

Új módszerek alkalmazása a pancreasbetegségek kezelésében
(alapkutatástól a pancreas reszekciókig)

MTA doktori értekezés tézisei

Dr. Kelemen Dezső

Pécsi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

Sebészeti Klinika



Pécs, 2023

Tartalomjegyzék

Bevezető.....	4. o.
I. A PACAP vizsgálata pancreasbetegségekben.....	7. o.
Bevezetés.....	7. o.
Célkitűzések	8. o.
Anyag és módszer	8. o.
Eredmények	9. o.
Megbeszélés.....	12. o.
II. Pancreascsonk zárásának új technikája és összehasonlító vizsgálata distalis pancreatectomia során.....	13. o.
Bevezetés.....	13. o.
Célkitűzések.....	14. o.
.Betegek és módszer.....	14. o.
Eredmények.....	16. o.
Megbeszélés.....	19. o.
III. Whipple műtétek során alkalmazott sebészi technikák elemzése a posztoperatív szövődmények szempontjából...20. o.	20. o.
Bevezetés.....	20. o.
Célkitűzések.....	22. o.
Betegek és módszer.....	22. o.
Eredmények.....	25. o.
Megbeszélés.....	29. o.
IV. A pancreasrákos betegek túlélésének javítási lehetőségei	
Bevezetés.....	31. o.
Sebészi radikalitás.....	31. o.
Saját eredmények.....	32. o.
Onkológiai kezelés.....	37. o.
Adjuváns kemoterápia.....	38. o.

Neoadjuváns kezelés.....	38. o.
Metasztatizáló pancreasrák multimodális kezelése..	38. o.
Saját eredmények.....	39. o.
Megbeszélés.....	42. o.
V. Krónikus pancreatitis miatt végzett pancreasfej	
reszekciós műtéteink összehasonlító vizsgálata.....	43. o.
Bevezetés.....	43. o.
Célkitűzések.....	44. o.
Betegek és módszer.....	44. o.
Eredmények.....	49. o.
Megbeszélés.....	51. o.
A disszertációban megfogalmazott új eredmények összesítése.....	54. o.
Az értekezés alapjául szolgáló közlemények.....	55. o.
Köszönetnyilvánítás.....	58. o.

Bevezető

A pancreas megbetegedéseinek két fő csoportját lehet megkülönböztetni, úgymint gyulladásos és daganatos kórképeket. A pancreatitis akut formája a leggyakoribb heveny gasztroenterológiai kórkép, de a sebész számára csak ritkán jelent feladatot. Ezzel szemben a krónikus gyulladás az általa előidézett komoly hasi fájdalom és szövődmények miatt jelentős kihívás az operatív szakmák számára, különösen ha figyelembe vesszük a fő etiológiai faktorként szereplő alkoholfogyasztás alakulását hazánkban. Míg a betegség európai incidenciája átlagosan 6-10/100.000 lakos/év, hazánkban ennek a többszöröse az évente előforduló új esetek száma, köszönhetően annak, hogy az alkoholbetegek lakosságárányos számát illetően világelső vagyunk. Az életkori és nemi megoszlást tekintve a kórkép a 40-es éveiben lévő férfiakat sújtja, vagyis erejük teljében lévőket.

A másik betegcsoport a pancreas daganatai, aminek a gyakorisága növekvő tendenciát mutat. Jelenleg a világban a hetedik, de Észak-Amerikában a negyedik helyen áll a daganatos halálokok között a nemzetközi daganatos adatbázis, a Globocan szerint. Sajnos az incidenciát és a mortalitást tekintve Magyarország az első helyet foglalja el. Rossz prognózissal rendelkezik, nem megoldott a betegség időbeli felfedezése és a szűrése sem. A diagnosztizált esetek mintegy 5-15%-a reszekábilis, de az 5 éves túlélés adjuváns onkológiai kezeléssel kiegészítve sem kedvező, 15-30% között van. A radikális műtétek összetett, bonyolult és számos kockázatot magában hordozó beavatkozások, azonban specializált centrumokban a műtéti halálozás 5% alá sikerült levinni.

Az említett hazai statisztikai adatok miatt kiemelten fontos, hogy ezen a területen előrelépés történjen. Az előzőkből az is kitűnik, hogy a pancreassebész nap mint nap nagy kihívások elé néz. Nem véletlenül végzik viszonylag kevesen ezeket a műtéteket, hiszen fárasztóak, kockázatosak és az eredmény sem garantált. Mindezek ellenére, vagy talán éppen az említettek miatt ez az izgalmas terület már hamar felkeltette az érdeklődésemet az 1980-as évek végén. A szakirodalomban rátaláltam Európa akkortájt vezető pancreassebészeti központjára a németországi Ulmban. A klinikát Hans Beger professzor vezette, aki kidolgozta a duodenum-megtartásos pancreasfejlés reszekciót a krónikus pancreatitisnek gyulladásos fejmegnagyobbodással járó és panaszokat okozó formájára. Ez egy úttörő megoldás volt a korábbi műtétekhez képest. Lényege az volt, hogy a nyombél megőrzésével és a pancreasfejlés subtotalis csonkolásával is ugyanolyan gyógyító hatást tudunk elérni, viszont alacsonyabb a műtét morbiditása és az életminőség is kedvezőbb, mint a hagyományos, kiterjesztett műtéteké. Sok más sebészhez hasonlóan világszerte, magam is elhatároztam, hogy megtanulom ezt a modern műtéti megoldást. Először a Soros Alapítvány ösztöndíjával sikerült 1988-ban 2 hónapot eltöltenem Ulmban, majd az Alexander von Humboldt ösztöndíjat megpályáztam és azt elnyerve 1991 és 1993 között összesen még 12 hónapot volt szerencsém Beger professzornál tanulmányozni a pancreassebészeti legújabb módszereit. Ekkor ismertem meg Markus Büchler magántanárt, aki a legjobb tanítványa volt Beger professzornak. Mindkettőjüktől nagyon sokat tanultam, és ennek köszönhetően hazatérésem után elvégeztem Magyarországon az első Beger, majd annak egyik módosítását, a Frey műtétet. Ezután nagy számban hajtottam végre ilyen típusú műtéteket, és tapasztalataimat PhD disszertációban foglaltam össze 1999-ben. Markus Büchler igazgatói kinevezést nyert el először Svájcban a berni Sebészeti Klinikán, ekkor dolgozta ki a Beger műtét ún. berni módosítását, amit magam is bevezettem klinikai gyakorlatunkba. 2001-ben Büchler professzor a heidelbergi egyetem Sebészeti Klinikájának katedráját kapta meg. Briliáns műtéti technikája, lenyűgöző előadói képessége már a kezdetektől rabul ejtett, ezért a későbbiekben is több alkalommal ellátogattam klinikájára. A Humboldt ösztöndíj hosszabbítását kérve és elnyerve erre

lehetőségem is nyílt. Büchler professzor Heidelbergben létrehozta az Európai Pancreas Centrumot, ahol számos tanítványt nevelt ki és idővel az évente elvégzett 600 pancreas reszekcióval a vezető helyre kerültek a világban. Új módszereket volt alkalmam elsajátítani, mint pl. a retrográd dissectiót Whipple műtét során, az „artery first” technikát processus uncinatus területi daganatok reszekálhatóságának eldöntésére, truncus coeliacus reszekciót distalis pancreatectomia során (módosított Appleby műtét), vena portae tumoros érintettsége esetén annak csonkolását, illetve az ún. TRIANGLE műtétet, amikor a regionális lymphadenectomia mellett az idegi elemek, ganglionok eltávolítása után lecsupaszítva maradnak a visceralis nagyerek, elérve ezzel a maximális radikalitást. Ezek közül többet elsőként alkalmaztam hazánkban (Appleby műtét, retrográd dissectio) és a megszerzett tapasztalatokat hazai és nemzetközi szaklapokban publikáltam. Ugyancsak Heidelbergben ismertem meg a lokálisan előrehaladott tumorok neoadjuváns kezelésének eredményeit, amikor FOLFIRINOX terápia után nagy százalékban (60%) eltávolíthatóvá váltak a daganatok. Az előkezelés utáni műtétkor szerencsés esetben már nem tumorszövet volt az erek körül, hanem hegszövet, amit az ún. „arterial divestment” technikával szinte le lehetett hámozni az erekről, elkerülve ezzel az egyébként rizikós artéria csonkolást. Radikális műtét után adott adjuváns onkológiai kezeléssel jelentős előrelépést értek el a pancreasrák gyógyításában. Korábban elképzelhetetlen eredményekkel büszkélkedhetnek, betegeiknél az 5 éves túlélés 40%-ra, az átlag túlélés 40 hónapra nőtt. Saját anyagunkban is hasonlóan kedvező eredményeket értünk el a multimodális kezelési szemlélettel, bizonyítva ezzel, hogy még olyan agresszív daganatnál is, mint a pancreasrák, bizonyos betegpopulációnál javítható a prognózis. Büchler professzorral gyümölcsöző a kapcsolatom. Számos általa szervezett konferencián vettem részt, mint pl. az Európai Pancreas Club, World Pancreas Forum rendezvényein, ahol előadást is tartottam, illetve konszenzus konferenciának voltam a résztvevője. Ennek folyományaként közös publikációk is születtek. A korábbi nemzetközi kapcsolatokat (ESPAC tanulmányok) szélesítendő, nemrég kollaborációt kezdtünk Oliver Strobel professzorral, aki az egyik legjobb Büchler tanítvány és 2022 óta a bécsi Sebészeti Klinikát vezeti.

Több mint 30 éve vezetem a pancreassebészeti profilt és az évek során az ország minden tájáról érkeztek betegek, nemcsak a szűkebb régióból. Magam több mint 1.000 pancreas reszekciót végeztem, a különféle típusú pancreasfej csonkolásra vonatkoztatva 0-4 %-os operatív mortalitással és 0-8% közötti pancreasfistula rátával. Ami a legnagyobb kihívást jelentő Whipple műtétet illeti, a kezdeti időszakban (1990-2000) észlelt 7 %-os műtéti halálozást sikerült napjainkra lecsökkenteni 1 % körülire, ami a növekvő sebészi tapasztalatnak és intenzív terápiának tudható be. A már említett duodenum-megtartásos pancreasfej reszekciókból az országban az egyik legnagyobb anyaggal rendelkezem (közel 200 műtét). Mivel a pancreassebészetben még számos kérdés nyitott maradt, ezért folyamatosan törekedtem műtéti technikám javítására. Ennek eredménye lett, hogy kidolgoztam a dohányzacskóöltéses pancreatojejunostomia egyszerű és biztonságos változatát, valamint a distalis pancreatectomia során új módszert fejlesztettem ki a pancreascsonk zárására. Hazánkban elsőként számoltunk be metasztatizáló pancreasrák multimodális kezelésének sikerességéről két eset kapcsán. A duodenum-megtartásos pancreasfej reszekciók során műtétechnikai innovációkat vezettem be. Kedvező tapasztalataimat angol nyelvű nivós szaklapokban is publikáltam. Mindig fontosnak tartottam az együttműködést az elméleti intézetekkel. Ennek eredményeként vizsgáltuk a PACAP és PAC1 receptorok expressziójának szerepét különféle pancreasbetegségekben. Ez utóbbi klinikai haszna jelenleg még nem ítéltető meg, de ígéretesnek tűnik a szerepe a tumorigenezisben. Disszertációm nagyobb részében az említett innovációkat ismertetem, ezek között egyrészt a legfontosabb sebészi szövődmények csökkentésére tett törekvéseimet distalis pancreatectomia és Whipple műtét

során, továbbá a krónikus pancreatitis műtéti kezelésében kifejlesztett módszereimet, ajánlásaimat, majd a rettegett pancreasrák gyógyításában elért eredményeinket.

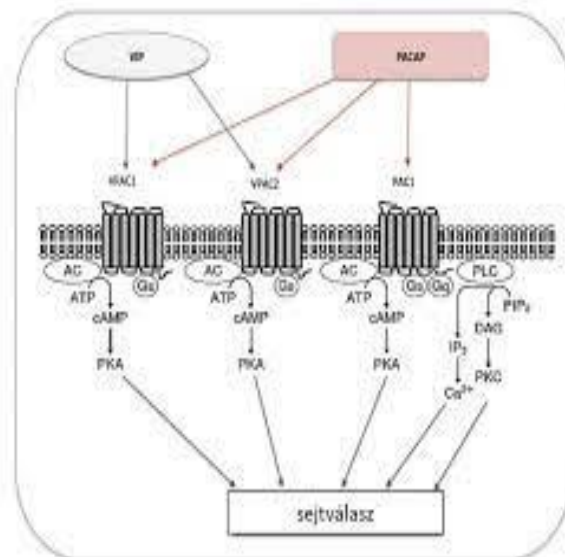
Az utánpótlás-nevelést lényeges feladatommak tekintem, két munkatársam PhD fokozatot szerzett és további két fiatal kollégám is tagja lett a pancreas munkacsoportnak. Nemcsak a posztgraduális, de a graduális képzésben is foglalkozom a pancreassebészet népszerűsítésével, a tapasztalatok átadásával. Munkásságom elismeréseként a közelmúltban megkaptam az Orvostudományi Pro Facultate Medicinae Ezüst fokozatát, és a Magyar Arany Érdemkeresztet állami kitüntetésben is részesültem.

Mindezekből látszik, hogy egész pályafutásom során arra törekedtem, hogy naprakész tudás birtokába jussak, és ennek érdekében a legjobb tanítómesterektől tanultam. Igyekeztem műtéti technikámat folyamatosan fejleszteni, tökéletesíteni, hogy az eredményeim a lehető legjobbak legyenek. Ez egy véget nem érő tevékenység, mindig lehet újat tanulni és ez nem szégyen, sőt, a sebésznek kellő alázattal kell rendelkeznie hivatásával szemben. Csak így van esély, hogy a hibáiból tanuljon és folyamatosan fejlődni tudjon, aminek végső soron az a célja, hogy betegeinket meggyógyítsuk.

I.A PACAP és PAC1 receptor expresszió vizsgálata pancreasbetegségekben

Bevezetés

A PACAP (Pituitary Adenilate-Cyclase Activating Polypeptid) 38 aminosavból álló neuropeptid (PACAP38), mely a secretin/glucagon/VIP család tagja (N-terminális szakasza 68%-ban homológ a VIP-del). Először 1989-ben izolálták a peptidet juh hypothalamusából, majd 1990-ben a rövidebb formáját (PACAP27) is felfedezték. A PACAP a hypophysisben a ciklikus adenzin-monofoszfát (cAMP) felszabadulását befolyásolja. Jelentős élettani szerepét az is igazolja, hogy a filogenezis során az aktív N-terminális régió erősen konzerválódott, és a PACAP-tartalmú neuronok kimutathatók emlős és nem emlős gerincesekben egyaránt. A PACAP eloszlása ugyan az egész szervezetben megfigyelhető, legmagasabb koncentrációja azonban a központi idegrendszerben és a belső elválasztású mirigyekben tapasztalható. A PACAP hatását a G-proteinhez kötött receptorain keresztül (PAC1, VPAC1 és VPAC2 receptorok) fejt ki. A PAC1 receptor PACAP kötése specifikus, a VPAC1 és VPAC2 receptorok a PACAP-ot és VIP-et egyforma mértékben kötik meg a felszínükön. A receptorok sematikus képét és a PACAP/VIP kötődési affinitását az 1. ábra szemlélteti.



1. ábra: a PACAP receptorai és kötődési specifitásuk. A VIP/PACAP receptorok jelátviteli útjainak vázlatos ábrázolása. VIP: Vasoactiv Intestinalis Peptid; PAC1:PACAP specifikus receptor 1; VPAC1: VIP receptor 1; VPAC2: VIP receptor 2; AC: Adenilat Cikláz; DAG: Diacylglycerol; IP3: Inositol Trifoszfát; PKA: Protein-Kináz A, PKC: Protein-Kináz C; cAMP: Ciklikus Adenzin Monofoszfát; ATP: Adenzin Trifoszfát; PIP2: Phosphatidylinositol Bifoszfát

A gastrointestinalis traktusra számos élettani hatással rendelkezik a PACAP, a pancreasban az emésztőenzimek, a bikarbonát és a hormonok termelésének és a vérkeringésnek a serkentése, a bélmotilitás szabályozása, a cholecystokinin szekréció stimulálása. Az exokrin hasnyálmirigyre kifejtett PACAP hatás során az acináris sejtekben fokozódik a lipáz szekréciója, de szerepe van az inzulin és glukagon szekrécióban, és a β -sejt proliferációban is. A PACAP sokrétűségét bizonyítja az is, hogy befolyással bír a sejtproliferáció, és differenciálódás területén fiziológias és patológias körülmények között (gyulladás, malignus transzformáció) is. A PACAP és receptorai bizonyos tumoros elváltozásokban növekedési faktorként, míg más esetekben gátló faktorként működnek. Pancreas Carcinomában (PC) leírták a PACAP-génhez kötött proliferációt és stressz választ, de a PC sejteken a direkt növekedés fokozó hatása még nem tisztázott.

Célkitűzések

Endokrin és exokrin pancreastumorok esetében nem tisztázott, hogyan változik a PACAP és receptorainak az expressziója. Jelen disszertációban a PACAP és PAC1 receptor expresszióját vizsgáltuk PDAC (Pancreas Ductalis AdenoCarcinoma), insulinoma, és CP (Chronicus Pancreatitis) miatt operált betegek szövettani mintáiban.

Anyag és módszer

A betegek kiválasztása, adatgyűjtés

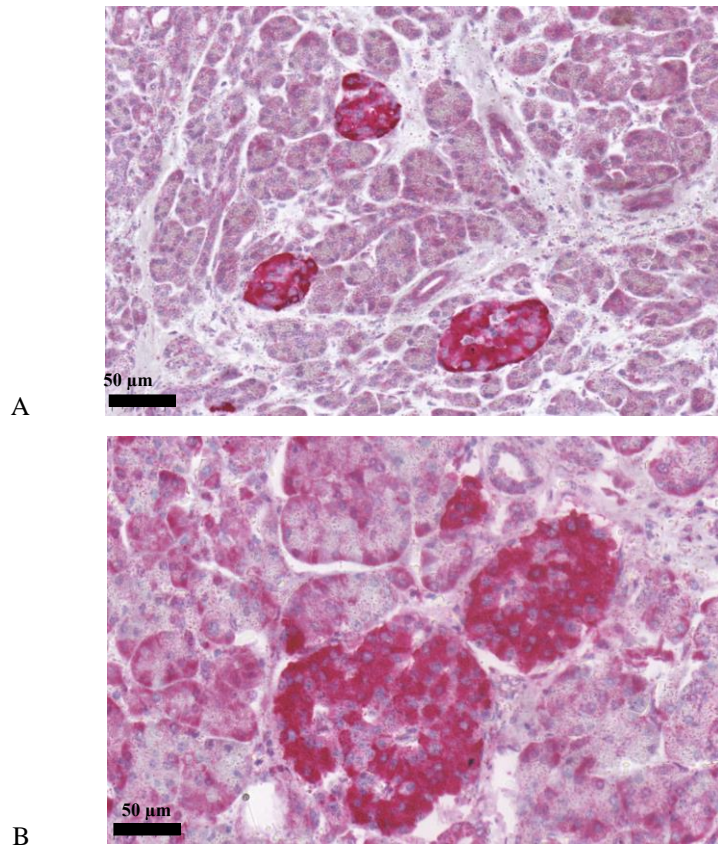
2012. szeptember és 2018. augusztus közötti periódusból retrospektíven 55 beteget vizsgáltunk. Ezen időszakban a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Sebészeti Klinikáján PDAC, finomtú aspirációs biopsziával (FTAB) igazolt insulinoma és CP miatt operált betegek műtéti preparátumaiból származó szövettani mintáit és összegyűjtött adatait („PTE/83069/2018” iktatószámú statisztikai és adatgyűjtési engedély alapján) elemeztük. Ennek során rögzítettük a műtéti típust, a szövettani vizsgálat eredményét, a daganat grádusát és a reszekció megítélését. A műtét során eltávolított szövettani preparátumokból új metszetek készültek a PACAP és PAC1 receptor expresszió immunhisztokémiai (IHC) vizsgálatához. A metszetek 2 μ m vastagságúak voltak, melyeket 4%-os pufferolt formalinban fixáltunk. Az IHC vizsgálat során a metszetek standard 1:200 hígítású human anti-PACAP antitestekkel (Peninsula CA, USA), illetve 1:200 hígítású human PAC1 receptor antitestekkel (Sigma-Aldrich, Budapest, Magyarország) kezeltük. Az IHC vizsgálatot EnVision FLEX vizualizációs rendszerrel, DAKO IHC automatával (Dako, Dánia) végeztük (67). A festés során folyékony fast-red szubsztrátumot (Abcam, Egyesült Királyság) alkalmaztunk. Az IHC vizsgálat eredményeit patológussal értékeltük ki semi-kvantitatív módon a következők szerint: nincs festődés, gyenge, közepes, vagy erős festődés. Az elsődleges antiszérum képezte a negatív (nem festődő) kontrollt. Pozitív kontrollként szolgáltak a jól azonosítható elemek (szigetsejtek, idegelemek). Elemeztük a pancreas tumoros és tumormentes részének festődési erősségét a fenti módon.

