

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS

**ÚJ MÓDSZEREK ALKALMAZÁSA A
PANCREASBETEGSÉGEK KEZELÉSÉBEN
(ALAPKUTATÁSTÓL A PANCREAS RESZEKCIÓKIG)**

DR. KELEMEN DEZSŐ

**PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR
SEBÉSZETI KLINIKA**



PÉCS

2023

Tartalomjegyzék

Bevezető.....	5. o.
I. A PACAP vizsgálata pancreasbetegségekben.....	9. o.
Bevezetés.....	11. o.
Célkitűzések	17. o.
Anyag és módszer	17. o.
Eredmények	18. o.
Megbeszélés.....	25. o.
Irodalomjegyzék.....	27. o.
Új eredmények	36. o.
II. Pancreascsonk zárásának új technikája és összehasonlító vizsgálata distalis pancreatectomia során.....	37. o.
Bevezetés.....	37. o.
Célkitűzések.....	41. o.
Betegek és módszer.....	42. o.
Eredmények.....	46. o.
Megbeszélés.....	49. o.
Irodalomjegyzék.....	51. o.
Új eredmények.....	55. o.
III. Whipple műtétek során alkalmazott sebészi technikák elemzése a posztoperatív szövődmények szempontjából...56. o.	
Bevezetés.....	56. o.

Célkitűzések.....	65. o.
Betegek és módszer.....	66. o.
Eredmények.....	74. o.
Speciális szövődmények.....	77. o.
Megbeszélés.....	89. o.
Irodalomjegyzék.....	92. o.
Új eredmények.....	98. o.
IV. A pancreasrákos betegek túlélésének javítási lehetőségei	
Bevezetés.....	99. o.
Sebészi radikalitás.....	100. o.
Saját eredmények.....	103. o.
Onkológiai kezelés.....	111. o.
Adjuváns kemoterápia.....	112. o.
Neoadjuváns kezelés.....	112. o.
Metasztatizáló pancreasrák multimodális kezelése....	113. o.
Saját eredmények.....	115. o.
Megbeszélés.....	120. o.
Irodalomjegyzék.....	121. o.
Új eredmények.....	125. o.
V. Krónikus pancreatitis miatt végzett pancreasfej	
reszekciós műtéteink összehasonlító vizsgálata.....	126. o.
Bevezetés.....	126. o.
Célkitűzések.....	127. o.
Betegek és módszer.....	128. o.
Eredmények.....	137. o.

Megbeszélés.....	143. o.
Irodalomjegyzék.....	148. o.
Új eredmények.....	153. o.
A disszertációban megfogalmazott új eredmények összesítése.....	154. o.
Az értekezés alapjául szolgáló közlemények.....	155. o.
Az értekezéstől független közlemények.....	159. o.
Köszönetnyilvánítás.....	166. o.

Bevezető

A pancreas megbetegedéseinek két fő csoportját lehet megkülönböztetni, úgymint gyulladós és daganatos kórképeket. A pancreatitis akut formája a leggyakoribb heveny gastroenterológiai 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 lakosságarányos 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 resekábilis, 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 előfordulását 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 pancreasfej reszekciót a krónikus pancreatitisnek gyulladós fejmeagnagyobbodással járó és panaszokat okozó formájára. Ez egy úttörő megoldás volt a korábbi műtétekhez képest. Lényege az volt, hogy a nyombél megőrzésével és a pancreasfej 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 pancreassebészet 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. Heidelbergben a 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 klinika pancreassebészeti profilját 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 műtéttechnikai innovációkat vezettem be. Kedvező tapasztalataimat angol nyelvű nívós 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 Orvostudományok 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

Rövidítések jegyzéke

AC	Adenilát Cikláz
AP	Akut Pancreatitis
ACTH	AdrenoCortikoTrop Hormon
BRCA	BReast Cancer Antigene
cAMP	ciklikus Adenozin MonoPhoszfát
CFTR	Cisztás Fibrózis Transzmembrán konduktancia Regulátor
cGMP	ciklikus Guanozin MonoPhoszfát
CP	Chronicus Pancreatitis
CR-POPF	klinikailag releváns pancreasfistula (Clinically Relevant PostOperative Pancreatic Fistula)
CT	ComputerTomográfia
DFA	Drénváladék (Fluid) Amiláz
DGE	elhúzódó gyomorürülés (Delayed Gastric Emptying)
DM	Diabetes Mellitus
EGF	Epidermal Growth Factor
ERCP	Endoszkópos Retrográd CholangioPancreatographia
EUS	Endoszkópos Ultrahang(Sound)
FGF	Fibroblast Growth Factor
FTAB	FinomTű Aspirációs Biopszia
GEA	GastroEnteroAnastomosis
GRF	Growth-hormone Releasing Factor
IGF	Insulin-like Growth Factor
IHC	ImmunHisztoKémia
IPMN	Intraductalis Papillaris Mucinosus Neoplasia
ISGPF	International Study Group for Pancreatic Fistula
ISGPS	International Study Group of Pancreatic Surgery
MEN-1	Multiplex Endokrin Neoplasia-1 szindróma
MRCPC	Mágneses Rezonancia CholangioPancreatographia
MRI	Mágneses Rezonancia vizsgálat (Imaging)

mRNS	messenger RNS
mTOR	mammalian Target Of Rapamycin
NET	NeuroEndokrin Tumor
NGF	Nerve Growth Factor
NG	NasoGastricus
OS	beteg teljes túlélése (Overall Survival)
PACAP	Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptid
PAC1	PACAP 1-es típusú receptora
PARP	Poly-ADP Ribulose Polymerase
PC	hasnyálmirigydaganat (Pancreatic Cancer)
PD	hagyományos Whipple műtét (PancreatoDuodenectomy)
PDAC	Pancreas Ductalis AdenoCarcinoma
PD-1/PDL-1	programozott sejthalál gén-1/programozott sejthalál gén ligand
PFS	progressziómentes túlélés (Progression-Free Survival)
PKC	Protein Kináz C
PLC	FoszfoLipáz C
PNET	Pancreas NeuroEndokrin Tumor
POPF	posztoperatív hasnyálmirigysipoly (PostOperative Pancreatic Fistula)
PP	Pancreas Polypeptid
PPPD	pylorus-megtartásos Whipple műtét (Pylorus-Preserving) PancreatoDuodenectomy
PTH-rP	ParaTHormon-releasing Protein
RR	válasz arány (Response Rate)
SIRS	szisztémás gyulladásos válaszreakció (Systemic Inflammatory Response Syndrome)
SPINK1	Serine Protease INhibitor Kazal type 1
SPT	Solid Pseudopapillaris Tumor
SS	SomatoStatin
TGF-β	Transforming Growth Factor beta
UH	UltraHang
VIP	Vasoactiv Intestinalis Peptid
VPAC	Vasoactiv intestinalis Peptid Receptor

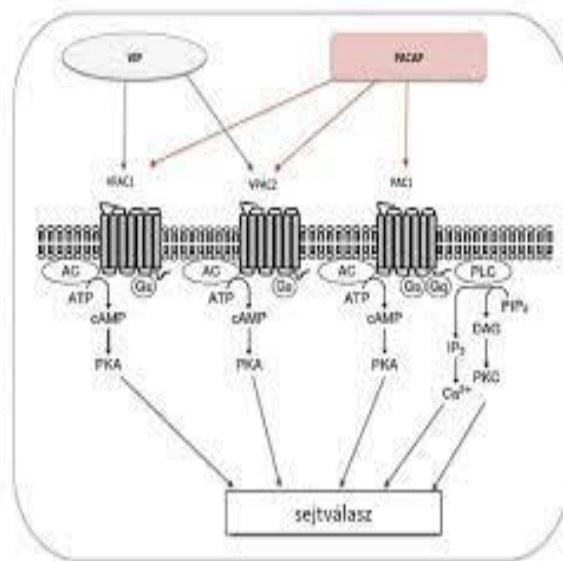
Bevezetés

A hasnyálmirigy az emberi szervezet talán az egyik legösszetettebb szerve. Egyaránt rendelkezik endokrin és exokrin funkcióval, melyek az emésztési folyamatokban és a szervezet hormonális működésében sok ponton részt vesznek, szabályoznak. Az exokrin pancreas a számos általa termelt enzim révén a szervezet megfelelően működő anyagcsereje szempontjából szinte létfontosságú, az endokrin hasnyálmirigy pedig a többféle termelt hormonja révén mind önmagára visszaható, mind a szervezet több más szervét is szabályozó működéssel bír. Ennek a sérülékeny és finom egyensúlynak a megbomlása igen komoly következményeket vonhat maga után. Amennyiben a szerv heveny gyulladása lép fel, a beteg igen erős fájdalma mellett a funkciókiesés okoz problémákat. Az akut pancreatitis súlyos esetben akár életet veszélyeztető kórképhez is vezethet. Az idült hasnyálmirigy-gyulladás a világ minden részén a populáció egyre nagyobb részét érinti, bizonyítottan működéscsökkenést, vagy kiesést eredményez. Ez nemcsak emésztési zavarok és maldigestio képében jelenhet meg, hanem gyakran a sokféle szövődményeket is okozó cukorbetegség kiindulási pontja is lehet. Ismert továbbá, hogy a krónikus hasnyálmirigy-gyulladás rizikófokozó szerepű a pancreas daganatos megbetegedéseinek kialakulásában. A hasnyálmirigyek a világon a 7. leggyakoribb halálok, de előreláthatólag 2030-ra a második lesz egyes régiókban. Felfedezésekor már igen gyakran előrehaladott stádiumú daganat, mely a kezelési lehetőségeket súlyosan rontja. A hasnyálmirigy anatómiai elhelyezkedése miatti gyakori környezeti infiltráció, az ebben a betegségben szenvedő betegek már kezdettől fogva gyengébb fizikai állapota, és a késői felfedezésnek is köszönhetően a pancreastumoros betegek öt éves túlélési esélye igen csekély (5% körüli). A diagnosztikát nehezíti, hogy hasnyálmirigy-gyulladásban és rákban szenvedő betegek tünettana hasonló, és a mai napig nem áll rendelkezésre kellően specifikus és szenzitív tumormarker, mely az esetek szűrésére alkalmas lenne. A PACAP (Pituitary Adenilate-Cyclase Activating Polypeptid) és receptorainak tumorigenezisben játszott serkentő, vagy éppen gátló szerepe igen sok szerv esetében már leírásra került. Az endokrin és exokrin hasnyálmirigy-daganatok esetében ez még nem tisztázott. A disszertációm egy kisebb részében ennek vizsgálatát tűztem ki célul.

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 (1),

majd 1990-ben a rövidebb formáját (PACAP27) is felfedezték (2). A PACAP a hypophysisben a ciklikus adenzin-monofoszfát (cAMP) felszabadulását befolyásolja (1,3). Emlősökben kb. 90%-ban a PACAP38 forma fordul elő (4). 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 (5-11). A polypeptid eloszlása ugyan az egész szervezetben megfigyelhető, legmagasabb koncentrációja azonban a központi idegrendszerben és a belső elválasztású mirigyekben tapasztalható (3,4,12-14). A szervezetben sok helyen fejti ki hatását a szív-érrendszertől kezdve, a gyomor-bélrendszerben, a genitourinalis traktusban, a külső elválasztású mirigyekben (9,12,15-21). A gyomor-bélrendszerben pl. mind normál, mind kóros állapotok esetében is fontos szabályozó, az emésztőenzimek elválasztását, a simaizom összehúzódását és a vérkeringését is serkenti. Ezen kívül szerepet játszhat a bélrendszerben a gyulladásos elváltozások (M. Crohn, colitis) mérséklésében, illetve egyes vastagbélbetegségek sejtjeiben csökkent PACAP immunreaktivitás figyelhető meg (22).

A PACAP a hatását a G-proteinhez kötött receptorain keresztül (PAC1, VPAC1 és VPAC2 receptorok) fejti ki. A PAC1 receptor PACAP kötése specifikus, a VPAC1 és VPAC2 receptorok a PACAP-ot és VIP-et egyforma mértékben kötik meg a felszínükön (13,14). A receptorok sematikus képét és a PACAP/VIP kötődési affinitását az 1. ábra szemlélteti (23).



1. ábra: a PACAP receptorai és kötődési specificitásuk. 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: Adenilát Cikláz; DAG: Diacylglycerol; IP3: Inositol Trifoszfát; PKA: Protein-Kináz A, PKC: Protein-Kináz C; cAMP: Ciklikus Adenozin Monofoszfát; ATP: Adenozin Trifoszfát; PIP2: Phosphatidylinositol Bifoszfát

A PAC1 receptor aktivációja adenilát cikláz (AC), foszfolipáz C (PLC) és protein kináz C (PKC) aktivációt idéz elő, a VPAC1 és VPAC2 receptorok a ciklikus adenozin monofoszfát (cAMP) és ciklikus guanozin monofoszfát (cGMP) szintjét emelik meg (14). A receptorok megoszlása változatos: PAC1 receptor a nagyagy és a kisagy különböző részeiben figyelhető meg (24), a VPAC1 receptor a központi idegrendszer több területén is megtalálható (cortex, hippocampus, thalamus, hypothalamus), a VPAC2 receptor viszont a thalamusban, amygdalában és a hídban mutatható ki nagyobb arányban (25). A központi idegrendszeren kívüli is detektálhatók a PACAP receptorai: PAC1 található a retinában (26,27), a vesében (27), a májban és a hasnyálmirigyben (25), VPAC1 receptor pedig a tüdőben, májban, thymusban és a gastrointestinalis rendszerben (28,29). VPAC2 receptor mRNS-t megfigyeltek a herében, a gyomorban, a pancreas β -sejtjeiben és a mellékvesében is (25,30). A PACAP kötődik a PACAP 1-es specifikus receptorhoz, (PAC1R), továbbá a VIP, VPAC1 és a VPAC2 receptorokhoz. A PAC1R specifikusan a PACAP-hoz, míg a másik két receptor, a VPAC1 és VPAC2, kötődik mind a PACAP-hoz, mind pedig a VIP-hez. A PAC1R speciális proteinekhez történő

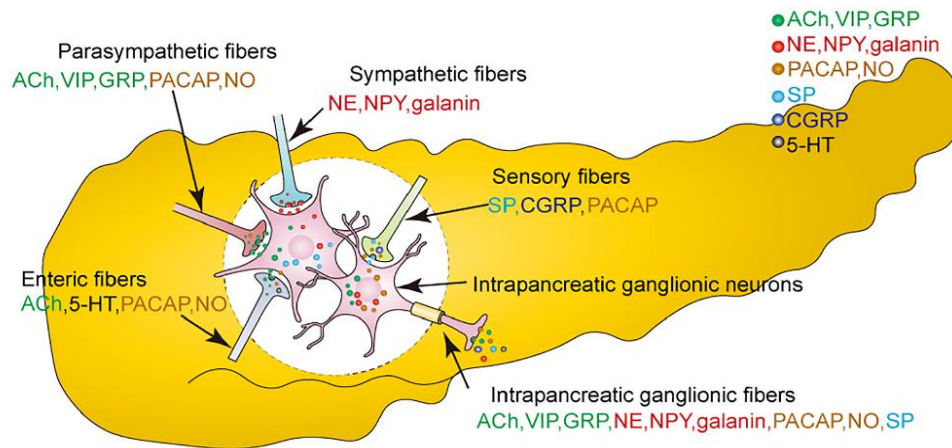
kapcsolódás útján képes a foszfolipáz C utakat aktiválni, ezáltal megnövekedett IP3 forgalomhoz és intracelluláris kalcium koncentráció emelkedéshez vezetve (23).

A PACAP hatása az egész szervezetben megfigyelhető, védő hatását a szív, az idegrendszer, továbbá a vese vonatkozásában is számos tanulmány bizonyította (31-39). A PACAP szerepet játszik a Parkinson kór patofiziológiájában (38,40), míg egyes kutatások a migrén, illetve a cluster típusú fejfájás esetén a PACAP provokáló hatását vizsgálták (41). Szerepe megfigyelhető a cardiovascularis rendszer és a gyomor-bél traktus területén is (12,42), protektív hatása bizonyított bél ischaemia esetén (43-46). Védő hatású még endotoxin indukálta légúti gyulladásban (47). PACAP nélkül zavart szenved a spermatogenezis (48), emellett szerepe van az öregedési folyamatokban is (49,50).

A gastrointestinalis traktusra számos élettani hatással rendelkezik a PACAP. Ezek a következők: az alsó oesophagealis spinchter dózisfüggő ellazítása, a gyomorsav szekréció serkentése és/vagy gátlása, a gastrointestinalis hormonfelszabadulás stimulálása, pepszinogén szekréció stimulálása, sejtproliferáció indukálása, a körkörös és hosszanti simaizmok ellazítása, a májban a glikogenolízis regulációja, a pancreasban az emésztőenzimek, a bikarbonát és a hormonok termelésének és a vérkeringésnek a serkentése, a bélmotilitás szabályozása, a cholecystokinin szekréció stimulálása (22).

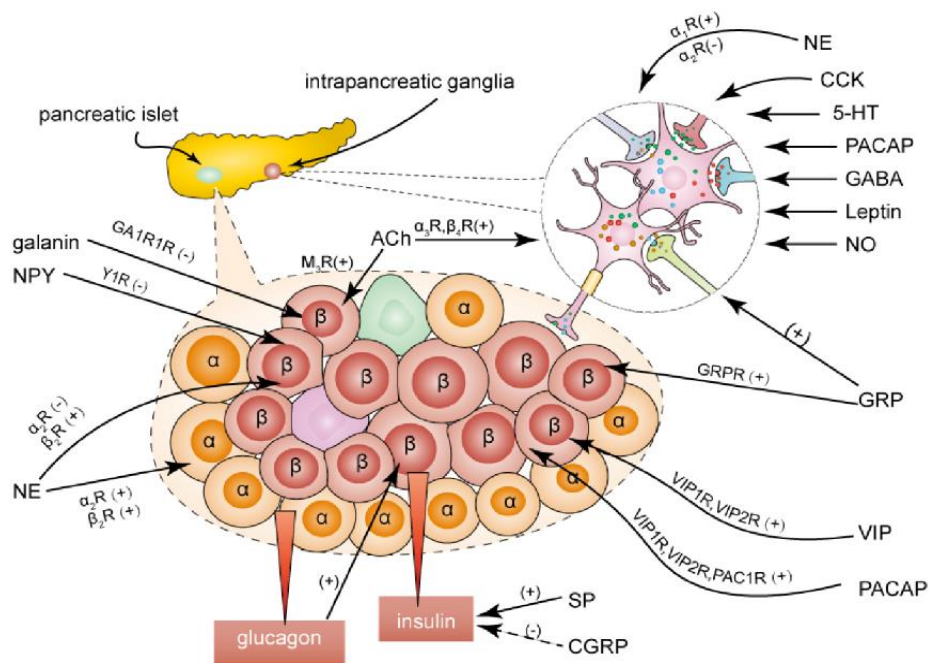
A PACAP-ot és receptorait szinte minden mirigyben kimutatták. A könnyimirigyet bőséges PACAP-erg plexus idegzi be, és PAC1 receptorok felelősek a könnyelválasztás aktiválásáért (5,16,51). Szintén PACAP-erg idegek hálózák be a nyálmirigyeket és az emlőmirigyeket (9,10,18). A PACAP szekréciót fokozó (7) és kalcium-csatornák gátlásán keresztül fehérje termelést serkendő hatású (9,10,18,52-54). Stimulálja a verejtékmirigyek funkcióját (55), emellett kimutatható több emlősfaj tejében is (56,57). Az exokrin hasnyálmirigyre kifejtett PACAP hatás a nyálmirigyeknél leírtakkal analóg, vagyis az acináris sejtekben fokozódik a lipáz elválasztása (21), de szerepe van az inzulin és glukagon szekrécióban, és a β -sejt proliferációban is (58).

Neurotranszmitterek ugyancsak felszabadulhatnak a parasympathicus, sympathicus, szenzoros és az entericus rostokból, továbbá az intrapancreaticus ganglion rostokból is. Az acetylcholinon és a noradrenalinon kívül sok egyéb neuropeptid is felszabadul az intrapancreaticus ganglionokból, mint pl. a VIP és a GRP. A külső PACAP a vagusból, érzőidegrostokból vagy enteropancreaticus idegekből ered, míg a belső PACAP az intrapancreaticus neuronokban figyelhető meg, ahol számos egyéb peptiddel együtt fordul elő (2. ábra) (59).



2. ábra: Neurotranszmitterek mind az extrinsic idegekből, mind az intrinsic intrapancreaticus ganglionokból felszabadulhatnak. ACh: acetylcholin; GRP: gastrin-releasing peptid; VIP: vasoactiv intestinalis peptid; NO: nitric oxid; NE: noradrenalin; NPY: neuropeptid Y; 5-HT: serotonin; CGRP: calcitonin gene-related peptid; SP: substance P.

Az intrapancreaticus ganglionok egyfajta integrációs központot jelentenek az extrinsic idegi bemenetek és az intrinsic neuronális bemenetek számára. Ebből kifolyólag ezek a ganglionok fontos szerepet töltenek be a pancreas endokrin funkciójának a szabályozásában (3. ábra) (59). A pontos mechanizmus azonban nem teljesen tisztázott, ezért további kutatások szükségesek felderíteni az intrapancreaticus ganglionok szerepét a pancreas fiziológiás és patológiás állapotában.



3. ábra: A neurotranszmitterek hatása az inzulinszekrécióna. A moduláció különböző receptorok aktivációján keresztül történhet direkt módon a szigetekenél, illetve indirekt úton a ganglionok szintjén. ACh:acetylcholin; GRP:gastrin-releasing peptid; VIP:vasoactiv intestinalis peptid; NO:nitric oxid; NE:noradrenalin; NPY:neuropeptid Y; 5-HT:serotonin; CCK:cholecystokinin; CGRP:calcitonin gene-related peptid; S:substance P.

A PACAP sokrétűségét bizonyítja az is, hogy befolyással bír a sejtproliferáció, és differenciálódás területén fiziológias és patológias körülmények között (gyulladás, malignus transzformáció) is (60-66). A PACAP és receptorai bizonyos tumoros elváltozásokban növekedési faktorként (62,63), míg más esetekben gátló faktorként működnek (67). PC-ban leírták a PACAP-génhez kötött proliferációt és stressz választ (68), de a pancreasrákos (PC) sejteken a direkt növekedés fokozó hatása még nem tisztázott. A PACAP és PAC1 expresszió megváltozik számos tumor esetében (pl. pajzsmirigy papillaris carcinoma, hererák) (69-71), továbbá PAC1, VPAC1 és VPAC2 mRNS-t mutattak ki β - és insulinoma sejtekben is (71).

Célkitűzések

A PACAP és receptorainak szerepét számos daganattípusban vizsgálták, mely során mind tumor progressziót fokozó, mind gátló hatást is ki tudtak mutatni. Emellett szinte minden exokrin és endokrin mirigy szabályozására hatással van a PACAP. Endokrin és exokrin pancreastumorkok esetében azonban nem tisztázott, hogyan változik a PACAP és a receptorainak expressziója. Jelen disszertációban a PACAP és PAC1 receptor expresszióját vizsgáltuk pancreas ductalis adenocarcinoma (PDAC), insulinoma, és krónikus pancreatitis (CP) 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, finomtű aspirációs biopsiával (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.

Szövettani minták

A műtét során eltávolított szövettani preparátumokból új metszetek készültek a PACAP és PAC1 receptor expresszió immunhisztokémiai (IHC) vizsgálatához. A metszetek 2 µm vastagságúak voltak, melyeket 4%-os pufferolt formalinban fixáltunk.

Immunhisztokémia

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 (69). 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

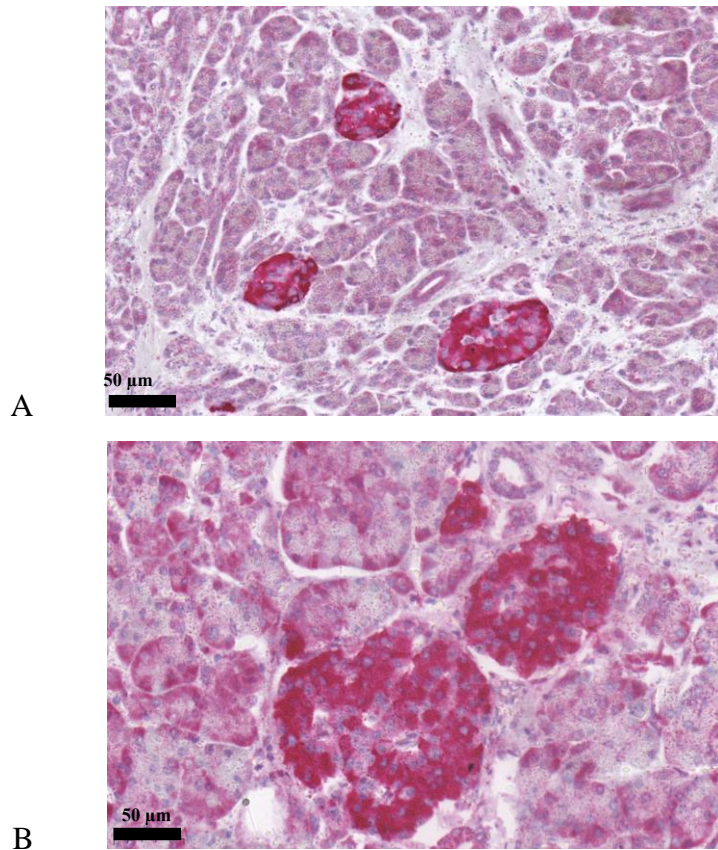
Az 55 betegből 50-nél CP, pancreascysta, illetve PDAC, míg 5 betegnél insulinoma miatt történt műtét. A PDAC miatt operált betegeknél 14 esetben FTAB, vagy kefecitológia igazolta a malignitást. 36 betegnél cystosus elváltozás, vagy nem differenciálható hasnyálmirigy-térfoglalás (CP versus tumor) képezte a műtéti indikációt. Utóbbiaknál 6 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 pancreatoduodenectomia (PD), 15 esetben pedig pylorus-megtartásos pancreatoduodenectomia (PPPD) volt. A 30 CP beteg esetében nagyobb részt Frey műtétre került sor (20 eset), 3-3 betegnél PD, illetve cystojejunostomia, egy-egy esetben Wirsungojejunostomia, illetve distalis pancreas reszekció, 2 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 véleményeztek, 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 hegeképződéssel.

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 műtetre. 3 esetben enucleatio, egy-egy alkalommal distalis pancreas reszekció, illetve PD műtét történt. 3 betegnél 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, 2-szer 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 vizsgált esetek demográfiai és egyéb adatait az 1. táblázat foglalja össze.

1. táblázat: A vizsgált betegek (n=55) adatai, diagnózis, műtéti típus

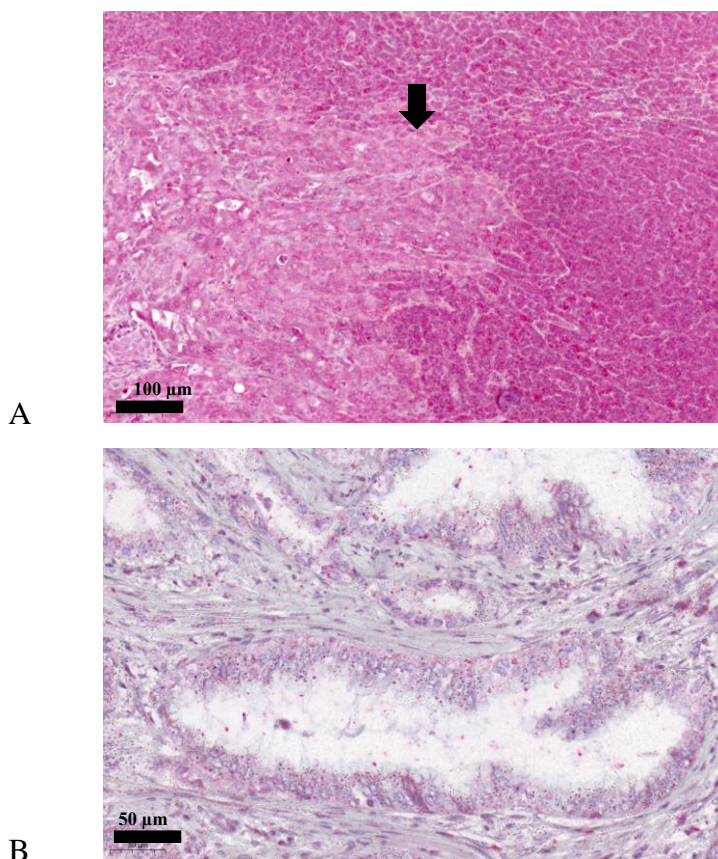
	CP/PDAC		Insulinoma
Férfi/Nő	31/19		3/2
Életkor, átlag	57		38
(tartomány)	(25-79)		(23-48)
Diagnózis:			
Szövettan alapján	14		1
Klinikum alapján	36		4
Műtéti megoldás:	CP	PDAC	
Frey műtét	20		
Beger műtét	2		
PPPD/PD	0/3	15/5	0/1
Distalis reszekció	1		1
Drenázműtét	4		
Enucleatio			3

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 (4. ábra).



