

[EUR J SURG ONCOL](#). 2009 ;35(3):307-12.

[b23]

Iizasa T, Suzuki M, Yoshida S, Motohashi S, Yasufuku K, Iyoda A, Shibuya K, Hiroshima K,
Nakatani Y, Fujisawa T.:

Prediction of prognosis and surgical indications for pulmonary metastasectomy from
colorectal cancer.

ANN THORAC SURG. 2006 82(1), 254-60

[b24]

King J, Glenn D, Clark W, Zhao J, Steinke K, Clingan P, Morris DL:

Percutaneous radiofrequency ablation of pulmonary metastases in patients with colorectal cancer.

BR J SURG 2004;. 91(2), 17-23

[b25]

Ketchedijan A, Daly B, Luketich J, Fernando HC

Minimally invasive techniques for managing pulmonary metastases: video-assisted thoracic surgery and radiofrequency ablation

THORAC SURG CLIN 2006,16(2):157-65

[b26]

Inoue M, Ohta M, Iuchi K, Matsumura A, Ideguchi K:

Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma.

ANN THORAC SURG. 2004,78(1) 238-44

[b27]

Koga R, Yamamoto J, Saiura A, Yamaguchi T, Hata E, Sakamoto M.:

Surgical Resection of Pulmonary Metastases From Colorectal Cancer: Four Favourable Prognostic Factors.

JPN J CLIN ONCOL. 2006 ,36.643-8

[b28]

Villeneuve PJ, Sundaresan RS.

[Surgical management of colorectal lung metastasis.](#)

Clin Colon Rectal Surg. 2009 Nov;22(4):233-41.

[b29]

Lucena JR.:

Resection of lung metastases from colorectal cancer.

CIR ESP 2005 ;78(6), 362-5

[b30]

Rena O, Casadio C, Viano F, Cristofori R, Ruffini E, Filosso PL, Maggi G:

Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: factors influencing prognosis.
Twenty-year experience.

EUR J CARDIOTHORAC SURG. 2002 ;21(5), 906-12

[b31]

Mitry E, Guiu B, Cosconea S, Jooste V, Faivre J, Bouvier AM.

[Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: a 30-year population-based study.](#)

GUT. 2010;59(10):1383-8.

[b32]

Sherwood JT, Brock MV

Lung cancer: new surgical approaches

RESPIROLOGY 2007;12(3):326-32

[b33]

Nagakura S, Shiraki Y, Wakai T, Nomura T, Hatakeyama K

An 11-year survivor who underwent ten sequential resections of colonic adenocarcinoma metastases

HEPATOASTROENTER 2003;50 (52) : 1032-3

[b34]

Papp E, Keszthelyi Sz, Kalmar NK, Papp L, Weninger Cs, Tornoczky T, Kalman E, Toth K, Habon T

Pulmonary embolization as primary manifestation of hepatocellular carcinoma with intracardiac penetration : A case report

WORLD JOURNAL of GASTROENTEROLOGY: 11 (15) : 2357-2359 2005

[b35]

Van LN, Chen XL, Li ZH, Li B, Lu AC, Wen TF, Zeng Y, Yiao HH, Yang JY, Wang WT, Xu MQ

Perioperative management of primary liver cancer

WORLD J GASTROENTEROLOGY 2007 13 (13):1970.74

[b36]

Brock MV, Kim MP, Hooker CM et al

Pulmonary Resection in Octogenarians with Stage I Nonsmall Cell Lung Cancer: A 22-Year Experience

ANN THORAC SURG 2004; 77 : 271- 7

[b37]

Birim Ö, Zuydendorp HM, Maat APWM et al

Lung resection for Non-Small-Cell Lung Cancer in Patients Older than 70: Mortality, Morbidity, and Late Survival Compared with the General Population

ANN THORAC SURG 2003; 76 : 1796 - 1801

[b38]

Hollings DD, Higgins RS, Faber LP, Warren WH, Liptay MJ, Basu S, Kim AW.

[Age is a strong risk factor for atrial fibrillation after pulmonary lobectomy.](#)

AM J SURG. 2010;199(4):558-61.

[b39]

Szabadfalvi A

Emelkedő átlagéletkor, növekvő kór

KÓRHÁZ 2004;9: 46-48.