Eredmények

Az 55 betegből 50-nél CP, pancreascysta, illetve PDAC, míg 5 betegnél insulinoma miatt történt műtét. A PDAC miatt operált betegeknél 14 esetben FTAB, vagy kefecitológia igazolta a malignitást. 36 betegnél cystosus elváltozás, vagy nem differenciálható hasnyálmirigy-térfoglalás (CP vesus tumor) képezte a műtéti indikációt. Utóbbiaknál hat esetben malignitás igazolódott. A CP/PDAC miatt operált betegek átlagéletkora 57 év (25-79) volt, a nemek megoszlása: 19 nő és 31 férfibeteg. A hisztológiai eredményt tekintve a daganatos betegeknél női túlsúly (12 nő, 8 férfi), míg a CP eseteknél jelentős férfi túlsúly (7 nő, 23 férfi) volt megfigyelhető. A 20 tumoros betegből 15 icterusos volt a műtét előtt. A sebészi megoldás 5 esetben hagyományos Whipple műtét (PD), 15 esetben pedig pylorus-megtartásos Whipple műtét (PPPD) volt. A 30 CP beteg esetében nagyobb részt Frey műtétre került sor (20 eset), 3-3 betegnél PD, illetve cystojejunostomia, egy-egy esetben Wirsungo-jejunosztomia, illetve distalis pancreas reszekció, két betegnél pedig Beger műtét történt. Az eltávolított műtéti specimen patológiai vizsgálata 11 betegnél igazolt Grade 2, 7 esetben Grade 3 adenocarcinomát, míg egy beteg esetében mucinosus adenocarcinomát. A tumor stádiuma pT3 volt minden esetben, pN0 5 betegnél, pN1 pedig 15 alkalommal volt megfigyelhető. A reszekciós felszín épségét tekintve 9 esetben R0 reszekciót vélemeztek, Egy minta esetében perineuralis inváziót, egynél vénafali tumoros infiltrációt találtak, míg a többinél a reszekciós felszínt keskenynek (0,25-1 mm) ítélték meg. R2 reszekciót egy beteg mintájánál észleltek, amikor a tumor az arteria hepatica propria-t és a vena portae-t is involválta. 30 betegnél a hisztológiai vizsgálat CP-t bizonyított, kiterjedt, súlyosan előrehaladott hegképződéssel.

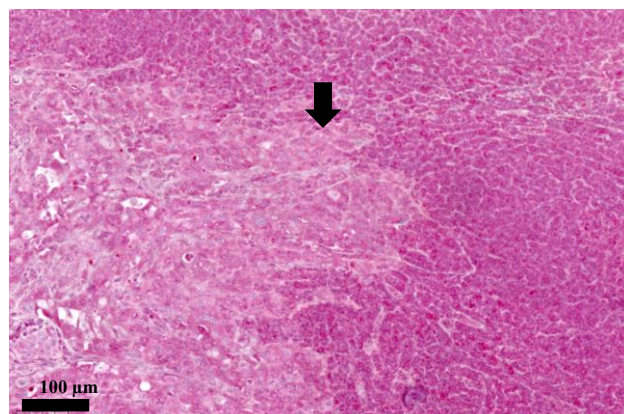
Az insulinoma miatt operált 5 beteg közül egy esetben a szövettani vizsgálat igazolta az insulinomát, a többi 4 betegnél az eszméletvesztések, vegetatív tüneteket okozó hypoglycaemia mellett képalkotó vizsgálat (EUS, CT, MR, MRCP) vetette fel az insulinoma alapos gyanúját. Az 5 beteg átlagéletkora 38 év (23-48) volt a műtéti ellátás idején, 2 nőbeteg és 3 férfibeteg került műtétre. 3 esetben enucleatio, egy-egy alkalommal distalis pancreas reszekció, illetve PD történt. 3 esetben az elváltozás a pancreasfejre, egy-egy esetben a farokra, illetve a processus uncinatusra lokalizálódott. A végleges szövettani vizsgálat során 4 esetben Grade 1 insulinoma, míg egy betegnél Grade 2 insulinoma igazolódott. 3 esetben pT1, kétszer pedig pT2 stádium került leírásra. A 2 PD műtött beteg mintájában tumorosan érintett nyirokcsomó nem volt (pN0). Az enucleatio során nyirokcsomó eltávolítás nem történt (nem része a műtétnek).

A PDAC betegek szövettani metszeteiben az IHC vizsgálat során mind az exokrin, mind az endokrin hasnyálmirigy részletekben is megfigyelhető volt a PAC1 receptor expresszió, a Langerhans-szigetek területén erős festődés látszott (2. ábra).



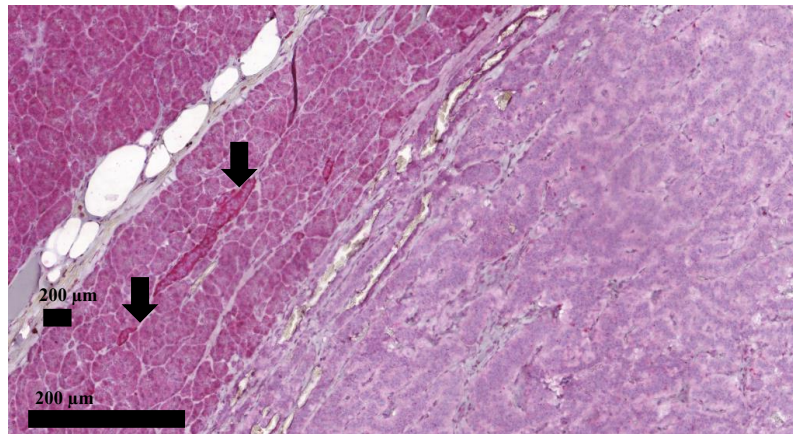
2. ábra: Normál pancreaszövet (A) és PDAC szövet (B) PAC1 receptor festődése jól megfigyelhető az exokrin és az endokrin részletekben is. A Langerhans-szigetek erős festődése szembeötlő.

A pancreas adenocarcinománál a nem tumoros szövetekhez képest a receptor festődés jelentősen gyengébb volt. A különböző erősségű PAC1 receptor festődés jól láthatóan elkülönült a normál és tumoros szövet között. A metszetekben idegelemek is fellelhetők voltak, PAC1 pozitivitás nélkül (3. ábra).



3. ábra: A PAC1 receptor festődés mértékében látható a különbséget a tumoros és nem tumoros területek között (nyíl).

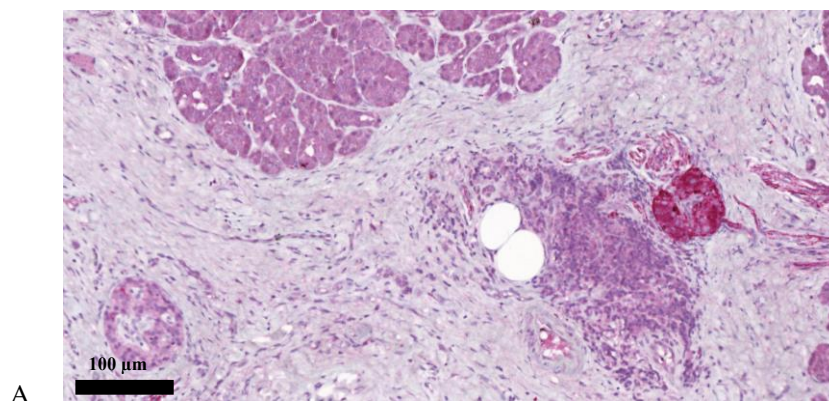
Az insulinomás betegek szövettani mintáiban a PAC1 receptor IHC festődése a PDAC betegek mintáihoz hasonlóan erős volt a Langerhans-szigetek területén, de a normál exokrin részekben is. Az insulinoma sejtjeinek PAC1 receptor pozitivitása jól megfigyelhető volt, azonban a normál szigetsejtekhez képest ez gyengébbnek mutatkozott (4. ábra).

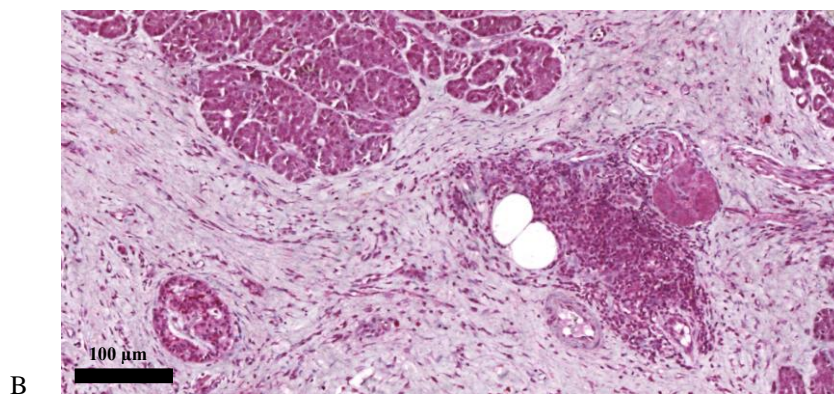


4. ábra: Normál pancreasszövet és insulinoma részek PAC1 receptor festődése.

Az ábra bal oldalán a normál exokrin részek enyhe festődése látható, a jobb oldalon a tumoros sejtek igen gyenge festődése mellett. A nyilak erősen festődő egészséges szigetsejteket jelölnek.

A CP betegek mintáiban jól látható volt az előrehaladott fibrosis és krónikus gyulladás mellett az exokrin részek, valamint a szigetsejt struktúrák csökkenése, az utóbbi részeken erős, a gyulladt területeken hiányzó PAC1 festődéssel (5. ábra).





5. ábra: A CP metszetekben a Langerhans-szigetek területén mind a PAC1 receptor (A), mind a PACAP (B) IHC normálisan erős festődést mutatott, a krónikusan gyulladt részeken ez nem volt megfigyelhető.

A pancreasban lévő idegelemek festődése erős volt, akárcsak a duodenum részletek idegelemeiben (ez utóbbi a pancreatoduodenectomy során, a műtét részeként került eltávolításra). A myentericus és submucosus plexus PACAP festődésének erőssége kifejezett volt.

Megbeszélés

Vizsgálataink során a PACAP és receptorának (PAC1 receptor) expresszióját elemeztük normál pancreas, PDAC, CP és insulinoma szövettani mintáiban. Ennek során jól szembevetendő volt, hogy mind a PACAP, mind a PAC1 receptor festődésének erőssége jóval gyengébb volt a PDAC esetében, mint a normál hasnyálmirigy szövetben. Korábban számos növekedési faktorról derült ki, hogy a tumorigenezisben szerepet játszik. A PACAP is képes növekedési faktorként működni, azonban az expresszió, a gátló, vagy stimuláló hatás igen változatos tud lenni. A PACAP-nak a receptorai is fontos szerepet játszanak számos daganattípus (emlő, prostata, tüdő, máj) kialakulásában. PDAC esetében pl. a VIP-receptor szcintigráfia túlzott expressziót mutatott. Korábbi kutatások során a pancreas ductalis sejteiben nem láttak FGF expressziót, míg a szigetsejtekben magas expresszió volt megfigyelhető. Vizsgálataink alkalmával a PDAC és insulinoma szövettani mintáiban a PACAP IHC festődése ezzel azonos eredményeket hozott: a tumoros ductusok gyakorlatilag nem festődtek, az endokrin területeken erős pozitívítás volt, míg a normál exokrin részek festődése gyengének mutatkozott. Ugyan az eddigi vizsgálatok nem tisztázták, hogy a PACAP és PAC1 receptor expresszió csökkenése a tumorigenezis következménye, vagy a csökkent PACAP/PAC1 receptor jelátvitel tumor generáló hatású-e, az eredményeink az utóbbit látszanak alátámasztani.

A PACAP változatos szerepe a daganat növekedésben és differenciálódásban ismert (növekedést fokozhat antiapoptoticus hatása révén, tumorsejt migrációt gátolhat). Ugyanakkor a hatása kevésbé tisztázott jóindulatú tumoros megbetegedésekben. A PACAP és receptorainak hatása endokrin tumorokban alig ismert, pedig az endokrin szervekben a PACAP expresszió rendkívül fokozott. Az előző vizsgálatok eredményeivel egybevágó festődési mintázatot találtunk a mintákban: a normál exokrin pancreaszövetek festődése erős volt, a PACAP/PAC1 receptor expresszió jelentősen csökkent, vagy hiányzott az insulinomában. A CP-es mintákban a

PACAP festődése erős volt, hiányzó PAC1 receptor festődéssel. Az insulinomás részek festődése jelentősen gyengébb volt az egészségeshez képest. Ezek az eredmények is alátámasztani látszanak azt a hipotézist, miszerint a malignus transzformációban, a tumorigenezisben és a tumor progresszióban a PACAP/PAC1 receptor jelátvitelnek befolyásoló hatása lehet.

A PACAP proliferációt, differenciálódást, sejtmigrációt befolyásoló, valamint sejthalált gátló hatásai joggal felvetik a fenti kérdést, hogy a PACAP receptor/PACAP rendszer a tumorigenezisben, progresszióban és metasztázis terjedésben milyen szerepet játszik. Ugyanis a PACAP a fejlődési stádiumtól függően kezdetben a proliferációt serkenti, később pedig a proliferációt gátolja és a differenciálódást segíti elő. A későbbiek során nagyon sok károsodásban vizsgálták a PACAP védő szerepét, ahol a legtöbb kísérletben a PACAP erőteljes sejthalált gátló hatása révén védő szerepe van. Jelen vizsgálataink alapján az egyértelmű, hogy a PACAP/PAC1 receptor jelentősen csökken a tumoros mintákban, illetve krónikus gyulladásban. Azonban hogy ennek kóroki szerepe van, vagy következménye a daganatnak, ezt nem tudjuk jelen tudásunk alapján eldönteni. A PACAP génhiányos egerekben gyakoribb bizonyos tumorok kialakulása, különösen aminek gyulladással háttere is van, mint pl. colonicarcinoma (colitis ulcerosa nyomán). Ebből kiindulva feltételezhető, hogy a PACAP csökkent jelenléte a pancreasban ugyancsak hozzájárulhat a daganat kialakulásához, és ez különösen azért lehetséges, mert krónikus pancreatitisben is csökkent, ami egyik rizikófaktora a rosszindulatú daganatnak.

II. Pancreascsonk zárásának új technikája és összehasonlító vizsgálata distalis pancreatectomia során

Bevezetés

Distalis pancreatectomiáról beszélünk, ha a pancreastest-farok egészét vagy kisebb részét távolítjuk el valamilyen kóros elváltozás miatt. Ez lehet cystosus daganat (serosus, mucinosus, solid pseudopapillaris vagy intraductalis papillaris mucinosus típus), neuroendokrin tumor, ritkábban az erre a területre lokalizálódó krónikus pancreatitis, pancreaticopleuralis fistula, illetve pancreas sérülése esetén is történhet a csonkolás. Leggyakrabban azonban a műtéti indikáció a pancreasrák.

Bár a distalis pancreatectomia operatív mortalitása 5% alá csökkent, a morbiditás még mindig magas, az

50%-ot is elérheti. Ide tartoznak a sebészi és nem sebészi szövődmények. Az előbbibe sorolható fontosabbak a pancreasfistula, vérzés, hasi tályog, míg a nem sebészi csoport legsúlyosabb formája a posztspenectomiás szepszis, ami szerencsére ritka.

Kiemelendő komplikáció a pancreasfistula, ami hasnyálszívárgást jelent a pancreas reszekcós felszínéről, metszlapjáról. A legfontosabb sebészi szövődmény tehát a posztoperatív pancreasfistula (POPF), amit az ISGPS definiálta és klasszifikálta A, B és C fokozatot megkülönböztetve. Az A fokozat csak enyhe szívárgást jelent, viszont a B és C fokozat az, ami klinikailag releváns (CR-POPF) és további szövődmények forrása lehet. Előfordulási gyakorisága 30% körül van, de a közlemények szélesebb határok közötti adatokat is publikálnak. Kialakulására potenciálisan hajlamosító tényezők pl. a férfi nem, az életkor, az elhízás, kísérő krónikus betegségek, alacsony albumin szint, a műteti idő és az intraoperatív vérvesztés. A CR-POPF további komplikációkat (tályog, vérzés, szepszis, exitus) okozhat, megemelve a kórházi tartózkodási időt. Randomizált tanulmányok és konszenzus konferenciák vizsgálták és hasonlították össze a különböző módszereket, amiket ezen szövődmény megelőzése, csökkentése céljából dolgoztak ki világszerte. Megállapították, hogy további randomizált multicentrikus tanulmányokra és új módszerek kifejlesztésére van szükség.

Célkitűzések

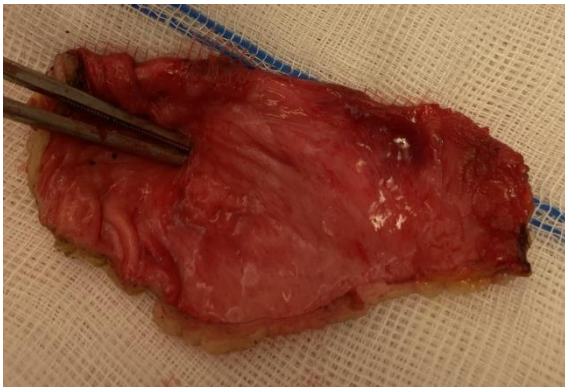
A fentiekből következik, hogy a pancreascsonk zárása nem megoldott probléma, emiatt továbbra is vannak törekvések az eredmények javítására. Célkitűzésünk volt tehát egy általunk kidolgozott új módszer analízise és a kapott eredmények összehasonlítása a korábban alkalmazott, hagyományosnak számító megoldásokkal. Ennek során vizsgálni kívántuk az epidemiológiai adatok mellett az intra- és posztoperatív kimenetelt, különös tekintettel a CR-POPF kialakulási arányát, továbbá az említett hajlamosító tényezők szerepét.

(Etikai engedélyszám: 9006-PTE 2021.)

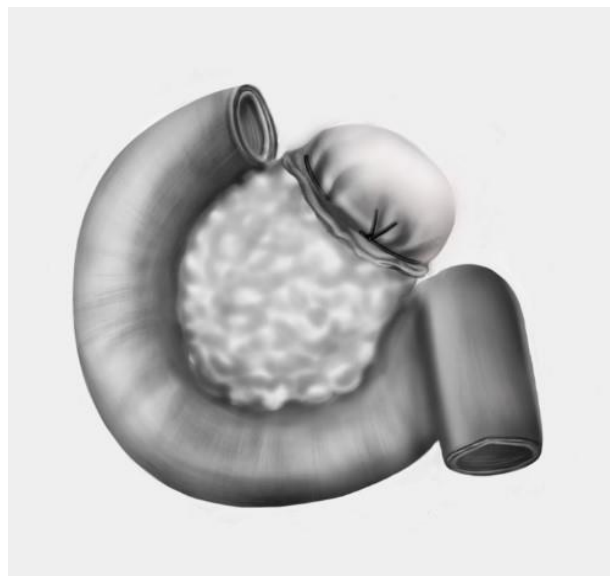
Betegek és módszer

2019 január és 2023 májusa közti időszakban a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Sebészeti Klinikáján 45 betegnél végeztünk nyitottan distalis pancreatectomiát. A kezdeti időszakban a kézi varrattal történő zárást, illetve a ligamentum teres lebennyel való fedést alkalmaztuk, majd a pancreasfistula kialakulási arányának csökkentése céljából új módszert dolgoztunk ki és vezettünk be. Így három csoportba soroltuk műteteinket. Az I. csoportban (10 beteg) szikével – halszáj formára képezve - vágtuk át a pancreast a nyaknál, majd a Wirsung-vezeték Z öltéssel lezártuk, a metszlap vérzéseit aláöltésekkel csillapítottuk. Ezután a pancreascsonk széléit csomós 4/0-s monofil felszívódó öltésekkel egyesítettük (2. ábra). A II. csoportnál (14 beteg) az előbbi zárási módszert követően a ligamentum terest mobilizáltuk és a kiscsepleszen áthúzva rávarrtuk körben a pancreascsonkra 4/0-s monofil felszívódó varrattal (3. ábra). A III. csoportban (21 beteg) az általunk kidolgozott új technikát alkalmaztuk, amit a következőkben ismertetünk. A pancreas átmetszése, a Wirsung-vezeték lezárása és a vérzéscsillapítás a korábbiakhoz hasonlóan történt, azonban ennek fedésére szabad fascia-peritoneum graftot

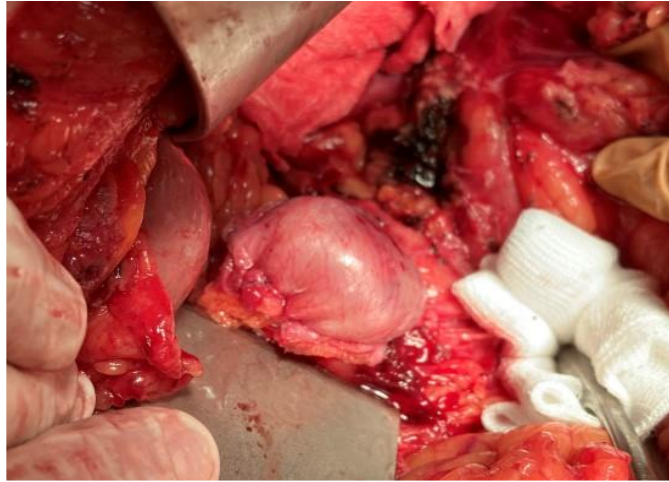
használtunk, amit egy cirkuláris öltéssel (3/0-s monofil nem felszívódó varrat) rögzítettünk a pancreascsonkhoz. A varratsort a metszlaptól kb. 1 cm-rel vezettük és a parenchymába 3-4 ponton öltöttünk bele (cranialisan, dorsalisan, caudalisan és ha szükséges volt, akkor ventralisan is). Törekedtünk azonban minél kevesebb öltést behelyezni és ezáltal szűrőcsatornát létrehozni, mivel ezek mentén hasnyálszivárgás indulhat, fistulát eredményezve. Bizonyos esetekben egy öltés is elegendő volt. Végül a fonalat szorosan megcsomóztuk. Az autológ graft kinyerése egyszerű volt, az általunk alkalmazott subcostalis laparotomiánál a hátsó rectushüvelyből vágunk ki akkora darabot (1. ábra), amivel kényelmesen be tudtuk fedni a metszlapot, hogy túl is érjen rajta (2.-3. ábra). Nem törekedtünk arra, hogy a peritonealis felszín kerüljön belülré.