4. 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.

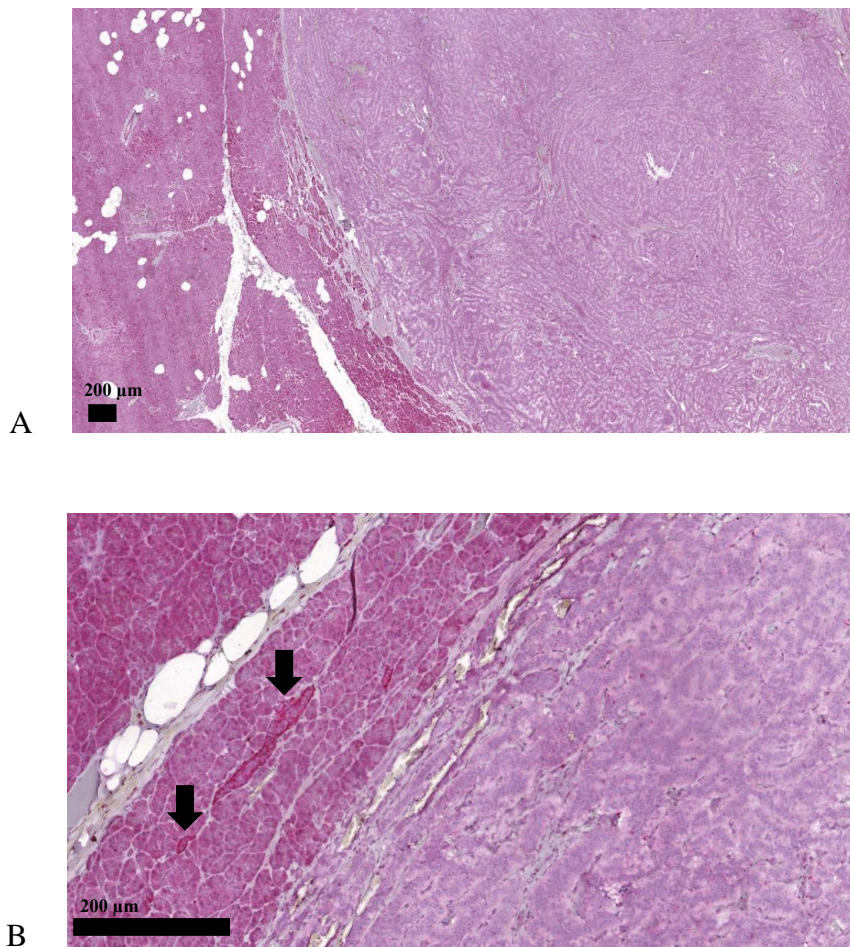
A pancreas adenocarcinománál a nem tumoros szövetekhez képest a receptor festődés jelentősen gyengébb volt. A különböző erősségű PAC1 receptor festődés jól láthatóan elkülönült a normál és tumoros szövet között. A metszetekben idegelemek is fellelhetők voltak, PAC1 pozitivitás nélkül (5. ábra).



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

(B) Erős PAC1 receptor festődést mutató hasnyálmirigy-szigetek, jelentősen gyengébben festődő PDAC.

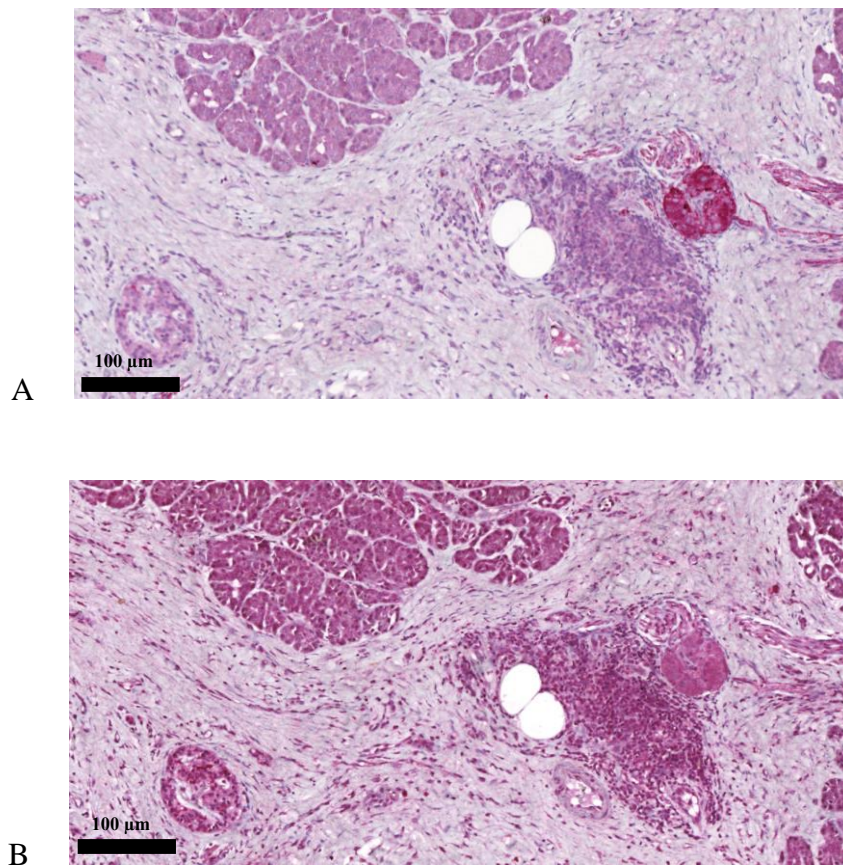
Az insulinomás betegek szövettani mintáiban a PAC1 receptor IHC festődése a PDAC betegek mintáihoz hasonlóan erős volt a Langerhans-szigetek területén, de a normál exokrin részekben is. Az insulinoma sejtjeinek PAC1 receptor pozitivitása jól megfigyelhető volt, azonban a normál szigetsejtekhez képest ez gyengébbnek mutatkozott (6. ábra).



6. ábra: Normál pancreaszövet és insulinoma részek PAC1 receptor festődése.

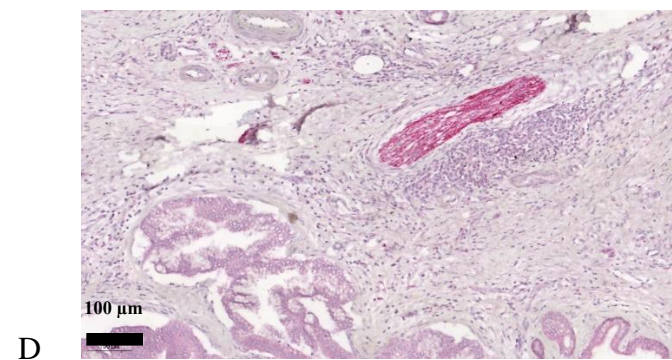
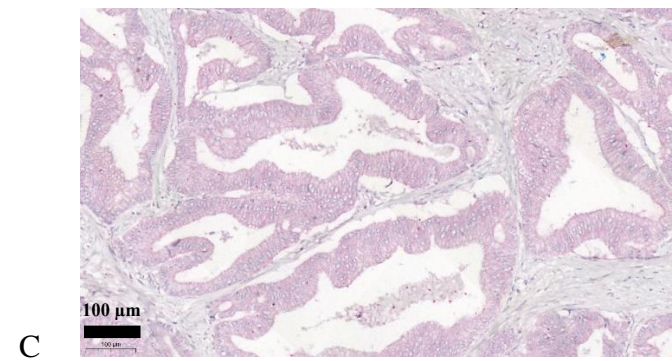
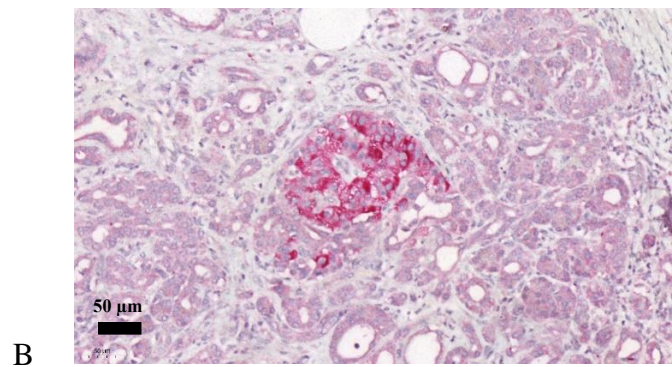
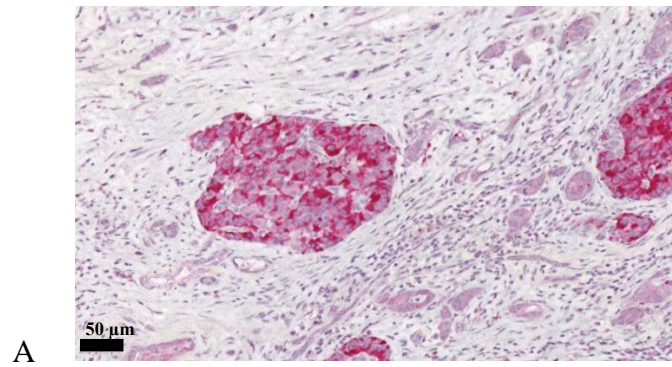
Az (A) és (B) ábrák bal oldalán (eltérő nagyításban) a normál exokrin részek enyhe festődése látható, a jobb oldalon a tumoros sejtek igen gyenge festődése mellett. Az ábra (B) részén a nyilak erősen festődő egészséges szigetsejteket jelölnek.

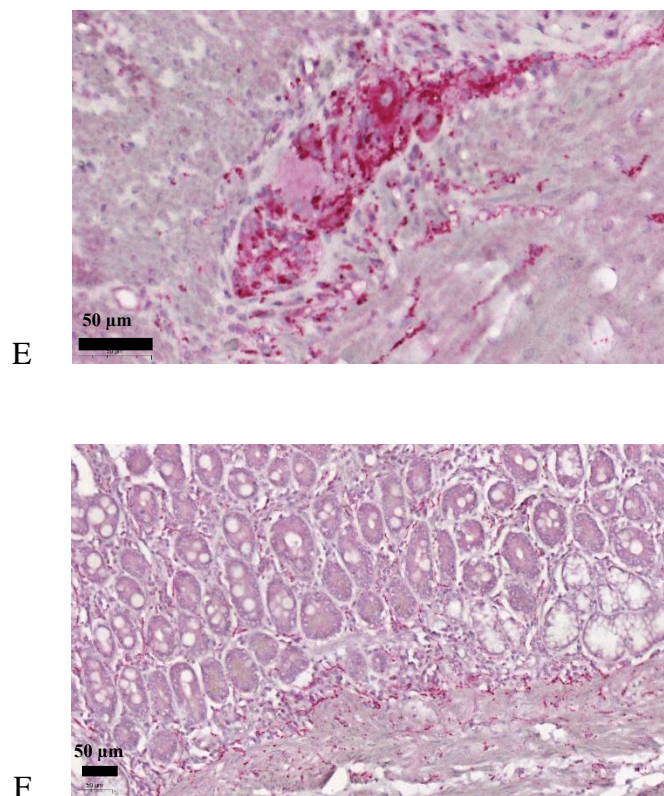
A CP betegek mintáiban jól látható volt az előrehaladott fibrosis és krónikus gyulladás mellett az exokrin részek, valamint a szigetsejt struktúrák csökkenése, az utóbbi részeken erős, a gyulladt területeken hiányzó PAC1 festődéssel (7. ábra).



7. 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 a specifikus immunfestődési minta nem volt megfigyelhető.

A pancreasban lévő idegelemek festődése erős volt, akárcsak a duodenum részletek idegelemeiben (ez utóbbi a pancreatoduodenectomia során, a műtét részeként került eltávolításra). A myentericus és submucosus plexus PACAP festődésének erőssége kifejezett volt (8. ábra).





8. ábra: Jól látható az endokrin szigetsejtek erős PACAP festődése (A és B).
Ettől eltérően a PDAC területek PACAP festődése gyenge (C), viszont az
intrapancreaticus idegelemek (D), ganglionok (E), és a duodenum
lamina propria idegelemeinek (F) PACAP festődése markáns.

Megbeszélés

Vizsgálataink során a PACAP és receptorának (PAC1 receptor) expresszióját elemeztük normál pancreas, PDAC, CP és insulinoma szövettani mintáiban. 55 reszekciós műtét során nyert minták metszeteit választottuk ki és IHC vizsgálattal analizáltuk a különböző elváltozások festődési mintázatát és az erősségét. Mivel a műtét során a tumoros elváltozás eltávolítása ép szöveti környezettel történt, így mindkettő festődése egyazon metszetben összehasonlíthatóvá vált. Ennek során jól szembevetendő volt, hogy függetlenül a tumoros elváltozás stádiumától mind a PACAP, mind a PAC1 receptor festődésének erőssége jóval gyengébb volt a PDAC esetében,

mint a normál hasnyálmirigyszövetben. Korábban számos növekedési faktorról derült ki, hogy a tumorigenezisben szerepet játszik. Az FGF (Fibroblast Growth Factor) esetében ez a hasnyálmirigy daganatsejtjeinek növekedése és differenciálódása terén nyilvánul meg és ez erősen befolyásolja a tumor stádiumát és kezelhetőségét (72). Ehhez hasonlóan a TGF- β (Transforming Growth Factor beta) tumor növekedésben való részvétele pancreas esetében is bizonyítást nyert (73). Az NGF (Nerve Growth Factor) erősebb expressziója rosszabb prognózist, erősebb gyulladást és fájdalmat jelezhet (74). Ugyancsak rosszabb kimenetellel járhat PDAC esetében az emelkedett EGF (Epidermal Growth Factor) expresszió (75-77). Az IGF (Insulin-like Growth Factor) és a PC rizikó között jelentős összefüggést találtak (78). A PACAP is képes növekedési faktorként működni, azonban az expresszió, a gátló, vagy stimuláló hatás igen változatos tud lenni (67,79-81). A PACAP-nak a receptorai is fontos szerepet játszanak számos daganattípus (emlő, prostata, tüdő, máj) kialakulásában (82). PDAC esetében pl. a VIP-receptor szcintigráfia túlzott expressziót mutatott (83,84). Korábbi kutatások során a pancreas ductalis sejtjeiben nem láttak FGF expressziót, míg a szigetsejtekben magas expresszió volt megfigyelhető (85,86). 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 pozitivitás 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) (87,88). 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 magas. A PACAP gátolja a humán hypophys adenoma sejtvonalak apoptosist (89), fellelhető a legtöbb human pheochromocytomában (90), míg pajzsmirigydaganatokban a PACAP és PAC1 receptor expresszió váltakozó (69). A különböző növekedési faktorok hatása a pancreas endokrin részében is jól megfigyelhető, NGF immunfluoreszcens jelölődése gyenge (91), EGF, vitronectin és fibronectin adása után a JUN-kináz út (ez egy jelátviteli út) fokozódása megfigyelhető insulinoma sejteken (92). 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 (93).

A PACAP proliferációt, differenciálódást, sejtmigrációt befolyásoló, valamint sejthalált gátló hatásai joggal vetik fel 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. Jóindulatú daganatokban is ellentmondó eredmények születtek az eddigi in vitro tanulmányokban, gátló és serkentő hatást is leírtak már. A legbonyolultabb a helyzet azonban a rosszindulatú daganatoknál van, ahol azok a szignalizációs útvonalak, melyeken keresztül a peptid kifejti ezen hatásokat, teljesen felborulnak, nem egyforma mértékben. Így fordulhat elő, hogy bizonyos tumorsejtekben a PACAP gátolja az osztódást, míg másokban pedig a sejthalált (és ezzel a tumor progressziót) serkenti. 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 gyulladásos háttere is van, mint pl. coloncarcinoma (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.

Irodalomjegyzék

1. Miyata A, Arimura A, Dahl RR, Minamino N, Uehara A, Jiang L, et al. Isolation of a novel 38 residue-hypothalamamic polypeptide which stimulates adenylate cyclase in pituitary cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 164: 567-574.

2. Miyata A, Jiang L, Dahl RD, Kitada C, Kubo K, Fujino M, et al. Isolation of a neuropeptide corresponding to the N-terminal 27 residues of the pituitary adenylate cyclase activating polypeptide with 38 residues (PACAP38). *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 170: 643-648.
3. Hirabayashi T, Nakamachi T, Shioda SJ. Discovery of PACAP and its receptors in the brain. *J Headache Pain* 2018; 19: 28.
4. Arimura A, Somogyvári-Vigh A, Miyata A, Mizuno K, Coy D H, Kitada C. Tissue distribution of PACAP as determined by RIA: highly abundant in the rat brain and testes. *Endocrinology* 1991; 129: 2787-2789.
5. Elsås T, Uddman R, Sundler F. Pituitary adenylate cyclase-activating peptide-immunoreactive nerve fibers in the cat eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996; 234: 573-580.
6. Jakab B, Reglődi D, Józsa R, Hollósy T, Tamás A, Lubics A, et al. Distribution of PACAP-38 in the central nervous system of various species determined by a novel radioimmunoassay. *J Biochem Biophys Methods* 2004; 61: 189-198.
7. Matoba Y, Nonaka N, Takagi Y, Imamura E, Narukawa M, Nakamachi T, et al. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide enhances saliva secretion via direct binding to PACAP receptors of major salivary glands in mice. *Anat Rec (Hoboken)* 2016; 299: 1293-1299
8. Nowak JZ, Zawilska JB. PACAP in avians: origin, occurrence, and receptors – pharmacological and functional considerations. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 467-481.
9. Skakkebaek M, Hannibal J, Fahrenkrug J. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) in the rat mammary gland. *Cell Tissue Res* 1999; 298: 153-159.
10. Tobin G, Asztély A, Edwards A V, Ekström J, Håkanson R, Sundler F. Presence and effects of pituitary adenylate cyclase activating peptide in the submandibular gland of the ferret. *Neuroscience* 1995; 66: 227-235.
11. Yon L, Alexandre D, Montéro M, Chartrel N, Jeandel L, Vallarino M, et al. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide and its receptors in amphibians. *Microsc Res Tech* 2001; 54: 137-157.
12. Parsons RL, May V. PACAP-Induced PAC1 Receptor Internalization and Recruitment of Endosomal Signaling Regulate Cardiac Neuron Excitability. *J Mol Neurosci* 2019; 68: 340-347.
13. Reglodi D, Tamas A. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide-Current topics in neurotoxicity. Springer, Cham, pp. 1–840., 2016.

14. Vaudry D, Falluel-Morel A, Bourgault S, Basille M, Burel D, Wurtz O, et al. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide and its receptors: 20 years after the discovery. *Pharmacol Rev* 2009; 61: 283-357.
15. Lajko A, Meggyes M, Fulop FD, Gede N, Reglodi D, Szereday L. Comparative analysis of decidual and peripheral immune cells and immune-checkpoint molecules during pregnancy in wild-type and PACAP-deficient mice. *Am J Reprod Immunol* 2018; 80: e13035.
16. Nakamachi T, Ohtaki H, Seki T, Yofu S, Kagami N, Hashimoto H, et al. PACAP suppresses dry eye signs by stimulating tear secretion. *Nat Commun* 2016; 7: 12034.
17. Ojala J, Tooke K, Hsiang H, Girard BM, May V, Vizzard M A. PACAP/PAC1 Expression and Function in Micturition Pathways. *J Mol Neurosci* 2019; 68: 357-367.
18. Pedersen AM, Dissing S, Fahrenkrug J, Hannibal J, Reibel J, Nauntofte B. Innervation pattern and Ca²⁺ signalling in labial salivary glands of healthy individuals and patients with primary Sjögren's syndrome (pSS). *J Oral Pathol Med* 2000; 29: 97-109.
19. Reglodi D, Illes A, Opper B, Schafer E, Tamas A, Horvath G. Presence and Effects of Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide Under Physiological and Pathological Conditions in the Stomach. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018a; 9: 90.
20. Sarszegi Zs, Szabo D, Gaszner B, Konyi A, Reglodi D, Nemeth J, et al. Examination of Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide (PACAP) as a Potential Biomarker in Heart Failure Patients. *J Mol Neurosci* 2019; 68: 368-376.
21. Schmidt WE, Seebeck J, Höcker M, Schwarzhoff R, Schäfer H, Fornefeld H, et al. PACAP and VIP stimulate enzyme secretion in rat pancreatic acini via interaction with VIP/PACAP-2 receptors: additive augmentation of CCK/carbachol-induced enzyme release. *Pancreas* 1993; 8: 476-487.
22. Karpiesiuk A, Palus K. Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide (PACAP) in Physiological and Pathological Processes within the Gastrointestinal Tract: A Review. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 8682.
23. Diané A, Payne GW, Gray SL. Multifaces of Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide (PACAP): From Neuroprotection and Energy Homeostasis to Respiratory and Cardiovascular Systems. *J Metabolic Syndr* 2014; 3: 4.
24. Masuo Y, Ohtaki T, Masuda Y, Tsuda M, Fujino M. Binding sites for pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP): comparison with vasoactive intestinal polypeptide (VIP) binding site localization in rat brain sections. *Brain Res* 1992; 575: 113-123.

25. Usdin TB, Bonner TI, Mezey E. Two receptors for vasoactive intestinal polypeptide with similar specificity and complementary distributions. *Endocrinology* 1994; 135: 2662-2680.
26. D'Agata V, Cavallaro S. Functional and molecular expression of PACAP/VIP receptors in the rat retina. *Brain Res Mol Brain Res* 1998; 54: 161-164.
27. Peeters K, Gerets HH, Princen K, Vandesande F. Molecular cloning and expression of a chicken pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide receptor. *Brain Res Mol Brain Res* 1999; 71: 244-255.
28. Hashimoto H, Nogi H, Mori K, Ohishi H, Shigemoto R, Yamamoto K, et al. Distribution of the mRNA for a pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide receptor in the rat brain: an in situ hybridization study. *J Comp Neurol* 1996; 371: 567-577.
29. Joo KM, Chung YH, Kim MK, Nam RH, Lee BL, Lee KH, et al. Distribution of vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide receptors (VPAC1, VPAC2, and PAC1 receptor) in the rat brain. *J Comp Neurol* 2004; 476: 388-413.
30. Ishihara T, Shigemoto R, Mori K, Takahashi K, Nagata S. Functional expression and tissue distribution of a novel receptor for vasoactive intestinal polypeptide. *Neuron* 1992; 8: 811-819.
31. Arimura A, Li M, Batuman V. Potential protective action of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP38) on in vitro and in vivo models of myeloma kidney injury. *Blood* 2006a; 107: 661-668.
32. Banki E, Kovacs K, Nagy D, Juhasz T, Degrell P, Csanaky K, et al. Molecular mechanisms underlying the nephroprotective effects of PACAP in diabetes. *J Mol Neurosci* 2014; 54: 300-309.
33. Gasz B, Racz B, Roth E, Borsiczky B, Ferencz A, Tamas A, et al. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide protects cardiomyocytes against oxidative stress-induced apoptosis. *Peptides* 2006; 27: 87-94.
34. Horvath G, Brubel R, Kovacs K, Reglodi D, Opper B, Ferencz A, et al. Effects of PACAP on oxidative stress-induced cell death in rat kidney and human hepatocyte cells. *J Mol Neurosci* 2011; 43: 67-75.
35. Horvath G, Opper B, Reglodi D. The neuropeptide pituitary adenylate cyclaseactivating polypeptide (PACAP) is protective in inflammation and oxidative stressinduced damage in the kidney. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 4944

36. Mori H, Nakamachi T, Ohtaki H, Yofu S, Sato A, Endo K, et al. Cardioprotective effect of endogenous pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide on doxorubicin-induced cardiomyopathy in mice. *Circ J* 2010; 74: 1183-1190. d
37. Reglodi D, Kiss P, Lubics A, Tamas A. Review of the protective effects of PACAP in models of neurodegenerative diseases in vitro and in vivo. *Curr Pharm Des.* 2011; 17: 962-972.
38. Reglodi D, Renaud J, Tamas A, Tizabi Y, Socías SB, Del-Bel E, et al. Novel tactics for neuroprotection in Parkinson's disease: Role of antibiotics, polyphenols and neuropeptides. *Prog Neurobiol* 2017; 155: 120-148.
39. Reglodi D, Tamas A, Jungling A, Vaczy A, Rivnyak A, Fulop BD, et al. Protective effects of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide against neurotoxic agents. *Neurotoxicology* 2018e; 66: 185-194.
40. Reglodi D, Tamás A, Lengvári I, Toth G, Szalontay L, Lubics A. Comparative study of the effects of PACAP in young, aging, and castrated males in a rat model of Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1070: 518-524. doi: 10.1196/annals.1317.072.
41. Edvinsson L, Tajti J, Szalárdy L, Vécsei L. PACAP and its role in primary headaches. *J Headache Pain* 2018; 19: 21.
42. Vu JP, Benhammou JN, Goyal D, Luong L, Oh S, Germano P, et al. PACAP regulation of gastrointestinal function and obesity. In: Reglodi D, Tamas A (eds) *Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide – PACAP*. Springer, Switzerland, pp. 261-270.
43. Ferencz A, Racz B, Tamas A, Nedvig K, Nemeth J, Kalmar-Nagy K, et al. Changes and effect of PACAP-38 on intestinal ischemiareperfusion and autotransplantation. *Transplant Proc.* 2009; 41: 57-9.
44. Ferencz A, Kiss P, Weber Gy, Helyes Z, Shintani N, Baba A, et al. Comparison of intestinal warm ischemic injury in PACAP knockout and wild-type mice. *J Mol Neurosci* 2010a; 42: 435-442.
45. Ferencz A, Weber Gy, Helyes Z, Hashimoto H, Baba A, Reglodi D. Presence of endogenous PACAP-38 ameliorated intestinal cold preservation tissue injury. *J Mol Neurosci* 2010b; 42: 428-434.
46. Horvath G, Illes A, Heimesaat MM, Bardosi A, Bardosi S, Tamas A, et al. Protective intestinal effects of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide. In: Reglodi D, Tamas A (eds) *Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide - PACAP*. Springer, Switzerland, pp 271–289, 2016.

47. Elekes K, Sandor K, Moricz A, Kereskai L, Kemeny A, Szoke E, et al. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide plays an antiinflammatory role in endotoxin-induced airway inflammation: in vivo study with gene-deleted mice. *Peptides* 2011; 32: 1439-1446.
48. Reglodi D, Cseh S, Somoskoi B, Fulop BD, Szentleleky E, Szegeczki V, et al. Disturbed spermatogenic signaling in pituitary adenylate cyclase activating polypeptide-deficient mice. *Reproduction* 2018b; 155: 129-139.
49. Reglodi D, Atlasz T, Szabo E, Jungling A, Tamas A, Juhasz T, et al. A: PACAP deficiency as a model of aging. *Geroscience* 2018c; 40: 437-452.
50. Reglodi D, Jungling A, Longuespée R, Kriegsmann J, Casadonte R, Kriegsmann M, et al. Accelerated pre-senile systemic amyloidosis in PACAP knockout mice - a protective role of PACAP in age-related degenerative processes. *J Pathol* 2018d; 245: 478-490.
51. Gaal V, Mark L, Kiss P, Kustos I, Tamas A, et al. Investigation of the effects of PACAP on the composition of tear and endolymph proteins. *J Mol Neurosci* 2008; 36: 321-329.
52. Calvert PA, Heck PM, Edwards AV. Autonomic control of submandibular protein secretion in the anaesthetized calf. *Exp Physiol* 1998; 83: 545-556.
53. Kamaishi H, Endoh T, Suzuki T. Multiple signal pathways coupling VIP and PACAP receptors to calcium channels in hamster submandibular ganglion neurons. *Auton Neurosci* 2004; 111: 15-26.
54. Mirfendereski S, Tobin G, Håkanson R, Ekström J. Pituitary adenylate cyclase activating peptide (PACAP) in salivary glands of the rat: origin, and secretory and vascular effects. *Acta Physiol Scand* 1997; 160: 15-22.
55. Sasaki S, Watanabe J, Ohtaki H, Matsumoto M, Murai N, Nakamachi T, et al. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide promotes eccrine gland sweat secretion. *Br J Dermatol* 2017; 176: 413-422.
56. Czeglédi L, Tamas A, Borzsei R, Bagoly T, Kiss P, Horvath G, et al. Presence of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) in the plasma and milk of ruminant animals. *Gen Comp Endocrinol* 2011; 172: 115-119.
57. Pohóczky K, Tamás A, Reglődi D, Kemény Á, Helyes Zs, Czeglédi L. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide concentrations in the sheep mammary gland, milk, and in the lamb blood plasma after suckling. *Physiol Int* 2020; 107: 92-105.
58. Sakurai Y, Shintani N, Hayata A, Hashimoto H, Baba A. Trophic effects of PACAP on pancreatic islets: a mini-review. *J Mol Neurosci* 2011; 43: 3-7.