[b40]

Csekeő A

Változások a nem kisesejtes tüdőrák (NSCLC) sebészi kezelésének algoritmusában

MAGYAR ONKOLÓGIA 2000, 4;(3): 203-209.

[b41]

Kecskés L.

Vitás kérdések a primer tüdőrák sebészi kezelésében

LAM: 1995 (Suppl 2): S20-26.

[b42]

Szőke T, Troján I, Furák J, Tiszlavicz L

A sebészi kezelés eredményei és lehetőségei a tüdőrák terápiájában

MAGYAR SEBÉSZET 2004, 57(6): 323-331

[b43]

Grillo HC

Development of Tracheal Surgery: A Historical Review

ANN THORAC SURG 75 (2003) 610-9

[b44]

Grillo HC

Surgery of the trachea and bronchi

2004 BC Decker Inc Hamilton London

[b45]

Fiala P, Cernohorsky S, Cermak J, Patek J, Krepala E, Mouckova M

Tracheal stenosis complicated with tracheoesophageal fistula

EUR J CARDIOTHOR SURG 2004;25: 127-130

[b46]

Altorjay A, Mucs M, Rüll M, Tihanyi Z, Hamvas B, Madácsi L, Paál B

Recurrent, non-malignant tracheoesophageal fistulas and the need for surgical improvisation

ANN THORAC SURG 2010; 89: (6) 1789-96

[b47]

Bolliger CT, Sutedja RG, Strausz J, Freitag

Therapeutic bronchoscopy with immediate effect: laser, electrocautery, argon plasma coagulation and stents

EUR RESPIR J 2006;27(6): 1258-71

[b48]

Gyulai M, Slavei K, Péntzes I, Strausz J

Malignus és benignus légúti szűkületek kezelése stent beültetéssel

ORV HETIL 2006,147(45)2163-6

[b49]

Belsey R

Resection and Reconstruction of the intrathoracic trachea

BR J SURG 1950;38:200-5

[b50]

Azorin JF

About tracheal replacement with an aortic autograft

EUR J CARDIOTHOR SURG 2006, 30: 202

[b51]

Wein RO, Popat SR, Watson T, Orlando G

Management of an acquired tracheoesophageal fistula with a fascial free flap

HEAD and NECK 2002, 24:6: 609-13

[b52]

Devbharandi MP, Jain R, Galloway S, Krysiak P

Benign gastro-bronchial fistula – an uncommon complication of esophagectomy: case report

BMC SURGERY 2005, 6 : 16 : 1-4

[b53]

Van der Velden APS, Ruers TJM, Bonenkamp JJ

A cardiogastric fistula after gastric tube interposition.

A case report and review of literature

J SURG ONCOLOGY 2007 95(1): 79-82

[b54]

Fayoumi S, Sawalhi S,

Closure of tracheogastric fistula by video-assisted tracheoscopy, direct repair, and self-expanadable titanium stent in a patient with total laryngopharyngoesophagectomy

J THORAC CARDIOVASC SURG 2007, 133 (4) : 1103-4

[b55]

Hoelzer DJ, Luft JD

Successful long term endoscopic closure of a recurrent tracheoesophageal fistula with fibrin glue in a child

INT J PEDIATR OTORHINOLARYNGOL 1999;48: (3) 259 – 263

[b56]

Petri MN, Megtrovic J, Amdric D, Krzeljh V, Stipancevic H

Esophagotracheal fistula after lithium disc battery ingestion successfully treated with hyperbaric oxygen therapy

INT J PEDIATR OTORHINOLARYNGOL 2003, 67 (8) 921-926

[b57]

Román CGS, Barrios JE, Lluna J, Ibanez V, Hernandez E, Ayuso L, Valdes E, Roca A, Marco, Garcia-Sala C

Long-term assessment of the treatment of recurrent tracheoesophageal fistula with fibrin glue associated with diathermy

J PEDIATR SURG 2004; 41: 11: 1870-73

[b 58]

Vial M, Grande L, Pera M.

[Epidemiology of adenocarcinoma of the esophagus, gastric cardia, and upper gastric third.](#)

REC RES CANC RES 2010;182:1-17. Review.

[b59]

van Blankenstein M, Looman CW, Hop WC, Bytzer P.