1. ábra: A belső rectushüvelyből kinyert fascia-peritoneum darab



2. ábra: Az új módszer illusztrációja



3. ábra: Műtéti kép, a fascia-peritoneum graft szélesen befedi a pancreascsonkot, a cirkuláris öltés megcsomózva

Tanulmányunk során elemeztük a demográfiai adatok mellett a distalis pancreatectomia műtéti indikációit, az intra- és posztoperatív adatokat, különös tekintettel a sebészi szövődményekre, illetve az azokra feltételezhetően hajlamosító tényezőkre (életkor, nem, BMI, preoperatív albuminszint, komorbiditás, transzfúzió igény).

Eredmények

Az 1. táblázat a demográfiai adatokat, a műtéti indikációkat és a feltételezett hajlamosító tényezőket mutatja.

1.táblázat: Preoperatív adatok

	I.csoport	II.csoport	III.csoport	összes	I.vs.II.	I.vs.III.	II.vs.III.
Életkor átlag							
(tartomány)	67,6 (53-77)	62,1 (24-84)	59 (36-74)	0.200	1.000	0.347	1.000
Férfi/Nő	4/6	3/11	6/15	0.580	0.393	0.659	1.000
BMI	24,6 (17,9-30,9)	26,9 (20-29,8)	26,5 (23,9-32,2)	0.278	0.128	0.468	0.373
Tu.pancreatis	4	11	20				
Tu.ventriculi	4	0	1				
Tu. coli	0	2	0				
Lymphoma	1	0	0				
Veserák metaszt.	1	0	0				
Trauma	0	1	0				
Krónikus betegségek							
Hypertonia	7	8	7				
Diabetes	3	4	2				
COPD	2	0	0				
Preoperatív albumin							
g/l átlag	29,6	30,2	26,9	0.841	0.886	0.686	0.886

A női nem gyakoribb volt, mint a férfi, de a különbség nem volt szignifikáns ($p=0.580$). Az átlagéletkor is hasonló volt a csoportoknál ($p=0.200$). A BMI átlag az I. csoport betegeinél normális volt, míg a másik két csoport tagjai a túlsúlyos kategóriába tartoztak. A preoperatív albuminszint átlaga mindhárom csoportba a normális szint alatti volt, statisztikai különbség, hasonlóan a BMI-hez, nem volt a csoportok között. Distalis pancreatectomia főként pancreastumor miatt történt (adenocarinoma:22, neuroendokrin:6, cystosus:7), de egyéb indikációk is voltak (5 gyomor,- illetve 2 colontumor, továbbá egy-egy esetben trauma, lymphoma, veserák metasztázisa). Malignus pancreasdaganat esetén regionális lymphadenectomiára és splenectomiára is sor került, valamint egyéb beavatkozásokra is, mint cholecystectomy, májmetasztázis eltávolítása, bal oldali adrenalectomia, gyomor- és vastagbél-reszekció. Nem volt statisztikai számítás a műtéti indikációt jelentő kórképek és a kísérő betegségek vonatkozásában az alacsony esetszám miatt. A korai posztoperatív adatokat a 2. táblázat összesíti.

2.táblázat: Posztoperatív adatok

	I.	II.	III.	összes	I.vs.II.	I.vs.III.	II.vs.III.
Posztop. ápolási							
nap átlag (tartomány)	13 (7-60)	11 (7-63)	8 (6-15)	0.028	1.000	0.031	0.145
Transzfúzió egység							
átlag (tartomány)	1,8 (0-6)	1,1 (0-4)	0,2 (0-2)	0.249	0.403	0.152	0.572
CR-POPF n (%)	2 (20%)	6 (43%)	0 (0%)	0.028	0.234	0.214	0.017
Morbiditás	4 (40%)	7 (50%)	7 (33%)	0.571	0.697	0.659	0.414
Reoperáció	1 (10%)	3 (21%)	0 (0%)	0.279	0.615	0.476	0.230
Mortalitás	1 (10%)	1 (7%)	0 (0%)	0.741	1.000	0.476	1.000

A posztoperatív ápolási idő a III. csoportban volt a legrövidebb, míg az I. csoportban a leghosszabb, a különbség szignifikáns volt ($p=0.031$), de az I. és II. ($p=1.000$), valamint a II. és III. csoport között ($p=0.145$) nem bizonyult annak. A perioperatív transzfúzió terén nem volt statisztikai eltérés a csoportok között ($p=0.249$). A korai morbiditást tekintve az arány az I. csoportban 40% (CR-POPF, pneumonia, bélelzáródás), a II. csoportban 50% (CR-POPF, bélelzáródás), míg a III. csoportban 39% (tüdőembólia, uroinfekció, átmeneti fitvarfibrilláció, sebgyógyulási zavar) volt. A különbségek nem szignifikánsak ($p=0.571$), (I. vs. II. $p=0.697$, I. vs. III: $p=0.659$, II. vs. III. $p=0.414$). A CR-POPF arányában viszont szignifikáns különbség volt a II. és a III. csoport között ($p=0.017$), valamint az összes csoport összehasonlításában ($p=0,028$), míg az I. és a II. ($p=0.234$), továbbá az I. és a III. csoport között ($p=0.214$) nem volt. Bélelzáródás miatt egy-egy reoperáció történt az I. és II. csoportban, az utóbbiban még két esetben pancreasfistulával kapcsolatos hasi tályog feltárására került sor az eredménytelen intervenciós beavatkozás után. Egy beteget veszítettünk el az I. csoportból pneumonia miatt, egyet pedig a II. csoportból szepszis következtében (C fokozatú POPF). Bár a III. csoportban nem fordult elő reoperáció és mortalitás, az egyes csoportok között nem volt szignifikáns a különbség ($p=0.279$ és $p=0.741$). A szabad fascia-peritoneum fedés volt statisztikailag a legkedvezőbb a CR-POPF arány és a kórházi ápolási idő tekintetében.

A posztoperatív napokon a drénváladék amilázszintjét rendszeresen ellenőriztük és ennek függvényében távolítottuk el azt, átlagosan a 6.-7. posztoperatív napon. Pancreasfistula kialakulása esetén a drént bent hagytuk, amíg a sipoly nem záródott., ami CR-POPF-nál több mint 3 hetet jelentett. Megjegyzendő, hogy a II. csoportban két betegünknel a peripancreaticus abscessust nem sikerült intervenciós módszerrel megoldani, ezért reoperációra kényszerültünk.

Megbeszélés

A számos próbálkozás ellenére distalis pancreatectomia során a pancreascsonk biztonságos zárása nem megoldott probléma, a pancreasfistula előfordulási aránya manapság is kb. 30%. Disszertációm ezen részében egy általam kidolgozott új technikát mutattam be, amikor a szikével átvágott metszlapot – miután a Wirsung-vezetékét aláöltöttük – szabad fascia-peritoneum lebennyel fedtük, majd azt egy cirkuláris öltéssel rögzítettük a pancreascsonkhoz. Az így elért eredményeket összehasonlítottunk a korábban alkalmazott hagyományos módszerekkel (kézi zárás, illetve kézi zárás+lig.teres-szel fedés). Eddigi eredményeink alapján a szabad fascia-peritoneum graft-tal fedés előnyösnek bizonyult, mivel 21 betegünkönél egyszer sem észleltünk CR-POPF-t. Az autológ fascia graft – mint a fascia lata – használatos mind az ortopédiai, mind az általános sebészetben. Előnye, hogy szabadon és biztonságosan áthelyezhető, kontaminált környezetben is beépül és megőrzi funkcióját. Módszerünkönél a graftot könnyen tudtuk kinyerni a subcostalis hasfali sebnél a belső rectushüvely megfelelő méretű darabjának kimetszésével. Az így kapott szabad lebény erős, továbbá ellenáll a pancreaszimek destruktív hatásának, mivel a pancreas metszlapról aktív formában csak lipáz ürül, ami nem jelent veszélyt a zsírszövetet nem tartalmazó fasciára nézve. A cirkuláris öltésre nem felszívódó és erős (3/0-s) fonalat használtunk, hogy azt szorosan lehessen megcsomózni a célból, hogy a metszlap és a fascia között ne maradjon tér, ahol pancreasnedv tud felgyülemelni, továbbá a kis ductusokat is lezárhatjuk ezáltal. A szoros csomó azonban nem okozott parenchyma berepedést, mert azt a vastag bõnye meggátolta. Igyekeztünk minél kevesebb öltéssel (3-5 db) rögzíteni a graftot, mivel a szúrscatornák mentén pancreasnedv szivárgás indulhat. Az egyéb tényezők (életkor, nem, BMI, preoperatív albuminszint, transfúzió igény) statisztikailag hasonlóak voltak, így azok nem befolyásolhatták a pancreasfistula kialakulását. A műtéti indikációt jelentő alapbetegségek és a krónikus kísérő betegségek pancreasfistula kialakulására hajlamosító szerepét nem lehetett vizsgálni az alacsony esetszám miatt.

A distalis pancreatectomiát hagyományosan, nyitott műtéttel végeztük, azonban a fascia-peritoneum graft kinyerése és egy db cirkuláris öltéssel való rögzítése a laparoszko-pos műtétkor is könnyedén megvalósítható. Tapasztalataink az új pancreascsonk fedési eljárással kedvezőnek bizonyult, egyszerű, biztonságos és gyors módszer.

III. Whipple műtétek során alkalmazott sebészi technikák elemzése a posztoperatív szövődmények szempontjából

Bevezetés

A pancreas- és periampullaris daganatok, valamint a krónikus pancreatitis bizonyos eseteinek sebészi kezelésében a partialis pancreatoduodenectomia (PD), gyakoribb szóhasználattal Whipple műtét a választandó megoldás. A klasszikus változatot precízen Kausch-Whipple műtétnek nevezzük, amikor a gyomor distalis felét távolítjuk el, de újabban már csak a pylorus és az antrum egy részének a csonkolása vált szokássá (1. ábra).



1.ábra: Whipple műtét antrum reszekcióval, antecolicus rekonstrukcióval

A másik típus a pylorus-megtartásos pancreatoduodenectomia (PPPD), az ún. Traverso-Longmire műtét. A Whipple műtét során az előbb említetteken kívül eltávolítjuk a pancreasfejet, az epehólyagot, a choledochus distalis részét és a kezdeti jejunumot is, illetve pylorus-megtartásos változatnál a duodenum jelentős részét. A rekonstrukció első fázisa a pancreatodigestív anastomosis, mely készülhet a jejunummal, ritkábban a gyomorral. Sorrendben a következő a biliodigestív összeköttetés létesítése, majd a duodeno/gastrojejunostomia, aminél a vékonybelet lehet retrocolicusan, vagy antecolicusan vezetni. A Whipple műtét a hasüregi műtétek között az egyik, ha nem a legkomplexebb beavatkozás, ebből kifolyólag bizonyos kockázatokat rejt magában. Az intenzív terápia, az

anesteziológia és a sebészi technika fejlődésének köszönhetően specializált centrumokban az operatív mortalitás 5% alá csökkent, a morbiditás aránya azonban továbbra is magas, 30-40%. Ezek közül a legfontosabb a pancreasfistula (10-29%), valamint a meglassult gyomorürülés (19-57%), de az egyéb szövődmények (hasi tályog, intraabdominalis és gastrointestinalis vérzés) mellett nem elhanyagolható jelentőségű az epesipoly sem.

Pancreasfistula

A pancreasfistulának három fokozatát különítjük el, de a továbbiakban a B és C fokozatot érdemes figyelembe venni mint klinikailag releváns posztoperatív pancreasfistulát (CR-POPF). Ezek ugyanis nemcsak önmagunkban okoznak hosszabb kórházi ápolást és költséget, de akár súlyos következményekkel is járhatnak, mint pl. arrosiós vérzés, hasi tályog, reoperáció, szepszis, szervi elégtelenség, halálozás. A CR-POPF megelőzése évtizedek óta foglalkoztatja a pancreassebészeket. Ez a magyarázata annak, hogy a pancreasanastomosis elkészítésére közel százféle módszert dolgoztak ki. Konszenzus konferenciák megállapítják, hogy nincsen olyan megoldás, ami határozottan jobb lenne a többinél és eliminálná a CR-POPF előfordulását, ezért további tanulmányokra, újabb módszerek kifejlesztésére van szükség a fistula arányának csökkentésére. Egy másik sarkalatos kérdés még a pancreasanastomosis drenálása, ami korábban abszolút rutinnak, elengedhetetlennek számított, de újabban ezt megkérdőjelezzük. A pancreas drenáznak napjainkban tehát szerteágazó gyakorlata van. Emellett folyamatos a törekvés a pancreas reszekciók utáni szövődmények megelőzésére, csökkentésére. Ennek egy példája a dohányzacskóültéssel készített pancreatojejunostomia, melynek lényege, hogy nem teszünk be a pancreasba úgy ültést, hogy az intraperitonealisan helyezkedjen el. Feltételezés, hogy a pancreasba tett varrat szűracsatornája mentén hasnyálszivárgás indulhat, ami fistulát generálhat. Először Spivack és While végzett ilyen módszerrel anastomosis, majd számos módosítás történt. Az általunk kidolgozott módosításnál is egy dohányzacskóültéssel képezzük az anastomosis, viszont két további varrattal biztosítjuk a pancreascsonknak a jejunumba történő behúzását és rögzítését.

Meglassult gyomorürülés

Pancreatoduodenectomy után a meglassult (elhúzódo) gyomorürülés 19-57%-ban fordul elő (4). Kialakulásában több tényezőt is feltételeznek, úgymint a duodenectomy utáni motilin hiányt, a pylorus- és antrumtájék neuralis és vascularis károsodását, intraabdominalis infekciót, gyulladást, retrocolicus rekonstrukció esetén megtöretést, leszorítást és következményes pangást. Számos közlemény foglalkozott azzal, hogyan lehet a műtéti technika módosításával a gyomorürülési zavart kiküszöbölni, csökkenteni. Korábban úgy tartották, hogy a pylorus-megtartásos Whipple műtét után gyakoribb a meglassult gyomorürülés, mint a hagyományos típust követően. A heidelbergi munkacsoport meta-analízist és randomizált tanulmányt is készített erről a kérdéstről és azt állapították meg, hogy nincs különbség a gyomorürülési zavar arányát tekintve a két típus között. Számos tanulmány vizsgálta, hogy az antecolicus vagy a retrocolicus rekonstrukció az előnyösebb a gyomorürülés tekintetében. Az előbbi kedvezőbb volta tükröződik több tanulmány eredményében is (5% vs. 24%, Hartel és mtsai, 5% vs. 50%, Tani és mtsai), azonban született olyan meta-analízis, ami szerint a rekonstrukciós út nem befolyásolja a gyomorműködési zavar előfordulási arányát, illetve csak alacsony evidencia van az antecolicus mód előnyére. Mindezekből látszik, hogy a kérdésben pro és kontra is születtek tanulmányok, illetve jelenleg

is folynak (Hüttner FJ, Cochrane database 2022), így nem tekinthetjük eldöntöttnek, hogy melyik technikai megoldás után lesz a legalacsonyabb a meglassult gyomorürülés aránya.

Epefistula

Bár az epefistula nem számít gyakori komplikációnak Whipple műtét kapcsán, aránya 3-8%, azonban klinikai jelentősége nem elhanyagolható, különösen akkor, ha pancreasfistulával kombinálódik. Hasi tályog, epés peritonitis, szepszis, vérzés, reoperáció, megnyúlt ápolási idő és bár ritkán, de akár halálozás is lehet a következmény. Az egyrétegű tovaftató varrattechnikát a gastrointestinalis sebészet számos területén eredményesen alkalmazzák. Ennek megfelelően a hepaticojejunostomiát is lehet nemcsak csomós, de tovaftató varratokkal is készíteni önmagában vagy Whipple műtét részeként.

Célkitűzések

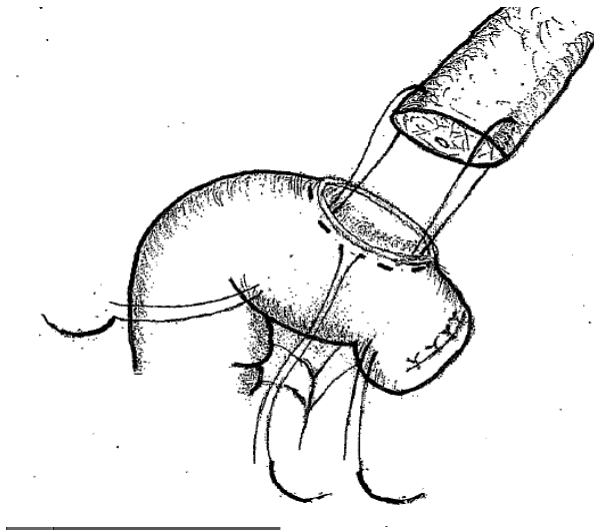
A pancreasfistula, a meglassult gyomorürülés és az epesipoly irodalmi áttekintése után a továbbiakban saját, 174 betegünk adatainak elemzésével kívánok foglalkozni (Etikai engedélyszám: 9006-PTE 2021.). Ennek során céloom a pre-, intra- és posztoperatív adatokat ismertetni, majd a kiemelt szövődeményeket és azok kölcsönhatását vizsgálni, elemezni, a kockázati faktorokat megállapítani és az eredmények javítására tett törekvéseinket bemutatni.

Betegek és módszer

2013 január elsejétől 2021 december 31.-ig összesen 174 betegnél végzett a disszertáció szerzője Whipple műtétet.

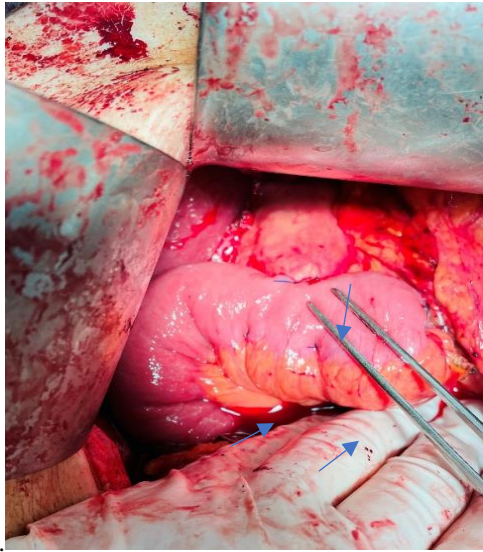
Műtéti technikánk

A reszekábilítást megítélésére a gold standard a kontrasztanyag CT vizsgálat volt. Ha az nem mutatott távoli áttétet és érinváziót, akkor explorációra határoztuk el magunkat. A műtét kezdetén megvizsgáltuk a hasüreget esetleges metasztázis után kutatva (peritoneum, máj), majd feltártuk a pancreast és megítéltük a reszekábilítást. A malignus esetekben a reszekció elengedhetetlen része volt a regionális lymphadenectomia és a retrográd dissectio során törekedtünk a perivascularis nyirok- és idegelemek minél teljesebb eltávolítására. Korábbi módszerünk eredményeit javítandó, a rekonstrukció során bevezettük 2013-ban a dohányzacskóöltéses pancreatojejunostomiát (2. ábra).



2. ábra: Dohányzacskóöltéses pancreatojejunostomia vázlata

A pancreas distalis csomját kb. 2 cm-nyire mobilizáltuk, majd a lezárt jejunumkacsot retrocolicusan felhoztuk a pancreashoz. Az antimesenterialis oldalon hosszirányban nyílást készítettünk, valamivel kisebbet, mint a pancreascsonk átmérője, mivel a bél idővel kitágul. Ezután 2/0-s monofil nem felszívódó fonállal a nyílás körül, attól kb. 3 mm-re seromuscularisan dohányzacskóöltést helyeztünk be. Ezután 2 db behúzó öltést (3/0-s monofil felszívódó fonal) tettünk be úgy, hogy először az egyiket indítottuk a jejunum mesenterialis szélénél kívülről beöltve a lumenbe, majd a pancreascsonk caudalis sarkát felvéve visszaöltöttünk a bélbe, belülről kifelé az előző öltéshez közel. A másik behúzó öltést ugyanígy tettük be, a pancreas cranialis sarkánál vezetve. Ezután a behúzó öltésekkel mélyen behúztuk a jejunumba a pancreascsonkot, majd megcsomóztuk. A következő lépés egy dupla csomó felhelyezése volt a dohányzacskóöltés fonalára, majd annak megfeszítése után figyelni kellett arra, hogy a bél nyálkahártyája beforduljon a lumenbe, amit szükség esetén Nissen Pean műszerrel segítettük (3. ábra). Ez fontos mozzanat az anastomosis gyógyulása szempontjából. Végül szorosán megcsomóztuk a fonalat, majd gombos szondával óvatosan ellenőriztük, hogy kellően zárt-e a dohányzacskóöltés.