59. Li W, Yu G, Liu Y, Sha L. Intrapancreatic ganglia and neural regulation of pancreatic endocrine secretion. *Frontiers in Neurosci* 2019; 13: 21.
60. Hamagami K, Sakurai Y, Shintani N, Higuchi N, Ikeda K, Hashimoto H, et al. Over-expression of pancreatic pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) aggravates cerulein-induced acute pancreatitis in mice. *J Pharmacol Sci* 2009; 110: 451-458.
61. Jung S, Yi L, Jeong D, Kim J, An S, Oh TJ, et al. The role of ADCYAP1, adenylate cyclase activating polypeptide, as a methylation biomarker for the early detection of cervical cancer. *Oncol Rep* 2011; 25: 245-252.
62. Moody TW, Chan D, Fahrenkrug J, Jensen R T. Neuropeptides as autocrine growth factors in cancer cells. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 495-509.
63. Moody TW, Nuche-Berenguer B, Jensen RT. Vasoactive intestinal peptide/pituitary adenylate cyclase activating polypeptide, and their receptors and cancer. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2016; 23: 38-47.
64. Moody TW, Jensen RT. PACAP and cancer. In: *Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide-PACAP*. Reglodi D and Tamas A (eds). Springer Int., Switzerland, pp 795-814, 2016.
65. Schulz S, Röcken C, Mawrin C, Weise W, Höllt V, Schulz S. Immunocytochemical identification of VPAC1, VPAC2, and PAC1 receptors in normal and neoplastic human tissues with subtype-specific antibodies. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 8235-8242.
66. Schulz S, Mann A, Novakhov B, Piggins HD and Lupp A. VPAC2 receptor expression in human normal and neoplastic tissues: Evaluation of the novel MAB SP235. *Endocr Connect* 2015; 4: 18-26.
67. Wojcieszak J, Zawilska JB. PACAP38 and PACAP6-38 exert cytotoxic activity against human retinoblastoma Y79 cells. *J Mol Neurosci* 2014; 54: 463-468.
68. Schäfer H, Lettau P, Trauzold A, Banasch M, Schmidt WE. Human PACAP response gene 1 (p22/PRG1): Proliferation-associated expression in pancreatic carcinoma cells. *Pancreas* 1999; 18: 378-384.
69. Bardosi S, Bardosi A, Nagy Z, Reglodi D. Expression of PACAP and PAC1 receptor in normal thyroid gland and in thyroid papillary carcinoma. *J Mol Neurosci* 2016; 60: 171-178.
70. Nakamura K, Nakamachi T, Endo K, Ito K, Machida T, Oka T, et al. Distribution of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) in the human testis and in testicular germ cell tumours. *Andrologia* 2014; 46: 465-471.

71. Borboni P, Porzio O, Pierucci D, Cicconi S, Magnaterra R, Federici M, et al. Molecular and Functional Characterization of Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide (PACAP-38)/Vasoactive Intestinal Polypeptide Receptors in Pancreatic β -Cells and Effects of PACAP-38 on Components of the Insulin Secretory System. *Endocrinology* 1999; 140: 5530-5537.
72. Ndlovu R, Deng LC, Wu J, Li XK, Zhang JS. Fibroblast growth factor 10 in pancreas development and pancreatic cancer. *Front Genet* 2018; 9: 482.
73. Melzer C, Hass R , von der Ohe J, Lehnert H, Ungefroren H. The role of TGF- β and its crosstalk with RAC1/RAC1b signaling in breast and pancreas carcinoma. *Cell Commun Signal* 2017; 15: 19.
74. Saloman JL, Singhi AD, Hartman DJ, Normolle DP, Albers KM, Davis BM. Systemic depletion of nerve growth factor inhibits disease progression in a genetically engineered model of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 2018; 47: 856-863.
75. Chiramel J, Backen AC, Pihlak R, Lamarca A, Frizziero M, Tariq N U, et al. Targeting the epidermal growth factor receptor in addition to chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci* 2017; 18: E909.
76. Weiss GA, Rossi MR, Khushalani NI, Lo K, Gibbs JF, Bharthuar A, et al. Evaluation of phosphatidylinositol-3-kinase catalytic subunit (PIK 3CA) and epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutations in pancreaticobiliary adenocarcinoma. *J Gastrointest Onco* 2013; 4: 20-29.
77. Luo G, Long J, Qiu L, Liu C, Xu J, Yu X. Role of epidermal growth factor receptor expression on patient survival in pancreatic cancer: A meta-analysis. *Pancreatology* 2011; 11: 595-600.
78. Gong Y , Zhang B, Liao Y , Tang Y , Mai C, Chen T, et al. Serum insulin-like growth factor axis and the risk of pancreatic cancer: Systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2017; 9: E394.
79. Maugeri G, D'Amico AG, Reitano R, Magro G, Cavallaro S, Salomone S, et al. PACAP and VIP inhibit the invasiveness of glioblastoma cells exposed to hypoxia through the regulation of HIF s and EGFR expression. *Front Pharmacol* 2016; 7: 139.
80. Tamas A, Javorhazy A, Reglodi D, Sarlos DP, Banyai D, Semjen D, et al. Examination of PACAP-like immunoreactivity in urogenital tumour samples. *J Mol Neurosci* 2016; 59: 177-183

81. Szanto Z, Sarszegi Z, Reglodi D, Nemeth J, Szabadfi K, Kiss P, et al. PACAP immunoreactivity in human malignant tumour samples and cardiac diseases. *J Mol Neurosci* 2012; 48: 667-673.
82. Reubi JC, Läderach U, Waser B, Gebbers JO, Robberecht P, Laissue JA. Vasoactive intestinal peptide/pituitary adenylate cyclase-activating peptide receptor subtypes in human tumours and their tissues of origin. *Cancer Res* 2000; 60: 3105-3112.
83. Hassenius C, Bäder M, Meinhold H, Böhmig M, Faiss S, Reubi JC, et al. Vasoactive intestinal peptide receptor scintigraphy in patients with pancreatic adenocarcinomas or neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 1684-1693.
84. Raderer M, Kurtaran A, Yang Q, Meghdadi S, Vorbeck F, Hejna M, et al. Iodine-123-vasoactive intestinal peptide receptor scanning in patients with pancreatic cancer. *J Nucl Med* 1998; 39: 1570-1575.
85. Ishiwata T. Role of fibroblast growth factor receptor-2 splicing in normal and cancer cells. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2018; 23: 626-639.
86. Liu G, Xiong D, Xiao R, Huang Z. Prognostic role of fibroblast growth factor receptor 2 in human solid tumours: A systematic review and meta-analysis. *Tumour Biol* 2017; 39: 1010428317707424.
87. Moody TW, Lee L, Jensen RT. The G protein-coupled receptor PAC1 regulates transactivation of the receptor tyrosine kinase HER3. *J Mol Neurosci* 2020; doi: 10.1007/s12031-020-01711-8.
88. Toth D, Szabo E, Tamas A, Juhasz T, Horvath G, Fabian E, et al. Protective Effects of PACAP in Peripheral Organs. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 377.
89. Oka H, Jin L, Kulig E, Scheithauer BW, Lloyd RV. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide inhibits transforming growth factor- β 1-induced apoptosis in a human pituitary adenoma cell line. *Am J Pathol* 1999 155 (6): 1893-1900.
90. Inoue H, Shintani N, Sakurai Y, Higashi S, Hayata-Takano A, Baba A, et al. PACAP inhibits β -cell mass expansion in a mouse model of type II diabetes: persistent suppressive effect on islet density. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013; 4: 27.
91. Vidaltamayo R, Mery CM, Angeles-Angeles A, Robles-Díaz G, Hiriart M. Expression of nerve growth factor in human pancreatic beta cells. *Growth Factors* 2003; 21(3-4): 103-107.
92. Kacar AK, Bolkent S. Vitronectin, ibronectin and epidermal growth factor induce proliferation via the JNK and ERK pathways in insulinoma INS-1 cells. *Cytotechnology* 2019; 71(1): 209-217.

93. Ferencz Sándor. Elméleti és gyakorlati innovációk a hasnyálmirigy betegségek kezelésében: PACAP és PAC1 receptor expresszió vizsgálata, posztoperatív szövődmények alakulása. Doktori (PhD) értekezés. PTE ÁOK, 2022.

Új eredmények

IHC vizsgálataink során demonstráltuk, hogy a hasnyálmirigy-daganatok döntő többségét kitevő tumortípusban, a ductalis adenocarcinomában mind a PACAP, mind annak specifikus kötődéssel bíró receptora, a PAC1 receptor jelentősen gyengébb festődési mintát mutatott a daganatos sejteket körülvevő ép exokrin pancreas sejtjeihez képest. Az insulinoma miatt műtéten átesett betegek mintáiban a PACAP és a PAC1 receptor expressziója is jelentősen gyengébb volt a környező exokrin hasnyálmirigyszövethez képest. Ugyanez a különbség mondható el az IHC festődésről is. A CP minták esetében viszont erős PACAP IHC festődést tapasztaltunk, melyet hiányzó PAC1 receptor festődés kísért. Eredményeink tovább erősítették a PACAP/PAC1 receptor vonal malignus transzformációban betöltött szerepét. A normális és daganatos szigetsejtek összehasonlítása alapján felmerül a gyanú a PACAP/PAC1 receptor jelátvitel szerepe a daganatos átalakulásban. A csökkent PACAP/PAC1 receptor expresszió malignus transzformációt serkentő és daganatsejt túlélést segítő hatást sejtet.

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

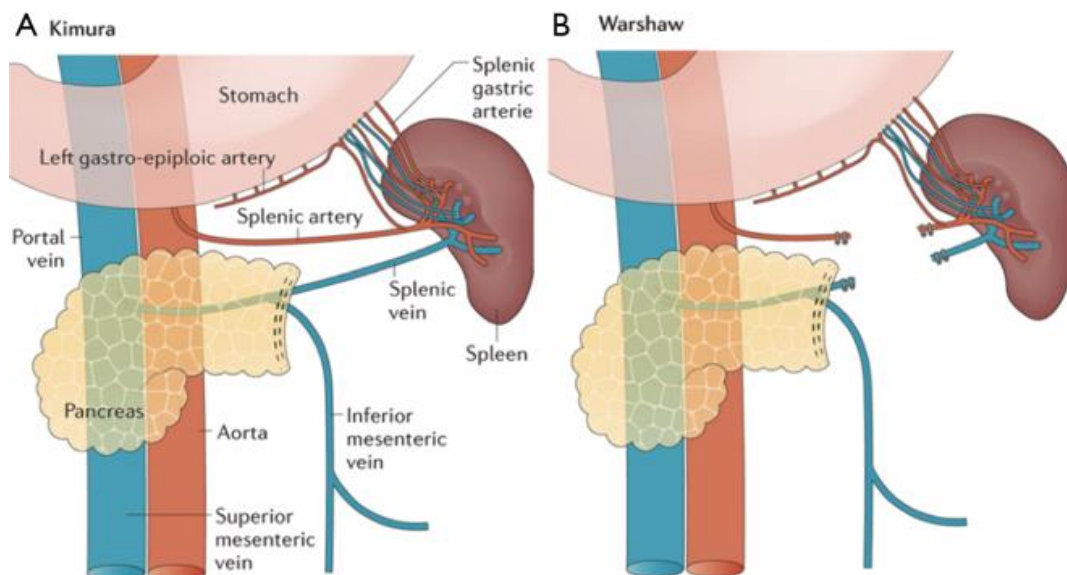
Rövidítések jegyzéke

BMI	Body Mass Index
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CR-POPF	Clinically Relevant (klinikailag releváns) PostOperative Pancreatic Fistula
ERAS	Enhanced Recovery After Surgery
ISGPS	International Study Group of Pancreatic Surgery
POPF	PostOperatív Pancreas Fistula
RAMPS	Radical Antegrad Modular Pancreatosplenectomy

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. A műtét elnevezésére szinonimaként szokták még használni a bal oldali reszekciót is, mivel ezen oldali részét távolítjuk el a szervnek, miután a pancreasnyakat a vena portae vonalában (szükség esetén attól jobbra vagy balra) átvágjuk, illetve létezik még a near-total pancreatectomia (Fry-Child műtét), amikor a pancreasfejből csak egy keskeny perem marad meg a duodenumpatkónál. Az első distalis reszekciót Trendelenburg végezte 1882-ben (1). Malignitás esetén a lépét és a regionális nyirokcsomókat is eltávolítjuk, hogy onkológiailag radikális legyen a műtét. Benignus esetekben azonban megőrizhető a lép,

amire két lehetőség van. Az egyik, amikor az arteria és vena lienalis a truncus coeliacusból eredés után, illetve a vena mesenterica superiorral történő összeömlés előtt lekötjük. Az ereket a pancreas-szal együtt eltávolítjuk és a léphilus előtt ismét lekötjük az ereket, ügyelve arra, hogy az arteria gastroepiploica sinistra és arteria gastricae breves megmaradjanak. Ezt a módszert Warshaw dolgozta ki 1988-ban (2), hátránya, hogy a lép vérellátása mintegy harmadára lecsökken, ami benne infarctus, tályog kialakulásához vezethet. A laparoszkópos éra során egyszerűségénél fogva ez a módszer terjedt el a lépmegőrzés céljára. A másik, bonyolultabb megoldás, amikor az arteria és vena lienalis pancreashoz leágazó kis ágait egyenként lekötjük, ekkor a lép vérellátása teljes mértékben megmarad, ezt Kimura dolgozta ki 1996-ban (3) (1. ábra). Krónikus pancreatitis esetén a kifejezett hegesedés miatt ez nem mindig sikerül. A sebészi technika tehát abból áll, hogy a pancreastest-farok (vagy csak farok) eltávolításra kerül, a lép megőrzésével vagy anélkül. Az utóbbi esetben legcélszerűbb először a lép ereit ellátni, elejét véve így a nagyobb vérzésnek, majd ezután kezdeni el a dissectiót, akár a lép felől.



1. ábra: A lépmegtartásos distalis pancreatectomia két módszere

A Strasberg által kidolgozott műtétnél kiterjesztjük dorsalisán a műtétet, ez az ún. RAMPS (Radical Antegrad Modular PancreatoSplenectomy) műtét (4). Ha a bal mellékvese elülső fasciája előtt történik a dissectio, akkor anterior, ha a mellékvese mögött, akkor posterior RAMPS-ről beszélhetünk. A daganatnak a környezetre terjedése miatt multivisceralis reszekcióra is szükség lehet a radikalitás érdekében. Ilyenkor a bal mellékvesén kívül a bal vese, a gyomor, colon, jejunum, a rekesz egy részének eltávolítására is sor kerülhet. Ezeket a beavatkozásokat szakavatott sebész kell hogy végezze, szelektált esetben, mivel a műtéti morbiditás és mortalitás is magasabb a szokottnál. Megjegyzendő, hogy a distalis pancreatectomia biztonságosan elvégezhető már laparoskopos úton, újabban pedig robotsebészeti módszerrel is (5,6).

Bár a distalis pancreatectomia operatív mortalitása 5% alá csökkent, a morbiditás még mindig magas, az 50%-ot is elérheti (7). 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. Megelőzésében a Pneumococcus és Meningococcus elleni vakcinációnak van szerepe. A léphiány viszonylag gyakori következménye a thrombocytosis, ami ha jelentős mértékű, akkor aspirin adása válik szükségessé.

Kiemelendő komplikáció a pancreasfistula, ami hasnyálszivárgást jelent a pancreas reszekcós felszínéről, metszlapjáról. Ha a műtétkor drént hagynak a pancreas mellett, akkor ez külső fistulaként idővel meggyógyul, egyébként pedig folyadékgyülem, tályog alakulhat ki az eltávolított pancreas, illetve a lép helyén. Szinte mindig van posztoperatív folyadékgyülem a visszamaradt üregben, panaszt inkább csak akkor okoz, ha jelentős mennyiségű, vagy ha befertőződik. Ekkor ismételt drenázs-ra van szükség, enyhébb esetben a nedv aspirációja elegendő lehet. A legfontosabb sebészi szövődmény tehát a posztoperatív pancreasfistula (POPF), amit egy nemzetközi munkacsoport, az ISGPS definiálta és klasszifikálta (1. táblázat) (8).

1. táblázat: Posztoperatív pancreasfistulák (POPF) osztályozása (2016)

esemény	A fokozatú	B fokozatú	C fokozatú
szérum amiláz	igen	igen	igen
emelkedés >3x			
drenázs több mint 3 hétig	nem	igen	igen
változás a kórlefolrásban	nem	igen	igen
percutan vagy endoszkópos			
intervenció POPF miatt	nem	igen	igen
vérzés miatt angiográfia	nem	igen	igen
reoperáció POPF miatt	nem	nem	igen
POPF okozta infekció	nem	igen	igen
POPF okozta szervi	nem	nem	igen
elégtelenség			
POPF okozta halálozás	nem	nem	igen

Előfordulási gyakorisága 30% körül van (9), 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 műtéti idő és az intraoperatív vérveszteség. A klinikailag releváns B és C fokozatú sipoly (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. A fő kérdés, hogy a pancreas felszínéről történő posztoperatív hasnyálszivárgást miként lehet megakadályozni, vagyis a pancreascsonk zárását hogyan oldjuk meg biztonságosan?. Bár számos eljárást leírtak a szakirodalomban, azonban még vannak nyitott kérdések. Először is hogyan vágjuk át a pancreast? Szikével történő átmetszés esetén könnyű a

Wirsung-vezeték fellelni és aláölni, amit ajánlanak, bár erre nincs evidencia (10). Ezután azonban fedésre van szükség (11). A transectio kivitelezésére vannak különböző eszközök: mono- és bipolaris elektrokauter, ultrahangos vágókészülék, szöveti lezáró és termofúziós eszközök. Ezek a módszerek nemcsak átvágják a pancreast, de egyúttal koagulálják is a metszlapot, azonban biológiai ragasztóval, mint pl. a TachoSil-lal kombinálva sem eredményezték a pancreasfistula gyakoriságának csökkenését (12). Randomizált kontrollált tanulmányok összehasonlították a varrógéppel és az ultrahangos készülékkel történő átmetszés hatását a pancreasfistula kialakulására, de nem találtak szignifikáns különbséget köztük (13). A transectio után a következő lépés a pancreascsonk zárása. Hagyományos megoldás a metszlap halszaj formává alakítása, majd a szélek egyesítése csomós vagy tova futó varrattal. A laparoszkópos műtétek korában a varrógéppel történő lezárás vált nyilvánvalóan népszerűvé, mindazonáltal sem a kézi, sem a megerősített varrógépes zárás nem bizonyult előnyösebbnek a pancreasfistula tekintetében (14,15). További lehetőség a fedésre valamilyen autológ szövet, pl. a ligamentum teres leány alkalmazása, amivel az össz morbiditás arányát sikerült csökkenteni, de nem a CR-POPF előfordulását (16). Hasonló eredmény született, amikor a kapocssort jejunummal borították be (17). Randomizált tanulmányok vizsgálták a pancreatoenteralis anastomosis hasznát, de ez sem csökkentette a pancreasfistula gyakoriságát (18,19). A műtét előtt az Oddi sphincterbe endoszkópos úton befecskendezett Botulinum toxinnak simaizom lazító hatása biztatónak tűnik az előzetes eredmények alapján (20). Mivel a témában tartott konszenzus konferencián nem született egyetértés sem a peripancreaticus drenázs, sem a profilaktikusan adott somatostatin analógok, sem a pancreasvezeték stentelése tekintetében, ezért megállapították, hogy további randomizált multicentrikus tanulmányokra és új módszerek kifejlesztésére van szükség (12).

Célkitűzések

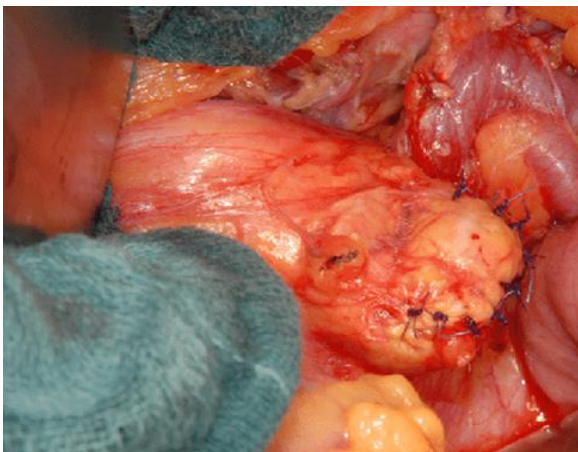
A fentiekből következik, hogy a pancreascsonk zárása nem megoldott probléma, emiatt továbbra is vannak törekvések az eredmények javítására. Célkitűzésünk volt tehát egy általunk kidolgozott új módszer (21) analízise és a kapott eredmények összehasonlítása a korábban alkalmazott, hagyományosnak számító 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

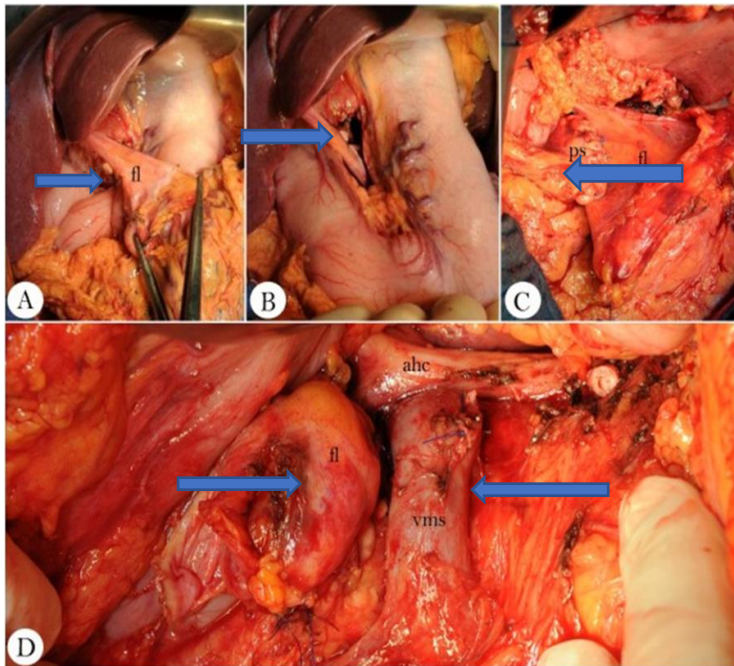
2019 január és 2023 májusa közti időszakban a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Sebészeti Klinikáján 45 betegnél végeztünk nyitottan distalis pancreatectomiát. A műtéti javallat felállításában a képalkotó eljárások közül a gold standard a CT vizsgálat volt. A szövettani verifikálást nem erőltettük, arra leginkább diagnosztikai bizonytalanság esetén került sor (endokrin tumor, cystosus térfoglalás). Itt szükséges megemlíteni, hogy benignus folyamat esetén alternatívaként a centrális pancreatectomiát is alkalmaztuk (22). A distalis pancreatectomia középnagy műtétnek számít, ezért előtte felmértük a beteg állapotát, teherbíró képességét és szükség esetén gyors előkészítés történt.

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 3 csoportba soroltuk műtéteinket. 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 széleit csomós 4/0-s monofil felszívódó öltésekkel egyesítettük (2. ábra).



2. ábra: A pancreasfelszín elvarrása csomós öltésekkel

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).

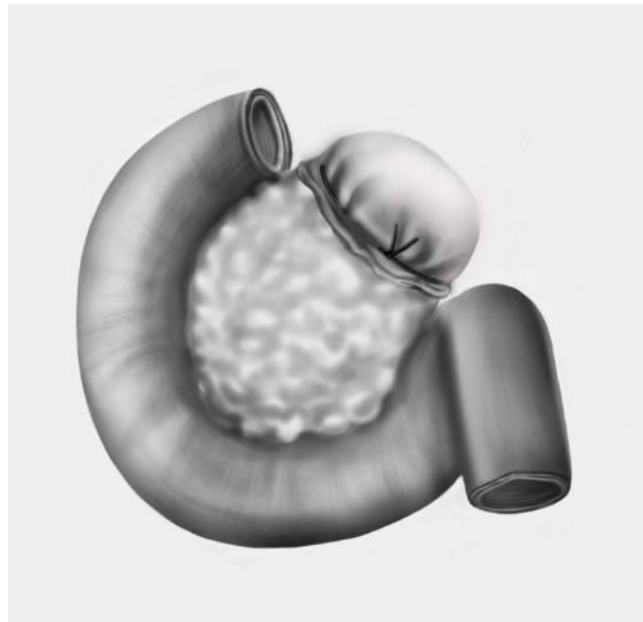


3. ábra: Ligamentum teres-szel fedés. A: a nyíl a kipreparált ligamentum terest mutatja, B: amit a kiscsepleszen áthúzzuk, C: a pancreascsonkra rávarrjuk, D: a kész szituáció látható, a kép jobb oldalán a vena portae-ra mutat a nyíl.

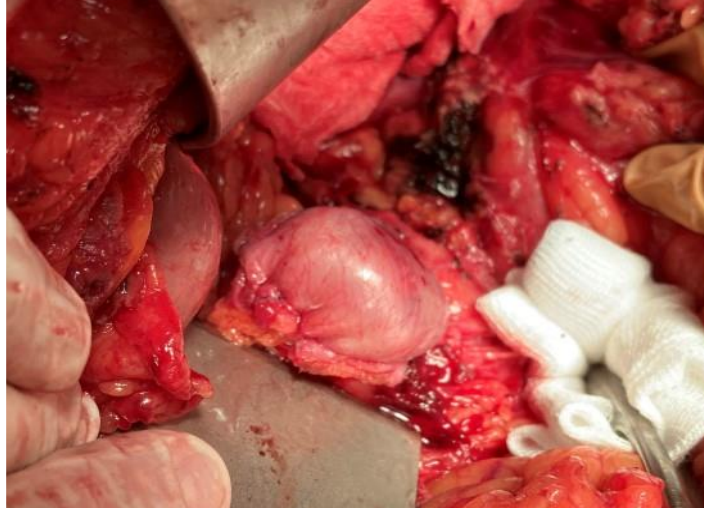
A III. csoportban (21 beteg) az általunk kidolgozott új technikát alkalmaztuk, amit a következőkben ismertetünk. A pancreas átmetszése, a Wirsung-vezeték lezárása és a vérzéscsillapítás a korábbiakhoz hasonlóan történt, azonban ennek fedésére szabad fascia-peritoneum graftot használtunk, amit egy cirkuláris 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 (4. ábra), amivel kényelmesen be tudtuk fedni a metszlapot, hogy túl is érjen rajta (5-6. ábra). Nem törekedtünk arra, hogy a peritonealis felszín kerüljön belülré.



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



5. ábra: Az új módszer illusztrációja



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

A műtét végén valamennyi esetben egy-egy puha szilikondrénzt helyeztünk a bal rekesz alá, illetve a pancreas mellé. A posztoperatív időszakban rendszeresen mértük a drénváladék amilázsintjét. Perioperatív antibiotikum és thrombosis profilaxist alkalmaztunk. Octeotidot csak kialakult pancreasfistula esetén adtunk 5 napig 3x0,2 mg dózisban subcutan. Az ERAS protokoll szerint jártunk el, vagyis forszíroztuk a korai enterális táplálást, mobilizálást, epiduralis analgesiát, a pancreasdrén mellett a gyomorszonda és hólyagkatéter mielőbbi eltávolítását, prokinetikum adását. Tervezett splenectomia előtt a beteget Pneumococcus és Meningococcus elleni vakcinációban részesítettük. Releváns thrombocytosis kifejlődése esetén aspirint rendeltünk el. A betegek endo- és exokrin működését laboratóriumi és klinikai jelek alapján vizsgáltuk és ennek megfelelően kezeltük, vagy diabetológushoz irányítottuk. A műtét utáni felépülést követően a malignus eseteket az onkoteam bírálta el és ettől függően történt a további kezelés. 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).