The incidence of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the esophagus

Barrett's esophagus makes a difference

AM J GASTROENTEROL 2005;100: 766-774

[b60]

Kiss J

A Barrett-oesophagus sebészi kezelése

MAGYAR SEBÉSZET 2005;58: 368-372

[61]

Shaheen N, Ransohoff DF.

Gastroesophageal reflux, Barrett esophagus, and esophageal cancer: clinical applications

JAMA 2002 ; 287 : 1982-86

[b62]

Fu X, Beer DG, Behar J, Wands J, Lambeth D, Cao W.

cAMP-response element-binding protein mediates acid-induced NADPH oxidase NOX5-

S expression in Barrett esophageal adenocarcinoma cells

J BIOL CHEM 2006; 281: 20368-20382

[b63]

Várdi Visy K

A gastro-oesophagealis reflux pulmonológiai manifesztációi és kezelésük

TÜDŐGYÓGYÁSZAT 2007;1:11:4-7

[b64]

Parakramam T, DeMester TR:

GERD Reflux to esophageal adenocarcinoma. 1st Edition Elsevier, 2006 360-372.

[b65]

Mayne ST, Risch HA, Dubrow R

Carbonated soft drink consumption and risk of esophageal adenocarcinoma

J NATL CANCER INST. 2006; 98: 72-75

[b66]

Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, Parkin DM.:

International lung cancer trends by histologic type: male:female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising.

INT J CANCER. 2005;117:294-299.

[b67]

Blot WJ, McLaughlin JK.

The changing epidemiology of esophageal cancer

SEMIN ONCOL. 1999; 26 (5 Suppl 15): 2- 8

[b68]

Read WL, Page NC, Tierney RM, Piccirillo JF, Govindan R.

The epidemiology of bronchioloalveolar carcinoma over the past two decades : analysis of the SEER database.

LUNG CANCER 2004; 45: 137 – 142

[b69]

DeMeester TR, Wang CI, Wernly JA

Technique, indication and clinical use of 24 hour esophageal pH monitoring.

J THORAC CARDIOVASC SURG 1980; 79: 656 - 670

[b70]

Jalal A, Payne HR, Jeyasingham K.

The influence of age on gastro-oesophageal reflux: a re-appraisal of the DeMeester scoring system.

EUR J CARDIOTHORAC SURG 2000 ; 18 : 411-417

[b71]

Bennett WP.

p53 alterations in progenitor lesions of the bronchus, esophagus, oral cavity, and colon.

CANCER DETECT PREV 1995;19:503-511

[b72]

Huebner K, Croce CM.

Cancer and the FRA3B/FHIT fragile locus: it's a HIT.

BR J CANCER 2003;88:1501-1506

[b73]

Nguyen DM, Schrump WD, Tsai WSl.

Enhancement of depsiptide-mediated apoptosis of lung or esophageal cancer cells by flavopiridol: activation of the mitochondria-dependent death-signaling pathway

J THORAC CARDIOVASC SURG 2003;125:1132-1142

[b74]

Kitamura H, Oosawa Y, Kawano N

Basement membrane patterns, gelatinase A and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 expression, and stromal fibrosis during the development of peripheral lung adenocarcinoma

HUM PATHOL 1999; 30 : 331-338

[b75]

Sy SMH, Wong N, Lee TW

Distinct patterns of genetic alterations in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the lung

EUR J CANCER 2004 ; 40 : 1082 - 1094

[76]

Troughton R, Asher CR, Klein AL

Pericarditis

LANCET 2004; 363: 9410: 717-727

[b77]

Lestuzzi C.

[Neoplastic pericardial disease: Old and current strategies for diagnosis and management.](#)

WORLD J CARDIOL. 2010 Sep 26;2(9):270-9.