3. ábra: A kész dohányzacskóöltéses pancreatojejunostomiát mutatja a csipesz. Csak csomók látszanak (kék nyilak), varratok nem

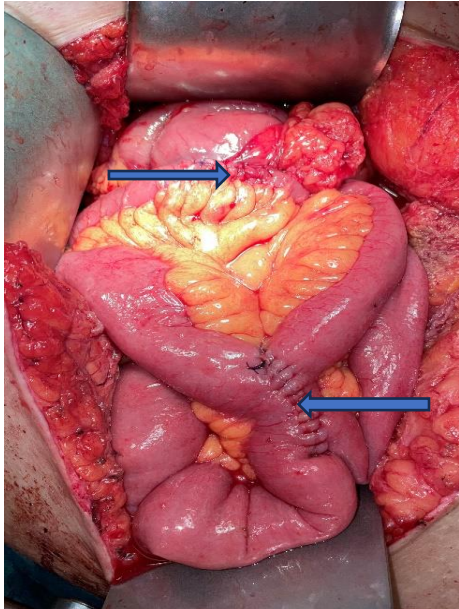
A pancreasanastomosistól, kb. 10 cm-rel következett a hepaticojejunostomia feszülésmentesen, tovaftató vagy csomós öltésekkel készítve (4. ábra)..



4. ábra: Az elkészült hepaticojejunostomia

Attól függően, hogy megőriztük vagy reszekáltuk-e a pylorust, duodeno- vagy gastrojejunostomiát készítettünk Braun anastomosissal kiegészítve, antecolicusan (erre 2008-ban tértünk

át a retrocolicus módszerről). Mindkettőt egyrétegben tovafutó varrattechnikával végeztük. A biliodigestiv anastomosistól kb. 40 cm-rel következett a Braun anastomosis, amitől a duodeno/gastrojejunostomia további 30 cm-re került (5. ábra).



5. ábra: Antecolicus gastrojejunostomia (felső nyíl) és Braun anastomosis (alsó nyíl)

Eredmények

Az átlagéletkor megfelel a betegcsoportnak. Kissé több volt a nőbeteg, mint a férfi. A betegek kockázati besorolása nagyrészt ASA 2 volt, vagyis zömmel olyan betegeket operáltunk meg, akiket alkalmasnak ítéltünk egy nagy hasi műtétre. Fokozott rizikójú, ASA 3-as beteg kevesebb mint 10%-ban volt, az annál súlyosabb állapotban lévőköt pedig nem tartottuk operálhatónak. Műtéti javallat a betegek több mint a felénél pancreastumor (adenoc., cystosus, neuroendokrin) volt, ezt követte a Vater papilla daganatai, majd a kevésbé gyakori neoplasmák (epeúti és duodenum, vesetumor pancreas metasztázisa, illetve egy urogenitalis daganat retroperitonealis manifesztációja). A krónikus pancreatitis azon eseteiben, amikor a pancreasfej gyulladással megnagyobbodott és duodenum-megtartásos pancreasfej reszekció nem jött szóba súlyos nyombélszűkület és/vagy tumorgyanú miatt, akkor a Whipple műtét volt a választott megoldás. A posztoperatív kimenetelt az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: Posztoperatív adatok

Transzfúzió egység átlag (tartomány)	0,96 (0-6)
Intenzív osztályos ápolási napok átlag (tartomány)	3,79 (1-30)
Posztop. ápolási napok átlag (tartomány)	14,41 (7-60)
CR-POPF n (%)	14 (8%)
B fokozat	13
C fokozat	1
Meglassult gyomorürülés	12 (6,9%)
A fokozat	9
B fokozat	3
C fokozat	0
Epefistula	
B és C fokozat	0

Lényegében a transzfúzió igény, az intenzív osztályos és teljes ápolási napok megfelelnek a Whipple műtét utáni szokásosnak. A három, általunk kiemelten vizsgált szövődmény, úgymint a CR-POPF és a meglassult gyomorürülés aránya 10% alatt volt, releváns epefistula pedig nem alakult ki egy esetben sem. Clavien-Dindo klasszifikáció szerint szövődményeink kevesebb mint 20%-a tartozott a III. vagy annál súlyosabb fokozatba. A reoperációs ráta alacsony volt, a 3 kompléciós pancreatectomia közül egy történt C fokozatú CR-POPF miatt, egy esetben a maradék pancreas elhalt, egy betegnél pedig vena portae thrombosis miatt a reoperációkor nem kockáztattuk a normál pancreas-szal készített anastomosis megtartását. Mindössze 1,1% volt az operatív mortalitás. A célkitűzésben megjelölt három szövődmény alakulásával részletesebben is foglalkozom az alábbiakban.

Pancreasfistula.

Összhangban az irodalmi megfigyelésekkel a puha pancreas-szal készített anastomosis után gyakrabban észleltük CR-POPF-t, ennek megfelelően a fistula előfordulási gyakorisága normális pancreasnál 11,6%, míg fibroticusnál 4,5% volt, az összesített arány pedig 8%. Vizsgáltuk továbbá azt is, hogy van-e különbség a fistulával rendelkező és az anélküli betegek adatai között. Ami látszik, hogy az intenzív osztályos és az össz posztoperatív ápolási idő a sipolyos csoportban szignifikánsan hosszabb

($p=0.022$, illetve $p<0.001$) és a Clavien-Dindo klasszifikáció alapján mért értékek is magasabbak ($p<0.001$), mint a pancreasfistula nélküli betegeknél. Ezek a különbségek érthetőek, mivel a CR-POPF a Clavien-Dindo beosztás alapján III. fokozatú szövődményt jelent és egyben hosszabb ápolási idővel jár. A többi paraméter tekintetében viszont nem volt statisztikai eltérés a két csoport között. Adataink alapján az is kiderült, hogy a pancreasfistula és az elhúzó gyomorürülés egyszerre sosem fordult elő, vagyis fistulás betegeknél nem tapasztaltunk meglassult gyomorürülést és fordítva is így volt. A két szövődmény közti kölcsönhatásra vonatkozólag a szakirodalomban sem találtunk egyértelmű bizonyítékot, bár a lassult gyomorürülés hátterében egyesek a pancreasanastomosis gyógyulási zavarát feltételezik.

A pancreasanastomosisal és a fistulával kapcsolatban szokás a drenázs kérdésével is foglalkozni. Korábban említettem a szakirodalomban fellelhető többféle megközelítést ezzel kapcsolatban. Magunk a korai dréneltávolítás stratégiáját követtük, vagyis minden esetben használtunk drént, de a váladék amilázszintjét nyomon követve igyekeztünk azt minél hamarabb eltávolítani. Ha a posztoperatív első napon (PON1) mért érték 5.000 U/l alatt volt, azt jó előjelnek tekintettük, de a drén eltávolítását valójában a szintek változása, a tendencia alapján határoztuk el. Vagyis 5.000 feletti érték, de rapid csökkenés esetén is kihúztuk a drént néhány nap elteltével. 5.000 alatti érték és későbbi emelkedés esetén viszont nem kockáztattunk és bent hagytuk. Másokhoz hasonlóan úgy gondoljuk, hogy a fistula kialakulásának rizikóját fokozza, ha a drént a kelleténél hosszabb ideig tartjuk bent, feltehetően a lokális irritáció és a befertőződés miatt. Tehát a drenázs végső soron arra jó, hogy teszteljük a fistula kialakulásának valószínűségét a posztoperatív napokon mért drénváladék amilázszintjeinek követésével. Drén hiányában intervenciós megoldásra lenne szükség. Ez utóbbi kivitelezése azonban nem mindig sikeres és ilyenkor reoperációt kell végezni.

Meglassult gyomorürülés

a). A saját eseteinket elemezve megvizsgáljuk ennek a szövődménynek az alakulását a helyreállítás függvényében. Ahhoz azonban, hogy össze tudjuk hasonlítani az antecolicus rekonstrukciót a retrocolicussal, vissza kellett nyúlnunk a 2008 előtti időszakhoz, amikor még a retrocolicus módszert alkalmaztuk. 2008 után viszont – megismerve a kedvező tapasztalatokat – antecolicusan vezettük a jejunumkacsot és készítettük el a gyomorral vagy a duodenummal az anastomosiszt. A két, nagyszámú betegcsoport között az egyes adatok tekintetében (demográfia, diagnózis, transzfúzió igény, ápolási idő, stb.) nem találtunk különbséget, viszont a PPPD/PD arány szignifikánsan magasabb ($p<0.001$), a meglassult gyomorürülés pedig szignifikánsan gyakoribb volt ($p=0.019$) a retrocolicus csoportban. A retrocolicus csoportban az A fokozatú zavar nem fordult elő, inkább a B fokozatú, 10,6%-ban, míg az antecolicusban összesen 4,7%-ban észleltük a szövődményt, főként az enyhébb A fokozatút. C fokozatú gyomorürülési zavar nem volt egyik csoportban sem. Az antecolicus rekonstrukció tehát előnyösebb a retrocolicusnál a gyomorműködés tekintetében. A PPPD/PD arányban tapasztalt szignifikáns különbségre talán az lehet a magyarázat, hogy a 2008 utáni időszakban a pylorus reszekciót már az ischaemiás jelek gyanúja esetén is elvégeztük, ami csupán annyit jelentett, hogy az antrumból is reszekáltunk 3-4 cm-t. Vizsgáltuk továbbá azt is, hogy az elhúzó gyomorürülésben szenvedő betegek paraméterei között találunk-e olyan eltérést, ami hajlamosító tényezőként értelmezhető. A gyomorürülési zavar inkább idősebb betegeknél fordult elő, ami statisztikailag szignifikáns különbséget jelentett ($p=0.006$), egyéb

szempontból (nem, ASA, diagnózis) azonban nem volt eltérés a meglassult gyomorürülésben szenvedő, illetve az attól megkímélt betegek között. Ugyanez figyelhető meg a szövődmények, reoperáció és a halálozás tekintetében is, tehát csupán az idős kor bizonyult hajlamosító tényezőnek a gyomorürülési zavar kialakulásában, azt a többi szövődmény nem befolyásolta. Feltételezésünk, hogy a háttérben a gastrointestinalis motilitás csökkenése lehet az idősebb betegeknél.

b) A pylorus-megtartás/reszekció (PPPD/PD) hatását is vizsgáltuk, hogy a meglassult gyomorürülés mellett egyéb szövődmény, paraméter tekintetében van-e eltérés? Kb. kétszer gyakrabban végeztünk pylorus reszekciót limitált antrectomiával (PD), mint pylorus-megtartást (PPPD). Ennek hátterét korábban már taglaltuk (a daganat terjedése, a duodenumcsonkon észlelt ischaemiás jelek). Kétség esetén is inkább a pylorus reszekciója mellett döntöttünk, az antrectomia csak a szükséges mértékben történt, 3-4 cm szélességben. Ebben a csoportban hosszabb volt az intenzív osztályos és az össz posztoperatív ápolási idő, a különbség statisztikailag is szignifikáns ($p=0.004$, illetve $p=0.001$). A szövődményeket tekintve bár a meglassult gyomorürülés (8% versus 4,8%), a CR-POPF (10,7% versus 3,2%) és a reoperáció (6,2% versus 1,6%) aránya ugyan magasabb volt a PD csoportban, mint a PPPD módszernél, a különbség statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak ($p=0.542$, $p=0.143$, illetve $p=0.262$). A Clavien-Dindo szerinti súlyos szövődmény (III. vagy több) viszont több mint kétszer gyakrabban fordult elő a PD csoportban, az eltérés statisztikailag is szignifikáns volt. Összehasonlítva az irodalmi adatokkal mi is azt találtuk, hogy a pylorus-megtartás több szempontból is előnyösebb (rövidebb ápolási idő, a súlyos Clavien-Dindo szövődmény arány alacsonyabb), mint a pylorus reszekció limitált antrectomiával, vagyis úgy tűnik, hogy a műtét ezen kiterjesztése tükröződik a statisztikai adatokban is. A gyomorműködési zavar kialakulásában azonban nem volt különbség a PPPD és PD csoport között ($p=0.542$), azt nem befolyásolta a pylorus megléte vagy hiánya, így ez az antecolicus/retrocolicus rekonstrukciók során tapasztalt eltérő gyomorürülési zavarban sem játszhat szerepet.

Epefistula

Az esetek közel 90%-ában tágabb volt az epeút, ami érthető, figyelembe véve azt, hogy a feji elváltozások gyakran okoznak epeútszűkületet, afelett pedig következményes tágulatot. 38,5%-ban preoperatív epeúti stent behelyezés történt az icterus miatt, ennek ellenére az epeút tágulata sok esetben megmaradt, csupán mérséklődött. Ami a varrattechnikát illeti három csoportot különítettünk el. Csomós öltéseket alkalmaztunk mindössze 11,5%-ban, amikor az epeút szűk volt, vagyis nem volt 5 mm-nél tágabb. 5-8 mm között a hátsó sort csomós öltésekkel készítettük, míg az elülsőt tova futó varrattal, ez 9,2%-ban történt. Leggyakrabban a tova futó varrattechnikát alkalmaztuk (79,3%-ban), amikor az epeút 8 mm-nél tágabb volt. Minden esetben felszívódó monofil fonalat használtunk.

A hepaticojejunostomiánál tehát a következő tényezőket vettük figyelembe. Tág epeútnál (>8mm) a tova futó varrat könnyen és gyorsan elkészíthető, mindössze egy db fonallal. Mivel ilyenkor az epeút fala vaskos a tágulat következtében, ezért a 4/0-s fonalméret megfelelő. Vékony fal esetében célszerűbb az 5/0-s fonalat használni, mivel annak a szűrcsatornája (stitch hole) kisebb, így az epeszívárgás kockázata szintén. Szűk epeútnál a csomós varratokat részesítettük előnyben, mert az öltések

jól látható és pontos behelyezése ezáltal biztosított. Köztes állapotban (5-8 mm-es epeút) érdemes kombinálni a kétfajta varrattechnikát, vagyis csomós öltésekkel a hátsó falat könnyebb megvarrni, az elülső sor pedig a tova futó varrattal is kényelmesen elkészíthető. Célunk tehát az volt, hogy a precizitás ne szenvedjen csorbát, ugyanakkor minél gyorsabb és fonaltakarékosabb technikát alkalmazzunk. Módszerünk eredményesnek bizonyult, mivel egyik betegnél sem észleltük releváns (B vagy C fokozatú) epifistula kialakulását, A fokozatút is csupán néhány esetben a szűk epeúttal készített anastomosisok után.

Hepaticojejunostomia beszűkülése a 174 esetből egyszer történt, amikor Whipple műtétet követő 2 héttel kényszerültünk reoperációra. Az epepangás hátterében az anastomosis mögött elhelyezkedő kis tályog okozta gyulladás lehetett, a varratsort kimetszettük és a hilusnál - ahol már tág volt az epeút - újból elkészítettük csomós 5/0-s fonallal.

Megbeszélés

A Whipple műtétek közismerten komplex hasüregi beavatkozások. Bár specializált centrumokban az operatív mortalitás 5% alatt van, a morbiditás aránya magas, 30-40%. Az utóbbiak közül leggyakoribb és klinikailag legjelentősebb a pancreasfistula és a meglassult gyomorürülés, de az epesipoly sem elhanyagolható szövődmény. Számptalan próbálkozás történt már ezek elhárítására, arányuk csökkentésére, az eredmények javítására. Ez a több mint 30 éves pancreassebészeti tevékenységünkben is megfigyelhető.

A **CR-POPF** a legfontosabb szövődmény, ami a legtöbb problémát okozza nemcsak a sebésznek, de a betegnek is. A dohányzacskóöltéses pancreatojejunostomia általunk kidolgozott módosítása a CR-POPF kialakulási arányát megnyugtató szintre csökkentette (0% elérése nem lehetséges, nincs abszolút módszer). Összesítve 8% volt a sipoly aránya, normál pancreasnál ez a szám 11,6%, míg fibroticusnál 4,5% volt. Ezen számok hasonlóak az Európai Pancreas Centrumban a heidelbergi egyetemi klinikán elért eredményekhez (1889 Whipple műtét után a CR-POPF aránya 8,9% volt) (58). A kedvező eredményeket véleményünk szerint az anastomosis elkészítési elve magyarázhatja, vagyis úgy helyeztük be a mindössze 3 db öltést, hogy azok szúracsatornája nem közlekedett a hasüreggel, így a pancreasnedv szivárgás sem juthatott oda, csak a jejunumkacsba. Idővel rájöttünk bizonyos trükkökre, amikkel az eredmények tovább javíthatók. Az egyik legfontosabb, hogy el kell kerülni póttöltések behelyezését, ami az alapelvvel ellenkező. Másik lényeges tényező a drenázs. Természetesen a drén csak akkor távolítható el, ha a CR-POPF kialakulásának a kockázata alacsony (fibroticus parenchyma), emellett ha a drénváladék amilázszintje az első posztoperatív napon 5.000 U/l alatti és utána rapidan csökken. Ha az első napon az érték magasabb mint 5.000 U/l, de ez az elkövetkező napokon gyors csökkenő tendenciát mutat, akkor is kihúzható a drén. Amennyiben mindezen feltételek nincsenek meg, vagyis az első napi érték magas és a továbbiakban is az marad, akkor nem távolítjuk el a drént és ezáltal megoldódik az éppen kialakulóban lévő fistula kezelése.

A **meglassult gyomorürülés** arányának csökkentésében az antecolicus rekonstrukcióra történő áttérés játszott döntő szerepet. Az irodalmi megfigyelést támasztotta alá az, hogy a Braun anastomosissal való kiegészítés is fontos tényezőnek számított. Az ily módon végzett rekonstrukció nagyon alacsony, 4,7%-os gyakoriságú gyomorürülési zavart eredményezett, ami nagyrészt enyhe, A fokozatú volt. Ezen számok szignifikánsan jobbak, mint a retrocolicus módon történő helyreállításnál. Erre a következők szolgálhatnak magyarázatul. Az antecolicus módszernél a gyomor cranio-caudalis helyzetet vesz fel, így a gravitáció is segíti a gyomor ürülését. Az antecolicus rekonstrukciónál a kiegészítő Braun anastomosis előnyös, mivel rajta keresztül egyből tovább juthat az afferens kacsból jövő pancreasnedv és epe. Enélkül visszaáramlanának a gyomorig, szembe menve az onnan ürülő succus-szal. A retrocolicus módszernél az efferens jejunumkacs a mesocolon nyílásnál megtöretést, leszorítást szenvedhet, ami a gyomortartalom aboralis irányba jutását nehezítheti és pangást okoz az afferens kacsban is. A másik megfigyelésünk az volt, hogy a hagyományos Whipple műtétnél hosszabb volt az intenzív osztályos és a teljes posztoperatív ápolási idő és a Clavien-Dindo szerinti súlyos szövődmények arány is magasabb volt, összehasonlítva a pylorus-megtartásos Whipple műtéttel. Emiatt lehetőség szerint (nincs tumoros ráterjedés, ischaemiás jel), törekedni kell a pylorus-megtartásos pancreatoduodenectomia végzésére. Összefoglalva tehát az alkalmazott antecolicus rekonstrukció Braun anastomosissal kiegészítve a meglassult gyomorürülést, mint szövődményt elhanyagolhatóvá tette gyakorlatunkban.

Az **epefistula** jelentette számunkra a legkisebb problémát. Az epeút átmérőjéhez adaptált varrattechnikánk három csoportra osztható fel. 5 mm alatt a pontosabb öltésvezetés céljából csak csomós varratot és vékony, 5/0-s monofil felszívódó fonalat használtunk. 5 és 8 mm között egy köztes módszert vezettünk be, vagyis a hátsó sornál az öltések könnyebb behelyezése céljából csomós varratokat, míg az elülső sornál már a jobb láthatóság miatt tova futó varratot alkalmaztunk. A 8 mm-nél tágabb epeút és a jejunum közötti összeköttetést tova futó varrattal, 4/0-s monofil felszívódó fonallal készítettük el, technikailag ez volt a legegyszerűbb, leggyorsabb és leginkább fonaltakarékos. Talán a fentiekkel magyarázható, hogy az anastomosis stenosis miatt redo műtetre a 174 pancreatoduodenectomia után csupán egyszer kényszerültünk.

A fentieket összegezve megállapíthatjuk, hogy a sebésztechnika folyamatos fejlesztésével, a módszerek finomításával lehet javítani a posztoperatív kimenetelen. Ami az általunk vizsgált és a legfontosabbnak számító sebészi szövődményeket illeti, az innovatív módszerek alkalmazásával elértük, hogy a CR-POPF aránya 8%-ra, a B fokozatú meglassult gyomorürülés 1%-ra csökkent, míg B/C fokozatú epefistulát nem észleltünk beteganyagunkban. Ezen eredmények nemzetközi mércével nézve is kedvezőek. A műtéti halálozás tekintetében is hasonló megállapításra juthatunk. Egy áttekintő tanulmány (59) harminc nagy volumenű központ adatait elemezte és az operatív mortalitást vizsgálva 0% és 8,1% közötti rátákat talált, vagyis az általunk elért 1,1%-os operatív halálozási aránnyal ennek a rangsornak a kedvezőbb részébe tartozunk. A szövődmények ilyenén csökkentésével végső soron a betegek életminőségét sikerült jobbá tenni.