Statisztikai analízis

A különböző változók leíró statisztikájára a megfigyelések számát és az események százalékait

használtuk. A csoportok közti különbségek meghatározására – az alacsony esetszám miatt – Fisher tesztet alkalmaztunk. A kor és a kórházi ápolási idő tekintetében a csoportok közti különbségek vizsgálatára a Kruskal-Wallis tesztet használtuk Bonferroni post hoc analízissel. A 0.05 alatti p értéket határoztuk meg statisztikai szignifikanciának. Az analíziseket IBM SPSS Statistics v 28.0 software segítségével végeztük (IBM's Corporate, New York, USA).

Eredmények

Az 2. táblázat a demográfiai adatokat, a műtéti indikációkat és a feltételezett hajlamosító tényezőket mutatja.

2. 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 (adenocarcinoma: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 3. táblázat összesíti.

3. táblázat: Posztoperatív adatok

	I.	II.	III.	összes	I.vs.II.	I.vs.III.	II.vs.III.
Posztoperatív 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 transfúzió 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 pitvarfibrilláció, 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 2 esetben pancreasfistulával kapcsolatos hasi tályog feltárására került sor az eredménytelen intervenció beavatkozása 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.

Megvizsgáltuk a szövődeményeket a Clavien-Dindo klasszifikáció alapján (7. ábra) (23).

Kategória	A komplikációk meghatározása
I	Bármilyen eltérés a normál posztoperatív lefolyástól, gyógyszeres kezelés vagy sebészeti, endoszkópos és radiológiai beavatkozások nélkül. A megengedett terápiás sémák a következők: hányáscsillapítók, lázcsillapítók, fájdalomcsillapítók, diuretikumok, elektrolitok és fizioterápia. Ebbe a kategóriába tartozik az ágy melletti sebfeltárás.
II	Az I. kategóriába nem tartozó gyógyszeres kezelés szükségessége. Idetartozik a vérátömlesztés, egyéb sebfertőzés és a teljes parenterális táplálás is.
III	Sebészeti, endoszkópos vagy radiológiai beavatkozást igényel.
IIIa	Beavatkozás nem általános érzéstelenítésben.
IIIb	Beavatkozás általános érzéstelenítésben.
IV	Életveszélyes szövődemény (beleértve a központi idegrendszeri szövődeményeket is), amely intenzív osztályos kezelést igényel.
IVa	Egyszervi elégtelenség, dialízis igény.
IVb	Több szervi elégtelenség
V	Halál

7. ábra: Clavien-Dindo klasszifikáció

Ha a fenti beosztást használtuk, akkor a következő képet kaptuk (4. táblázat):

4. táblázat: Clavien-Dindo szerinti szövődmények az egyes csoportokban

	I.	II.	III.
I. fokozat	0	0	1
II. fokozat	6	5	6
III/a fokozat	2	4	0
III/b fokozat	1	2	0
V. fokozat	1	1	0

Ha a transzfúziót, mint II. fokozatú szövődményt is beleszámoltuk (I. csoportban 6 betegnél, II.-ben 5-nél, míg a III. csoportban 3-nál történt), akkor magasabb szövődményarányt kaptunk valamennyi csoportnál, de a III. csoport betegeinél nem fordult elő Clavien-Dindo szerinti súlyos (III. vagy magasabb fokozatú) komplikáció, míg az I. csoportban 40%, a II.-nél 50%-ban volt súlyos szövődmény és ez a különbség számottevő.

A posztoperatív napokon a drénváladék amidánszintjét 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 2 betegünkél a peripancreaticus abscessust nem sikerült intervenciós módszerrel megoldani, ezért reoperációra kényszerültünk.

Megbeszélés

A bevezetésben felsorolt 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 betegünkön egyszer sem észleltünk CR-POPF-t. Az autológ fascia graft – mint a fascia lata – használatos mind az ortopédiai, mind az általános sebészetben (24-25). 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 pancreasmetszlapról aktív formában csak lipáz ürül, ami nem jelent veszélyt a zsírszövetet nem tartalmazó fasciára nézve. Tekintettel arra, hogy a pancreas metszlapja és a csonk dorsalis felszíne nem rendelkezik hashártya borítással, ezért mindegy volt, hogy azt a graft melyik felével fedtük be, mert ilyen körülmények között nem valósulhat meg az összefekvő serosafelszínnek kedvező gyógyulási folyamata. 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 bőnye meggátolta. Igyekeztünk minél kevesebb öltéssel (3-5 db) rögzíteni a graftot, mivel a szűrőcsatornák mentén pancreasnedv szivárgás indulhat. Bizonyos szituációkban csupán egy, dorsalisán behelyezett öltéssel is sikerült a fascia körkörös fixálása. A II. csoportban észlelt relatív magas CR-POPF arányra viszont nehéz magyarázatot találni. Esetleg a ligamentum teres-t rögzítő öltések számos szűrőcsatornát eredményezve játszhattak szerepet ebben. Az egyéb tényezők (életkor, nem, BMI, preoperatív albuminszint, transzfúzió igény) statisztikailag hasonlóak voltak, így azok nem befolyásolhatták a pancreasfistula kialakulását. A műtéti indikációt jelentő alapterbetegségek és a krónikus kísérő betegségek sipolyra hajlamosító szerepét sem lehetett vizsgálni az alacsony esetszám miatt.

Érdekes a drenázs kérdésével külön is foglalkozni. Mindhárom csoportban drenáltuk a pancreas melletti területet és a posztoperatív napokon a drénvádék amilázszintjét rendszeresen ellenőriztük. Amennyiben az érték és a napi mennyiség rapiden csökkent, akkor eltávolítottuk a drént. Ez a csonkzárási technikától függetlenül átlagban a 6.-7. posztoperatív

napon történt meg. Ha azonban a tendencia azt mutatta, hogy pancreasfistula alakult ki, akkor a drént bent hagytuk, amíg a sipoly nem záródott. Megjegyzendő, hogy a II. csoportban két betegünknel a peripancreaticus abscessust nem sikerült intervenciós módszerrel megoldani, ezért reoperációra kényszerültünk. Így vált két B fokozatú POPF C fokozatúvá (Clavien-Dindo III/A-ból III/B). Ez utóbbi körülmény az, ami miatt a drenázs teljes elhagyásától ódzkodtunk, bár jelentek meg a közelmúltban közlemények, melyek a szelektív drénhasználattal vagy annak teljes mellőzésével szereztek kedvező tapasztalatokat (26,27). Míg a Whipple műtétek esetében a Bassi által propagált korai dréneltávolítás taktikáját preferáljuk (28), distalis pancreatectomiánál ezzel óvatosabbak voltunk a CR-POPF gyakoribb előfordulása miatt. Ilyen műtéteknél a drenázs kockázata (felülfertőződés, környezeti irritáció) más megítélés alá esik. Mivel ezek steril műtétek, így a drén mentén történő kontamináció a bőrflóra felől következhet be, ezért különös figyelmet fordítottunk a sebkezelésre. A drén irritatív hatását pedig a pancreasmetszlapot fedő fascia megakadályozta. Ezt ismerhették fel más szerzők is, akik hasonló időtartamú drenálási gyakorlatot folytattak (Kondo (median 7 nap, tartomány: 5-21) (29), és Montorsi (median 7 nap, tartomány: 2-119) (30). Természetesen a drénkezelési filozófiánk a jövőben változhat. Várható ugyanis a kérdéssel foglalkozó további tanulmányok megjelenése, így talán megállapítható lesz a betegek azon alcsoportja, akik profitálhatnak a drenázs elhagyásából, vagy éppen a használatából. Saját kedvező eredményeinken felbuzdulva is változhat a hozzáállásunk.

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

Irodalomjegyzék

1. Witzel O. Aus der Klinik des Herrn Prof. Trendelenburg. Beiträge zur Chirurgie der Bauchorgane. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie 1886; 24: 326
2. Warshaw AL. Conservation of the spleen with distal pancreatectomy. JAMA Surgery 1988; 123: 550-553.
3. Kimura W. Spleen-preserving distal pancreatectomy with conservation of the

- splenic artery and vein. *Surgery* 1996; 120: 885-890.
4. Strasberg SM, Linehan DC, Hawkins WG. Radical antegrade modular pancreatosplenectomy procedure for adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas: ability to obtain negative tangential margins. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 244-249.
 5. Gagner M, Pomp A, Herrera MF. Early experience with laparoscopic resections of islet cell tumors. *Surgery* 1996; 120: 1051–1054.
 6. Melvin W, Needleman B, Krause K, Ellison E. Robotic resection of a pancreatic neuroendocrine tumor. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2003; 13: 33–36.
 7. Klaiber U, Sauer P, Martin E, Bruckner T, Luntz S, Tjaden C, et al. Protocol of a randomised controlled phase II clinical trial investigating PREoperative endoscopic injection of BOTulinum toxin into the sphincter of Oddi to reduce postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy: the PREBOT*Pilot* trial *BMJ Open* 2020; 10(9): e036815.
 8. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, and the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 years after. *Surgery* 2017; 161: 584-591.
 9. Harnoss JC, Ulrich AB, Harnoss JM, Diener MK, Büchler MW, Welsch T. Use and results of consensus definitions in pancreatic surgery: a systematic review. *Surgery* 2014; 155: 47-57.
 10. Bilimoria MM, Cormier JN, Mun Y, Lee JE, Evans DB, Pisters PW. Pancreatic leak after left pancreatectomy is reduced following main pancreatic duct ligation. *Br J Surg* 2003; 90:190-196.
 11. Kollár D, Huszár T, Pohárnok Z, Cselovszky É, Oláh A. A review of techniques for closure of the pancreatic remnant following distal pancreatectomy. *Dig Surg* 2016; 33: 320-328.
 12. Miao Y, Lu Z, Yeo C, Vollmer CM, Fernandez-Del Castillo C, Ghaneh P, and the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). Management of the pancreatic transection plane after left (distal) pancreatectomy: Expert consensus guidelines by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2020; 168: 72-84.
 13. Landoli L, De Pastena M, Fontan M, Malleo G, Esposito A, Casetti L, et al. A

- randomized controlled trial of stapled versus ultrasonic transection in distal pancreatectomy. *Surg Endosc* 2021 Jun; 36(6): 4033-4041.
14. Diener MK, Seiler CM, Rossion I, Kleeff J, Glanemann M, Butturini G et al. Efficacy of stapler versus hand-sewn closure after distal pancreatectomy (DISPACT): a randomized, controlled multicentre trial. *Lancet* 2011; 377: 1514-1522.
 15. Wennerblom J, Ateeb Z, Jönsson C, Björnsson B, Tingstedt B, Williamsson C, et al. Reinforced versus standard stapler transection on postoperative pancreatic fistula in distal pancreatectomy: multicentre randomized clinical trial. *Br J Surg* 2021 Apr; 108(3): 265-270.
 16. Hassenpflug M, Hinz U, Strobel O, Volpert J, Knebel P, Diener MK, et al. Teres ligament patch reduces relevant morbidity after distal pancreatectomy (the DISCOVER Randomized Controlled Trial). *Ann Surg* 2016; 264: 723-730.
 17. Oláh A, Issekutz A, Belágyi T, Hajdu N, Romics Jr I. Randomized clinical trial of techniques for closure of the pancreatic remnant following distal pancreatectomy. *Br J Surg* 2009; 96: 602-607.
 18. Kawaai M, Hirono S, Okada K, Sho M, Nakajima Y, Eguchi, et al. Randomized controlled trial of pancreatojejunostomy versus stapler closure of the pancreatic stump during distal pancreatectomy to reduce pancreatic fistula. *Ann Surg*. 2016; 264: 180-187.
 19. Uemura K, Satoi S, Motoi F, Kwon M, Unno M, Murakami Y. Randomized clinical trial of duct-to-mucosa pancreaticogastrostomy versus handsewn closure after distal pancreatectomy. *Br J Surg* 2017; 104: 536-543.
 20. Hackert T, Klaiber U, Hinz U, Kehayova T, Probst P, Knebel P, et al. Sphincter of Oddi botulinum toxin injection to prevent pancreatic fistula after distal pancreatectomy. *Surgery* 2017; 161: 1444-1450.
 21. Kelemen D, Kerbeche A, Farkas N, Vereczkei A. New method of remnant closure during distal pancreatectomy. *Langenbeck's Arch Surg* 2023; 408: 176 <https://doi.org/10.1007/s00423-023-02916-2>

22. Papp R, Cseke L, Horváth ÖP, Kelemen D. Middle segmental pancreatic resection – a single-centre experience. *Hepatogastroenterol* 2011; 58: 612-615.
23. Téoule P, Bartel F, Birgin E, Rückert F, Wilhelm TJ. The Clavien-Dindo Classification in Pancreatic Surgery: A Clinical and Economic Validation. *J Invest Surg* 2019; 32: 314-320.
24. Kartus J, Movin T, Karlsson J. Donor-site morbidity and anterior knee problems after anterior cruciate ligament reconstruction using autograft. *Arthroscopy* 2001; 17(9): 971-980.
25. Sekine Y, Sugo H, Iwanaga N, Neshime S, Watanoba I. Relaparotomy two years after incisional hernia repair using a free fascia lata graft. *Case Reports in Surgery* 2020 Article ID 1769404 4 pages doi.org/10.1155/2020/1769404
26. van Bodegraven EA, De Pastena M, Vissers FL, Balduzzi A, Stauffer J, Esposito A, et al. Routine prophylactic abdominal drainage versus no-drain strategy after distal pancreatectomy: A multicenter propensity score matched analysis. *Pancreatology* 2022; 22: 797-802.
27. Nickel F, Lang F, Kowalewski KF, Haney CM, Menrath M, Berchtold C, et al. Pancreatic surgery with or without drainage: propensity score-matched study. *Br J Surg* 2022; 109: 739-745.
28. Bassi C, Molinari E, Malleo G, Crippa S, Butturini G, Salvia R, et al. Early versus late drain removal after standard pancreatic resections: results of a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2010; 252: 207-214.
29. Kondo N, Uemura K, Nakagawa N, Okada K, Kuroda S, Sudo T, et al. The Hiroshima Surgical Study Group of Clinical Oncology, A multicenter, randomized, controlled trial comparing reinforced staplers with bare staplers during distal pancreatectomy. (HiSCO-07 Trial). *Ann Surg Oncol* 2019; 26: 1519-1527.
30. Montorsi M, Zerbi A, Bassi C, Capussotti L, Coppola R, Sacchi M, Italian TachoSil Study Group. Efficacy of an absorbable fibrin sealant patch (TachoSil) after distal pancreatectomy: a multicenter, randomized, controlled trial. *Ann Surg* 2012; 256: 853-860.

Új eredmények

1. Az ismertett 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 anyagunkban nem alakult ki klinikailag releváns pancreasfistula.
2. A fentiek alátámasztják azon feltételezést, hogy minél kevesebb a pancreas parenchymában a szúrcsatorna, annál kisebb az esélye a pancreasnedv szivárgásnak és így a CR-POPF kialakulásának. Ez igaz a pancreatojejunalis anastomosisok esetében is (dohányzacskóöltéses módszer), amiről a disszertációm következő fejezetében írok.

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

Rövidítések jegyzéke

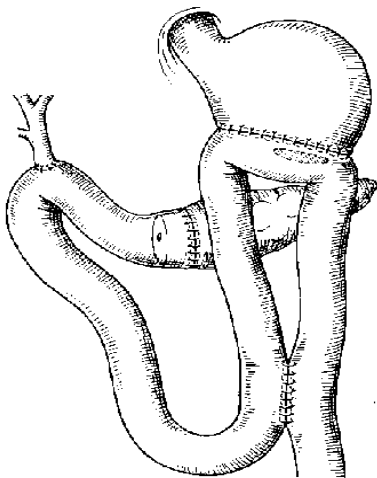
ASA	American Society of Anaesthesiologists
CR-POPF	Clinically Relevant PostOperative Pancreatic Fistula (klinikailag releváns posztoperatív pancreasfistula)
DGE	Delayed Gastric Emptying (meglassult gyomorürülés)
FRS	Fistula Risk Score (fistula kockázati pontrendszer)
GIST	GastroIntestinalis Stromalis Tumor
ISGLS	International Study Group for Liver Surgery
ISGPF	International Study Group on Pancreatic Fistula definition
ISGPS	International Study Group of Pancreatic Surgery
PD	PancreatoDuodenectomy
PON	PosztOperatív Nap
PPPD	Pylorus-Preserving (pylorus-megtartásos) PancreatoDuodenectomy

Bevezetés

A Whipple műtétről általában

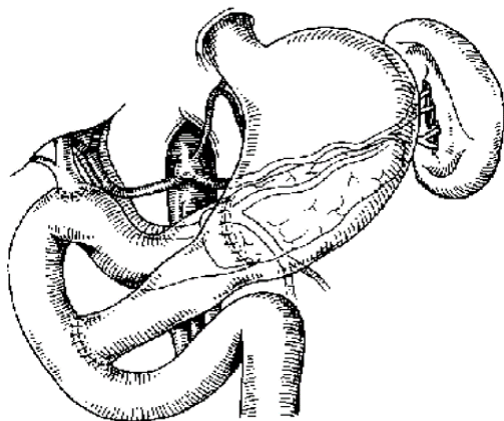
A pancreas- és periampullaris daganatok, valamint a krónikus pancreatitis bizonyos eseteinek sebészi kezelésében a partialis pancreatoduodenectomy (PD) (az első ilyen műtet Codivilla végezte 1898-ban duodenumra terjedő gyomortumor miatt), gyakoribb szóhasználattal Whipple műtet a választandó megoldás. A klasszikus változatot precízen Kausch-Whipple műtétnek nevezzük (Kausch 1909-ben végezte,

Whipple pedig 1935-ben), amikor a gyomor distalis felét is eltávolítjuk (1. ábra), de újabban már csak a pylorus és az antrum egy részének a csonkolása vált szokássá.



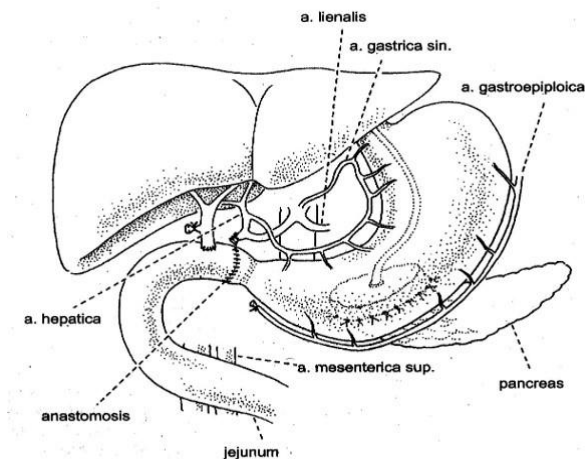
1. ábra: Hagyományos Whipple műtét

A másik típus a pylorus-megtartásos pancreatoduodenectomia (PPPD), az ún. Traverso-Longmire műtét (1978) (2. ábra). 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.



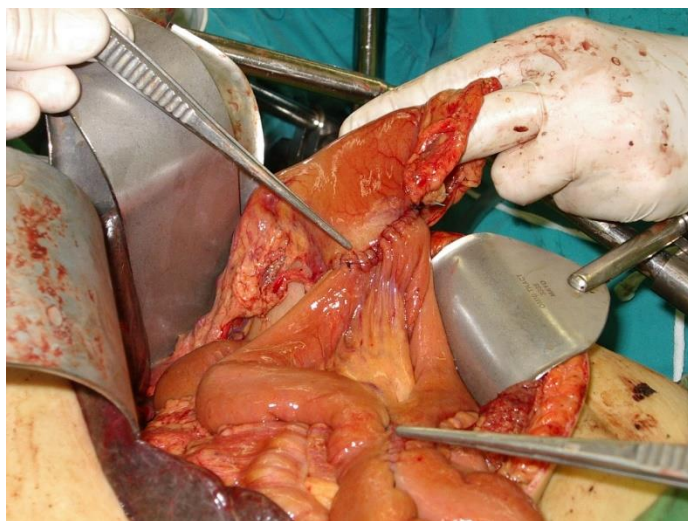
2. ábra: Pylorus-megtartásos Whipple műtét

A rekonstrukció első fázisa a pancreatodigestiv anastomosis, mely készülhet a jejunummal (1-2. ábrák), ritkábban a gyomorral (3. ábra)



3. ábra: Pylorus-megtartásos műtét pancreatogastrostomiával

Sorrendben a következő a biliodigestív összeköttetés létesítése, majd a duodeno/gastrojejunostomia, aminél a vékonybelet lehet retrocolicusan, vagy antecolicusan (4. ábra) vezetni.



4. ábra: Antecolicusan készített rekonstrukció műtéti képe (a felső csipesz a duodenojejunostomiára, az alsó pedig a Braun anastomosisra mutat)

A Whipple műtét a hasüregi műtétek között az egyik, ha nem a legkomplexebb beavatkozás, ebből kifolyólag számos kockázatot rejt magában. Az intenzív terápia, az aneszteziológia és a sebészi technika fejlődésének köszönhetően specializált centrumokban az operatív mortalitás 5% alá csökkent, a morbiditás aránya azonban

továbbra is magas, 30-40% (1,2). Ezek közül a legfontosabb a pancreasfistula (10-29%), valamint a meglassult gyomorürülés (DGE) (19-57%), de az egyéb szövődmények (hasi tályog, intraabdominalis és gastrointestinalis vérzés) mellett nem elhanyagolható jelentőségű az epesipoly sem (3-5).

A sebészi szövődmények általános ismertetése

Pancreasfistula

Ez a legjelentősebb szövődmény Whipple műtéteket követően (szokás ezért a műtét Achilles-pontjának is nevezni), ezért hosszabban kívánok vele foglalkozni. Aránya nagyban függ az alkalmazott definíciótól, ezért is volt nagy jelentőségű az International Study Group on Pancreatic Fistula Definition (ISGPF) konszenzus konferencia egységes ajánlása (6). Ezek szerint hasnyálsipolyról akkor beszélhetünk, ha a posztoperatív 3. naptól kezdődően a drénváladék amilázszintje több mint háromszorosa a szérumban mért normál értéknek, függetlenül a váladék mennyiségétől. Ezen kívül három fokozatot állítottak fel, úgymint A, B és C, a felosztást az előző fejezetben már ismertettük. Megállapították, hogy az A fokozat tulajdonképpen csak biokémiai szivárgás, aminek nincs klinikai jelentősége, viszont 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.

Nagyszámú közlemény foglalkozik a pancreasfistulák kialakulási mechanizmusával, a hajlamosító tényezőkkel, rizikófaktorokkal. A leggyakoribbként szerepel a pancreas normál (puha) állaga és a szűk Wirsung-vezeték, ezt egy 2020-as konszenzus konferencián is megállapítottuk és erre új beosztást javasoltunk (7). A sebész tapasztalata mellett számítanak bizonyos alapbetegségek is (8). Így bármely patológiai folyamat, amely vezetékátogatást okoz, egyúttal a szervben hegesedést is eredményez. Mivel a fibroticus parenchyma hasnyáltermelő kapacitása jóval kisebb, mint a normál pancreas-é, ezért a pancreasfistula kialakulásának is alacsonyabb a kockázata. Fontos tényező az atraumatikus műtéti technika, hogy elkerüljük a varratok

mentén a szöveti berepedést, ami elősegíti sipoly kialakulását. Ez a veszély kevésbé áll fenn, ha a pancreas hegesen átépült. Amerikai szerzők kidolgoztak egy fistulakockázati pontrendszert (Fistula Risk Score, FRS), aminél a fentiekhez hasonló faktorokkal számolva megkülönböztetnek elhanyagolható, alacsony, közepes és magas pancreasfistula kialakulási kockázatot. Ez segítséget nyújthat a döntéshozatalban (9).

A CR-POPF megelőzése évtizedek óta foglalkoztatja a pancreassebészeket. Ez a magyarázata annak, hogy a pancreasanastomosis elkészítésére közel százféle módszert dolgoztak ki. Ezek közül a leggyakrabban alkalmazott technika a duct-to-mucosa pancreatojejunostomia, de ismert még az invaginációs anastomosis, a Blumgart-féle varrat, a binding (cirkuláris öltéses vagy dohányzacskóöltéses) pancreatojejunostomia is. Lehet végezni az összeköttetést end-to-end vagy end-to-side, egyrétegben, vagy kétrétegben. Rekonstrukcióra a pancreatogastrostomiát az előbbinél ritkábban alkalmazzák. A potenciálisan rizikós anastomosis elkerülésének egyik lehetősége a totalis pancreatectomia végzése vagy pedig kontrollált külső fistula kialakítása. Az ISGPS nemzetközi munkacsoport megvizsgálta az anastomosis típusokon kívül még egyéb lehetőségeket is (Wirsung-vezeték belső vagy külső stentelése, szövetragasztó alkalmazása, octreotid adása). Összefoglalásképpen megállapítják, hogy nincsen olyan módszer, ami határozottan jobb lenne a többinél és eliminálná a CR-POPF előfordulását, nincs bizonyíték a Wirsung-vezeték stentelésnek előnyére és a somatostatin analógok szerepe is vitatott még. Azt viszont egyértelműen kijelentik, hogy a sebész kiforrott technikája és többféle módszer ismerete lehet az a tényező, ami a CR-POPF kialakulásának kockázatát mérsékelheti. Megállapítják még, hogy további tanulmányokra, újabb módszerek kifejlesztésére van szükség (10). Egy másik sarkaltos kérdés még a pancreasanastomosis drenálása, ami korábban abszolút rutinnak, elengedhetetlennek számított, de újabban ezt megkérdőjelezzik, vagyis a drén használata akár káros is lehet. Az utóbbi években ezért számos tanulmány vizsgálta, hogy kell-e drenálni, vagy sem? Ha igen, akkor milyen esetben és azt meddig kell fenntartani? Először Conlon vetette fel, hogy nem kötelező a drenázs, ugyanis az nem csökkentette a posztoperatív szövődmények arányát (11). Szintén egy amerikai közlemény szerint viszont a drenázs elhagyása megemelte az operatív mortalitást (12). A Büchler vezette heidelbergi munkacsoport randomizált, kontrollált vizsgálata azt igazolta, hogy drenázs nélkül a CR-POPF aránya szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult, mint drén alkalmazásakor (5,7% versus 11,9%), a morbiditás és mortalitás terén viszont nem volt

különbség (13). Köztes álláspontnak tűnik a szelektív drenázs taktikája, vagyis közepes/magas fistulakockázat esetén ajánlott a drén használata, de bizonyos feltételek esetén annak korai eltávolítása is javasolt Bassi és munkacsoportja szerint. Ha ugyanis a drénváladék amilázszintje az első posztoperatív napon 5.000 U/l alatt van és a 3. napon a drént kihúzzuk, akkor a CR-POPF aránya 4,2%, de ha ezzel az 5. napig várunk, akkor az arány jelentősen megnő, 38,5%-ra. Ez arra bizonyíték, hogy a kelleténél hosszabb ideig bent hagyott drén káros következményekkel járhat (14-15). Feltételezett magyarázat a drén okozta lokális irritáció és a befertőződés. A pancreasdrenázs ezen szerteágazó gyakorlatát egy nemzetközi felmérés is tükrözi (16).

A fentiekből is kitűnik, hogy folyamatos a törekvés a pancreas reszekciók utáni szövődmények megelőzésére, csökkentésére. Ennek egy példája a dohányzacskóültéssel készített pancreatojejunosztomia, melynek lényege, hogy nem teszünk be a pancreasba úgy öltést, hogy az intraperitonealisan helyezkedjen el. Feltételezés, hogy a pancreasba tett varrat szúracsatornája mentén hasnyálszivárgás indulhat, ami fistulát generálhat. Először Spivack és While végzett ilyen módszerrel anastomosist (16), majd számos módosítás történt (18-23), a legegyszerűbb Kostov technikája volt, aki egy öltést használt, igaz, rögzítő öltés nélkül. A 2013-ban általunk kidolgozott módosításnál is egy dohányzacskóültéssel képezzük az anastomosist, viszont két további varrattal biztosítjuk a pancreascsonknak a jejunumba történő behúzását és rögzítését. A vele szerzett kedvező tapasztalatunkról közleményekben számoltunk be (24-25).