[b78]

Larrey DJ

Sure une blessure du pericarde suivie d'hydropericarde

BULL de SCI MED 1810:6-8

[b79]

Chen EP, Miller JI

Modern Approaches and Usage of Surgical Treatment for Pericardial Disease

CURRENT CARDIOLOGY REPORTS 2002 ;4 : 41-46

[b80]

Pimentel FL, Goncalves MC, Silva M

Cardiac tamponade as the inaugural manifestation of a gastric neoplasm

GI CANCER 1999; 3 (2): 151-154

[b81]

Wang N, Feikes JR, Mogensen T, Vyhmeister EE, Bailey LL

Pericardioperitoneal shunt - an alternative treatment for malignant pericardial effusion

ANN THORAC SURG 1994 57 (2): 289-292

[b82]

Ancalmo N, Ochsner JL

Pericardioperitoneal window

ANN THORAC SURG 1993, 55 (2): 541-542

[b83]

Izzat MB, Prendergast B, Thorpe JAC

Pericardioperitoneal shunt for persistent effusions

ANN THORAC SURG 1993, 55 (2): 568-568

[b84]

Herke Zs, Vincze K

A módosított Fontenelle műtéttel szerzett tapasztalataink a pericardialis folyadékgyülemek kezelésében.

MAGYAR SEBÉSZET 2000; 53 : 163 – 165

[b85]

Vincze K, Pécsi B, Muskát J, Csordás Z

Hörgőrák okozta pericardialis folyadékgyülemek kombinált kezelése

MEDICINA THORACALIS 1996, 49: 259 – 266

[b86]

Cortesao N, Figueiredo A, Barata F, de Matos AC, Janelas C

Derivacao pericardioperitoneal no tratamento de derrames pericardicos em doentes neoplasticos Artigo de Revisao

REV PORT PNEUMOL 2007; 13(1): 71-81

[b87]

T Takaro

Use of staplers in pulmonary surgery

SURG CLIN NORTH AMER 1984; 64 (3) : 461-8

[b88]

Diamantis T, Kontos M, Arvelakis A, Syroukis S, Koronarchis D, Papalois A, Agapitos E, Bastounis E, Lazaris AC

Comparison of monopolar electrocoagulation, bipolar electrocoagulation, Ultracision, and Ligasure

SURG TODAY 2006;36:908-13

[b89]

Emam TA, Cuschieri A.

How safe is High-Power Ultrasonic Dissection?

ANN SURG 2003 ; 237 :186 - 191

[b90]

Cakan A, Cagirici U, Cikirikcioglu M, Posacioglu H, Veral A.

The histological effect of harmonic scalpel and electrocautery in lung resections. An experimental study in a rat model.

J CARDIOVASC SURG 2004 ; 45 : 63 – 65

[b91]

Guyatt G, Gutterman D, Baumann BH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B, Raskop B, Lewis SZ, Schünemann H.

Grading strength of Recommendations and Quality of Evidence in Clinical Guidelines.

Report from an American College of Chest Physicians Task Force

CHEST 2006;129:174-181

[b92]

[Takagi K, Hata Y, Sasamoto S, Tamaki K, Fukumori K, Otsuka H, Hasegawa C, Shibuya K.](#)

Late onset postoperative pulmonary fistula following a pulmonary segmentectomy using electrocautery or a harmonic scalpel.

[ANN THORAC CARDIOVASC SURG.](#) 2010 Aug;16(1):21-5.

[93]

[Cakan A, Yoldas B, Samancilar O, Ertugrul V, Turhan K, Cagirici U, Askar F, Veral A.](#)

Ligasure vessel sealing system versus harmonic scalpel for sutureless nonanatomical pulmonary resections in a rabbit model. Which one is safer?

EUR SURG RES. 2009;43(1):24-8.

[b94]

Bohanes T, Szkorupa M, Klein J, Neoral C.

Harmonic scalpel in minimally invasive lung surgery.

EUR SURG 2006;38:48

[b95]

Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG.

Prevention of Venous Thromboembolism.

The Seventh ACCP Conference on Antithrombic and Thrombolytic Therapy.

CHEST 2004 ; 126 : 3: 338-400(S)

[b96]

Rasmussen MS

Is there a need for antithrombotic prophylaxis during laparoscopic surgery? Always

J THROMB HAEMOSTAT 2005; 94; 3; 210-211

[b97]

Montalescot G, Collet JP, Lison L, Choussat R, Ankri A, Vicaute E, Perlemuter K, Philippe F, Drobinski G, Thomas D.

Effects of various anticoagulant treatments on von Willebrand factor release in unstable angina.

J AM COLL CARDIOL 2000; 36 (1): 110-114

[b98]

Nakamura R, Umemura K, Hashimoto H, Urano T.