IV. A pancreasrákos betegek túlélésének javításának lehetőségei

Bevezetés

A pancreasrák gyakorisága növekvő tendenciát mutat. Jelenleg világszerte a 7. helyen áll a daganatos halálokok között, de ebben a rangsorban becslések szerint 2030-ra már a második lesz egyes régiókban. Hazánk ezen a téren az első helyen áll. Tekintettel ezen tumor rossz prognózisára, az alacsony reszekábilítási rátára, a kedvezőtlen túlélési adatokra és a posztoperatív lokális recidíva magas arányára (65% felett), az eredmények javítására sebészi és onkológiai részről egyaránt próbálkozások történnek.

Sebészi radikalitás fokozása

1. A hasnyálmirigy reszekciós felszínének tumormentessége, vagyis az R0 reszekcióra törekvés (tumor távolsága a felszíntől $\geq 1\text{mm}$) alapvető, mivel ez a túlélést egyértelműen javítja.

2. A pancreasrák magas, mintegy 60%-ot jelentő nyirokcsomó-érintettsége miatt próbálkoztak a kiterjesztett lymphadenectomiával, azonban az elmúlt években közölt összehasonlító tanulmányok nem igazoltak túlélést növelő hatást, viszont a nyirokcsorgás gyakrabban fordult elő. Rutinszerűen ezért a standard regionális lymphadenectomiát végezzük.

3. A pancreas környéki nagyerek (vena portae, arteria mesenterica superior, truncus coeliacus) tumoros érintettsége korábban inoperábilítást jelentett, de ez a hozzáállás megváltozott az elmúlt években. Bár a definíciókban vannak különbségek, általánosságban az a gyakorlat, hogy ha a véna tumorosan infiltrált és technikailag reszekálható és rekonstruálható (határeseti a daganat), akkor ez a reszekábilítási arányt növeli anélkül, hogy a műtéti morbiditás és mortalitás fokozódna. Emellett a betegek túlélési ideje hasonló azokéhoz, akiknél nem kellett vénát csonkolni. Más a helyzet az artériák infiltrációjával. Az ilyenkor végzett reszekciók esetében megemelkedik a műtéti morbiditás és mortalitás, ugyanakkor a túlélés nem javul, ezért csak erősen szelektált esetben javasolt és inkább neoadjuváns onkológiai kezelést követően, amennyiben nincs progresszió. Ez az a régió, ahol a legnehezebb az R0 reszekciót megvalósítani. Ezen megfigyelés vezetett sebészeket arra, hogy a pancreas reszekciója során a regionális lymphadenectomiával együtt eltávolítsák a fent nevezett artériák körüli idegi- és nyirokelemeket is. Whipple-műtét esetében az arteria mesenterica superior jobb oldalánál kell ezt végrehajtani. Ennek eredményeként a dissectio végén tisztán látszik, hogy a vena portae, az arteria mesenterica superior és az arteria hepatica communis egymással egy háromszöget képez, innen ered a TRIANGLE műtéti elnevezés (lásd később a 3. ábrát).

Az ún. módosított Appleby műtét

A pancreas nyak/test részében elhelyezkedő rosszindulatú tumorok gyakran inoperábilisak, mivel korán metasztatizálnak a májba és a peritoneumra. Amennyiben a truncus coeliacus oszlást infiltrálja a folyamat, az korábban szintén irrezekábilisnak számított. A máj artériás vérrellátását megvizsgálva azonban Appleby kanadai

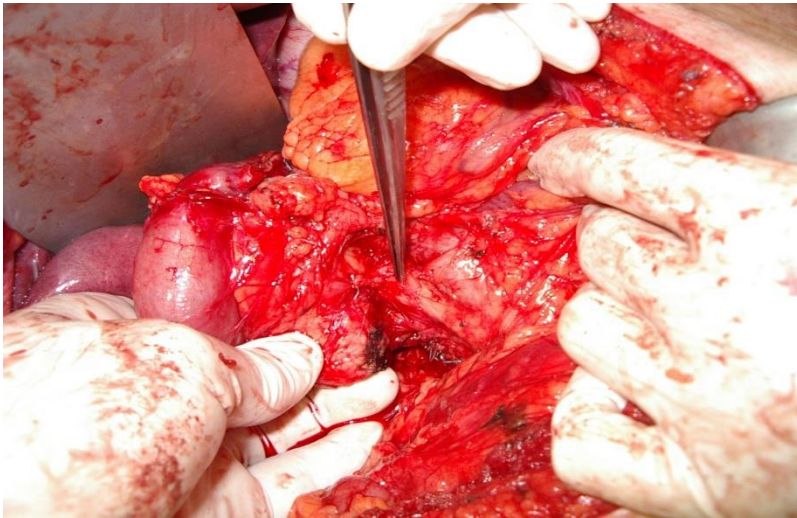
sebész felismerte, hogy ha a tumor nem szűri be az arteria hepatica communisból leágazó arteria gastroduodenalis, akkor a pancreaticoduodenalis árkád elegendő vért tud biztosítani a máj felé a truncus reszekciója után is. Tehát ezen konkrét szituációban a truncus coeliacus az eredésénél leköthető és reszekálható, Előtte azonban meg kell győződnünk a megfelelő kollaterális keringésről. Tehát a pancreasnyak/test területi tumor, ha beszűri a truncus coeliacust, sebészi megoldása a distalis pancreatectomia mellett az ér csonkolása és a környéki nyirokcsomók, ganglionok eltávolítása az R0 reszekció elérése érdekében. Ezt a műtétet Appleby végezte először gyomortumor sebészi megoldása során. Pancreasdaganatnál Nimura vezette be a módszert és azóta módosított Appleby műtétnek nevezik, vagy más néven distalis pancreatectomiának truncus coeliacus reszekcióval. Fontos általánosságban megjegyezni, hogy ha a pancreasrák involválja a nagyartériákat, akkor mindenképpen primer onkológiai kezeléssel kell kezdeni. A tapasztalatok szerint neoadjuváns kezelés után, ha nem progrediál a folyamat, explorációt érdemes végezni és lehetőség szerint radikális műtétet, mert így javulhat a túlélés a csak onkológiailag kezelt betegekéhez képest (27,4 hónap versus 9-11 hónap). Bár az operatív morbiditás magasabb, truncus coeliacus reszekcióval egybekötött distalis pancreatectomia után hasonló túlélést lehet elérni, mint az eret nem involváló daganat radikális műtétével. Onkológiai kezelést követő Appleby műtét után tehát hosszabb a betegek túlélése, mintha csak onkológiai terápia történt volna, és ez igaz még palliatív reszekció esetén is.

4. A radikalitás fokozására tett további törekvés az ún. multivisceralis reszekciók bevezetése, ami azt jelenti, hogy az R0 reszekció érdekében a tumorról kapaszkodó környéki szervek is eltávolításra kerülnek, mint a gyomor, vékony- és vastagbél, máj, mellékvese, vese.

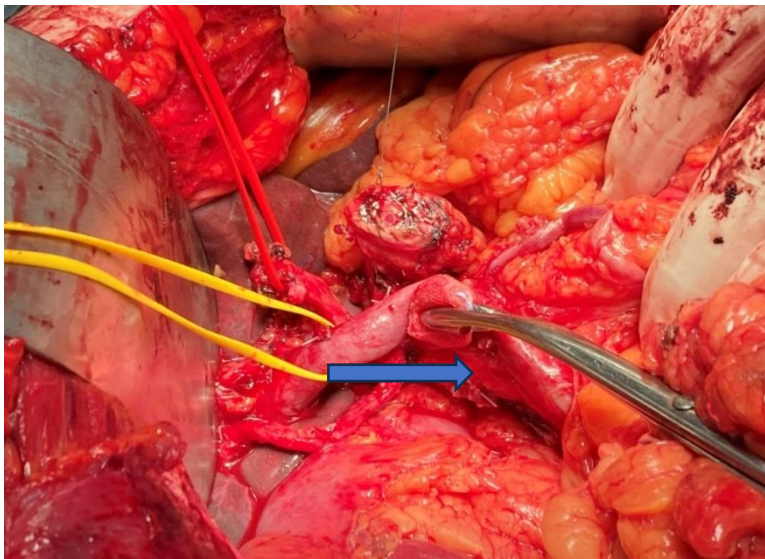
5. A pancreasfej processus uncinatusában elhelyezkedő daganat gyakran infiltrálja az arteria mesenterica superior, ezért ilyenkor már a műtét kezdetén el kell dönteni, hogy a tumor elválasztható-e az értől. Erre szolgál az ún. „artery first” technika. Ha ugyanis nem lehet elválasztani, akkor a betegnél először neoadjuváns onkológiai kezelésre van szükség, megfelelő válasz esetén a későbbiekben megkísérelhető a radikális műtét.

Saját eredmények

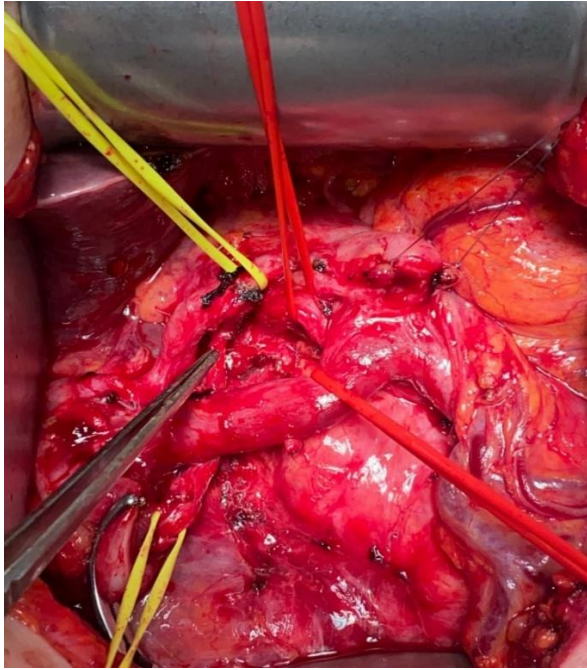
A pancreasműtétek során az R0 reszekció, a regionális lymphadenectomia, esetenként vena portae csonkolás, a multivisceralis reszekciók, a TRIANGLE műtét, a retrográd dissecto és a módosított Appleby műtét szintén része a sebészi fegyvertárunknak (1.-4. ábra).



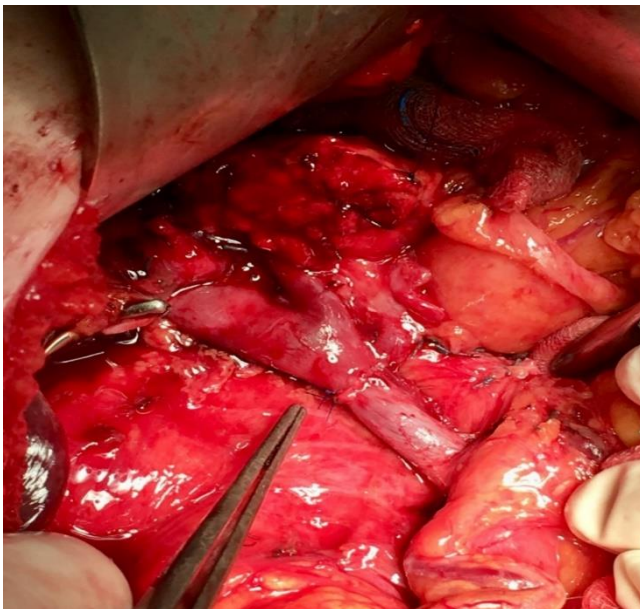
1.ábra: A retrográd dissectio képe, a csipesz az arteria mesenterica superiorra mutat



2.ábra: Regionális lymphadenectomia utáni kép; a sárga gumiszalag a vena portae-t, a piros az arteria hepatica communis-t jelzi, az eltartott véna mögött a kék nyíl mutatja az arteria mesenterica superior-t



3.ábra: A TRIANGLE műtét (bal felső sárga szalag - arteria hepatica communis; alsó - arteria hepatica propria dextra; jobb felső piros szalag - arteria mesenterica superior; alsó - vena portae; csipesz - arteria hepatica propria dextra)

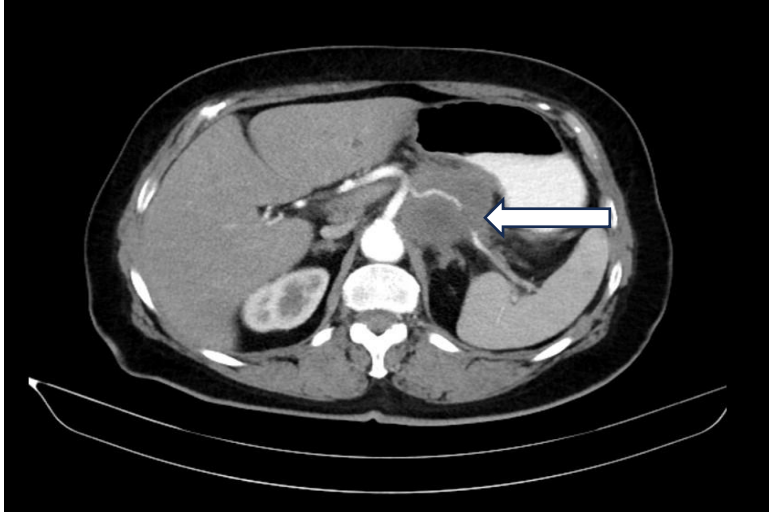


4.ábra: A vena mesenterica superior szegment reszekciója, majd end-to-end anastomosisa (csipesz mutatja)

A fenti módszerek közül a retrográd dissektióról és az Appleby műtétről először publikáltunk hazánkban és ezen fejezetben az utóbbival részletesebben kívánok foglalkozni, két eset kapcsán.

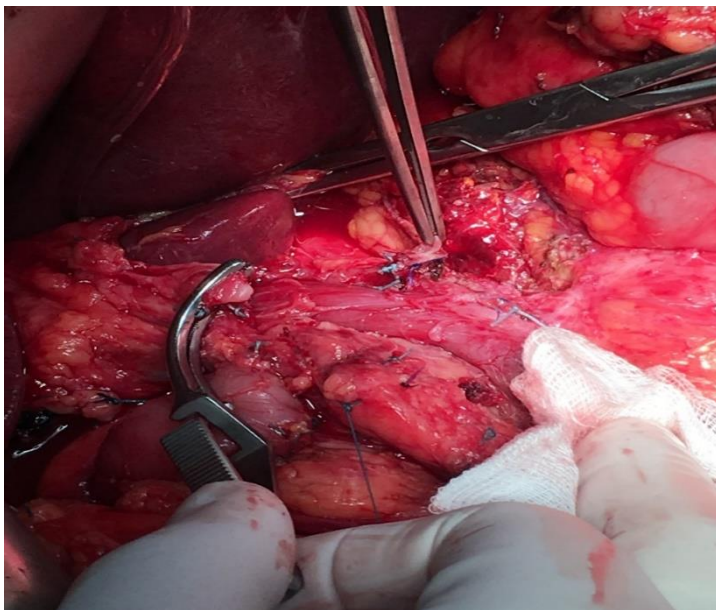
1. Eset

65 éves nőbeteg kórelőzményében komolyabb betegség nem szerepel. A kialakult felhasi panaszok hátterében a CT vizsgálat a pancreastestben 62x50 mm-es térfoglalást igazolt, mely beszűrte a gyomor kiszögölését, a bal mellékvesét és a truncus coeliacusnak aortából eredését.

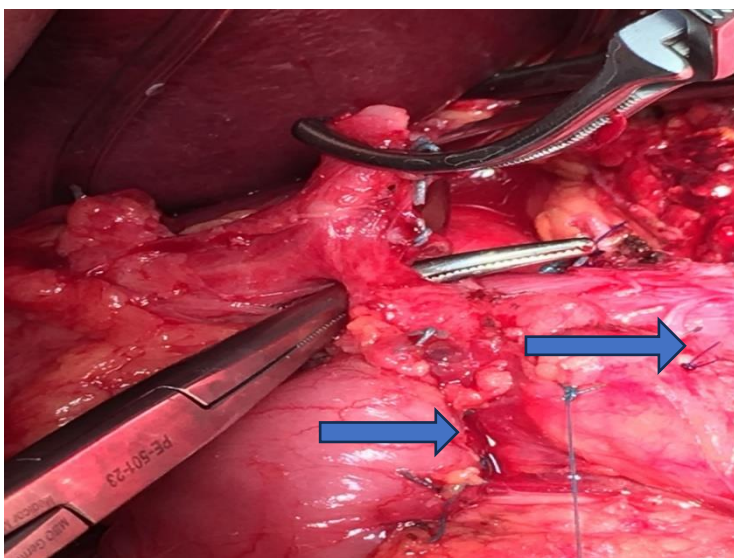


5.ábra: A CT képen a pancreas distalis részében nagyméretű térfoglalás látszik, ami a truncus coeliacuhoz és az aorta bal oldalához nekifekszik és infiltrálja a gyomor kiszögölését.

A percutan biopsia malignitást igazolt. A gasztroenterológiai onkoteam mindezek alapján neoadjuváns onkológiai kezelést, FOLFIRINOX (leucovorin, 5-fluorouracil, irinotecan, oxaliplatin). protokollt javasolt. A beteg az 5 ciklus kemoterápiát jól tolerálta. A kontroll CT vizsgálat 13%-os regressziót mutatott, ezért sebészi exploráció mellett döntöttünk. A folyamat radikálisan eltávolíthatónak ítéltük, amennyiben distalis pancreatectomiát, splenectomiát, gastrectomiát, bal oldali adrenalectomiát és truncus coeliacus csonkolást végzünk. Az arteria hepatica communis kezdete tumorosan beszűrt volt, de az arteria gastroduodenalis ettől kb. 2 cm-rel eredt, így a pancreaticoduodenalis artériás írkád intakt maradt. Az arteria hepatica communis atraumatikus lezárásával teszteltük, hogy ezután milyen pulzus tapintható az arteria hepatica propriában. Gyengébben, de lehetett érezni pulzációt, így feltételeztük, hogy elkerülhető lesz az érrekonstrukció. A gyomor vérellátását viszont nem láttuk biztosítottnak, ezért annak eltávolítása mellett határoztunk. A pancreas reszekciós felszint lezártuk. A vena lienalist aláhurkoltuk, akárcsak az arteria hepatica communis és a truncus coeliacust. Ezen ereket még a tumoros pancreas, gyomor és lép eltávolítása előtt lefoglaltuk, átvágtuk és proximálisan 3/0-s monofil nem felszívódó fonállal aláöltöttük. Regionális lymphadenectomiára is sor került a reszekció során. A műtétet makroszkóposan radikálisnak ítéltük, csupán a vena mesenterica superioritól balra, az aorta elülső falán lévő kis területnél nem voltunk biztosak ebben, ezért ezt fémklippekkel körbe jelöltük az esetleges posztoperatív irradiáció megkönnyítése céljából. A műtéti képeken látható a reszekció utáni állapot, az elbuktatott dudenumcsonk, a pancreasfeji maradék, a truncus coelicus elvarrt csonkja, az arteria hepatica communis „bulldog”-gal lezárt vége és az arteria gastroduodenalis leágazása (6.-7. ábra).



6.ábra: A műtéti képen látható a reszekció utáni helyzet. Csipesz mutatja az aláöltött truncus coeliacus csonkot, az arteria hepatica communis proximalis csonkján pedig érleszorító van. Satinsky fogót helyeztünk a nyelőcsőre.



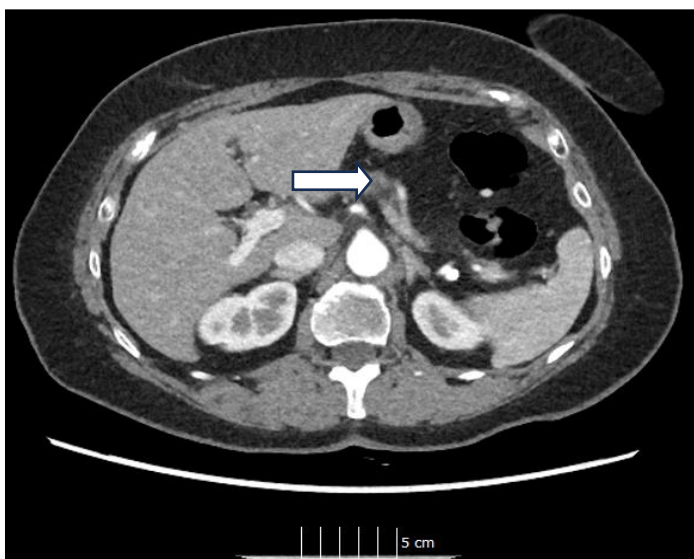
7.ábra: A Nissen Pean felett látszik az arteria gastroduodenalis, az arteria hepatica communison érleszorító van.

Az elbuktatott duodenumcsonkot és az elvarrt pancreas metszlapot a nyilak mutatják.