Meglassult gyomorürülés

Pancreatoduodenectomia után a meglassult (elhúzódó) gyomorürülés (DGE) 19-57%-ban fordul elő (4). Kialakulásában több tényezőt is feltételeznek, úgymint a duodenectomia utáni motilin hiányt, a pylorus- és antrumtájék neuralis és vascularis károsodását, intraabdominalis infekciót, gyulladást, retrocolicus rekonstrukció esetén megtöretést, leszorítást és következményes pangást (26-28). Mivel korábban a kórállapot definíciója heterogén volt, ezért egy nemzetközi munkacsoport egységesített beosztást hozott létre, így megkülönböztethetünk A, B és C fokozatot (1. táblázat) (29).

1. táblázat: Meglassult gyomorürülés nemzetközi beosztása

	nasogastricus szonda szükségessége (műtét utáni nap)	szilárd ételt nem tud enni (műtét utáni nap)	hányás, vagy hasi distensio	prokinetikum szükséges
A fokozat	4-7 nap, vagy a 3. nap után	7	±	±
B fokozat	8-14 nap, vagy a 7. nap után	14	+	+
C fokozat	14 napnál több, vagy a 14. nap után	21	+	+

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 kérdéssel és azt állapították meg, hogy nincs különbség a gyomorürülési zavar arányát tekintve a két típus között (30,31). Tanulmányok vizsgálták azt is, hogy az antecolicus vagy a retrocolicus rekonstrukció az előnyösebb a gyomorürülés tekintetében. Az előbbi mellett szólnának a következő tényezők: a gyomor ilyenkor cranio-caudalis helyzetbe kerül és ezáltal a gravitáció is segíti a gyomor ürülését, távolabb kerül a gyomor anastomosis a pancreatojejunostomiától, így az utóbbi gyógyulási zavara nem befolyásolhatja hátrányosan a gyomorműködést. Retrocolicus pozíciónál viszont a két anastomosis közel van egymáshoz, továbbá a jejunumkacs megtöretést, leszorítást szenvedhet a mesocolon nyílásnál, pangást okozva az afferens kacsban. Ezen kézenfekvő érvek tükröződtek az antecolicus rekonstrukció javára a retrocolicussal szemben több tanulmány eredményében is [5% versus 24%, Hartel és mtsai (27); 5% versus 50%, Tani és mtsai (28)], azonban született olyan meta-analízis, ami szerint a rekonstrukciós út nem befolyásolja a gyomorürülési zavar előfordulási arányát (32), illetve csak alacsony evidencia van az antecolicus mód előnyére (33). Az epe és a pancreasnedv elterelése a

gyomortól egy Braun anastomosis segítségével logikusnak tűnik az elhúzódo gyomorürülés megelőzésében, csökkentésében. Ezt támasztja alá egy prospektív randomizált tanulmány, ami szerint az antecolicus rekonstrukció során a gyomorműködési zavar aránya magasabb, ha nincs kiegészítve Braun anastomosisal (Braun nélkül: 23,3% versus Braunnal: 3,3%) (34). Az afferens és efferens kacs közötti anastomosis készítését más szerzők is ajánlják (35), magunk is eredményesen alkalmazzuk a technikát 2008 óta (36). Ami a pylorus megtartását illeti, van olyan szituáció, amikor nincs dilemma, pl. ha a tumor eléri a pylorust vagy a duodenum kezdeti szakasza lividdé válik a műtét végére. Ilyenkor egyértelmű, hogy a hagyományos formát kell végezni, ami manapság már nem jelent nagyobb mértékű gyomorcsomkolást, csupán az antrumnak vagy egy részének az eltávolítását. A klasszikus Whipple műtét mellett érveltek egyes szerzők azért is, mert feltételezték, hogy a pylorus denervációja és devascularizációja pylorospasmust okoz, emiatt a meglassult gyomorürülés gyakoribb lesz (37). Későbbi tanulmányok már nem láttak lényeges különbséget a két műtét korai és késői kimenetele között, legfeljebb annyiban, hogy az intraoperatív transzfúzió és a műteti idő tekintetében kedvezőbb a pylorus-megtartásos műtét, ezért ez a módszer javasolt inkább (38,39). Mindezekből látszik, hogy a kérdésben pro és kontra is születtek tanulmányok, illetve jelenleg is folynak (Hüttner FJ, Cochrane database 2022), így nem tekinthetjük véglegesen eldöntöttnek, hogy melyik technikai megoldás után lesz a legalacsonyabb a gyomorürülési zavar 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.(5,40). Hasi tályog, epés peritonitis, szepszis, vérzés, reoperáció, megnyúlt ápolási idő és bár ritkán, de akár halálozás is lehet a következmény. Kialakulásában hajlamosító tényező az idős kor, hosszabb műteti idő, magas BMI, hypalbuminaemia, de a legfontosabb az epeút átmérője, ugyanis szűk epeúttal készített anastomosis után gyakrabban alakul ki fistula. Epesipolyról akkor beszélhetünk, ha a drénváladék epés jellegű lesz a posztoperatív 3. naptól (40). Korai az epefistula, ha 72 órán belül alakul ki, ha utána, akkor késői. Ha az epés váladék napi mennyisége több mint 250 ml, akkor magas hozamúnak nevezzük a sipolyt (41). A klasszifikációra alkalmasnak tűnik az International Study Group for Liver Surgery

(ISGLS) ajánlása (40). Hasonlóan a pancreasfistula beosztásához, ez is A, B és C fokozatot különít el. Az A fokozat esetén nincs különösebb változtatás a posztoperatív kezelésben, a B-nél az epecsorgás egy hétnél hosszabb ideig tart, illetve további diagnosztikus és intervenció eszközökre van szükség, relaparotomia nélkül. A C fokozat a legsúlyosabb, aminél relaparotomiát kell végezni. Mivel pancreasfistulánál a váladék lehet epés jellegű, ezért ilyenkor gondolni kell a kombinált fistula (epe+pancreas) lehetőségére. Ez az állapot akár életveszélyes is lehet, mivel az agresszív váladék miatt nő a vérzés és a mortalitás kockázata. Fontos tehát az elkülönítésük, amire alkalmas lehet a fisztulográfia.

Az egyrétegű tova futó varrattechnikát a gastrointestinalis sebészet számos területén eredményesen alkalmazzák (42). Ennek megfelelően a hepaticojejunostomiát is lehet nemcsak csomós, de tova futó varratokkal is készíteni önmagában vagy Whipple műtét részeként. A csomós varrat bármilyen epeútnál használható, de idő- és fonaligényesebb, mint a tova futó varrat, ami ugyanolyan biztonságos, viszont gyorsabb, fonaltakarékosabb, bár szűk epeútnál nehezebb elkészíteni és ilyen esetben az anastomosis stenosisának a veszélyét rejti magában. Előnye még a tova futó varratnak, hogy a feszülés egyenletesen oszlik meg, ellentétben a csomós varratokkal. Bár a csomós varrattechnika számít még standardnak nagy centrumokban (31,40), a tova futó varrat alkalmazása is elterjedőben van. Vele szerzett tapasztalatainkról az elsők közt számoltunk be, az epefistula aránya anyagunkban kedvező volt, 2,2% (43,44). Egy német tanulmány áttekintette a hazai gyakorlatot, amit heterogénnek talált. Kiderült, hogy a kórházak több mint a fele mind a csomós, mind a tova futó varrattechnikát alkalmazza, illetve a harmada csak a csomós varratot részesíti előnyben. Egyöntetű azonban az a gyakorlat, hogy felszívódó, monofil varróanyagot használnak, általában 4/0 vagy 5/0-sat. Bár látszik a felmérésből, hogy vannak egyéni preferenciák, leginkább az epeút átmérője határozza meg, hogy melyik módszert alkalmazzák. Az epeipoly aránya minden centrumban 5% alatt volt (45). Érdekes megállapítani, hogy a sebészetnek egy ilyen szűk területén is mennyire szerteágazó a gyakorlat még egy olyan fejlett és szervezett egészségüggyel rendelkező országban is, mint Németország.

A leggondosabban elkészített epeúti anastomosis is beszűkülhet a késői szakban, különösen ha fistulával gyógyult. Leginkább a szűk epeúttal és tova futó módon készített varratsor hajlamosít erre, továbbá ha nem a ductus hepaticus communisnak a bifurcatio közeli részével készítik el az anastomosist, ahol a legjobb az epeút vérellátása (45). A

preoperatív epeúti stentelés gyulladást előidézve fokozhatja a strictura kialakulásának a kockázatát. Ugyancsak nagyobb százalékban észlelték a hepaticojejunostomia beszűkülését a benignus alapbetegséggel rendelkezőknél, mivel ők megélik ezt a késői szövődményt. Ezzel szemben malignus esetben az index operációnál az epeút általában kitágul a tumor szűkítő hatása miatt, ami könnyebbé teszi az anastomosis elkészítését. A másik ok az alacsonyabb strictura arányra, hogy mielőtt az még kialakulna, a tumorrecidíva miatt a beteg exitál. Ritkán azonban maga a recidíva is okozhatja a szűkületet. A fentiekből is látható, hogy a gyakoriságát több tényező határozza meg, ezért pontos adatot nehéz megállapítani, 2,6-24% között mozog. Szerencsére a redo műtétek aránya a stricturás betegeknél csupán 5% körüli, mivel a probléma endoszkópos és intervenciós módszerrel is megoldható az esetek nagy része (46).

Célkitűzések

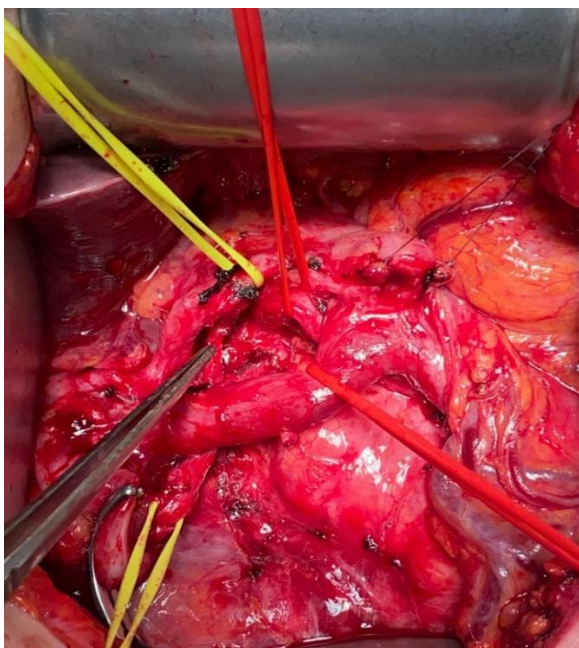
A pancreasfistula, a meglassult gyomorürülés és az epesipoly irodalmi áttekintése után a továbbiakban saját, 174 betegünk adatainak elemzésével kívánok foglalkozni (Etikai engedélyszám: 9006-PTE 2021.). Ennek során célom a pre-, intra- és posztoperatív adatokat ismertetni, majd a kiemelt szövődményeket 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 a disszertáció szerzője összesen 174 betegnél végzett Whipple műtétet.

Műtéti technika

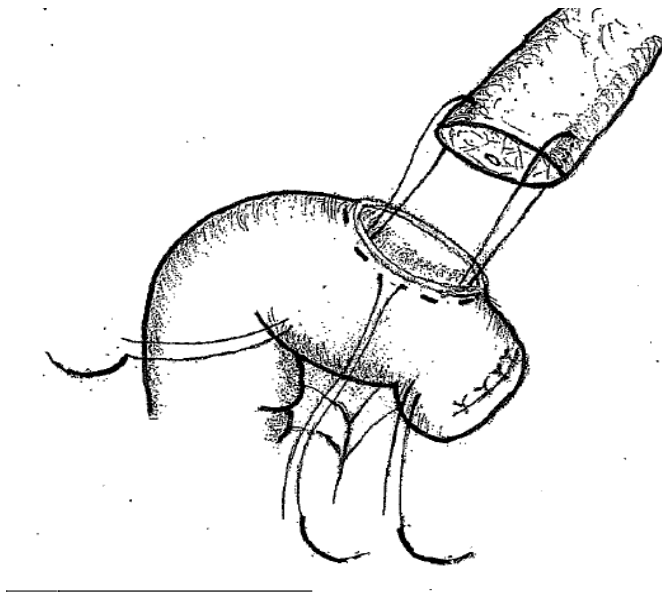
Szükség szerint gyors belgyógyászati előkészítés történt. Ha ez hosszabb időt vett igénybe, vagy a betegnek mély icterusa, cholangitise volt, akkor epeúti stentelésre is sor került, eseteink csaknem 40%-ánál. Malignitás gyanújakor onkoteam döntött a kezelési stratégiáról. A reszekábilítás megítélésére a gold standard a kontrasztanyag CT vizsgálat volt (47). Ha az nem mutatott távoli áttétet és érinváziót, akkor explorációra határoztuk el magunkat. Behatolásra rutinszerűen a jobb oldali subcostalis metszést részesítettük előnyben, szükség szerint balra meghosszabbítva. Szűk bordaív esetén median laparotomiát végeztünk. Ritkábban használtuk a fordított L alakú metszést, mivel a hossza miatt a zárása is több időt vett igénybe, igaz ugyan, hogy a legszélesebb feltárást ez adta. Az operábilitásnak nemcsak anatómia, de tumorbiológiai és beteg állapotbeli kritériumai is vannak, ennek részleteit a disszertáció egy másik fejezetében ismertetem. A műtéteket általános és regionális anesztéziában végeztük. Thrombosis és antibiotikum profilaxist alkalmaztunk. A műtét kezdetén megvizsgáltuk a hasüreget esetleges metasztázis után kutatva (peritoneum, máj), majd feltártuk a pancreast és megítéltük a reszekábilítást. Processus uncinatus területi daganatoknál az „artery first” technikával lehet egyértelműen eldönteni, hogy a tumor elválasztható-e az arteria mesenterica superiorától (46) és amennyiben nem, akkor visszafordultunk és a beteget neoadjuváns onkológiai kezelésre küldtük. A malignus esetekben a reszekció elengedhetetlen része volt a regionális lymphadenectomia és az általunk hazánkban 2011-ben bevezetett retrográd dissectio során törekedtünk a perivascularis nyirok- és idegelemek minél teljesebb eltávolítására (49). Ez utóbbi fázist a szakirodalom TRIANGLE műtétnek nevezi (50,51) (5. ábra).



5. ábra: TRIANGLE műtét (az alsó piros gumiszalag a vena portae-t emeli meg, a felső az arteria mesenterica superior, az alsó sárga szalag és a csipesz az arteria hepatica propria dextrát jelzi, míg a felső az arteria hepatica communis hurkolja alá)

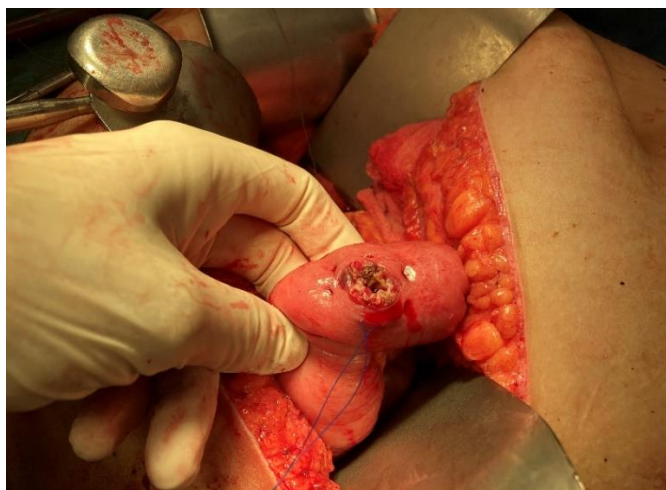
A környezetre terjedés esetén a radikalitás érdekében szükség volt a közeli szervek eltávolítására, vagyis multivisceralis reszekcióra. Így történt gyomor-, colon- és vékonybélcsonkolás, májmetasztázis eltávolítása, továbbá ritkábban adrenalectomia, nephrectomia és a vena portae tangenciális vagy szegmentális reszekciója. A reszekciós szélek intraoperatív hisztológiai vizsgálata alapján döntött el, hogy kell-e tovább csonkolni a pancreas maradékát az R0 státusz elérése érdekében.

A korábbi, 2003 után alkalmazott implantációs pancreatojejunostomia (52) összességében kielégítőnek bizonyult, azonban a puha pancreas-szal készített anastomosis esetén tapasztalt 15%-os pancreasfistula aránnyal nem voltunk elégedettek. Emiatt az eredményeket javítandó, a rekonstrukció során bevezettük 2013-ban a dohányzacskóöltéses pancreatojejunostomia általunk kidolgozott módosítását (6. ábra) (25).



6. ábra: Dohányzacskóöltéses pancreatojejunostomia vázlata

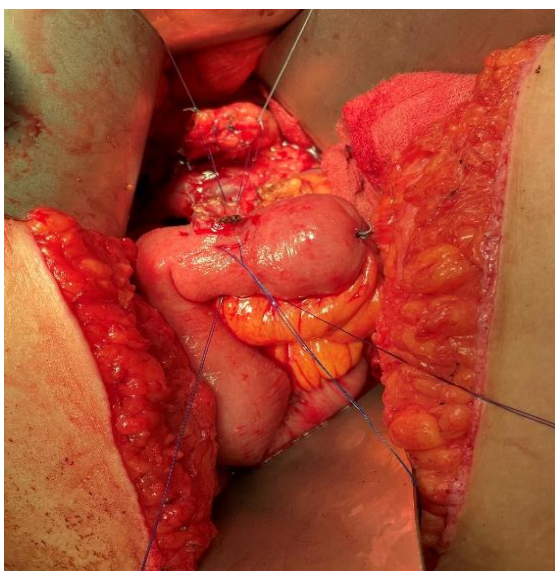
A pancreas distalis csomkját kb. 2 cm-nyire mobilizáltuk, majd a lezárt jejunumkacsot retrocolicusan felhoztuk a pancreashoz. Az antimesenterialis oldalon hosszirányban nyílást készítettünk, valamivel kisebbet, mint a pancreascsonk átmérője, mivel a bél idővel úgyis kitágul. Ezután 2/0-s monofil nem felszívódó fonállal a nyílás körül, attól kb. 3 mm-re seromuscularisan dohányzacskóöltést helyeztünk be (7. ábra).



7. ábra: A dohányzacskóöltés behelyezése

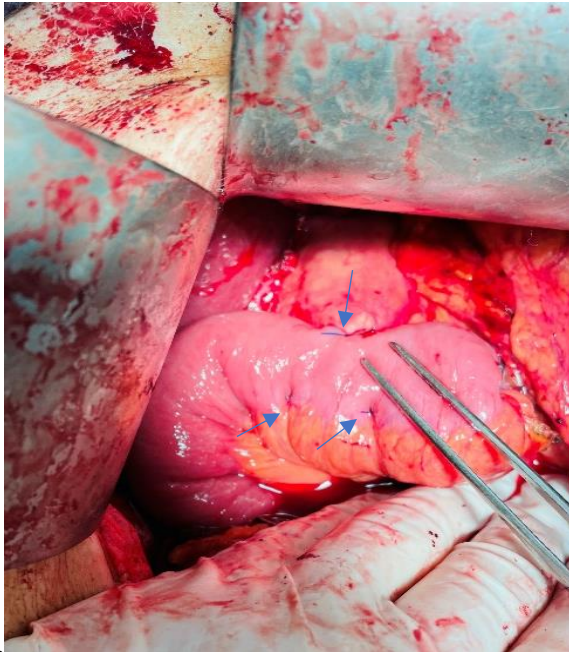
Ezután 2 db behúzó öltést (3/0-s monofil felszívódó fonál) tettünk be úgy, hogy először az egyiket indítottuk a jejunum mesenterialis szélénél kívülről beöltve a

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 (8. ábra).



8. ábra: A behelyezett dohányzacskó- és a két behúzó öltés

Ezután a behúzó öltésekkel mélyen behúztuk a jejunumba a pancreascsonkot, majd megcsomóztuk, ezáltal fixáltuk a pancreast a bélben. Következő lépésként egy dupla csomót tettünk a dohányzacskóöltés fonalára, majd azt megfeszítettük, miközben figyeltünk arra, hogy a bél nyálkahártyája beforduljon a lumenbe, amit szükség esetén Nissen Pean eszközzel segítettük. Ez fontos mozzanat az anastomosis gyógyulása szempontjából és amikor erről meggyőződünk, akkor a dohányzacskóöltés fonalát szoroson megcsomóztuk (9. ábra). Végül gombos szondával óvatosan ellenőriztük, hogy kellően zárt-e a dohányzacskóöltés.



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

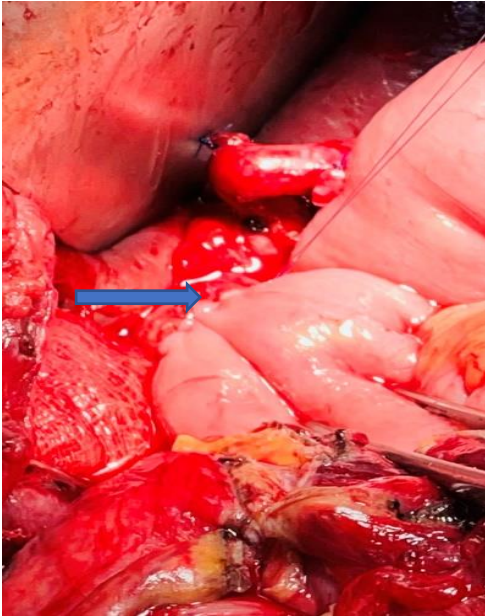
Törekedtünk arra, hogy pótöltést ne helyezünk be, mivel ekkor azzal a kiindulási hipotézisünkkel kerülnénk szembe, hogy a pancreasba helyezett öltések szűrőcsatornája nem kommunikálhat a hasüreggel. Csupán a behúzó öltések csomóját buktattuk el 1-1 kis serosaöltéssel, tartván attól, hogy azok idővel bevágnak. A pancreasanastomosistól, kb. 10 cm-rel következett a hepaticojejunostomia feszülésmentesen, tova futó vagy csomós öltésekkel készítve (10.-12. ábra).



10. ábra: A behelyezett saroköltés

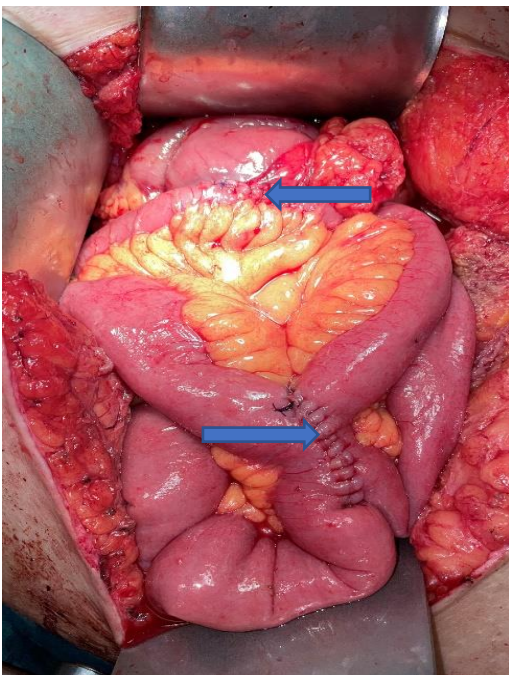


11. ábra: A tovafutó varratsor hátsó része kész



12. ábra: Az elkészült hepaticojejunostomiára mutat a nyíl

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 tova futó varrattechnikával végeztük, 3/0-s monofil felszívódó fonállal. A biliodigestiv anastomosistól kb. 40 cm-rel következett a Braun anastomosis, amitől a duodeno/gastrojejunostomia további 30 cm-re került (13. ábra).



13. ábra: Gastrojejunostomia (felső nyíl), Braun anastomosis (alsó nyíl)

A pylorus megtartására törekedtünk, de ha a tumor megközelítette azt, vagy ischaemiás jelek alakultak ki a műtét végére, akkor reszekálni kényszerültünk az antrum kis részével együtt (3-4 cm). A műtőasztal vízszintes helyzetbe hozása után (ezt azért tartottuk fontosnak, mert a drének elmozdulásának így kisebb a veszélye) 1-1 puha szilikondrént hagytunk a hepaticojejunostomia mögött a vena portae jobb oldalánál, illetve a pancreasanastomosistól ventralisan. 2011-ben vezettük be, hogy a ligamentum teres-t mobilizáltuk és ráfektettük az arteria hepatica communisra, hogy védje azt az esetlegesen kialakuló pancreasfistula irritatív hatásától (53). Majd cseplezlebennyel befedtük a pancreatojejunostomiát, mintegy izolálva azt (54). Az utóbbit előnyösnek ítéltük egyrészt azért, hogy ha fistula alakulna ki, akkor azt a cseplez lokalizálhatja, másrészt megakadályozhatja a pancreasdrén elmozdulását.

A korai posztoperatív szakot az intenzív osztályon töltötték a betegek, majd állapotuk stabilizálódása után visszakerültek osztályunkra. 2004-től kezdve az ERAS protokollt alkalmaztunk, vagyis törekedtünk többek között a nasogastricus szonda, a hólyagkatéter, a hasi drének minél korábbi eltávolítására, az enteralis táplálás és a mobilizálás korai elkezdésére, prokinetikum adására (53,55). Octreotidot rutinszerűen nem adtunk. Malignitás esetén az onkoteam döntött az adjuváns kezelésről.

Statisztikai módszertan

A különböző műtéti technikák összehasonlításra folytonos változók esetében, amennyiben annak eloszlása normálisnak tekinthető volt, független mintás t-tesztet, a többi esetben Mann-Whitney tesztet alkalmaztunk. Kategórikus változók esetében ha megfelelő számú esemény fordult elő az adott vizsgálati paraméter esetében, akkor Khi-négyzet próbával, ha nem teljesültek a feltételek, akkor pedig Fisher féle egzakt teszttel végeztük el az összehasonlítást. Szignifikánsnak tekintettük a különbséget, ha a teszt szignifikancia értéke nem haladta meg a 0,05-t. A statisztikai számításokat a IBM-SPSS 27-es verziójú (IBM's Corporate, Armonk, New York, USA) szoftvercsomagjával végeztük.

Eredmények

A preoperatív adatokat, diagnózisokat a 2. táblázat mutatja.

2.táblázat: Preoperatív adatok (n: 174)

Életkor átlag (tartomány)	62,1 (27-83)
Férfi/Nő	72/102 (41%/59%)
ASA 1.	57
2.	106
1.+2.	163 (94%)
3.	11
Tu. pancreatis	113 (65%)
Tu. papillae Vateri	31
Tu. choledochi	10
Tu. duodeni	8
GIST duodeni	1
Metastasis pancreatis	1
Tu. retroperitonealis	1
Pancreatitis chr.	9

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 műtetre. Fokozott rizikójú, ASA 3-as beteg kevesebb mint 10%-ban volt, az annál súlyosabb állapotban lévőket 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 gyulladáson meggyobbodott és duodenum-megtartásos pancreasfej reszekció nem jött szóba súlyos nyombél szűkület és/vagy tumorgyanú miatt, akkor a Whipple műtét volt a választott megoldás.

A posztoperatív kimenetelt a 3. és 4. táblázat mutatja.

3. táblázat: Posztoperatív adatok I.

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
DGE	12 (6,9%)
A fokozat	9
B fokozat	3
C fokozat	0
Epefistula	
B és C fokozat	0

4. táblázat: Posztoperatív adatok II.

Clavien-Dindo	
I. fokozat	51
II.	90
III.a	24
III.b	5
III. vagy több	33 (19%)
IV.a	2
V.	2
Reoperáció n (%)	8 (4,5%)
hasfali resutura	3
kompléciós pancreatectomia	3
pancreasmetszlap vérzés	1
hepaticojejunostomia redo	1
Mortalitás	2 (1,1%)

A transfúzió igény, az intenzív osztályos és teljes ápolási napok hasonlóak a Whipple műtét esetén tapasztaltakhoz. 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 nekrotizált, 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.

Speciális szövődmények

Pancreasfistula

A maradék pancreas normál (puha) vagy fibroticus állagának megoszlása anyagunkban csaknem azonos volt (86 versus 88). Összhangban az irodalmi megfigyelésekkel a puha pancreas-szal készített anastomosis után gyakrabban észleltünk CR-POPF-t, ennek megfelelően a fistula előfordulási gyakorisága normális pancreas-nál 11,6%, míg fibroticus-nál 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 (5.-8. táblázat).