Less pronounced enhancement of thrombin-dependent inactivation of plasminogen activator inhibitor type 1 by low molecular weight heparin compared with unfractionated heparin.

J THROMB HAEMOSTAT 2006 95 ;(4): 637-642

[b99]

Eichfeld U, Tannapfel A, Steinert M, Friedrich T.

Evaluation of ultracision in lung metastatic surgery.

ANN THORAC SURG 2000; 70: 1181-1184

[b100]

Tambiah J, Rawlins R, Robb D, Treasure T

Can tissue adhesives and glues significantly reduce the incidence and length of postoperative air leaks in patients having lung resections?

INTERACT CARDIOVASC THORAC SURG 2007;6(4):529-33

[b101]

Hamacher J, Russi EW, Weder W

Lung Volume Reduction Surgery

A Survey on the European Experience

CHEST 2000;117: 1560-1567

[b102]

Venuta F, Diso D, De Giacomo T, Anile M, Rendina EA, Coloni GF

Use of a polymeric sealant to reduce air leaks after lobectomy

J THORAC CARDIOVASC SURG 2006;132:422-3

[b103]

Zandi AR

Harvesting fascia lata for brow suspension procedure via two small skin incisions

J RES MED SCI 2006 , 11 (6): 396-9 2006

[b104]

Anegg U, Lindenmann J, Matzi V, Smolle J, Maier A, Smolle-Jüttner F

Efficiency of fleece-bund sealing (TachoSil) of air leaks in lung surgery: a prospective randomised trial

EUR CARDIOTHORAC SURG 2007;31:198-202

[105]

M Benjamin

The fascia of the limbs and back – a review

J ANATOMY 2009;214(1):1-18

[106]

JJ. Fibla, L Molins, C Simon, J Pérez, G Vidal

Early removal of chest drainage after videothoracoscopic lung biopsy

INTERACT CARDIOVASC THOR SURG 2006;5:581-583

[b107]

Beyersdorf F

Ludwig K. von Segesser: Editor-in-Chief of EJCTS and ICVTS from 2000 to 2010

INTERACT CARDIOVASC THOR SURG 2011,12:1-3

[b108]

[E. Canalís A. Boehler D. Subotic](#)

Thoracic Surgery Assembly contribution to the celebration of 20 years of the ERS

EUR RESP J 2010;36(3):463-465

[b109]

BJ Bibas, RA Bibas

Operative stabilization of flail chest using a prosthetic mesh and methylmetacrylate

EUR J CARDIO-THOR SURG 2006;29 (6) 1064-1066

[b110]

Altörjay Á

A modern nyelőcsősebészet és a késői funkcionális eredmények “többismeretlenes egyenlete”

MTA Doktori Értekezés 2005/2008

MAGYAR SEBÉSZET 2008 Oct;61(5):285-96

**“Azzal, amid van, ott ahol vagy, akkor amikor lehet “
Felirat egy angol tábori kórház műtőjében, Flandria, 1917.**

**Sokaknak tartozom nagyon sokkal: akik tanítottak, segítettek, támogattak akkor is,
amikor már magam sem hittem el, hogy végig tudom vinni.**

Köszönöm

Prof. Dr. Horváth Örs Péternek, akinek szüntelen támogatása, az elém állított szakmai célok, tudományos irányítása és támogató barátsága nélkül neki sem fogtam volna a munkának.

Családomnak, barátaimnak, kollégáimnak, élőknek és csak *testben holtaknak*:

Dr. Balikó Zoltán, Dr. Baumann János, Dr. Benkő István, Mr Chris Forrester-Wood FRCS (C), Mr K Jeyasingham, Dr. Juhász Erzsébet, Dr Kalmár Nagy Károly, Dr Kiss János, Dr. Lukács László, Dr. Márton Zoltán, édesapám; Molnár Ferenc, Molnár Tamás (Jr), Molnár Gitta, Dr. Horváth Zsuzsanna, édesanyám; Molnárné Roykó Brigitta, Mr Anthony Morgan FRCS(C), Ramon-Rami Porta, Dr. Sárosi Veronika, Dr. Schmidt Mária, Dr. Szántó Zalán, Dr. Zibotics Hilda.