A rekonstrukció során retrocolicusan Roux kacsot húztunk fel a nyelőcsőhöz és end-to-side oesophagojejunostomiát készítettünk egyrétegben tovafutó 3/0-s monofil felszívódó fonallal. Ugyanígy készítettük el a jejunojejunostomiát is. A pancreas metszlapjára ligamentum teres lebenyt varrtunk. A posztoperatív kórlefolyás zavartalan volt, csupán a transzamináz értékek emelkedtek meg mérsékelten a műtét utáni első napokban, majd fokozatosan normalizálódtak. Végleges hisztológiai lelet eredménye: T4N1M0, perineuralis, vascularis és lymphaticus invázió jelei, R1 reszekció (az aorta falánál). A daganat a dorsalis, retroperitonealis reszekciós felszínét elérte, emiatt az Onkoterápiás Intézet belső onkoteam-je adjuváns radiokemoterápia mellett döntött.

2. Eset

72 éves nőbetegnél hasi panaszok miatt CT vizsgálat történt, amely a pancreasnyak területén 28x20 mm-es térfoglalást írt le mögöttes Wirsung-vezeték tágulattal, vena portae érintettséggel, környezetében beszűrtséggel, néhány kóros morfológiájú nyirokcsomóval, a májban elszórtan elhelyezkedő metasztázisokkal (7-10 mm-esek, legnagyobb góc 26 mm-es). A gasztroenterológiai onkoteam döntés értelmében FOLFIRINOX kezelés indult, összesen 11 ciklust kapott a beteg. A betegség kezdete után 19 hónappal a kontroll CT vizsgálat már nem mutatott a májban áttétet, és a primer pancreastérfoglalás nem progresszívult (8. ábra).



8.ábra: A truncus coeliacus mellett tumoros infiltráció

Mindezek alapján az onkoteam sebészi exploráció mellett döntött. A műtét során a májban áttéteket nem találtunk, a pancreasnyak területi tumor kb. 3 cm-es volt, ezért a radikális műtétre láttunk esélyt. A tumor beszűrte a vena portae bal szélét, ezért tangenciális reszekciót végeztünk direkt varrattal, szűkületet nem okozva a vénán. Tovább preparálva azt észleltük, hogy a truncus coeliacus is beszűrt, ezért azt reszekálni kényszerültünk a radikalitás érdekében. A lép és a pancreas bal oldalának az eltávolítása után a pancreas metszlapját szabad fascia-peritoneum graft-tal fedtük. Ezután a máj vérellátását az arteria gastroduodenalis biztosította, tehát egy ún. módosított Appleby műtétre került sor. A posztoperatív kórlefolyás zavartalan volt, csupán a transzamináz értékek mérsékelten megemelkedtek a műtét utáni első napokban, de a 6. napra csaknem teljesen rendeződtek az értékek.

Onkológiai kezelés

A pancreasrák köztudottan a rossz kórjóslatú daganatok közé tartozik. Míg korábban a gyógyítás terén a teljes pesszimizmus uralkodott, azonban a radikális sebészi módszereknek, a sztereotaxiás sugárkezelés bevezetésének

és az új kemoterapeutikumok alkalmazásának köszönhetően jelentős terápiás attitűd javulás következett be az utóbbi évtizedben.

Adjuváns kemoterápia

A reszekábilis tumoroknál míg korábban az átlagos túlélés csupán 12-20 hónap, az 5 éves túlélési arány pedig 10-15% volt, napjainkban viszont a korrekt sebészi, majd adjuváns onkológiai kezelésnek köszönhetően ennél kedvezőbb lett a prognózis, az ESPAC tanulmányok is ezt igazolták, és kezdetben az 5-FU, majd a Gemcitabin monoterápia volt az ajánlott. Az ESPAC-4 tanulmány a Gemcitabin+Capecitabin kombináció alkalmazásával további javulást ért el, az átlagos túlélés 28 hónapra, illetve az 5 éves túlélés 28,8%-ra nőtt.

Neoadjuváns kezelés

A hasnyálmirigyrák műtét előtti kemoirradiációja vagy kemoterápiája és az azzal elérhető stádiumcsökkentés folyamatosan klinikai vizsgálatok tárgyát képezi. Az előzetes eredmények azt mutatják, hogy a neoadjuváns kezelés a későbbi műtéti morbiditás és mortalitás növelése nélkül elvégezhető. Határeseti és lokálisan előrehaladott tumor esetében a terápia növeli az R0 reszekció, illetve a reszekábilis arányát, és korábban irrezekábilisnak minősített daganat az esetek akár 60%-ában is eltávolíthatóvá válik FOLFIRINOX kombináció adását követően. A neoadjuváns onkológiai kezelés túlélést befolyásoló szerepéről egyre több tanulmány számolt be, a kedvező eredmények a tumor növekedésre és a mikrometasztázisokra kifejtett hatással magyarázhatók.

Metasztatizáló pancreasráknál multimodális kezelése

A betegség döntő részét kitevő adenocarcinoma szövettani típusú esetek kb. harmadában a diagnózis pillanatában már áttétek vannak, leginkább a májban. A primeren metastatizáló pancreasrák rossz prognózisa, agresszív biológiai viselkedése, gyors szóródási hajlama és óhatatlan terápia rezisztenciája miatt a sebészi kezelés lehetősége általában fel sem merül. Ellentétben pl. az áttéteket adó, ún. oligometasztatikus colorectalis rákkal, a pancreastumornál kevés bizonyíték áll rendelkezésre a műtét hasznáról. Oligometasztázisról akkor beszélünk, amikor csak egynéhány (3-6) áttét mutatkozik (vagy rögtön a diagnózis során: szinkron oligometasztázis, vagy csak a kiújulás mutatkozik ilyen formában: metakron oligometasztázis). Így például a 2017-ben publikált amerikai irányelvek nem is javasolnak műtétet ilyen, áttétes esetekben, a standard kezelés a palliatív kemoterápia. Az új kemoterápiás szerek, kombinációk mint a FOLFIRINOX és a Gemcitabin+Nab-paclitaxel bevezetése azonban egyértelműen növelték a teljes túlélést, és javították a kezelési válaszreakció arányát. Ennek ellenére az esetleges preoperatív kemoterápia helye, szerepe, indikációja nincs meghatározva a metastatizáló pancreasrák esetében.

Napjainkban közölt irodalmi adatok azt látszanak bizonyítani, hogy a multimodális kezeléssel még olyan stádiumban is lehet eredményt elérni, mint a metastatizáló pancreasrák. Az újabb kemoterápiás gyógyszer-kombinációk alkalmazásával a beteget egyes esetekben operábilissá lehet tenni, márpedig a radikális műtét végzése az alapfeltétele – ugyanakkor sajnálatos módon nem garanciája - a hosszabb túlélésnek. Tehát ebben a

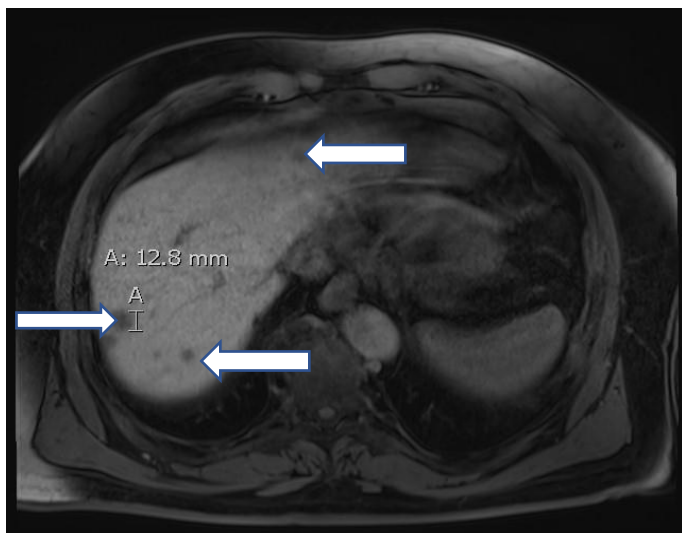
klínikai konstellációban is a korszerű sebészi és onkológiai módszerek együttesen képesek az eredményeket javítani. 2023-ban látott napvilágot az ez idáig legnagyobb tanulmány, ami a túlélést vizsgálta metasztatizáló pancreasrák preoperatív kemoterápiáját követően. Minimum 6 ciklus FOLFIRINOX, illetve Gemcitabin és Nab-paclitaxel adása után ismételt stádium meghatározásra került sor. Az exploráció feltétele az volt, hogy a primer tumor ne progrediáljon, a metasztázisok esetében pedig részleges vagy teljes remisszió következzen be. Ezen kívül kedvező biológiai tumor válaszként a CA 19-9 és CEA szint csökkenés és a technikai reszekálhatóság is feltétele volt a műtétnek a beteg jó általános állapota mellett. 80 betegnél végül csak exploráció történt, itt a medián teljes túlélés 8,1 hónap volt, részleges remisszió esetén reszekcióval (48 beteg) ez az érték 10,7 hónap, míg akiknél a metasztázis teljes remisszióba került (45 beteg), azoknál reszekció után a túlélés 25,5 hónapra nőtt. Az utóbbi esetekben az adjuváns onkológiai kezeléssel további túlélésbeli javulást tudtak elérni. A tanulmány elsőként igazolta a metasztázis komplett patológiai válasza esetén a szignifikáns túlélési javulást reszekciót követően. Következtetésük, hogy a kedvező radiológiai és biológiai válasz jó prediktora a ypM0 státusznak. Ezen szelektált betegpopuláció pedig remélheti, hogy profitál a műtéti beavatkozásból és megnő a várható túlélésük. A közelmúltban megjelent közlemények tehát ezen ún. oligometasztatikus esetekkel kapcsolatosan kedvező eredményekről számoltak be és hasonló megállapításra jutottunk saját két betegünk kapcsán is, melyeket alább ismertetünk.

Saját eredmények

A radikális műtétek után adjuvánsan, míg az előrehaladott pancreasráknál neoadjuváns módon kezeltük a betegeinket a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Onkoterápiás Intézetével együttműködve. Számos alkalommal operábilissá váltak betegeink a kezelés hatására, azonban disszertációmban csupán a metasztatizáló pancreasrák két sikeres esetével kívánok foglalkozni, mivel ez újdonságnak számít elsősorban a hazai szakirodalomban.

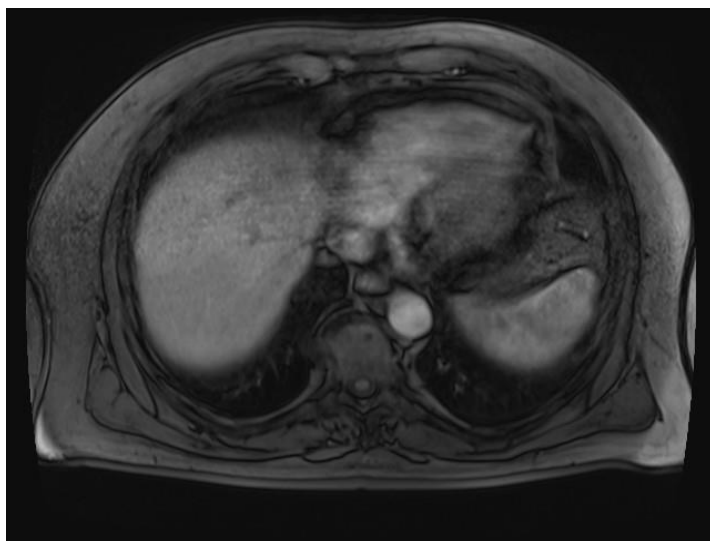
1. Eset

A 60 éves férfi kivizsgálása sárgaság, hasi fájdalom miatt kezdődött. A pancreasfejen környezeti infiltrációt nem mutató, 2cm-es tumor igazolódott, számos, 4-11-13 mm-es májattétellel (9. ábra).



9.ábra: Multiplex májmetasztázisok az MR képen

Hisztológia: adenocarcinoma, CA 19-9: 129,7 U/ml. Epeúti stent behelyezés után icterusa megszűnt. A gasztroenterológiai onkoteam döntése értelmében 6 ciklus FOLFIRINOX, majd progresszió miatt 4 ciklus Gemcitabin és Nab-paclitaxel kezelés történt. 11 hónappal a betegség diagnózisának felállítása után a májmetasztázisok radiológiai kontroll vizsgálat szerint teljesen eltűntek (10. ábra) és a primer tumor mérete is csökkent 2 cm-ről 1,5 cm-re, a CA 19-9 szint pedig 18,1 U/ml-re esett vissza.



10.ábra: A májmetasztázisok nem ábrázolódnak a Primovist MR-en

Ugyanakkor a paraaorticus régióban progresszív nyirokcsomók igazolódtak, mely nem volt összhangban a klinikai képpel, így felmerült egyéb tumor lehetősége is. Az elvégzett vizsgálatok szövettanilag igazolt prostata neoplasiát diagnosztizáltak. Mivel a beteg életkilátásait leginkább a pancreastumor korlátozta, az onkoteam sebészeti exploráció mellett döntött. Ennek során májmetasztázisokat nem találtunk, csak hegesedést észleltünk a góccok területén. Ezt az intraoperatív szövettani vizsgálat is megerősítette. Ennek birtokában a primer tumor

eltávolítása céljából pylorus-megtartásos pancreatoduodenectomiát (Whipple műtét) végeztünk regionális lymphadenectomiával. A posztoperatív szak eseménytelen volt, a hisztológiai eredmény: adenocarcinoma ductale pancreatis ypT1bN0 (0/14) V0 R0 M0 (megtartott májszövet hyalinos göccel). Adjuváns mono-Gemcitabin kezelés történt, valamint leuprorelin hormonkezelést is alkalmaztunk. Tartós problémamentes időszakot követően, 23 hónappal a betegség kezdete után alakult ki lokális recidíva erős hasi fájdalommal, mely miatt a beteg Gemcitabin+Nab-paclitaxel reindukciós kemoterápiás kezelést kapott. Ennek hatására a fájdalmai megszűntek, és 25 hónappal a kórkép felfedezését követően pedig a beteg kielégítő állapotban volt.

2. Eset (megegyezik a korábbi második beteggel)

A 72 éves nőbetegnél hasi panaszok miatt CT vizsgálat történt, amely a pancreasnyak területén 28x20 mm-es térfoglalást írt le mögöttes Wirsung-vezeték tágulattal, vena portae érintettséggel, környezetében beszűrtséggel, néhány kóros morfológiájú nyirokcsomóval, a májban elszórtan elhelyezkedő metasztázisokkal (11.-12. ábra)..



11.ábra: Metasztázis a máj 8-as szegmentumában



12. ábra: Metasztázis a máj 1-es szegmentumában

Ultrahangvezérelt biopsia igazolta az adenocarcinoma áttétet. A CA 19-9 szint 60,2 U/ml volt. A gasztroenterológiai onkoteam döntés értelmében FOLFIRINOX kezelés indult. 3 hónapos terápia után mind a primer pancreastumor, mind a májjátétek tekintetében a képalkotók kb. 30%-os méretcsökkenést, azaz kifejezett regressziót mutattak (a CA 19-9 szint 16,4 U/ml-re csökkent). A kezelést folytattuk, összesen 11 ciklust kapott a páciens. A betegség kezdete után 19 hónappal a kontroll CT vizsgálat már nem mutatott a májban áttétet (13. ábra), és a primer pancreastérfoglalás nem progrediált.



13.ábra: A májban nem látszik metasztázis

A kontrasztanyagossal végzett ultrahangvizsgálat sem igazolt a májban metasztázist. Mindezek alapján az onkoteam sebészi exploráció mellett döntött. A műtét során a májban áttéteket nem találtunk, a pancreasnyak területi tumor kb. 3 cm-es volt, ezért a reszekcióra láttunk esélyt. Mivel a folyamat beszűrte a vena portae bal szélét és a truncus coeliacust is, ezért a radikalitás érdekében módosított Appleby műtétet végeztünk, tangenciális véna reszekcióval. A korai posztoperatív szakban mindössze mérsékelt transzamináz szint emelkedést észleltünk, de 1 hét alatt csaknem teljesen normalizálódtak a májfunkciós enzimértékek. Egyebekben zavartalan posztoperatív kórlefolyás történt. Hisztológiai lelet: adenocarcinoma ductale pancreatis, high grade, ypT2 N0 (0/5), V0, Pn+, R0. A műtét után három hónappal végzett kontroll vizsgálatok tumort nem igazoltak, a CA 19-9 szint 10,1 U/ml volt. Összességében tehát elmondható, hogy az onkológiai kezelés hatásosságának és a radikális műtétnek köszönhetően a betegség felfedezése után 25 hónappal a beteg daganat- és panaszmentes.

Megbeszélés

A pancreasrák sebészi és onkológiai kezelésében végbement fejlődés, előrelépés megfigyelhető a radikális műtétek utáni adjuváns kezelés és a lokálisan előrehaladott tumorok neoadjuváns terápiája terén is,

melyek javították a betegek túlélését. Az ún. oligometasztatikus, vagy oligoperzisztens esetekkel kapcsolatosan is kedvező eredményekről számoltak be a közelmúltban és emellett a saját eseteink bemutatásával is szeretnénk rávilágítani arra, hogy egy agresszív viselkedésű, primeren metasztatikus daganatos entitás kapcsán is bizonyos klinikai helyzetekben gondolnunk kell a lokális, sebészi ellátás jelentőségére, fontosságára és élettartam megnövelő szerepére. Mindenképpen hangsúlyozni kell, hogy az oligometasztatikus (oligorecidív, oligoperzisztens, oligoprogresszív) teória megjelenésével az elmúlt években az onkológiai közgondolkodás és ellátási stratégia jelentősen megváltozott, és ezen, biológiai szempontból is másképpen, indolens módon viselkedő kórformákban a lokális ellátási formák szerepe, jelentősége felértékelődött, és már oligometasztázisok kapcsán a mindennapos rutin ellátás része az ablatív műtéti, irradiációs vagy intervenciós radiológiai beavatkozások elvégzése. Azonban az olyan, terápia rezisztens és agresszív daganatos entitások esetén, mint pl. a pancreasrák, ez a lehetőség sokáig fel sem merült, viszont éppen a jelen klinikai tapasztalatok és irodalmi hivatkozások alapján elmondható, hogy egy ilyen betegcsoportban is lehetnek olyan betegek, akik egyértelműen profitálnak a komplex (szisztémás + lokális) onkológiai ellátásból.

Összefoglalva tehát a multimodális kezeléssel még az olyan rossz prognózisú daganatnál, mint amilyen a pancreasrák, túlélésbeli javulást lehet elérni bizonyos helyzetekben. Az irodalmi áttekintésen túl a saját eseteink is ezt látszanak alátámasztani. Lokálisan előrehaladott tumornál két betegünkénél az utóbbi időben egyre inkább propagált, ún. módosított Appleby műtétre került sor onkológiai kezelést követően. A metasztatizáló ráknál két páciensnél teljes remisszió következett be a májáttétek tekintetében, lokálisan pedig a primer tumor nem progrediált, így radikális műtétet tudtunk végezni. A hazai szakirodalomban először számoltunk be multiplex májmetasztázist okozó pancreasrák sikeres onkológiai (a májban teljes remisszió), majd sebészi (radikális műtét) kezeléséről. Az Appleby műtétünk is újdonság volt, mikor hazánkban elvégeztük az első ilyen beavatkozást.

V. Krónikus pancreatitis miatt végzett pancreasfej reszekciós műtéteink összehasonlító vizsgálata

Bevezetés

A krónikus pancreatitis hosszas lefolyású betegség, mely során a szerv progrediáló gyulladása figyelhető meg, és ennek következtében a pancreasfej területén gyulladással hypertrophia, megnagyobbodás alakulhat ki. Az utóbbi forma képezi a leggyakoribb műtéti indikációt, mivel nemcsak felhasi fájdalommal jár, de a krónikusan gyulladt, megnagyobbodott pancreasfeji massa kompressziós szindrómát is okozhat a környezetében, úgymint

epeúti-, pancreasvezeték-, valamint duodenum-stenosis, vénás kompressziót. Ezen kórkép klasszikus sebészi megoldása korábban egyedül a pancreatoduodenectomia (Kausch-Whipple műtét) volt, ami egy kiterjedt csonkolást jelent [duodenum, distalis gyomor, pancreasfej egésze, distalis epeút, epehólyag, kezdeti jejunum]. A Whipple műtét pylorus-megtartásos formája is túlkezelést jelent. Malignus folyamat esetén indokolt ez a műtét, azonban a krónikus pancreatitisnél csak bizonyos esetekben elkerülhetetlen ennek végzése. A betegség lefolyásából adódóan idővel egyébként is pusztul az endokrin és exokrin állomány, ezért ezek lehetőség szerinti megőrzése fontos a betegek életminősége szempontjából. Ez a cél vezérelte Begert, aki kidolgozta az 1970-es évek végén a duodenum-megtartásos pancreasfej reszekciót (Duodenum-Preserving Pancreatic Head Resection, DPPHR), aminél csak a panaszokat okozó megnagyobbodott pancreasfeji gyulladásos masszát reszekálja anélkül, hogy feláldozna több pancreaszövetet, mint amennyit feltétlenül szükséges. Eközben a gastrointestinalis és eperendszer normál útja megmarad, szemben a Whipple műtéttel, amikor is ezek átvágásra kerülnek és duodeno/gastro-jejunostomia, valamint biliodigestiv anastomosis készül, magában hordozva varratelégtelesség kockázatát. Beger továbbá kiemelte a duodenumnak a tápcsatorna fiziológias működésében játszott fontos szerepét. Eredményeit ismertette igazolta, hogy a subtotalis fejreszekcióval a tünetek nagy százalékban megszüntethetők, emellett alacsonyabb morbiditás, jobban megőrzött endokrin funkció, kedvezőbb életminőség is megfigyelhető. A műtétnek azóta számos módosítását dolgozták ki (Frey műtét, berni módosítás). Az utóbbiról nagy beteganyagon először Farkas számolt be. Számos tanulmány vetette össze a hagyományos és a szervmegtartó műtétek eredményeit, közös megállapításuk, hogy valamennyi műtét hatásos a krónikus pancreatitis kezelésében, de a DPPHR-k előnyösebbek a korai kimenetel, vagyis az életminőség, az alacsonyabb morbiditás, rövidebb műtéti és ápolási idő, valamint az endokrin funkció jobb megőrzése tekintetében. Ugyanakkor a késői eredmények vonatkozásában eltérőek az adatok.