5. táblázat: CR-POPF alakulása I.

	CR-POPF van (n:14)	CR-POPF nincs (n:160)	p-érték
Életkor átlag(szórás)	64,2 (4,54)	61,56 (11,42)	0.083
Férfi/nő n (%)	8/6 (57%/43%)	64/96 (40%/60%)	0.114
ASA 1.	5	52	
ASA 2.	9	97	
ASA 3.	0	11	
ASA 1+2.	14 (100%)	149 (93%)	0.606
Tu. pancreatis	7 (50%)	99 (62%)	0.209
Tu. papillae Vateri	4	27	
Tu. duodeni	1	7	
Tu. choledochi	1	9	
Tu. retroperit.	0	1	
Metastasis pancr.	0	1	
GIST duodeni	0	1	
Pancreatitis chr.	1	8	

6. táblázat: CR-POPF alakulása II.

	CR-POPF van	CR-POPF nincs	p-érték
Transzfúzió egység			
átlag(szórás)	0,80 (1,01)	0,98 (1,29)	0.597
Intenzív napok			
átlag (szórás)	6,33 (4,8)	3,56 (3,45)	0.022
Posztop. ápolási			
napok átlag (szórás)	31,87 (11,10)	12,76 (7,50)	<0.001

7. táblázat: A CR-POPF alakulása III.

	CR-POPF van	CR-POPF nincs	p-érték
Clavien-Dindo			
I.fokozat	0	50	
II.	0	89	
III.a	13	11	
III.b	1	6	
IV.a	0	2	
IV.b	0	0	
V.	0	2	
III. vagy több	14 (100%)	21 (13%)	<0.001

8.táblázat: CR-POPF alakulása IV.

	CR-POPF van	CR-POPF nincs	p-érték
DGE	0	12 (7,5%)	0.602
Reoperáció n (%)	1 (7,1%)	7 (4,4%)	1.000
Kompléciók			
pancreatectomia	1	2	
Resutura	0	3	
Pancreasmetszlap			
vérzés	0	1	
Hepaticojejunostomia			
redo	0	1	
Exit	0	2 (1,2%)	1.000

Ami látszik, hogy az intenzív osztályos és 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 időt is. A többi paraméter tekintetében viszont nem volt statisztikai eltérés a két csoport között. Adataink alapján az is kiderült, hogy a pancreasfistula és a meglassult 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 az elhúzódó gyomorürülés hátterében egyesek a pancreasanastomosis gyógyulási zavarát feltételezik (26,27).

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 (14), vagyis minden esetben használtunk drént, de a váladék amidánszintjét nyomon követve igyekeztünk azt minél hamarabb kihúzni. 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 amidánszintjeinek követésével. Ha ez a valószínűség kicsi, akkor pár nap múlva biztonságosan el lehet távolítani a drént, addig nem okoz kárt. Ha viszont emelkedő tendencia észlelhető, akkor a drén benthagyásával a kialakulóban lévő sipoly kezelése megoldott. Enélkül intervenciós megoldásra lenne szükség, ez utóbbi kivitelezése azonban nem mindig sikeres és ilyenkor reoperációt kell végezni. Betegeink esetében mért értékek alapján két csoportot különböztettünk meg, aszerint hogy kialakult-e vagy sem CR-POPF (56,57)?

I-es csoport (CR-POPF nincs): drénváladék amidánszint a PON1-on: 2137 U/l (6-46.000)

II-es csoport (CR-POPF van): drénváladék amidánszint a PON1-on: 19.550 U/l (28-63.690)

Az I-es csoport betegeinél a drén eltávolítása átlagosan a posztoperatív 4. napon történt, ekkor a váladék amidánszintje 264 U/l volt átlagban. Az tehát látszik a fenti adatokból, hogy az amidánszintek alakulása a perdöntő. Ugyanis az I-es csoportban tapasztaltunk magas első napi értéket (46.000 U/l), de a rapid csökkenést látva eltávolítottuk a drént. A II-es csoportban viszont a mért kezdeti alacsony szint (28 U/l) ellenére az emelkedni kezdett, jelezvén, hogy fistula fog kialakulni, ezért a drenázst nem szüntettük meg. Ebben a csoportban ez az egy ilyen eset volt, míg az I-es csoportban 9 betegnél volt az első napon az érték 5.000 U/l feletti, de mivel a továbbiakban az fokozatosan csökkent, ezért a drént kihúztuk.

Meglassult gyomorürülés

a). A saját eseteinket elemezve megvizsgáltuk ennek a szövődménynek az alakulását a helyreállítás függvényében (9. táblázat).

9. táblázat: A gastroenteralis rekonstrukció típusai

	Retrocolicus (n:151)	Antecolicus (n:297)	p-érték
Életkor átlag (szórás)	60,96 (11,23)	61,79 (11,02)	0.503
Férfi/nő n (%)	71/80 (47%/53%)	134/163 (45%/55%)	0.702
Tu.pancreatis	98 (65%)	189 (64%)	0.969
Tu.papillae Vateri	31	61	
Tu.choledochi	10	21	
Tu. duodeni	6	13	
GIST, metast., pancr. chr.	6	13	
PPPD/PD	134/17 (89%/11%)	168/129 (57%/43%)	<0.001
Transzfúzió átlag (szórás)	1,04 (1,28)	0,97 (1,26)	0.600
Posztop. ápolási napok			
átlag (szórás)	14,63 (5,07)	14,9 (9,49)	0.777
Szövődmény	60 (40%)	10 (33%)	0.158
CR-POPF	15 (10,1%)	23 (7,8%)	0.432
DGE	16 (10,6%)	14 (4,7%)	0.019
A fokozat	0	11 (3,7%)	
B fokozat	16 (10,6%)	3 (1%)	
C fokozat	0	0	
Reoperáció:	8 (5,3%)	13 (4,3%)	0.663
Exit	7 (4,6%)	5 (1,7%)	0.117

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 anastomosist. A két, nagyszámú betegcsoport között az egyes adatok tekintetében (demográfia, diagnózis, transfúzió 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 B fokozatú zavar fordult elő, 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, tehát nem jelentett lényeges kiterjesztést. Vizsgáltuk továbbá azt is, hogy az elhúzódó gyomorürülésben (DGE) szenvedő betegek paraméterei között találunk-e olyan eltérést, ami hajlamosító tényezőként értelmezhető (10. és 11. táblázat).

10.táblázat: Meglassult gyomorürülés alakulása I.

	DGE van (n:12)	DGE nincs (n:162)	p-érték
Életkor átlag(szórás)	66,82 (5,20)	61,42 (11,25)	0.006
Férfi/nő n (%)	6/6 (50%/50%)	66/96 (41%/59%)	0.552
ASA 1.+2.	12 (100%)	151 (93%)	1.000
ASA 3.	0	11	
Tu. pancreatis	8 (67%)	105 (65%)	0.866
Tu. papillae Vateri	2	29	
Tu. duodeni	0	8	
Tu. choledochi	2	8	
GIST, metast., pancr.chr.	0	12	

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.

11. táblázat: A meglassult gyomorürülés alakulása II.

	DGE van	DGE nincs	p-érték
Clavien-Dindo			
I.	0	51	
II.	9	80	
III.a	3	21	
III.b	0	6	
IV.a	0	2	
IV.b	0	0	
V.	0	2	
III. vagy több	3 (25%)	31 (19,1%)	0.705
CR-POPF	0	14 (8,6%)	0.602
Reoperáció	0	8 (4,9%)	1.000
Exit	0	2 (1,2%)	1.000

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? A 12.-14. táblázat mutatja a két műtéti típus adatait.

12. táblázat: Pylorus-megtartás/reszekció hatása I.

	PPPD (n:62)	PD (n:112)	p-érték
Életkor átlag (szórás)	60,05 (10,33)	62,74 (11,31)	0.122
Férfi/nő	24/38 (39%/63%)	48/64 (43%/57%)	0.676
ASA 1.	30 (48%)	27 (24%)	
ASA 2.	29 (47%)	77 (69%)	
ASA 3.	3 (4,8%)	8 (7,1%)	
ASA 1+2	59 (95%)	104 (93%)	0.748
Tu. pancreatis	36 (58%)	77 (69%)	0.338
Tu. papillae Vateri	16	15	
Tu. duodeni	1	7	
Tu. choledochi	6	4	
GIST duod., metast.			
pancr., tu.retroperit.	0	1-1-1	
Pancreatitis chr.	3	6	
Transzfúzió egység			
átlag (szórás)	0,82 (1,05)	1,04 (1,37)	0.233
Intenzív ápolási			
napok átlag (szórás)	2,95 (1,66)	4,29 (4,28)	0.004
Posztop. ápolási napok			
átlag (szórás)	11,77 (5,52)	15,83 (10,83)	0.001

13. táblázat: Pylorus-megtartás/reszekció hatása II.

	PPPD	PD	p-érték
Clavien-Dindo			
I.	22	29	
II.	33	56	
III.a	6	18	
III.b	1	5	
IV.a	0	2	
IV.b	0	0	
V.	0	2	
III. vagy több	7 (11,3%)	27 (24,1%)	0.041
DGE	3 (4,8%)	9 (8%)	0.542
A fokozat	3 (4,8%)	6 (5,3%)	
B fokozat	0	3 (2,7%)	
C fokozat	0	0	
CR-POPF	2(3,2%)	12 (10,7%)	0.143
B fokozat	1	12	
C fokozat	1	0	

14.táblázat: A pylorus-megtartás/reszekció hatása III.

	PPPD	PD	p-érték
Reoperáció	1 (1,6%)	7 (6,2%)	0.262
Kompléciók			
pancreatectomia.	1	2	
Resutura	0	3	
Pancreas metszlap			
vérzés	0	1	
Hepaticojejunostomia			
redo	0	1	
Exit	0	2 (1,8%)	0.539

Látható, hogy 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 szövődeményeket 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 műtét után, a különbség statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak ($p=0.542$, $p=0.143$, illetve $p=0.262$). A Clavien-Dindo szerinti súlyos szövődemény (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 műtétnek már ilyen, enyhének gondolt kiterjesztése is tükröződik a statisztikai adatokban. 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 játszhatott szerepet.

Epefistula

A biliodigestív anastomosis technikai részleteit itt kívánom részletezni, mivel az epeút mérete, a készíthető varrattípus és a következmények szorosan összefüggenek. A 15. táblázat mutatja az epeút méretét és hogy milyen arányban történtek a különböző anastomosis típusok.

15. táblázat: Intraoperatív adatok (n:174)

Epeút

tág (> 8 mm): 138 (79,3%)

közepesen tág (5-8 mm): 16 (9,2%)

szűk (< 5 mm): 20 (11,5%)

Hepaticojejunostomia

tofafutó: 138 (79,3%)

csomós+tofafutó: 16 (9,2%)

csomós: 20 (11,5%)

Preoperatív stent: 67 (38,5%)

Az esetek közel 90%-ában tágabb volt az epeút a normálnál, 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. Itt említendő meg, hogy a műtét során a stent eltávolításakor rutinszerűen vettünk mintát az epéből mikrobiológiai vizsgálatra. Az esetek 4/5-ében multirezisztens kórokozó(k) volt az epében, azonban ez csak ritkán nyilvánult meg klinikai infekcióban. Ebben feltehetően az antibiotikum profilaxis, a műtét alatti bőséges öblítés és a beteg immunrendszerének megfelelő működése is szerepet játszhatott. A szegényes klinikumot magyarázhatja még az az érdekes jelenség, hogy a stent behelyezése után minél hosszabb idő telik el a műtéig, a szervezet annál jobban adaptálódik az epe felülfertőződéséhez. Ami a varrattechnikát illeti 3 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 szúrásatornája (stitch hole) kisebb, így az epeszivárgás 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) epefistula 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 epe pangás 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. A primer műtétnél is ugyanígy jártunk el, akkor az epeút 5 mm-es volt. Az

anastomosist kivételesen, Marwedel szerint vénakanülletel kisámfáztuk. Ezután már zavartalan volt a gyógyulás.

Megbeszélés

A Whipple műtétek közismerten komplex hasüregi beavatkozások. Bár specializált centrumokban az operatív mortalitás 5% alatt van, a morbiditás aránya magas, 30-40% (1,2). Az utóbbiak közül leggyakoribb és klinikailag legjelentősebb a pancreasfistula és a meglassult gyomorürülés, de az epesipoly sem elhanyagolható szövődmény. Mindezek nemcsak további morbiditással (arróziós vérzés, tályog, sepsis, exitus) járhatnak, de megnyújtják a kórházi bentfekvés idejét, növelik az ápolási költségeket, és rontják a betegek életminőségét. Számptalan próbálkozás történt már ezek elhárítására, arányuk csökkentésére, az eredmények javítására. Ez a több mint 30 éves pancreassebészeti tevékenységemben is megfigyelhető.

A **CR-POPF** a legfontosabb szövődmény, ami a legtöbb problémát okozza nemcsak a sebésznek, de a betegnek is. A dohányzacskóöltésés pancreatojejunosztomia 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 pancreas-nál 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. Talán a legfontosabb, hogy el kell kerülni pótöltések behelyezését, ami az alapelvvel ellenkező. Fontos még, hogy a dohányzacskóöltés fonálára először egy dupla csomó teszünk, majd a pancreasfarok irányába húzzuk a fonalakat (hogy minél jobban behúzzuk a bélbe a pancreascsonkot) és a nyálkahártyát befördítjük Nissen Pean eszközzel segítve. Mindeközben az asszisztens a megcsomózott behúzó öltések fonalaival feszesen ellentart. A dupla csomó felhelyezésének az a célja, hogy megnehezítsük a nyálkahártya kifordulását, illetve így annak a lumenben tartása

könnyebb. Ha látható, hogy körben a mucosa befordulva maradt, akkor a dupla csomót meghúzzuk, majd további csomókat teszünk rá. A végén gombos szondával óvatosan ellenőrizzük, hogy zárt-e a varrat, ezért fontos a szoros csomózás. Ezen trükköknek köszönhető valószínűleg az is, hogy az utolsó 48 betegnél nem alakult ki CR-POPF. Másik lényeges tényező a drenázs. Bár vannak szerzők, akik feleslegesnek tartják drén hátrahagyását pancreas reszekciók során, mivel az lokális irritációt, szekunder fertőzést okozhat. Ez igaz lehet, ha sokáig bent tartjuk, de ha a korai dréneltávolítás taktikáját alkalmazzuk, akkor nincs meg ez a veszély. 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. Drenázs hiányában ultrahangvezérelt intervencióra lenne szükség, aminek a sikere nem garantált és a behelyezett drén vastagsága sem kielégítő, emiatt gyakran kényszerülünk reoperációra a helyzet végleges megoldása céljából. Összefoglalva tehát anyagunkban a kedvező CR-POPF arányt egyrészt a módosított dohányzacskóöltéses anastomosis technikával, annak fokozatos finomításával, másrészt a korai dréneltávolítás taktikájával magyarázzuk.

A **meglassult gyomorürülés** arányának csökkentésében az antecolicus rekonstrukcióra történő áttérés játszott döntő szerepet. Az irodalmi megfigyelést támasztotta alá az, hogy a Braun anastomosisal 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, lezorítást 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 stenosisa miatt redo műtetre a 174 pancreatoduodenectomia után csupán egyszer kényszerültünk.

A fentieket összegezve megállapíthatjuk, hogy a sebésztechnika folyamatos fejlesztésével, a módszerek finomításával tudtunk javítani a posztoperatív kimenetelen (53,56). 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 illetően csökkentésével végső soron a betegek életminőségét sikerült jobbá tenni.

Irodalomjegyzék

1. Büchler MW, Wagner M, Schmied BM, Uhl W, Friess H, Z'graggen K, et al. Changes in morbidity after pancreatic resection: toward the end of completion pancreatectomy. *Arch Surg* 2003;138:1310-1314.
2. Bassi C, Falconi M, Salvia R, Mascetta G, Molinari E, Pederzoli P. Management of complications after pancreaticoduodenectomy in a high volume centre: results on 150 consecutive patients. *Dig Surg* 2001;18:453-457.
3. Bassi C, Butturini G, Molinari E, Mascetta G, Salvia R, Falconi M, et al. Pancreatic fistula rate after pancreatic resection: the importance of definitions. *Dig Surg* 2004;21:54-59.
4. Nikfarjam M, Kimchi ET, Gusani NJ, Shah SM, Sehbey M, Shereef S, et al. A reduction in delayed gastric emptying by classic pancreaticoduodenectomy with an antecolic gastrojejunal anastomosis and a retrogastric omental patch. *J Gastrointest Surg* 2009;13:1674-1682.
5. Herzog T, Belyaev O, Hessam S, Uhl W, Chromik AM. Management of isolated bile leaks after pancreatic resections. *J Investig Surg* 2014;27:273-281.
6. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al. Postoperative pancreatic fistula: An international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 2005;138:8-13.
7. Schuh F, Mihaljevic A, Probst P, Trudeau MT, Müller PC, Marchegiani G, 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) *Ann Surg* 2023; 277: e597-e608.
8. Gouma DJ, van Geenen RC, van Gulik TM, de Haan RJ, de Wit LT, Busch ORC, et al. Rates of complications and death after pancreaticoduodenectomy: risk factors and the impact of hospital volume . *Ann Surg* 2000;232:786-795.
9. Callery MP, Pratt WB, Kent TS, Chaikof EL, Vollmer Jr CM. A prospectively validated risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *J Am Coll Surg* 2013;216:1-14.

10. Shrikhande S, Sivasanker M, Vollmer C, Friess H, Besselink MG, Fingerhut A, et al. Pancreatic anastomosis after pancreatoduodenectomy: A position statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2017;161:1221-1234.
11. Conlon KC, Labow D, Leung D, Smith A, Jarnagin W, Coit DG, et al. Prospective randomized clinical trial of the value of intraperitoneal drainage after pancreatic resection. *Ann Surg* 2001;234:487-493.
12. Van Buren G, Bloomston M, Hufhes SJ, Winter J, Behrman SW, Zyromski NJ, et al. A randomized prospective multicenter trial of pancreaticoduodenectomy with and without routine intraperitoneal drainage. *Ann Surg* 2014;259:605-612.
13. Witzigmann H, Diener MK, Kissenkötter S, Rossion I, Bruckner T, Werner B, et al. No need for routine drainage after after pancreatic head resection: the dual-center, randomized, controlled PANDRA Trial. *Ann Surg* 2016;264:528-537.
14. Bassi C, Molinari E, Malleo G, Crippa S, Butturini G, Salvia R, et al. Early versus late drain removal after standard pancreatic resections: results of a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2010;252:207-214.
15. McMillan MT, Malleo G, Bassi C, Butturini G, Salvia R, Roses RE, et al. Drain management following pancreatoduodenectomy: reappraisal of a prospective, randomized trial using risk stratification. *J Am Coll Surg* 2015;221:798-809.
16. Pergolini I, Schorn S, Goess R, Novotny AR, Ceyhan GO, Friess H, et al. Drain use in pancreatic surgery: Results from an international survey among experts in the field. *Surgery Open Access* January 2022
17. Spivack B, Wile AG. Purse-string modification of the dunking pancreatojejunostomy. *Br J Surg* 1994;81:427-431.
18. Peng SY, Wang JW, Hong PF, Liu YB, Wang YF. Binding pancreaticoenteric anastomosis: from binding pancreaticojejunostomy to binding pancreaticogastrostomy. *Updat Surg* 2011;63:69-74.
19. Nordback I, Lamsa T, Laukkarinen J, Leppiniemi J, Kellomaki M, Sand J. Pancreatico-jejunostomy with a biodegradable pancreatic stent and without stitches through the pancreas. *Hepato-Gastroenterology* 2008;55:319-322.

20. Bartsch DK, Langer P, Kanngiesser V, Fendrich V, Dietzel K. A simple and safe anastomosis for pancreaticogastrostomy using one binding purse-string and two transfixing mattress sutures. *Int J Surg Oncol* 2012; Article ID 718637, 7 pages.
21. Hashimoto D, Hirota M, Yagi Y, Baba H. End-to-side pancreatico-jejunosomy without stitches in the pancreatic stump. *Surg Today* 2013;43:821-824.
22. Kostov D, Kobakov G, Yankov D. Pancreaticogastrostomy with one continuous seromuscular circular suture. *Surg Chron* 2015;20:251-254.
23. Hsu CW, Lin LF, Law MK. Purse-string suture without pancreatic parenchymal stitches in pancreaticojejunostomy during laparoscopic pancreaticoduodenectomy. *Surg Pract* 2016;20:87-91.
24. Kelemen D, Papp R, Vereczkei A. Pancreatojejunosomia – dohányzacskóöltéssel. *Magy Seb* 2013;66:348-352.
25. Kelemen D, Papp R, Kaszás B, Bíró Zs, Vereczkei A. Pancreatojejunosomy with modified purse-string suture technique. *Langenbeck's Arch Surg* 2016;401:403-407.
26. Halloran CM, Ghaneh P, Bossonet C, Hartley MN, Sutton R, Neoptolemos JP. Complications of pancreatic cancer resection. *Dig Surg* 2002;9:38-46.
27. Hartel M, Wente MN, Hinz U, Kleeff J, Wagner M, Müller MW, et al. Effect of antecolic reconstruction on delayed gastric emptying after the pylorus-preserving Whipple procedure. *Arch Surg* 2005;140:1094-1099.
28. Tani M, Terasawa H, Kawai M, Ina S, Hirono S, Uchiyama K, et al. Improvement of delayed gastric emptying in pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2006;243:316-320.
29. Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: A suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2007;142:761-768.
30. Klaibert U, Probst P, Strobel O, Michalski CW, Dörr-Harim C, Diener MK, et al. Meta-analysis of delayed gastric emptying after pylorus-preserving versus pylorus-resecting pancreatoduodenectomy. *BJS* 2018;105:339-349.

31. Hackert T, Probst P, Knebel P, Doerr-Harim C, Bruckner T, Klaiber U, et al. Pylorus resection does not reduce delayed gastric emptying after partial pancreatoduodenectomy. A blinded randomized controlled trial. *Ann Surg* 2018;267:1021-1027.
32. Zhou Y, Lin J, Wu L, Li B, Li H. Effect of antecolic or retrocolic reconstruction of the gastro/duodenojejunostomy on delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2015 Jun 16; 15: 68.doi:10.1186/s12876-015-0300-8.
33. Hüttner FJ, Klotz R, Ulrich A, Büchler MW, Probst P, Diener MK. Antecolic versus retrocolic reconstruction after partial pancreaticoduodenectomy. *Cochrane Database of Systematic Reviews Library* 2022 January 11.
34. Hwang HK, Lee SH, Han DH, Choi SH, Kang CM, Lee WJ. Impact of Braun anastomosis on reducing delayed gastric emptying following pancreaticoduodenectomy: a prospective, randomized controlled trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2016;23:364-372.
35. Sugiyama M, Abe N, Ueki H, Masaki T, Mori T, Atomi Y. A new reconstruction method for preventing delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Am J Surg* 2004;187:743-746.
36. Kelemen D, Papp R, Baracs J, Gombai Zs, Al-Farhat Y, Horváth ÖP. Pancreas- és periampullaris tumorok kezelése az elmúlt 10 évben klinikánkon. *Magy Seb* 2009;62:287-292.
37. Kim DK, Hindenburg AA, Sharma SK, Suk CH, Gress FG, Staszewski H, et al. Is pylorospasm a cause of delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy? *Ann Surg Oncol* 2005;12:222-227.
38. Hüttner FJ, Fitzmaurice C, Schwarzer G, Seiler CM, Antes G, Büchler MW, et al. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; 16 February
39. Klaiber U, Probst P, Büchler MW, Hackert T. Pylorus preservation pancreatotomy or not. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2017;2:100-108.

40. Andrianello S, Marchegiani G, Malleo G, Pollini T, Bonamini D, Salvai R, et al. Biliary fistula after pancreaticoduodenectomy: data from 1618 consecutive pancreaticoduodenectomy. *HPB* 2017;19:264-269.
41. Qiu H, Zhang J, Qian HG, Leng JH, Wu JH, Liu BN, et al. Hepaticojejunostomy leak after pancreaticoduodenectomy. *Int Surg J* 2016;3:603-608.
42. Buianov VM, Egiev VN, Egorov VI, Maskin SS, Rudkova MN, Abuloval SE, et al. One-row continuous suture in abdominal surgery. *Khirurgia (Mosk)* 2000;4:13-18.
43. Kelemen D, Csontos Zs, Horváth ÖP. Egyrétegű biliodigestív anasztomózissal szerzett tapasztalatainkról. *Magy Seb* 1999;52:165-167.
44. Kelemen D, Horváth ÖP. Experiences with single-layer biliodigestive anastomosis. *Hepato-Gastroenterol* 2005;52:683-685.
45. Brunner M, Stockheim J, Krautz C, Kersting S, Weber GF, Grützmann R. Continuous or interrupted suture technique for hepaticojejunostomy? A national survey. *BMC Surgery* 2018;18:84-91.
46. Dimu FM, Adhikari D, Mehta HB, Olin K, Riall TS, Brown KM. Incidence of hepaticojejunostomy stricture following hepaticojejunostomy. *Surgery* 2016;160:691-698.
47. Weninger Cs, Rostás T, Györe Cs, Kelemen D, Kálmán E. A pancreasdaganatok vizsgálata spirál CT-vel. *Magy Radiol* 2001; 6: 250-256.
48. Weitz J, Rahbari N, Koch M, Büchler MW. The „artery first” approach for resection of pancreatic head cancer. *J Am Coll Surg* 2010;210:e1-e4.
49. Kelemen D, Papp R, Horváth Ö.P. Új típusú, retrograd dissectio pancreatoduodenectomia során – korai tapasztalataink. *Magy Seb.* 2011; 64: 189-192.
50. Hackert T, Werner J, Weitz J, Schmidt J, Büchler MW. Uncinate process first – a novel approach for pancreatic head resection. *Langenbeck’s Arch Surg* 2010;395:1161-1164.
51. Hackert T, Strobel O, Michalski CW, Mihaljevic A, Mehrabi A, Müller-Stich B, et al. The TRIANGLE operation - radical surgery after neoadjuvant treatment for

- advanced pancreatic cancer: a single arm observational study. *HPB (Oxford)* 2017;19:1001-1007.
52. Kelemen D, Káposztás Zs, Horváth Ö.P. A modified technique of pancreatojejunostomy. *Hepatogastroenterol* 2008; 55: 722-724.
53. Kelemen D, Papp R, Baracs J, Horváth Ö.P. Törekvéseink a pancreasresectiókat követő sebészi szövődmények csökkentésére. *Magy Seb* 2012; 65: 52-57.
54. Andreasi V, Partelli S, Crippa S, Balzano G, Tamburrino D, Muffatti F, et al. A systematic review and meta-analysis on the role of omental or falciform ligament wrapping during pancreaticoduodenectomy. *HPB* 2020;22:1227-1239.
55. Roulin D, Demartines N. Evidence for enhanced recovery in pancreatic cancer surgery. *Langenbeck's Arch Surg* 2020;405:595-602.
56. Ferencz S, Bíró Zs, Vereczkei A, Kelemen D. Innovations in pancreatic anastomosis technique during pancreatoduodenectomies. *Langenbeck's Arch Surg* 2020;405:1039-1044.
57. 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.
58. Hackert T, Hinz U, Pausch T, Fesenbeck I, Strobel O, Schneider L, et al. Postoperative pancreatic fistula: We need to redefine grades B and C. *Surgery* 2016; 159: 872-877.
59. Ahola R, Sand J, Laukkarinen J. Centralization of pancreatic surgery improves results: Review. *Scan J Surg* 2020; 109: 4-10.

Új eredmények

1. A dohányzacskóültéses pancreatojejunosztomia általam továbbfejlesztett módszerével nemzetközi mércével is kedvező CR-POPF előfordulási arányt sikerült elérni.
2. A fentihez hozzájárulhatott a korai drénkivétel taktikája is, kiegészítve saját megfigyeléssel, vagyis nem elegendő az első napi drénváladék amilázszintjének figyelembevétele, ennél fontosabb a további napokon mért szintek változása, tendenciája.
3. Antecolicus rekonstrukció Braun anastomosissal kiegészítve a gyomorürülési zavart gyakorlatilag eliminálta, módszerünknek köszönhetően anyagunkban csupán B fokozatú működési zavar fordult elő, mindössze 1%-ban. A technikát az elsők között vezettük be.
4. A biliodigestív anastomosisok készítésénél zömében a tovafutó varrattechnikát alkalmaztuk, ami sikeresnek bizonyult, releváns epifistula (B és C fokozatú) kialakulását nem észleltük és késői stricturát is csupán egy esetben.