Célkitűzések

Klinikánkon végeztük el hazánkban 1991-ben az első Beger, 1994-ben pedig az első Frey műtétet. 2008-tól a DPPHR berni módosítása felváltotta a Beger, majd a Frey típusú operációt. A Whipple műtétet (főleg a pylorus-megtartásos változatát) 1991 óta alkalmazzuk. Kutatásunk célja az említett műtétekkel szerzett korai (30 napon belüli) és késői (30 napon túli) eredmények retrospektív analízise, az adatok összevetése a nemzetközi tapasztalatokkal és új következtetések levonása, továbbá a pancreatojejunalis és a biliodigestiv anastomosis technikai innovációját is bemutatjuk. (Etikai engedélyszám: 8918-PTE 2021.)

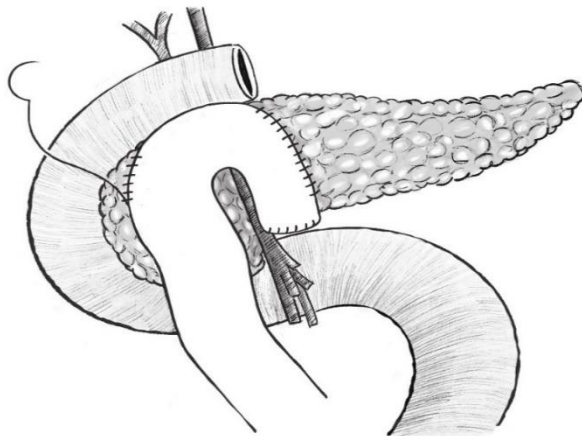
Betegek és módszer

1991 május és 2021 december között 231 pancreasfej reszekciót végeztünk (55 Beger, 113 Frey, 46 Whipple [41 pylorus-megtartásos és 5 pylorus-reszekciós] műtétet és 17 berni módosítást) a Pécsi Tudományegyetem (jogelődje: Pécsi Orvostudományi Egyetem) Klinikai Központ Sebészeti Klinikáján krónikus

pancreatitis következtében kialakult és panaszokat okozó pancreasfeji gyulladással járó massza miatt. Whipple műtétre főként tumorgyanú és/vagy súlyos nyombélszűkület esetén került sor.

Beger műtét

A pancreasnyak transektiója után következett a fej subtotalis reszekciója. Epepangás esetén a reszekciós felszínen a szűkület felett kellő hosszúságban felhasítottuk a tág choledochust és erről Bakes szondával meggyőződünk. Ezután a megnyílt epeút szélét kiszegtük néhány öltéssel a környező reszekciós felszínhez, vagyis egy ún. „belső” BilioDigestiv Anastomosist (BDA) készítettünk. Az eltávolított pancreaszövetet kötelezően intraoperatív fagyasztásos hisztológiai vizsgálatra küldtük a krónikus gyulladás igazolására. A rekonstrukciónál Roux kacsot preparáltunk, majd retrocolicusan hoztuk fel és először a pancreastesttel készítettünk anastomosist. Ezt kezdetben end-to-end kétrétegben végeztük 4/0-s monofil felszívódó fonállal (belső sor tova futó teljes átöltő, külső sor csomós seromuscularis öltések). Mivel a pancreascsonk átmérője esetenként különböző volt, ezért kényelmesebbnek bizonyult áttérni az end-to-side módszerre, aminél a jejunumon csak a szükséges nagyságú nyílást kellett létrehozni, elkerülve ezzel a diszkrepanciát. A pancreatojejunalis anastomosisokat kétrétegben készítettük, azonban 2003-tól a distalis pancreas és a jejunum közti összeköttetést egyrétegben végeztük csomós öltésekkel, míg a pancreasfeji maradékkal készített második anastomosist szintén egyrétegben, de tova futó varrattal. A műtét lényegét az alábbi vázlatos rajz mutatja (1. ábra).

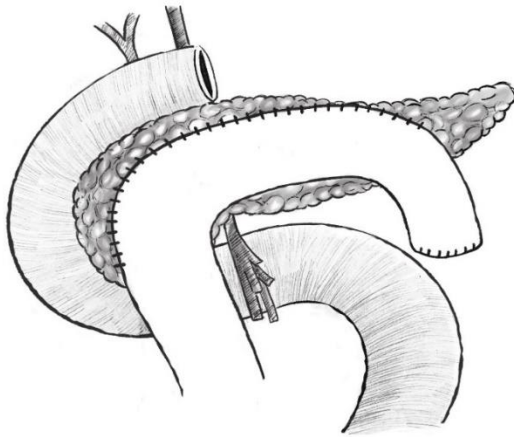


1. ábra: Beger műtét

Frey műtét

Lényegi különbség, hogy nem vágjuk át a pancreasnyakat. A következő lépés a Wirsung-vezeték felkeresése volt a pancreastest területén, majd felhasítottuk mind a farok, mind pedig a pancreasfej irányába. A

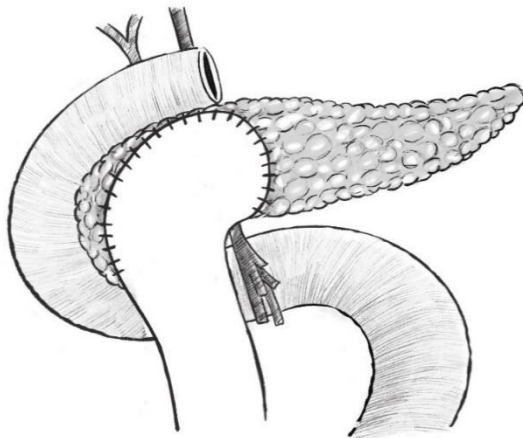
subtotalis fejreszekció ugyanúgy történt, mint a Beger műtétnél, de azzal a különbséggel, hogy cholestasis esetén a „belső” BDA készítése helyett idővel (2004-től) áttértünk a biztosabb és tartósabb desicterizálást jelentő „külső” BDA-ra. Ez azt jelentette, hogy az összeköttetést a jejunumkacs és a choledochus extrapancreaticus, supraduodenalis része között hoztuk létre, ami nem okozott problémát, mivel az epeút a pangás miatt tág volt. Arra kellett csak figyelni, hogy a használt kacs nem feszüljön. Előtte azonban elkészítettük a hosszanti pancreatojejunostomiás anastomosist, 2003-tól egyrétegű tova futó varrattal. Ez a varratsor a pancreasfarktól csaknem a duodenum medialis széléig tartott, vagyis minimum 10 cm hosszúságú volt. A Frey műtét vázlatát alább látható (2. ábra).



2. ábra: Frey műtét

Berni módosítás

Miután bebizonyosodott, hogy a DPPHR-k lényegi része a subtotalis fejreszekció, Büchler és munkacsoportja, majd Farkas bevezették azt a módszert, amikor nem kell átvágni a pancreasnyakat és a Wirsung-vezetékét sem szükséges végig hasítani, elegendő elvégezni a subtotalis reszekciót. Emellett meggyőződünk arról, hogy a ductus distalis szakasza szabadon szondázható, majd ezután azt a metszlepon kb. 2 cm-nyire felhasítottuk, hogy a szájadéka nagyobb legyen. Epepangás esetén egyből „külső” BDA-t készítettünk a fent leírt módon. A 3. ábra a műtét illusztrációját mutatja.



3.ábra: Berni módosítás

Whipple műtét

Az előző műtétekhez képest jóval összetettebb beavatkozás, amikor a pancreasnyak átvágása után eltávolítottuk az egész pancreasfejet, a distalis epeutat, az epehólyagot, a kezdeti jejunumot, a duodenumot teljesen és a gyomor antrum részét (hagyományos Whipple műtét), vagy pedig megőrizve a teljes gyomrot és a nyombél kezdeti 2-3 cm-es szakaszát (pylorus-megtartásos forma). A rekonstrukció során első a pancreatojejunostomia. Kezdetben end-to-end kétrétegű anastomosist, majd end-to-side összeköttetést létesítettünk (részleteket illetően utalunk az előző fejezetre).



4. ábra: Hagyományos Whipple műtét

Az anastomosisok sorrendje szempontjából tehát első volt a pancreas beültetése a jejunumba, majd a BDA készítése következett, ami mindig egyrétegben készült. Ha az epeút tág volt, akkor tova futó öltéssort alkalmaztuk, míg szűk vezetéknel a csomós öltéseket preferáltuk. A gastroenteralis összeköttetés létrehozása volt a legvégső. A kezdeti időszakban retrocolicusan történt a gastro/duodeno-jejunostomia képzése, majd 2008-tól antecolicusan, Braun anastomosisal kiegészítve (4.ábra). Ezeket egyrétegben, tova futó öltésekkel végeztük.

Az egyes műtéti típusok indikációja, a technika változtatásai

Azt meg kell jegyezni, hogy a Frey műtét egyszerűbb volta miatt fokozatosan kiszorította a Beger műtétet, majd 2008-tól a berni módosítás is bevezetésre került. 2003-tól a DPPHR során a pancreatojejunalis anastomosisokat egyrétegben tova futó varrattal készítettük. A duodenum-megtartásos fejrészekció helyett a Whipple műtétet akkor választottuk, ha a duodenum-stenosis súlyos volt, vagy ha a preoperatív leletek és az intraoperatív tájékozódás ellenére is megmaradt a daganatgyanú. Ilyen dilemmáról kér esetünk kapcsán is beszámoltunk. Akkor is a pancreatoduodenectomia indikált, ha a rutinszerűen elvégzett intraoperatív fagyasztásos szövettani vizsgálat malignitást igazolt. Ez mindössze két esetben fordult elő. A DPPHR-k során az epe pangást is meg lehet oldani – Beger szerint – egy ún. „belső” BDA-sal, a feji reszekciós felszínen a distalis epeút tág szakaszán hosszanti nyílás ejtésével. Kezdetben ezt a módszert alkalmaztuk, későbbiekben azonban azt tapasztaltuk, hogy ezen technika után az epe pangás visszatérhet. Ezt úgy lehetett orvosolni, hogy a korábbi műtét során a pancreashoz felhúzott jejunumkacsot mobilizáltuk, majd azt az extrapancreaticus tág epeúttal a duodenumtól cranialis anastomozáltuk. Mivel ezután nem tapasztaltuk a cholestasis kiújulását, ezért 2004-től már az index műtétnél is ehhez a módszerhez folyamodtunk, nemcsak a „belső” BDA után visszatérő, vagy az újonnan kialakult epe pangás megoldásánál. Újabban a berni módosítás során a megmaradt pancreasvezetékét distalisán kissé (kb. 2 cm-nyire) felhasítottuk, hogy a pancreas felszínén a szájadék szélesebb legyen, remélve ettől az elzáródás kockázatának csökkenését.

Pre- és posztoperatív protokoll

A preoperatív kivizsgálás során valamennyi esetben az elvégzett CT vizsgálat a pancreasfej megnagyobbodását mutatta (4 cm vagy nagyobb ventrodorsalis átmérőt), gyakran a kompressziós szindróma jeleivel együtt (epeút-, pancreasvezeték-stenosis, nyombélszűkület, vena portae kompresszió). Klinikailag a gyógyszerrel már nem uralható hasi fájdalom és a nyomási tünetek domináltak. A demográfiai és klinikai adatok mellett vizsgáltuk a posztoperatív szak korai és késői szövődményeit, a reoperáció arányát, a mortalitást. Mivel az erre vonatkozó adatokat a számítógépes rendszerből csak hiányosan tudtunk nyerni (pl. a beteg területen kívüli, elköltözött, elhunyt), ezért a 2007 után operált betegeknek kérdőívet küldtünk ki, hogy felmérjük aktuális állapotukat. Ennek során az életminőséget elemző Gastrointestinal Quality of Life Index [GIQLI] pancreas-specifikus szempontjai (fájdalom, puffadás, hasmenés, étvágy, testsúly) mellett megtudakoltuk a beteg elégedettségét a műtéttel, az endokrin háztartás alakulását, továbbá az etiológiai faktorként szereplő alkoholfogyasztási és dohányzási szokásokat.

Eredmények

Etiológiai faktorként alkohol és/vagy nikotin abúzus a betegek kb. 2/3-ánál szerepelt. Nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a csoportok között az életkor ($p=0.117$), a nem ($p=0.088$), a hasi fájdalom ($p=0.055$) és a cholestasis ($p=0.545$) tekintetében. A duodenum-stenosis azonban a Whipple műtött betegeknél volt a leggyakoribb és a különbség szignifikáns ($p<0.001$) volt a Beger csoporthoz viszonyítva. A daganatgyanú aránya ugyanezt a mintát mutatta ($p<0.001$). Az 1. táblázaton látható a műtétek hossza, a vérigény, az intenzív és teljes posztoperatív ápolási időtartam.

1. táblázat: Intra- és korai posztoperatív adatok

	Beger	Frey	Berni	Whipple	p érték
Műtét hossza, perc					
átlag (tartomány)	296 (235-370) ^{1 3 5}	254 (177-345) ^{3 4}	234 (170-310) ^{1 2}	341 (296-385) ^{2 4 5}	<0.001
Transzfúzió, egység					
átlag (tartomány)	2,1 (0-5) ^{1 3 4}	1,2 (0-4) ^{3 5}	0,7 (0-4) ^{1 2}	2,8 (0-6) ^{2 4 5}	<0.001
Intenzív ápolás, nap					
átlag (tartomány)	1,4 (0-3) ^{1 4}	0,5 (0-3) ^{1 2}	0,7 (0-3) ³	2,4 (0-4) ^{2 3 4}	<0.001
Posztop. napok					
átlag (tartomány)	9 (7-21) ²	8 (5-15)	10 (7-26)	12 (7-27) ^{1 2}	<0.001
Morbiditás	12 (22%)	16 (14%) ¹	2 (12%)	18 (39%) ¹	0.004
n (%)					
CR-POPF	1 (2%)	1 (1%)	0	2 (4,3%)	0.386
Reoperáció	1 (2%)	1 (1%)	0	2 (4,3%)	0.386
Mortalitás	0%	0%	0%	2 (4%)	0.105

A felső indexben lévő számok a páros összehasonlítás szignifikáns különbségeit jelölik

Tesztek: folytonos változók esetében Kruskal-Wallis-teszt, morbiditás esetében Chi-négyzet próba, a többi esetben Fisher-féle egzakt teszt

A beavatkozások hossza és a vérigény tekintetében a berni módosítás és a Frey műtét előnyösebb volt, mint a Whipple és a Beger. A legrövidebb a berni műtét volt, 67 perccel a Whipple-nél és 20 perccel a Frey műtéténél. A berni és a Frey műtétek utáni intenzív és teljes ápolási idő rövidebb volt, mint Whipple műtéteket követően. A különbségek szignifikánsak voltak ($p < 0.001$). Szintén az 1. táblázaton látható a korai morbiditás [szövődmények, többek között a klinikailag releváns posztoperatív pancreasfistula (CR-POPF)], továbbá a reoperáció és a mortalitás aránya. Bár a Whipple műtétet követő korai morbiditás több mint háromszor gyakrabban fordult elő, mint a berni módosítás után, illetve több mint kétszer gyakrabban a Frey típusú operációhoz képest, azonban a különbség csak a Whipple és a Frey műtétek között volt szignifikáns ($p = 0.004$). A CR-POPF, a reoperáció és a mortalitás terén nem volt különbség a csoportok között ($p = 0.386$, $p = 0.386$ és $p = 0.105$). A 2. táblázat mutatja a nyomon követés eredményeit.

2.táblázat: Nyomon követés

	Frey	Berni	Whipple
Esetszám 2007 után	68	17	14
Kérdőívre válaszolt	28 (41%)	5 (29%)	5 (36%)
Össz adat n (%)	42 (62%)	8 (47%)	11 (79%)
Nyomon követés, hónap			
átlag (tartomány)	86 (25-139)	75 (44-115)	47 (21-60)
Mortalitás	15 (22%)	2 (12%)	6 (43%)

A kérdőívekre 29-41%-ban válaszoltak a betegek, és az orvosi adatbázisból (Medsol) nyert adatokkal együtt sikerült még több információhoz jutnunk, így az esetek 47-79%-ban álltak rendelkezésre késői adatok. Csupán egy Beger műtött beteg küldte vissza a kérdőívet, így az ő válaszát nem vettük figyelembe. A leghosszabb nyomon követési időt a Frey műtéténél észleltük, míg a legrövidebbet a Whipple csoportban. A kibővített adatok alapján megfigyelhető, hogy a késői mortalitási ráta a berni műtét után lényegében nem változott, viszont ez a mutató megemelkedett a Frey csoportban, de legfőképp a Whipple műtött betegeknél. Ez a markáns különbség statisztikai számítás nélkül is szembeötlő, különösen ha figyelembe vesszük, hogy ez a magas halálozás a Whipple csoportban kb. fele annyi nyomon követési idő alatt következett be, mint a másik két műtét után tapasztalt mortalitás. Az életben maradt betegeknél a késői eredmények kielégítőek. A betegek 80-100%-ánál nem volt fájdalom vagy az enyhébb volt, az exokrin és endokrin funkció jól megőrzött volt, és a betegek elégedettek voltak állapotukkal. Mindazonáltal a betegek 50-100%-a nem hagyott fel a dohányzással és/vagy az alkoholfogyasztással. Sajnos sok adat hiányzott, aminek számos oka volt: a beteg elhalálozott, elköltözött ismeretlen címre, nem akart válaszolni,

más régióból származott. Ebből kifolyólag nem volt értelme a késői adatokat statisztikailag feldolgozni, reális következtetést levonni nem lehetett volna ennyi év távlatából.

A cholestasis előfordulása az index műtét során statisztikailag azonos volt a csoportokban. Beger műtéténél a „belső” BDA-t preferáltuk, majd áttérve a Frey/berni típusú reszekciókra, a „külső” BDA-t végeztük gyakrabban. Azt tapasztaltuk, hogy a visszatérő és az újonnan kialakult cholestasis összesített aránya magasabb volt a Beger műtét után, mint a Frey/berni operációt követően (7,3% versus 5,4%). Míg a „belső” BDA után tapasztaltuk az epepangás kiújulását, a „külső” BDA után az egy esetben sem tért vissza.

Megbeszélés

Krónikus pancreatitisben a leggyakoribb javallata a sebészi kezelésnek a pancreasfej gyulladással járó megnagyobbodása, ami fájdalommal és a környezetét érintő, ún. kompressziós szindrómával jár együtt (epeúti- és nyombélszűkület, vena portae kompresszió). Ezen forma hagyományos megoldása korábban a Whipple műtét volt, ami komplexitásánál fogva magas morbiditással járt. Ugyanakkor ez a beavatkozás csak akkor elkerülhetetlen, ha a nyombélszűkület az azt leszorító heges szalagok átvágásával, kimetszésével nem szüntethető meg, illetve ha a pre- és posztoperatív adatok, leletek értékelése után is erős marad a tumorgyanú. Beger volt az első, aki felismerte, hogy egy ilyen benignus betegségben, mint a krónikus pancreatitis, szükségtelen eltávolítani a duodenum teljes vagy nagy részét, az egész pancreasfejet, megváltoztatva ezzel a táplálék és az epe fiziológiás útját, miközben a pancreasfej subtotalis reszekciójával is orvosolhatók a panaszok és az endokrin, valamint az exokrin funkció is kevésbé károsodik. A nyombél megőrzésének a fontosságát saját tanulmányunkkal is alá tudjuk támasztani, amikor is vizsgáltuk gastrectomia után a különféle gyomorpótlási módszerek hatását a gastrointestinalis hormonszekrécióra. A duodenum passzázs megőrzésével végzett rekonstrukció után fiziológiásabb postprandialis cholecystokinin választ tapasztaltunk, ami hatással volt a betegek életminőségére is. Később Beger módszerét többen is módosították, így Frey, Büchler, majd Farkas. A Beger műtét alapvető és legfontosabb elemét, a pancreasfej subtotalis reszekcióját megtartották, viszont a pancreasnyak transectiójának elhagyásával egyszerűbbé és rövidebbé vált a beavatkozás. Számos tanulmány vizsgálta és hasonlította össze a különböző műtéteket, és abban egyetértés volt, hogy valamennyi beavatkozás egyformán eredményes a panaszok enyhítésében a krónikus pancreatitisnek pancreasfeji megnagyobbodással járó formájában, de elismerték, hogy a DPPHR-k előnyösebbek a korai posztoperatív kimenetel tekintetében. Ez különösen a berni módosításra igaz a beavatkozás időtartamának rövidebb volta miatt. A késői adatok szempontjából azonban már nem ennyire egységesek a vélemények. Egyes szerzők nem látnak különbséget hosszú távon a különböző pancreasfeji reszekciók (Whipple, illetve DPPHR-k) által elért eredmények között, míg mások az utóbbiakat tartják előnyösebbnek. Egy 2023-ban napvilágot látott szisztematikus áttekintő tanulmány is azon a megállapításon volt, hogy ha műtéti kezelés válik szükségessé, akkor a DPPHR a választandó megoldás, kivéve erős tumorgyanú esetén.

Miután elvégeztük hazánkban az első Beger, majd a Frey műtétet, az elmúlt 30 évben a pancreasfej reszekció valamennyi említett típusát alkalmaztuk. A betegcsoportok homogének voltak az életkor, a hasi fájdalom és az epeangás gyakoriságának tekintetében. A duodenum-stenosis és a tumorgyanú a Whipple műtött betegeknel többször fordult elő, mivel ilyen javallatnál a pancreatoduodenectomy végzése gyakrabban merült fel. A beavatkozások hossza, a vérigény, az intenzív osztályos és teljes ápolási idő tartamát tekintve a berni és a Frey műtét szignifikánsan kedvezőbb volt, mint a Whipple. Az utóbbi után a korai morbiditás a legmagasabbnak bizonyult, köszönhetően a műtéttől adódó speciális komplikációknak, mint pl. az epesipoly, meglassult gyomorürülés. Meglepetésre azonban ez statisztikailag csak a Frey műtéttel szemben mutatkozott meg. Nem volt különbség a csoportok között a reoperációs és korai mortalitási rátában. A késői, hosszútávú eredményeket részben a kérdőívekből, részben az orvosi adatbázisból nyert további adatok alapján lehetett megbecsülni, azonban a hiányzó információk miatt pontos következtetéseket nem tudunk levonni. Meg kell azonban jegyezni, hogy a nyomon követés során kibővült adatállomány birtokában álltunk a legközelebb a reális eredményekhez. Ami a késői kimenetelt illeti, a mortalitás aránya a Frey, de különösen a Whipple műtét után magasabb lett (2. táblázat), főleg nem pancreas eredetű betegségek miatt, mint pl. májcirrhosis, malignomák, atherosclerosis, krónikus alkoholizmus, stb. Mindazonáltal az életben maradt betegeknek relatíve jó volt az életminősége.

A nemzetközi tanulmányokhoz hasonlóan azt tapasztaltuk, hogy valamennyi műtét (Beger, Frey, Whipple és berni műtét) képes a betegek panaszait orvosolni és a késői nyomon követésünk alapján az életminőséget is javítani. Kedvezőbbek azonban a Whipple műtétnél a DPPHR-k a beavatkozás hossza, az intenzív és teljes ápolási idő tekintetében is, a vérigény terén pedig a Frey/berni műtétek. További – egyes szerzőktől eltérő – megfigyelésünk, hogy a késői mortalitás aránya szembetűnően magasabb volt a Whipple műtött betegeknel, mint a DPPHR-k után.

Krónikus pancreatitisnek pancreasfeji gyulladással járó formájában tehát az esetek zömében DPPHR-t végeztünk. A 90-es években a Beger műtét elterjedésekor mi is azt preferáltuk, majd fokozatosan áttértünk az egyszerűbb, de szintén hatásos Frey műtétre, 2008-ban pedig a berni módosítás szerinti DPPHR-re, mivel az összes közül ez a legkedvezőbb a műtét hossz és a technikai kivitelezhetőség tekintetében. Már korábbi összehasonlító tanulmányainkban is - amiben még nem szerepelt a duodenum-megtartásos reszekciók között a berni típusú módosítás - a DPPHR-k előnyösebbnek bizonyultak a Whipple műtétnél a korai és késői kimenetel szempontjából. Amikor mind a négy típusú DPPHR-t hasonlítottuk össze, akkor szintén erre a megállapításra jutottunk, kiemeltünk emellett azonban azt is, hogy közülük a berni módosítás egyszerűségénél, rövidebb volta miatt elsőként ajánlható.

DPPHR-k után redo műtét válhat szükségessé a nyomon követési időszakban a gyulladás progressziója miatt a megmaradt pancreasfej dorsalis-cranialis területén. Ilyenkor a korábban használt Roux kacsót szájaztattuk az extrapancreaticus epeúthoz annak supraduodenalis szakaszán („külső” BDA). Ezzel a módszerrel ki lehetett küszöbölni a fenti tényezőt és az epeangás nem tért vissza. Ezen felbuzdulva a későbbiekben az index műtétnél is ezt a biztonságos módszert alkalmaztuk, ha egyidejűleg cholestasis is fennállt. 2003-ban módosítottuk a DPPHR-k technikáját, vagyis a pancreatojejunalis anastomosist – elsőként ajánlva - egyrétegben tova futó varrattal végeztük, a szövődmenyarány növekedése nélkül. Az anastomosis ilyen történő készítését később mások is átvették.

Összefoglalva a következő ajánlásokat fogalmazzuk meg. Krónikus pancreatitisnek gyulladással járó formájában a berni módosítás preferálandó, egyrétegű tovafutó pancreatojejunalis anastomosissal és a pancreasvezeték limitált behasításával. Mind szűk (de szabadon szondázható), mind tág Wirsung-vezetéknel ideális megoldást jelent, viszont ha distalisan súlyos szűkületek vannak („tavak lánc” jelenség), akkor indikált igazán a Frey műtét. Ha cholestasis is fennáll, akkor már az index műtétnél a „külső” BDA a legbiztonságosabb, mert ezután anyagunkban nem tért vissza az epepangás. Mindazonáltal erős tumorgyanúnál, illetve duodenectomya nélkül megoldhatatlan nyombélszűkület esetén a Whipple műtét választandó, lehetőleg a pylorus-megtartásos formája. Ezen betegségcsoport számos tagja a társadalom perifériájára szorult, kiestek az egészségellátó rendszer látóköréből, korán meghaltak vagy egyszerűen elutasították, hogy sebészi beavatkozás történjen. Ha mégis műtetre kerülnek ezek a betegek, akkor célszerű a legkevésbé kiterjedt és megterhelő, de ugyanakkor hatásos beavatkozást végezni, mint amilyen a berni típusú reszekció. Ezt a lényeges szempontot is figyelembe kell venni, amikor műtétet indikálunk ezen betegeknél, akiknél a társbetegségek, a gyakran fennálló káros szenvedélyek (dohányzás és alkoholfogyasztás), az alultápláltság következtében a sebészi beavatkozás rizikója jelentősen megemelkedett és valószínűleg nem alkalmasak Whipple műtetre. Mindazonáltal a jobb életminőség – akár csak néhány évre is – jogos igénye ezen betegeknél is és erről gondoskodnunk kell.

A disszertációban megfogalmazott legfontosabb új eredmények összesítése

1. Az ismertetett három pancreascsonk zárási módszer közül az általam kidolgozott eljárás, vagyis a metszlap szabad fascia-peritoneum graft-tal fedése és cirkuláris öltéssel történő fixálása bizonyult a legbiztonságosabbnak, mivel ezután nem alakult ki klinikailag releváns pancreasfistula. Hasonló módszert még nem publikáltak a világon.
2. A dohányzacskóöltéses pancreatojejunostomia általam továbbfejlesztett egyszerű és biztonságos módszerével nemzetközi mércével nézve is kedvező CR-POPF előfordulási arányt sikerült elérni. Ehhez hozzájárulhatott a korai drén kivétel taktikája is és az a saját megfigyelésem, hogy nem elegendő az első napi drénváladék amidánszintjének figyelembevétele, ennél fontosabb a további napokon mért szintek változása, tendenciája.
3. Antecolicus rekonstrukció Braun anastomosissal kiegészítve a súlyos gyomorürülési zavart gyakorlatilag eliminálta. Az elsők között voltunk, akik bevezették a módszert.
4. Elsőként publikáltunk hazánkban oligometasztatikus pancreasrák sikeres multimodális kezeléséről két beteg kapcsán.
5. Először végeztem hazánkban sikeres Appleby műtétet pancreastest-tumor neoadjuváns kezelését követően.
6. DPPHR-k során a pancreatojejunalis anastomosis készíthető egyrétegben tova futó varrattal is, anélkül hogy a szövődésményráta megemelkedne. Ezt a szakirodalomban először ajánlottam.
7. A „külső” BDA biztonságos, az epepangás nem tért vissza betegeinknél, ezért az index műtétnél is ezen módszert érdemes végezni. Ezt a gyakorlatot elsőként vezettem be.

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények:

1. **Kelemen, D** ; Illényi, L ; Kiss, T ; Deák, G Duodenum-megtartásos pancreasfej resectio – új lehetőség a krónikus pancreatitis kezelésében MAGYAR SEBÉSZET 45 pp. 108-111. , 4 p. (1992)
2. **Kelemen, D** ; Cseke, L ; Fenyvesi, I ; Horváth, Ö P ; Deák, G First experiences with duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in the treatment of chronic pancreatitis. DIGESTIVE SURGERY 13 pp. 209-212. , 4 p. (1996)

A PhD fokozat megszerzését követően

3. **Kelemen, D** ; Kerbeche, A ; Farkas, N ; Vereczkei, A
New method of remnant closure during distal pancreatectomy LANGENBECKS ARCHIVES OF SURGERY 408 : 1 Paper: 176 , 4 p. (2023) **IF:2,300; Q1**
4. **Kelemen, Dezső** ; Papp, Róbert ; Vereczkei, András Pancreatojejunostomia - dohányzacskóültéssel MAGYAR SEBÉSZET 66 : 6 pp. 348-352. , 5 p. (2013) **Q4**
5. **Kelemen, D** ; Papp, R ; Kaszas, B ; Biro, Z ; Vereczkei, A Pancreatojejunostomy with modified purse-string suture technique. LANGENBECKS ARCHIVES OF SURGERY 401 : 3 pp. 403-407. , 5 p. (2016) **IF:2,203; Q1**
6. **Kelemen, Dezső** ; Papp, Róbert ; Baracs, József ; Káposztás, Zs ; Al-Farhat, Yousuf ; Horváth, Örs Péter Pancreas- és periampullaris tumorok kezelése az elmúlt 10 évben klinikánkon. MAGYAR SEBÉSZET 62 : 5 pp. 287-292. , 6 p. (2009) **Q4**
7. **Kelemen, D** ; Csontos, Zs ; Horváth, Ö P Egyrétegű biliodigestív anasztomózással szerzett tapasztalatainkról. MAGYAR SEBÉSZET 52 pp. 165-167. , 3 p. (1999)
8. **Kelemen, D** ; Horváth, Ö P Experiences with single-layer biliodigestive anastomosis. HEPATO-GASTROENTEROLOGY 52 pp. 683-685. , 3 p. (2005) **IF:0,699; Q2**
9. **Kelemen, D** ; Káposztás, Zs ; Horváth, Ö P A modified technique of pancreatojejunostomy HEPATO-GASTROENTEROLOGY 55 : 82-83 pp. 722-724. , 3 p. (2008) **IF:0,608; Q2**
10. Ferencz, S ; Bíró, Zs ; Vereczkei, A ; **Kelemen, D** Innovations in pancreatic anastomosis technique during pancreatoduodenectomies LANGENBECKS ARCHIVES OF SURGERY 405 : 7 pp. 1039-1044. , 6 p. (2020) **IF:3,445; Q1**
11. Ferencz S.: Elméleti és gyakorlati innovációk a hasnyálmirigy betegségek kezelésében: PACAP és PAC1 receptor expresszió vizsgálata, posztoperatív szövődmények alakulása. Doktori (PhD) értekezés PTE ÁOK 2022. (témavezető: **Kelemen Dezső**)
12. **Kelemen, Dezső** ; Papp, Róbert ; Horváth, Örs Péter Új típusú, retrograd dissectio pancreatoduodenectomia során – korai tapasztalataink MAGYAR SEBÉSZET 64 : 4 pp. 189-192. , 4 p. (2011) **Q4**
13. **Kelemen, D** ; Lócsei, Z ; Papp, R ; Ferencz, S ; Vereczkei, A Appleby-műtét – lehetőség truncus coeliacust infiltráló pancreastest tumor sebészi kezelésére MAGYAR SEBÉSZET 71 : 1 pp. 16-20. , 5 p. (2018) **Q4**

14. **Kelemen D**, Mangel L, Szabó Zs, Varga Á, Palkovics A, Vereczkei A. Májáttétes pancreasrák: meghosszabbítható-e a túlélés az oligoperzisztens primer tumor neoadjuváns kemoterápiát követő reszekciójával? Két klinikai eset ismertetése és irodalmi áttekintés. *ORVOSI HETILAP* 164; 1720-1726. (2023) **IF:0,600; Q4**
15. **Kelemen, D** ; Horváth, Ö P Clinical experience with different techniques of pancreatic head resection for chronic pancreatitis. *DIGESTIVE SURGERY* 19 pp. 28-35. , 8 p. (2002) **IF:0,645; Q2**
16. **D, Kelemen** ; Ö P, Horváth Modification of the anastomoses during duodenum-preserving pancreatic resection. *JOURNAL OF GASTROINTESTINAL SURGERY* 8 pp. 49A-49A. (2004)
17. Kalmár, Katalin ✉ ; Németh, József ; **Kelemen, Dezső** ; Ember, Ágoston ; Péter Horváth, Örs Postprandial gastrointestinal hormone production is different, depending on the type of reconstruction following total gastrectomy *ANNALS OF SURGERY* 243 : 4 pp. 465-471. , 7 p. (2006) **IF:7,678; Q1**
18. Olah, A ; **Kelemen, D** ; Horvath, OP ; Belagy, T Long-term follow-up results of surgery for chronic pancreatitis. *HEPATO-GASTROENTEROLOGY* 51 : 58 pp. 1179-1182. , 4 p. (2004) **IF:0,696; Q2**
19. **Kelemen D**. A pancreasfunkció megőrzésének és helyreállításának lehetőségei krónikus pancreatitisben. Doktori (Ph.D.) értekezés. 1999, Pécs.
20. **Kelemen D**, Deák R, Ferencz S, Farkas N, Vereczkei A. Comparative study of different types of pancreatic head resection for chronic pancreatitis. *INDIAN JOURNAL OF SURGERY* 2023; <https://doi.org/10.1007/s12262-023-03813-0> **IF:0,400; Q4**
21. **Kelemen D**, Deák R, Ferencz S, Farkas N, Horváth Ö.P, Vereczkei A. Krónikus pancreatitis miatt végzett pancreasfej resectiók műtéteink elemzése. *MAGYAR SEBÉSZET* 76 : 3 pp. 85-91. , 7 p. (2023) **Q4**
22. Schuh, Fabian ; Mihaljevic, André L* ; Probst, Pascal ; Trudeau, Maxwell T ; Müller, Philip C ; Marchegiani, Giovanni ; Besselink, Marc G ; Uzunoglu, Faik ; Izbic, Jakob R ; Falconi, Massimo ; Fernandez-Del Castillo, Carlos ; Adham, Mustapha ; Z'graggen, Kaspar ; Friess, Helmut ; Werner, Jens ; Weitz, Jürgen ; Strobel, Oliver ; Hackert, Thilo ; Radenkovic, Dejan ; **Kelemen, Dezső** ; et al. A Simple Classification Of Pancreatic Duct Size and Texture Predicts Postoperative Pancreatic Fistula : A classification of the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) *ANNALS OF SURGERY* 277 : 3 pp. e597-e608. , 12 p. (2023) **IF:9,00; Q1**
23. Ferencz, Sandor ; Toth, Denes* ; Kaszas, Balint ; Bardosi, Sebastian ; Vicena, Viktoria ; Karadi, Oszkar ; Reglodi, Dora** ; **Kelemen, Dezső** PACAP and PAC1 Receptor Expression in Human Insulinomas *INTERNATIONAL JOURNAL OF PEPTIDE RESEARCH AND THERAPEUTICS* 27 : 3 pp. 1719-1728. , 10 p. (2021) **IF:1,931; Q3**
24. Ferencz, Sandor ; Reglodi, Dora ✉ ; Kaszas, Balint ; Bardosi, Attila ; Toth, Denes ; Vekony, Zsolt ; Vicena, Viktoria ; Karadi, Oszkar ; **Kelemen, Dezső** PACAP and PAC1 receptor expression in pancreatic ductal carcinoma *ONCOLOGY LETTERS* 18 : 6 pp. 5725-5730. , 6 p. (2019) **IF:2,311; Q3**
25. Hegedüs, Ivett ✉ ; Bogner, Barna ; Faluhelyi, Nándor ; Macygan, András ; Illés, Anita ; **Kelemen, Dezső** Egy diagnosztikus kihívás: paraduodenalis pancreatitis : Két eset bemutatása *ORVOSI HETILAP* 160 : 22 pp. 873-879. , 7 p. (2019) **IF:0,497; Q3**
26. Biro, Z ; Papp, R ; Kucserik, L ; Al-Farhat, Y ; Fincsur, A ; Vereczkei, A ; **Kelemen, D** Metasztázis miatt végzett máj- és hasfalreszekció 11 évvel a pancreatoduodenectomia után *ORVOSI HETILAP* 158 : 28 pp. 1109-1111. , 3 p. (2017) **IF:0,322; Q4**

27. Illés, D ; Erdős, K ; Ivány, E ; Zsóri, G ; Takács, T ; Szepes, Z ; ifj, Farkas G ; Kahán, Z ; Vincze, Á ; Czimmer, J ; Pár, G ; Sarlós, P ; **Kelemen, D** ; et al. Audit: Management of Pancreatic Cancer in Hungary CENTRAL EUROPEAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY / GASZTROENTEROLÓGIAI ÉS HEPATOLÓGIAI SZEMLE 2 : Suppl. 1 p. 93 (2016) **Q4**
28. **Kelemen D**. A krónikus pancreatitis szövődményei. In: Oláh, Attila; Pap, Ákos (szerk.) A pancreas betegségei. Budapest, Magyarország : Medicina Könyvkiadó 2014; 241-247.
29. **Kelemen, D** ; Papp, R ; Baracs, J ; Horvath, OP Törekvéseink a pancreasresectiókat követő sebészi szövődmények csökkentésére MAGYAR SEBÉSZET 65 : 2 pp. 52-57. , 6 p. (2012) **Q4**
30. Papp, Róbert ; Cseke, László ; Horváth, Örs Péter ; **Kelemen, Dezső** Middle segmental pancreatic resection – a single-centre experience HEPATO-GASTROENTEROLOGY 58 : 106 pp. 612-615. , 4 p. (2011) **IF:0,658; Q2**
31. Weninger, Csaba ; Rostás, Tamás ; Györe, Csilla ; **Kelemen, Dezső** ; Kálmán, Endre ; A pancreasdaganatok vizsgálata spirál CT-vel MAGYAR RADIOLÓGIA (0025-0287): 6 pp 250-256 (2001)
32. **Kelemen, D** ; Endrédi, J ; Horváth, Ö P Pancreasfej-reszekciók összehasonlító vizsgálata chronicus pancreatitisben. ORVOSI HETILAP 140 pp. 2101-2105. , 5 p. (1999) **Q3**
33. Carter, R ; European StudyGroup for Pancreatic Cancer (ESPAC) (Kollaborációs szervezet) ; Stocken, DD ; Ghaneh, P ; Bramhall, SR ; Olah, A ; **Kelemen, D** ; Bassi, C ; Friess, H ; Dervenis, C et al. Longitudinal quality of life data can provide insights on the impact of adjuvant treatment for pancreatic cancer-Subset analysis of the ESPAC-1 data. INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER 124 : 12 pp. 2960-2965. , 6 p. (2009) **IF:4,722; Q1**

Köszönetnyilvánítás

Köszönöm Török Béla professzor úrnak, hogy annak idején a Kísérletes Sebészeti Intézetben kutatási témául a pancreatitist adta. Ezidőtájt bukkantam a szakirodalmat bújva a híres ulmi Sebészeti Klinikára, ahol ösztöndíjasként elsajátítottam a pancreassebészet alapjait Beger és Büchler professzoroktól. Különösen az utóbbi játszott meghatározó szerepet pályafutásom során. Korábbi főnököm Horváth Örs Péter professzor úr és a jelenlegi Vereczkei András professzor úr egyaránt támogattak, segítettek tudományos ambícióimban, ezért hálás vagyok nekik. A pécsi Sebészeti Klinika és a társintézetek (Onkoterápiás Intézet, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet, Belgyógyászati Osztály) munkatársainak (orvoskollégák, asszisztensnők, nővérek, műtősnők, műtős asszisztensek, adminisztrátorok) köszönöm a betegek gyógyításában nyújtott segítséget, közreműködést. Ugyancsak köszönettel tartozom Dr. Reglódi Dóra professzor asszonynak az alapkutatásban nyújtott segítségéért és Dr. Farkas Nelinek a statisztikai számítások elvégzéséért.

Hálás vagyok szüleimnek, akik arra neveltek, hogy tanulással és szorgalommal egyre többre vigyem és ezáltal maradandót alkossak. Köszönöm feleségemnek, fiamnak és lányomnak, hogy a nehéz időkben is bíztattak, mögöttem álltak. Feleségemnek belém vetett bizalma, hite nagyban hozzájárult ahhoz, hogy a régi álmom teljesült, sebészprofesszor lettem.