IV. A pancreasrákos betegek túlélésének javítási lehetőségei

Rövidítések jegyzéke

CA 19-9	Cancer Antigen (tumorantigén) 19-9
CEA	ChorioEmbrionalis Antigén
TNM	TumorNodusMetastasis
R0 reszekció	Reziduális tumor nincs
FOLFIRINOX	FOLinsav, Fluorouracil, IRINotecan, OXaliplatin
5-FU	5-FluoroUracil
ESPAC	European Study group for PANcreatic Cancer
PET/CT	Pozitron Emissziós ComputerTomográfia
FDG	Fluoro-Dezoxi-Glükóz
PSMA	Prostata Specifikus MembránAntigén (prostata tumor érzékeny)
PTFE	PolyTetraFluoroEtilén

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 lehet egyes régiókban. Hazánk ezen a téren az első helyet foglalja el (1). Tekintettel ezen tumor rossz prognózisára, az alacsony reszekábilítási rátára, a kedvezőtlen túlélési adatokra és a posztoperatív lokális recidíva magas arányára (65% felett) (2), az eredmények javítására sebészi és onkológiai részről egyaránt próbálkozások történnek. Ebben a fejezetben az irodalmi áttekintés után saját eseteinket, eredményeinket ismertetem.

Sebészi radikalitás

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 (3). Rutinszerűen ezért a standard regionális lymphadenectomiát végezzük. Az eltávolításra javasolt nyirokcsomók számát tekintve nem egységes a szakirodalom, a minimális szám 12 darab nyirokcsomó. Egy differenciáltabb megközelítés ezt a T stádiumtól teszi függővé, vagyis ha az minél magasabb, annál többet érdemes kinyerni, mivel akkor nagyobb az esély a nyirokcsomó-pozitivitás megítélésére és ezáltal az adjuváns kemoterápia forszírozására. Ennek megfelelően T1-es stádiumnál 18 nyirokcsomót, T2-nél 21-et, míg T3-ban 23 nyirokcsomót célszerű eltávolítani (4). A cél végső soron a pontosabb stádium meghatározás, az ahhoz adaptált utókezelés és a hosszabb túlélés.
3. A pancreas környéki nagyerek (vena portae, arteria mesenterica superior, truncus coeliacus) tumoros érintettsége korábban irreszekábilítást 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 (5). 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. Tehát míg a vénás érintettség nem jelent rosszabb biológiai viselkedést, addig az artériás infiltráció esetén más a helyzet. Abból kell kiindulni, hogy az arteria mesenterica superior és a truncus coeliacus melletti idegi és nyirokképleteket előszeretettel szűri be a rák és ha ezek nincsenek eltávolítva, akkor korai lokális recidíva várható, ami tulajdonképpen nem is igazi kiújulás, hanem a daganatsejteket tartalmazó és bent maradt ideg- és nyirokelemekből elinduló burjánzás. Ez tehát 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 3. ábra) (6). Totalis pancreatectomia során az erek mindkét oldalánál el kell végezni a dissectiót, ilyenkor viszont kialakulhatnak komoly szövődmények, úgymint nyirokcsorgás és hasmenés. A kezdeti eredmények biztatóak, azonban randomizált tanulmányok szükségesek az előnyösség bizonyítására. Egy 2017-es konszenzus konferencia ajánlása szerint a reszekábilis megítélésénél az említett anatómiai kritériumok mellett egyaránt figyelembe kell venni a tumor biológiai viselkedését (kedvezőtlen a magas CA 19-9 szint, nyirokcsomó vagy távoli áttét gyanúja) és a beteg kondícióját is. Ha az utóbbi kettőből akárcsak az egyik nem megfelelő, akkor anatómiai reszekábilis esetén sem javasolt a primer műtét, a beteg ilyenkor inoperábilis (7).

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 irreszekábilisnak számított. A máj artériás vérellátását megvizsgálva azonban Appleby kanadai sebész felismerte, hogy ha a tumor nem szűri be az arteria hepatica communisból leágazó arteria gastroduodenalist, 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, ezért atraumás érkirekesztő eszközzel (bulldog) lefogjuk az arteria hepatica communist az arteria gastroduodenalistól centralisan. Ha jó pulzus tapintható a májhilusban, akkor a kollaterális artéria megfelelően működik. Egzakt módon intraoperatív Doppler ultrahangvizsgálattal lehet ezt ellenőrizni. Az esetek zömében a máj és a gyomor nem szenved ischaemiás károsodást, egyes szerzők azonban javasolják a gastrectomia elvégzését is, mivel gyakran alakul ki vérkeringési zavar a gyomorban, ugyanis a pancreaticoduodenalis árkád mind a máj, mind a gyomor felé nem biztos, hogy elegendő vért tud biztosítani. Ugyanilyen megfontolásból egyesek rutinszerűen végzik cholecystectomiát (8). Amennyiben pulzáció nem tapintható az arteria hepatica propriában, akkor szükség van érrekonstrukcióra, ami legtöbbször vena saphena bypasst jelent a májartéria és az aorta között (9). A máj jó vérellátása esetén azonban legfeljebb csak átmeneti májfunkciós laboreltérés tapasztalható. Tehát a pancreasnyak/test

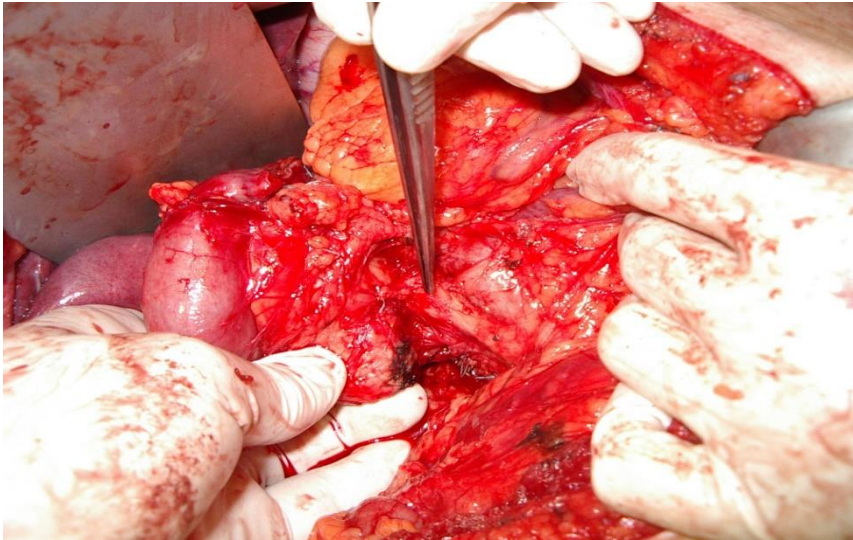
területi tumor, ha beszűri a truncus coeliacust, sebészi megoldása a distalis pancreatectomia mellett az ér csonkolása és a környéki nyirokcsomók, ganglionok eltávolítása az R0 reszekció elérése érdekében. Ezt a műtétet Appleby végezte először gyomortumor sebészi megoldása során (10). Pancreasdaganatnál Nimura vezette be a módszert (11) és azóta módosított Appleby műtétnek nevezik, vagy másként: distalis pancreatectomia truncus coeliacus reszekcióval. Számos közlemény foglalkozott a műtéti eredményekkel és az általa elért túlélési idővel (12). 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) (13). Bár az operatív morbiditás magasabb, truncus coeliacus reszekcióval egybekötött distalis pancreatectomia után hasonló túlélést lehet elérni, mint az eret nem involváló daganat radikális műtétével (14,15). Onkológiai kezelést követő Appleby műtét után tehát hosszabb a betegek túlélése, mintha csak onkológiai terápia történt volna (14), és ez igaz még palliatív reszekció esetén is (16). Ha tehát nem alakult ki távoli áttét és a tumor nem növekedett, de különösen ha regrediált a kezelésre, akkor lehet értelme a sebészi explorációnak, ugyanis műtétkor a daganatnak hitt szövet sokszor csak hegnek bizonyul szövettani vizsgálattal.

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 (17). Ennek a magasabb morbiditás az ára, ezért csak válogatott esetekben ajánlott.

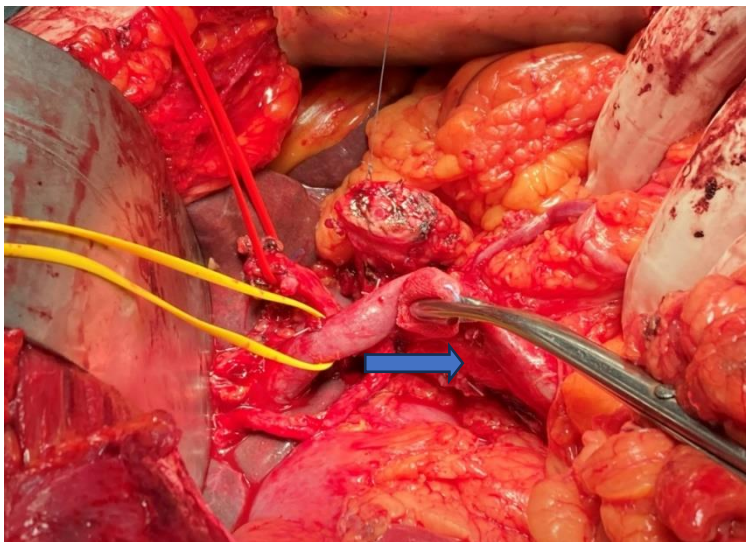
5. A pancreasfej processus uncinatusában elhelyezkedő daganat gyakran infiltrálja az arteria mesenterica superior, ezért ilyenkor már a műtét kezdetén el kell dönteni, hogy a tumor elválasztható-e az értől. Erre szolgál az ún. „artery first” technika. Ha ugyanis nem lehet elválasztani, akkor a betegnél először neoadjuváns onkológiai kezelésre van szükség, megfelelő válasz esetén a későbbiekben megkísérelhető a radikális műtét (6). Ha az onkológiai kezelést követően a CT nem igazol lokális progressziót vagy metasztázist, akkor már érdemes explorációt végezni, mivel a képalkotók nem tudnak különbséget tenni élő és hegesen átépült daganatszövet között és az utóbbi esetben az artériák periaortális rétegében preparálva („arterial divestment”) akár érreszekció nélkül is radikális lehet a beavatkozás (18).

Saját eredmények

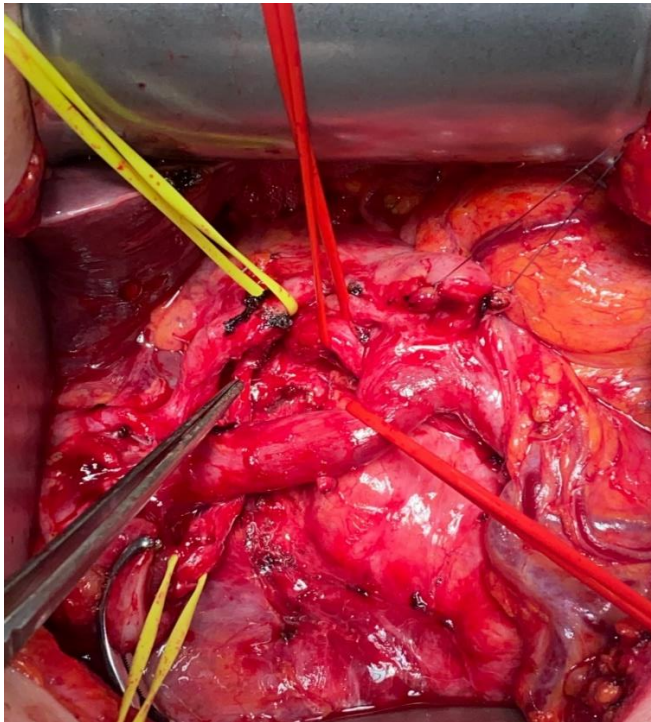
A pancreasműtétek során az R0 reszekció, a regionális lymphadenectomia, esetenként vena portae csonkolás, a multivisceralis reszekciók, a TRIANGLE műtét, a retrográd dissecto és a módosított Appleby műtét szintén része a sebészi fegyvertárunknak (1.-5. ábra).



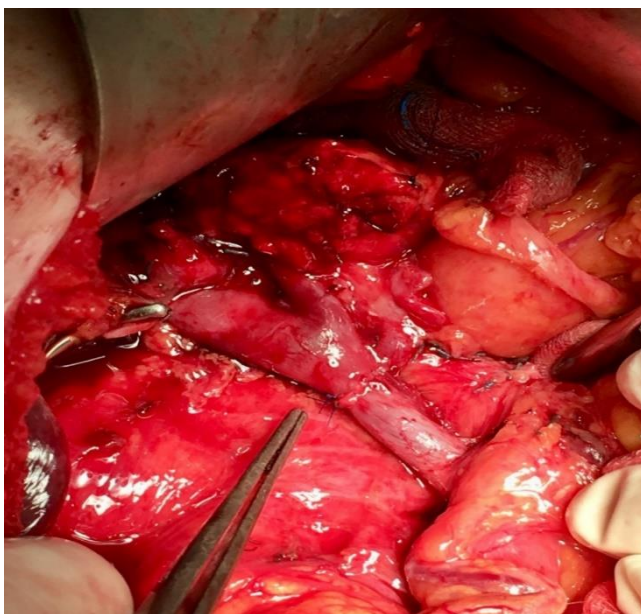
1.ábra: A retrográd dissectio képe, a csipesz az arteria mesenterica superiorra mutat



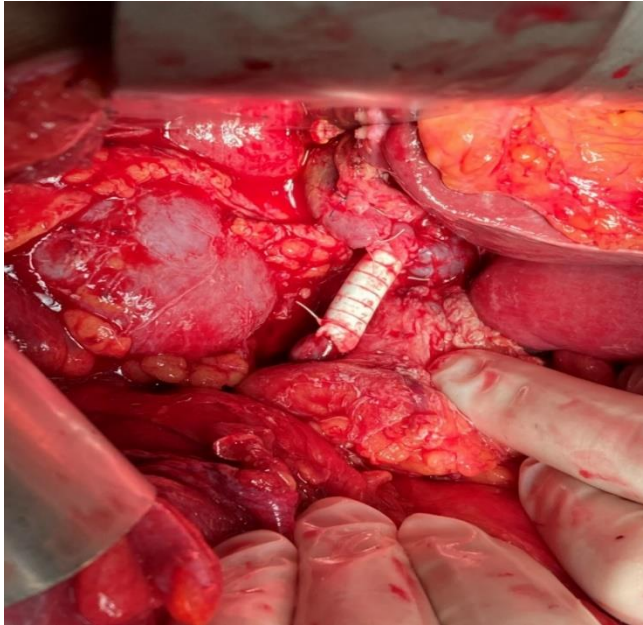
2.ábra: Regionális lymphadenectomia utáni kép; a sárga gumiszalag a vena portae-t, a piros az arteria hepatica communis-t jelzi, az eltartott véna mögött a kék nyíl mutatja az arteria mesenterica superior-t



3.ábra: A TRIANGLE műtét (magyarázat az előző fejezet 5. ábránál)



4.ábra: A vena mesenterica superior szegment reszekciója, majd end-to-end anastomosisa történt (az utóbbira csipesz mutat)

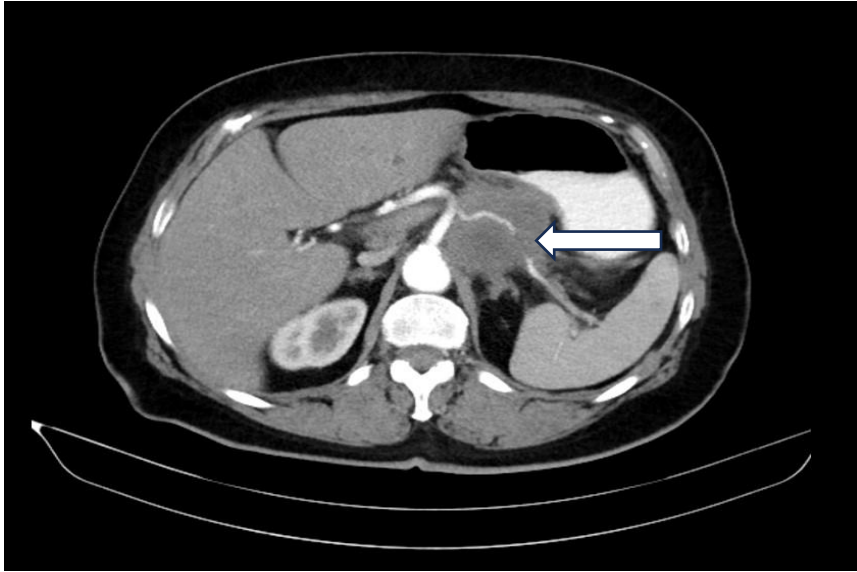


5.ábra: Interpozíciós PTFE graft a vena mesenterica superior és a vena portae között

Egy multivisceralis reszekciós esetről külön is beszámoltunk, amikor 11 évvel a pancreatoduodenectomia után távolítottunk el szoliter máj és hasfali áttétet (19). A fenti módszerek közül a retrográd dissectióról (20) és az Appleby műtétről először publikáltunk hazánkban (21) és ezen fejezetben az utóbbival részletesebben kívánok foglalkozni, két eset kapcsán.

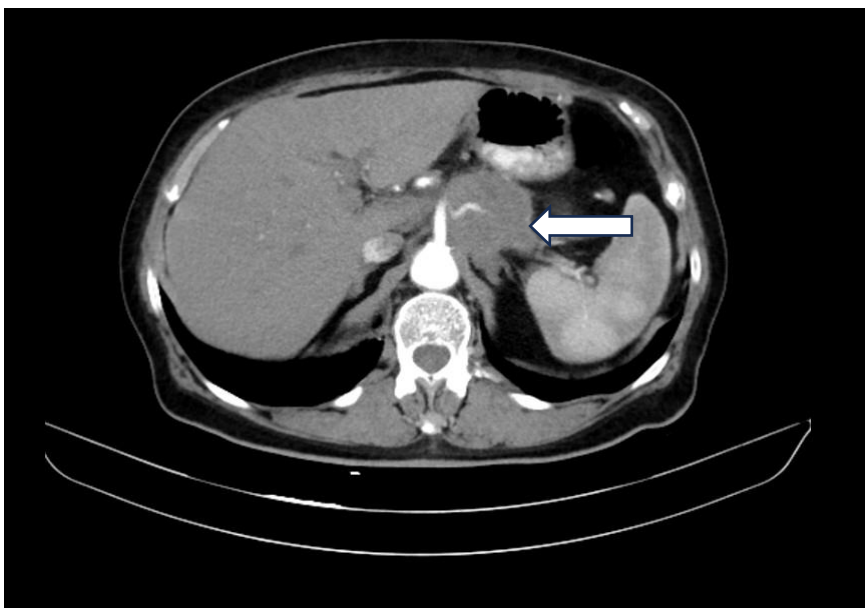
1. Eset

65 éves nőbeteg kórelőzményében komolyabb betegség nem szerepel. A kialakult felhasi panaszok háttérében a CT vizsgálat a pancreastestben 62x50 mm-es térfoglalást igazolt, mely beszűrte a gyomor kispöbületét, a bal mellékvesét és a truncus coeliacusnak aortából eredését. A májban egy haemangiómát és egy kis cystát lehetett látni (6. ábra).



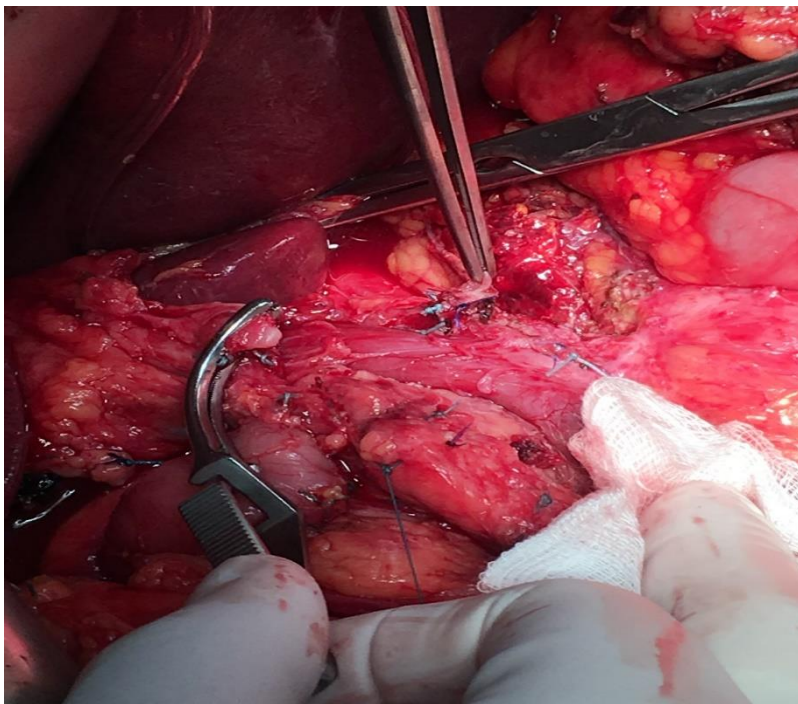
6.ábra: A CT képen a pancreas distalis részében nagyméretű térfoglalás látszik, ami a truncus coeliacushoz és az aorta bal oldalához nekifekszik és infiltrálja a gyomor kispöbületét.

A percutan biopsia malignitást igazolt. A gastroenterológiai 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 (7. ábra), ezért sebészi exploráció mellett döntöttünk.

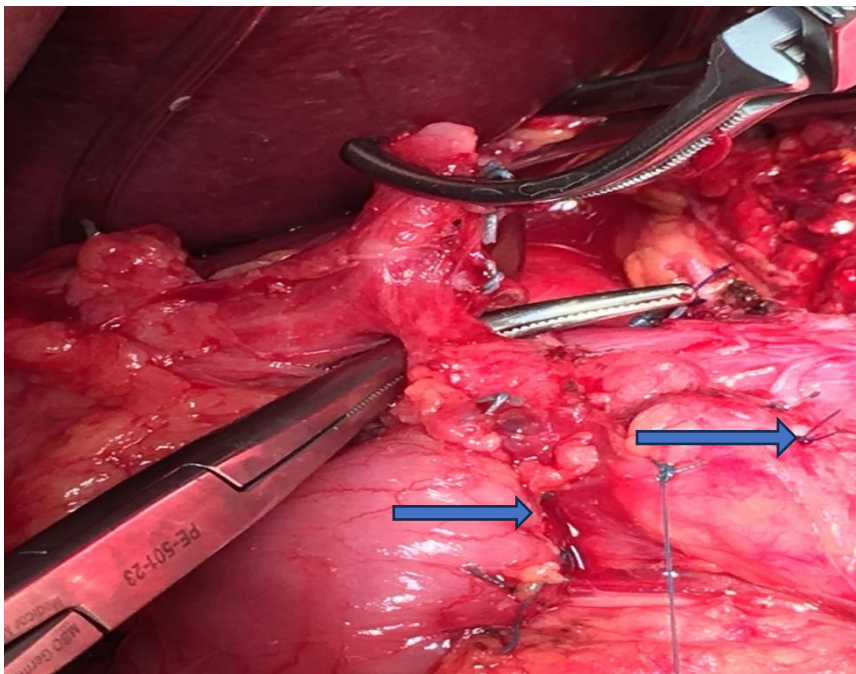


7.ábra: Neoadjuváns kemoterápia utáni CT kép, melyen regresszió figyelhető meg.

Ennek során először a hasüreget átvizsgáltuk, távoli áttétet nem találtunk. A pancreas bal oldalában a CT által jelzett térfoglalás foglalt helyet, mely beszűrte a gyomor kiszögölését, a truncus oszlását, dorsalisán pedig a bal mellékvese elülső részét. A folyamat radikálisan eltávolíthatónak ítéltük, amennyiben distalis pancreatectomiát, splenectomiát, gastrectomiát, bal oldali adrenalectomiát és truncus coeliacus csonkolást végzünk. Emellett meggyőződünk arról, hogy az aortát, a truncus eredését, az arteria és vena mesenterica superior a daganat nem infiltrálta. Az arteria hepatica communis kezdete tumorosan beszűrt volt, de az arteria gastroduodenalis ettől kb. 2 cm-rel eredt, így a pancreaticoduodenalis artériás árkád intakt maradt. Az arteria hepatica communis atraumatikus leszorításával 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 biztosítottak, ezért annak eltávolítása mellett határoztunk. A nagycsepleszt leválasztottuk a colon transversumról, a duodenum kezdetét szkeletizáltuk, majd varrógéppel lezártuk, átvágtuk, a kapocssort pedig csomós seromuscularis öltésekkel buktattuk. A pancreasnyakat átvágtuk, ettől kb. 2 cm-re distalisán kezdődött a tumor. A pancreas reszekciós felszínt lezártuk. A vena lienalist aláhurkoltuk, akárcsak az arteria hepatica communist és a truncus coeliacust. Ezen ereket még a tumoros pancreas, gyomor és lép eltávolítása előtt lefogtuk, átvágtuk és proximalisan 3/0-s monofil nem felszívódó fonállal aláöltöttük. Kivéve az arteria hepatica communist, amit először a tumor felé lekötöttünk, attól distalisán pedig átvágtuk, hogy megítélhessük a pancreaticoduodenalis árkád felőli visszavérzést. Mivel pulzáló vérzést észleltünk, ezért a máj vérkeringését biztosítottak ítéltük és ideiglenesen „bulldog” érleszorítót helyeztünk az ércsonkra. Ezután kezdtük felpreparálni laterális irányból a lépét, a tumoros pancreast, a bal mellékvesét és a gyomrot is magába foglaló konglomerátumot, majd azt eltávolítottuk, miután a nyelőcső átvágásra került. Regionális lymphadenectomiára is sor került a reszekció során. A műtétet makroszkóposan radikálisnak ítéltük, csupán a vena mesenterica superiorától 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 (8.-9. ábra).



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



9.ábra: A Nissen Pean felett látszik az arteria gastroduodenalis, az arteria hepatica communison érleszorító van. A kép alsó részének bal oldalán az elbuktatott duodenumcsonk, jobb oldalán pedig az elvarrt pancreasmetszlap látszik (a nyilak mutatják).

Mivel továbbra is pulzáló vérzést kaptunk a „bulldog” fogó felengedésekor, ezért áthidalást az arteria hepatica communis és az aorta között nem tartottunk szükségesnek és a májartériát aláöltéssel lezártuk. A rekonstrukció során retrocolicusan Roux kacsot húztunk fel a nyelőcsőhöz és end-to-side oesophagojejunostomiát készítettünk egyrétlegben tova futó 3/0-s monofil felszívódó fonállal. Ugyanígy készítettük el a jejunojejunostomiát is. A pancreas metszlapjára ligamentum teres lebenyt varrtunk. A műtét során a beteg 4 egység vörösvértest masszát és 2 egység friss fagyasztott plazmát kapott, majd az intenzív osztályra került további megfigyelés és kezelés céljából. Thrombosis és antibiotikum profilaxist alkalmaztunk, az utóbbi adását a posztoperatív időszakban 5 napig folytattuk. A lépeltávolítás miatt Pneumococcus és Meningococcus elleni vakcinációban részesült a beteg. Tekintettel a nyelőcső anastomosisra, az enterális táplálást csak fokozatosan kezdtük el. A posztoperatív kórlefolyás zavartalan volt, csupán a transzamináz értékek emelkedtek meg mérsékelten a műtét utáni első napokban, majd fokozatosan normalizálódtak. Ennek bekövetkeztéig acetilciszteint adtunk intravénásan májvédelem céljából. Rövidesen a passzázs is megindult. Diabetes nem alakult ki, sebe per primam gyógyult. A beteget a posztoperatív 11. napon panaszmentesen, utasításokkal ellátva, alacsony molekulásúlyú heparin adásának és a kialakult thrombocytosis miatt aspirin szedésének javaslatával emittáltuk. Végleges hisztológiai lelet eredménye: T4N1M0, perineuralis, vascularis és lymphaticus invázió jelei, R1 reszekció (az aorta falánál). A daganat a dorsalis, retroperitonealis reszekciós felszínre elérte, emiatt az Onkoterápiás Intézet belső onkoteam-je adjuváns radiokemoterápia mellett döntött.

2. Eset

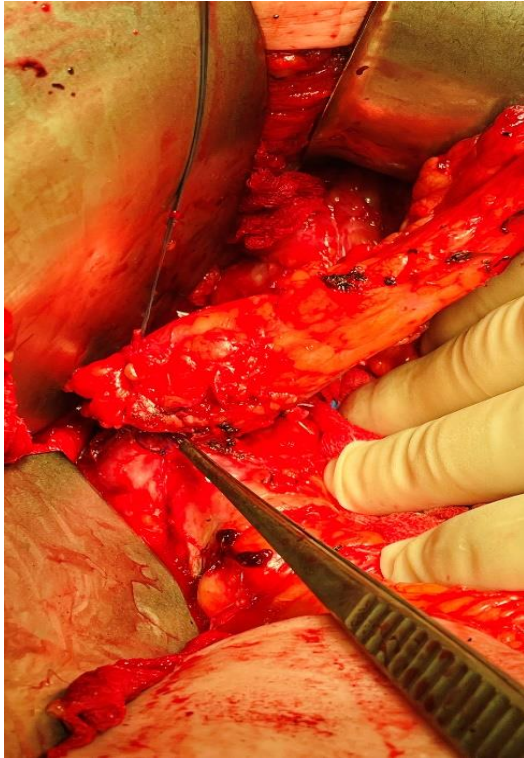
72 éves nőbetegnél hasi panaszok miatt CT vizsgálat történt, amely a pancreasnyak területén 28x20 mm-es térfoglalást írt le mögöttes Wirsung-vezeték tágulattal, vena portae érintettséggel, környezetében beszűrtséggel, néhány kóros morfológiájú nyirokcsomóval, a májban elszórtan elhelyezkedő metasztázisokkal (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 progrediált (10. ábra).



10.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 daganattól medialisan aláhurkoltuk és átvágtuk a pancreast, majd kettősen lekötöttük az arteria lienalist. Ekkor vettük észre, hogy a tumor beszűrte a vena portae bal szélét, ezért a továbbiakban a lép felől folytattuk a dissectiót. Elérve a vena portae-t, oldalkirekesztés után tangenciális reszekciót végeztünk direkt varrattal, szűkületet nem okozva a vénán. Tovább preparálva azt észleltük, hogy a truncus coeliacus is beszűrt (11. ábra), ezért azt reszekálni kényszerültünk a radikalitás érdekében, végül kikerült a preparátum. 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.



11.ábra: A pancreasnyak területén lévő tumor kapaszkodik a vena portae bal szélével és a truncus coeliacus-szal (a csipesz ezt mutatja)

A máj és a gyomor színe a műtét végén is normális volt, a májhilusban jó pulzus volt tapintható. A perioperatív szakban thrombosis és antibiotikum profilaxist alkalmaztunk, az utóbbi adását 5 napig folytattuk. A posztoperatív kórlefolyás zavartalan volt, csupán a transzamináz értékek mérsékelten megemelkedtek a műtét utáni első napokban. Az első napon a GOT:102 U/l, GPT:60 U/l, a harmadikon GOT:210 U/l, GPT:209 U/l volt, de a 6. napra csaknem teljesen rendeződtek az értékek. Diabetes nem alakult ki, sebe per primam gyógyult. Tekintettel a splenectomiára Pneumococcus és Meningococcus elleni vakcinációban részesült a beteg, akit a posztoperatív 8. napon panaszmentesen, utasításokkal ellátva, alacsony molekulásúlyú heparin adásának javaslatával emittáltuk. A beteg további sorsát illetően utalunk a későbbi esetismertetésre.

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 eddigi legnagyobb prospektív, randomizált vizsgálatok eredményei alapján a radikális műtétet követő kemoterápiának túlélést növelő hatása van a tüneti kezeléssel szemben. Az ESPAC tanulmányok is ezt igazolták, és kezdetben az 5-FU, majd a Gemcitabin monoterápia volt az ajánlott (22). 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 (23). Heidelbergben az Európai Pancreas Centrumban például R0 reszekció esetén az átlagos túlélés 41,6 hónap, az 5 éves túlélési arány pedig 37,7% volt (24). A metasztatizáló és a lokálisan előrehaladott tumorok kezelésében tapasztalt kedvező eredmények után adjuvánsként is egyre több helyen alkalmazzák a FOLFIRINOX kombinációt. A megfelelő szer kiválasztásánál azonban fontos szempont a beteg általános állapota és a kezeléssel kapcsolatos toleranciája.

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 irreszekábilisnak minősített daganat az esetek akár 60%-ában is eltávolíthatóvá válik FOLFIRINOX kombináció adását követően (25). A neoadjuváns onkológiai kezelés túlélést befolyásoló szerepéről egyre több tanulmány számolt be, a kedvező eredmények a tumor növekedésre és a mikrometasztázisokra kifejtett hatással magyarázhatók (26,27). Nemrég publikált multicentrikus randomizált tanulmányok (ESPAC-5 és PREOPANC) szintén a neoadjuváns kemoterápia előnyös hatását igazolták (28,29). Az utóbbi esetében reszekábilis tumorokat is bevontak a vizsgálatba, tehát primeren csonkolható daganatoknál szintén felmerül a neoadjuváns kezelés javallata. Egy

másik tanulmány hasonló filozófiát képvisel, azonban csak a T3-4 és/vagy N pozitív betegeknél volt a túlélés hosszabb, míg a T1-2, N0 csoportban nem jelentett előnyt az előkezelés (30). Emellett a neoadjuváns kezelés hasznát még abban látják, hogy kisselektálódnak az agresszívabb biológiájú tumorok, mivel azok a kezelés alatt progrediálnak, míg ha primeren műtetre kerülnek, akkor már korán megjelenének a metasztázisok (31). További előnye lehet még az előkezelésnek, hogy nagyobb eséllyel végig vihető a műtét előtt, mint egy posztoperatív szakban lévő, lábadozó betegnél. Ezen utóbbi érvek szerepelnek amellet, hogy a rezekábilis tumorokat is érdemes előkezeln. Jelenleg azonban nem eldöntött egyértelműen, hogy anatómiai, biológiai és beteg kondíció szempontból egyaránt operábilis esetben mely betegek profitálnak a neoadjuváns kezelésből vagy a primer műtétből és hogy milyen szempontok alapján lehet erről dönteni?

Metasztatizáló pancreasrák 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.

[Oligometasztázis: amikor csak egynéhány (3-6) áttét mutatkozik (vagy rögtön a diagnózis során: szinkron oligometasztázis, vagy csak a kiújulás mutatkozik ilyen formában: metakron oligometasztázis). Oligorecidíva: amikor lokális, lokoregionális relapszus mutatkozik, mindössze egynéhány gócban. Oligoprogresszió: amikor egy többszörösen áttétes betegség szisztémás, gyógyszeres kezelése során csak egynéhány góc kapcsán mutatkozik növekedés, a többi góc progresszióját gátolja az adott gyógyszeres terápia. Oligoperzisztencia: amikor többszörösen áttétes betegségben gyógyszeres kezelést alkalmaznak, és az áttétek döntő többsége teljes regresszióba kerül, de visszamarad egynéhány góc (benne értve akár a primer daganatot is). Egyébiránt az "oligo" fogalom pontos megítélése változó, különböző definíciók ismertek, általában 3-6 góc elfogadható, maximum 2 érintett szervben, szervrendszerben.]

Így például a 2017-ben publikált amerikai irányelvek nem is javasolnak műtétet ilyen, áttétes esetekben, a standard kezelés a palliatív kemoterápia (32). 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 metasztatizáló pancreasrák esetében.

Napjainkban közölt irodalmi adatok azt látszanak bizonyítani, hogy a multimodális kezeléssel még olyan stádiumban is lehet eredményt elérni, mint a metasztatizáló 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 klinikai konstellációban is a korszerű sebészi és onkológiai módszerek együttesen képesek az eredményeket javítani. A közelmúltban egy áttekintő tanulmányban beszámoltak arról, hogy metasztatizáló pancreasráknál az új szerekekkel végzett „preoperatív reményű” palliatív kemoterápia segítségével az áttétek száma és mérete tekintetében regresszió érhető el, vagy akár azok teljes remissziója következhet be, illetve az ún. oligometasztatikus/oligoperzisztens esetek műtéti ellátása is lehetővé válik. Kiemelik azonban a betegszelekció fontosságát, hogy kik lehetnek azok, akiknél eredmény remélhető a kombinált onkológiai és sebészi kezeléstől. Ilyen kritériumok lehetnek például a májmetasztázisok komplett radiológiai eltűnése, és a CA 19-9 szint több mint 50%-os csökkenése. A prognosztikai faktorok között szerepelhetnek még az új szerek alkalmazása és az R0 reszekció is (33).

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 tumorválaszként 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 (34). A szakirodalomban hasonló

tanulmányt vélhetően először Schneitler és munkatársai közöltek, 2 áttétes beteg esetében, FOLFIRINOX kemoterápiát követő teljes metasztatikus regresszióval és a primer tumorok sikeres műtéti eltávolításával (35). Egy 2022-es olaszországi tanulmány pedig már 52 hasonló eset kapcsán végzett elemzést és megállapította, hogy 27%-os műtéti komplikációs ráta, a műtéttől számított 16,5 hónapos medián betegségmentes túlélési idő, és 37,2 hónap medián teljes túlélés mellett, multivariációs analízis alapján a vascularis invázió hiánya, a műtéti beavatkozás megfelelő ideje, a beteg tápláltsági foka, és a neutrophil/lymphocytá arány (NLR) bizonyultak a teljes túlélés szempontjából független prognosztikai faktornak. Miután a progressziómentes túlélés szempontjából a thrombocytá-szám alakulása is meghatározó tényezőnek bizonyult, a szerzők megállapították, hogy az alacsony inflammációs index mindenképpen szempont a műtéti indikáció elbírálásánál (36). Egy szintén 2022-es tanulmány alapján, az amerikai nemzeti onkológiai adatbázis 2010 és 2015 közötti adatait elemezve, több, mint háromezer beteg kapcsán, a (hepaticus) metasztatikus betegek 1,9%-a részesült pancreas reszekciós műtétben, és a műtött páciensek medián teljes túlélése 10,74 hónap volt, szemben a nem reszekált betegek 3,4 hónapos értékével. Az operatív beavatkozást főleg fiatalabb betegeknél és akadémiai centrumokban végezték el, és hangsúlyozták a multimodális terápia jelentőségét (37). Figyelembe kell azonban venni, hogy ezen adatok a 2010 és 2015 közötti időszakra vonatkoznak, és azóta mind a sebészi, mind az onkológiai kezelés stratégiája és eredményessége terén jelentős előrelépés történt világszerte.

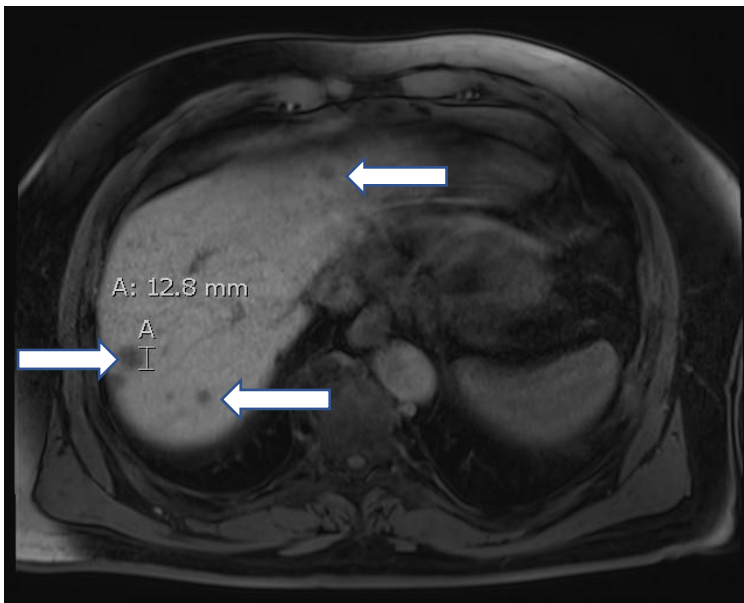
A közelmúltban megjelent közlemények tehát ezen ún. oligometasztatikus, vagy oligoperzisztens esetekkel kapcsolatosan kedvező eredményekről számoltak be és hasonló megállapításra jutottunk saját két betegünk kapcsán is, melyeket alább ismertetünk.

Saját eredmények

Az adjuváns onkológiai kezelés során részt vettünk az ESPAC-1 tanulmányban (38). 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.

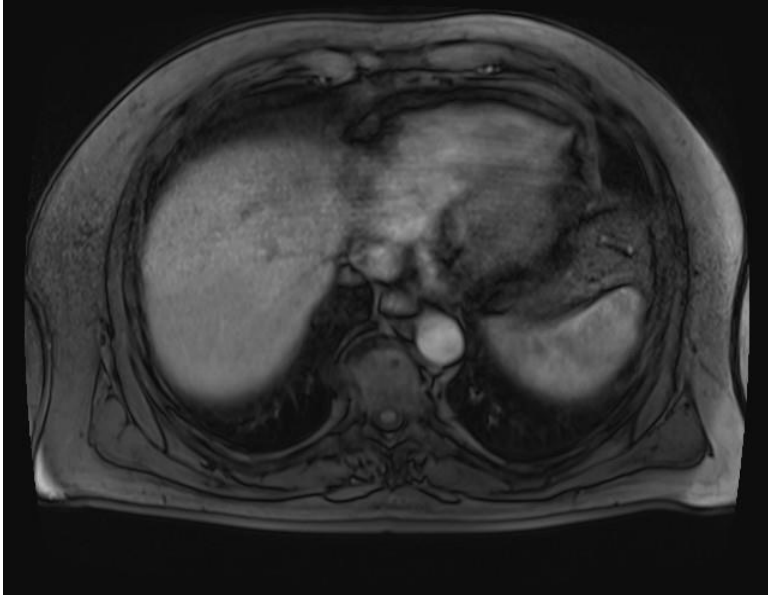
1. Eset

A 60 éves férfi kivizsgálása sárgaság, hasi fájdalom miatt kezdődött. A pancreasfejen környezeti infiltrációt nem mutató, 2 cm-es tumor igazolódott, számos, 4-11-13 mm-es májattétellel (12. ábra).



12. ábra: Multiplex májattétek 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 kontrollvizsgálat szerint teljesen eltűntek (13. 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.



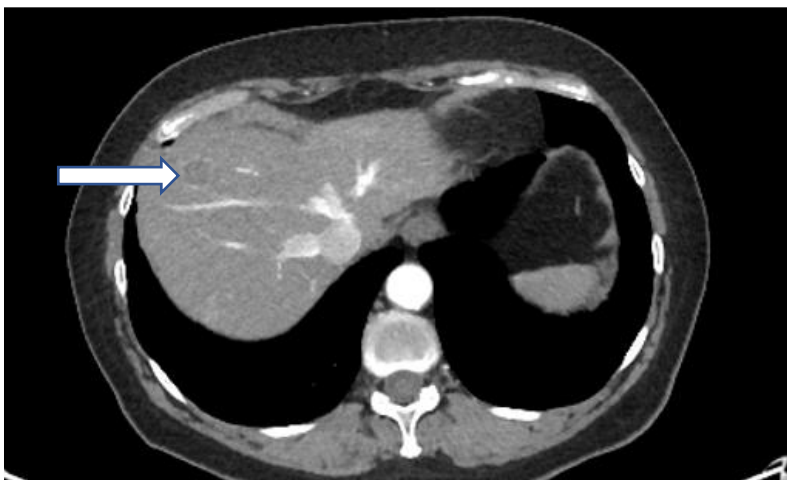
13.ábra: A májattétek nem ábrázolódnak a Primovist MR-en

Ugyanakkor a paraaorticus régióban progrediáló nyirokcsomók igazolódtak, mely nem volt összhangban a klinikai képpel, így felmerült egyéb tumor lehetősége is. Az elvégzett vizsgálatok szövettannal igazolt prostata neoplasiát diagnosztizáltak. A differenciáldiagnózis felállításához FDG (fluoro-dezoxi-glükóz) avid (pancreastumor érzékeny) és PSMA (prostata specifikus membránantigén, prostatatumor érzékeny) PET/CT-t végeztünk. FDG halmozás egyértelműen a pancreas régióra korlátozódott, míg a PSMA PET/CT halmozás a progrediáló nyirokcsomók és prostata területén volt észlelhető. 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 góccal). 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 fájdalmak megszűntek, és 25 hónappal a kórkép felfedezését követően pedig a beteg kielégítő állapotban volt, további ellátásként szóba jöhet definitív dózisú palliatív sztereotaxiás sugárkezelés is. Külön

érdekessége az esetnek az időközben diagnosztizált metasztatikus prostatadaganat, mely a pancreasműtétet követően hormonkezeléssel uralható 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.



14.ábra: Metasztázis a máj 8-as szegmentumában



15.ábra: Metasztázis a máj 1-es szegmentumában

Az 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 májáttétek 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, és a primer pancreastérfoglalás nem progrediált (16.-17. ábra).



16.ábra: A májban nem látszik metasztázis



17.A májban áttét nem ábrázolódik

A kontrasztanyagossal 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 egy 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 (39-40). 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 betegségcsoportban 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 betegünkönél az utóbbi időben egyre inkább propagált, ún. módosított Appleby műtétre (13,18) 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 (41). Az Appleby műtétünk is újdonság volt, mikor hazánkban elvégeztük az első ilyen beavatkozást (21).

Irodalomjegyzék

1. Illés D, Erdős K, Ivány E, et al. Audit: Management of Pancreatic Cancer in Hungary
Centr Eur J Gastroent and Hepatol 2016; 2: Suppl. 1 p. 93.
2. Strobel O, Büchler MW. Chirurgie des Pankreaskazinoms: Techniken zur Vermeidung des Lokalrezidivs. Chirurg 2020; 91: 615-627.
3. Michalsky CW, Kleef J, Wente MN, Diener MK, Büchler MW, Friess H. Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer. Br J Surg. 2007; 94: 265-273.
4. Hua J, Zhang B, Xu J, Ni Q, He J, Zheng L, et al. Determining the optimal number of examined lymph nodes for accurate staging of pancreatic cancer: An analysis using the nodal staging score model. EJSO 2019; 45: 1069-1076.

5. Zhou Y, Zhang Z, Liu Y, Li B, Xu D. Pancreatectomy combined with superior mesenteric vein-portal vein resection for pancreatic cancer: a meta-analysis. *World J Surg.* 2012; 36: 884-891.
6. Schneider M, Strobel O, Hackert T, Büchler MW. Pancreatic resection for cancer – the Heidelberg technique. *Langenbeck's Arch Surg.* 2019; 404: 1017-1022.
7. Isaji S, Mizuno S, Windsor A, Bassi C, Fernandez-del Castillo C, Hackert T, et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatology* 2018; 18: 2-11.
8. Gagandeep S, Artinyan A, Jabbour N, Mateo R, Matsuoka L, Sher L, et al. Extended pancreatectomy with resection of the celiac axis: the modified Appleby operation. *Am J Surg.* 2006; 192: 330-335.
9. Latona JA, Lamb KM, Pucci MJ, Maley WR, Yeo CJ. Modified Appleby procedure with arterial reconstruction for locally advanced pancreatic adenocarcinoma: a literature review and report of three unusual cases. *J Gastrointest Surg.* 2016; 20: 300-306.
10. Appleby LH. The coeliac axis in the expansion of the operation for gastric carcinoma. *Cancer* 1953; 6: 704-707.
11. Nimura Y, Hattory T, Miura K, Nakajima N, Hibi M. Our experience of resection of carcinoma of the body and tail of the pancreas by Appleby's procedure. *Operation* 1976; 15: 885-889.
12. Makary MA, Fishman EK, Cameron JL. Resection of the celiac axis for invasive pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg.* 2005; 9: 503-507.
13. Li M, Shen R, Wang S, Zhu D, Wang X. Distal pancreatectomy with celiac artery resection acquires satisfactory survival for locally advanced pancreatic neck/body cancer. *Asian J Surg.* 2022; 45: 137-142.
14. Sperti C, Pasquali C, Pedrazzoli S. Ductal adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. *J Am Coll Surg.* 1997; 185: 255-259.
15. Okada K, Kawai M, Tani M. Surgical strategy for patients with pancreatic body/tail carcinoma: who should undergo distal pancreatectomy with en-bloc celiac axis resection? *Surgery* 2013; 153: 365-372.
16. Kayahara M, Hagakawa T, Ueno K, Ohta T, Kitagawa H, Arakawa H. et al. Distal pancreatectomy- does it have a role for pancreatic body and tail cancer? *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 827-832.

17. Hartwig W, Hackert T, Hinz U, Hassenpflug M, Strobel O, Büchler MW, et al. Multivisceral resection for pancreatic malignancies. *Ann Surg.* 2009; 250: 81-87.
18. Loos M, Kester T, Klaiber U, Mihaljevic AL, Mehrabi A, Müller-Stich BM, et al. Arterial resection in pancreatic cancer surgery. *Ann Surg.* 2022; 275: 759-768.
19. Bíró Zs, Papp R, Kucserik L, Al-Farhat Y, Fincsúr A, Vereczkei A, Kelemen D. Resection of liver and abdominal wall metastasis 11 years after pancreatoduodenectomy. Case report. *Orv Hetil* 2017; 158: 1109-1111.
20. Kelemen D, Papp R, Horváth Ö.P. Új típusú, retrograd dissectio pancreatoduodenectomia során – korai tapasztalataink. *Magy Seb.* 2011; 64: 189-192.
21. Kelemen D, Lócsei Z, Papp R, Ferencz S, Vereczkei A. Appleby procedure – an option for surgical treatment of pancreatic body tumour infiltrating the celiac axis. [Appleby műtét – lehetőség truncus coeliacust infiltráló pancreastest tumor sebészi kezelésére.] *Magy Seb.* 2018; 71: 16-20. [Hungarian]
22. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297: 266-277.
23. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 1011-1024.
24. Strobel O, Hank T, Hinz U, Bergmann F, Schneider L, Springfield C, et al. Pancreatic cancer surgery- The new R-status counts. *Ann Surg.* 2017; 265: 565-573.
25. Hackert T, Sachsenmaier M, Hinz U, Bergmann F, Schneider L, Springfield C, et al. Locally advanced pancreatic cancer. Neoadjuvant therapy with Folfirinox results in resectability in 60% of the patients. *Ann Surg.* 2016; 264: 457-463.
26. Kleeff J, Friess H, Büchler MW. Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2007; 94: 261-262.
27. Lowy AM. Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg.* 2008; 12: 1600-1608.
28. Ghaneh P, Palmer D, Cicconi S, Jackson R, Halloran CM, Rawcliffe C, et al. Immediate surgery compared with short-course neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine, FOLFIRINOX, or chemoradiotherapy in patients with borderline resectable pancreatic

- cancer (ESPAC-5): a four-arm, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023; 8: 157-168.
29. Versteijne E, van Dam JL, Suker M, Janssen QP, Groothuis K, Akkermans-Vogelaar JM, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy versus upfront surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: long-term results of the Dutch randomized PREOPANC Trial. *J Clin Oncol.* 2022; 40: 1220-1230.
 30. da Costa WL, Jr, Cao HST, Gu X, Massarweh NN. Bayesian approach to understand the association between treatment down-staging and survival for patients with pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2022; 275: 415-421.
 31. Okabayashi T, Sui K, Tabuchi M, Murokawa T, Sakamoto S, Iwata J, et al. Possibility of neoadjuvant treatment for radiologically judged resectable pancreatic cancer. *J Clin Med.* 2022; 11: 6792-6804.
 32. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Asbun H, Bain A, Behrman SW, et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017; 15: 1028-1061.
 33. Imai K, Margonis GA, Wang J, Wolfgang CL, Baba H, Weissert MJ. Liver metastases from pancreatic ductal adenocarcinoma: is there a place for surgery in the modern era? *J Pancreatol.* 2020; 3:2: 81-84.
 34. Hank T, Klaiber U, Hinz U, Schütte D, Leonhardt C-S, Bergmann F, et al. Oncological outcome of conversion surgery after preoperative chemotherapy for metastatic pancreatic cancer. *Ann Surg.* 2023; 277: e1089-e1098.
 35. Schneitler S, Kröpil P, Riemer J, Antoch G, Knoefel WT, Häussinger D, et al. Metastasized pancreatic carcinoma with neoadjuvant FOLFIRINOX therapy and R0 resection. *World J Gastroenterol.* 2015; 28: 6384-90.
 36. Frigerio I, Malleo G, de Pastena M, Deiro G, Surci N, Scopelliti F, et al. Prognostic Factors After Pancreatectomy for Pancreatic Cancer Initially Metastatic to the Liver. *Ann Surg Oncol.* 2022; 29: 8503-8510.
 37. Hamad A, Underhill J, Ansari A, Thayaparan V, Cloyd JM, Li Y, et al. Surgical treatment of hepatic oligometastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: An analysis of the National Cancer Database. *Surgery* 2022; 171: 1464-1470.
 38. Carter R, Stocken DD, Ghaneh P, Bramhall SR, Olah A, Kelemen D, et al. European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC). Longitudinal quality of life data can provide

insights on the impact of adjuvant treatment for pancreatic cancer-Subset analysis of the ESPAC-1 data. *Int J Cancer*. 2009; 124 : 2960-2965.

39. Horváth ÖP, Papp A, Cseke L, Bellyei Sz, Mangel L, Vereckei A. A sebészi elvek változása a modern, hatékony, perioperatív onkológiai kezelések következményeként. *Orv Hetil*. 2022; 163: 544-550.
40. A Magyar Hepato-Pancreatico-Biliaris (HPB) Kutatócsoport Konszenzus konferenciája. Hahn O, Szijártó A, Pekli D, et al. A hepatocellularis carcinoma komplex kezelése. *Orv Hetil*. 2021; 162, Szuppl. 2, 2-31.
41. Kelemen D, Mangel L, Szabó Zs, Varga Á, Palkovics A, Vereckei A. Májáttétes pancreasrák: meghosszabbítható-e a túlélés az oligoperzisztens primer tumor neoadjuváns kemoterápiát követő reszekciójával? Két klinikai eset ismertetése és irodalmi áttekintés. *Orv Hetil* 2023; 164: 1720-1726.

Új eredmények

1. Elsőként publikáltuk hazánkban oligometasztatikus pancreasrák sikeres multimodális kezeléséről két beteg kapcsán.
2. Először végeztem hazánkban sikeres Appleby műtétet pancreastest tumor neoadjuváns kezelését követően.

V. Krónikus pancreatitis miatt végzett pancreasfej reszekciós műtéteink összehasonlító vizsgálata

Rövidítések jegyzéke

DPPHR	Duodenum-Preserving Pancreatic Head Resection (duodenum-megtartásos pancreasfej reszekció)
BDA	BilioDigestiv Anastomosis
GIQLI	GastroIntestinal Quality of Life Index

Bevezetés

A krónikus pancreatitis hosszas lefolyású betegség, mely során a szerv progrediáló gyulladása figyelhető meg, és ennek következtében a pancreasfej területén gyulladós 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. Ezek a klinikai tünetekben is megnyilvánulnak cholestasis, fájdalom, gyomorürülési zavar és portalis hypertensio formájában (1-3). Ezen kórkép klasszikus sebészi megoldása korábban egyedül a pancreatoduodenectomy (Kausch-Whipple műtét) volt, ami egy kiterjedt csonkolást jelent [duodenum, distalis gyomor, pancreasfej egésze, distalis epeút, epehólyag, kezdeti jejunum] (4). A Whipple műtét pylorus-megtartásos formája is túlkezelést jelent. Malignus folyamat esetén indokolt ez a műtét, azonban a krónikus pancreatitissnél 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 (DPPHR), aminél csak a panaszokat okozó megnagyobbodott pancreasfeji gyulladást 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-jejunosomia, valamint biliodigestiv anastomosis készül, magában hordozva varratelégtelesség kockázatát. Berger továbbá kiemelte a duodenumnak a tápcsatorna fiziológiai működésében játszott fontos szerepét. Eredményeit ismertetve igazolta, hogy a subtotalis fejrészekcióval a tünetek nagy százalékban megszüntethetők, emellett alacsonyabb morbiditás, jobban megőrzött endokrin funkció, kedvezőbb életminőség is megfigyelhető (5,6). A műtétnél azóta számos módosítást dolgoztak ki (Frey műtét, berni módosítás) (7,8). Az utóbbiról nagy beteganyagot először Farkas számolt be (9). A cél az volt, hogy a beavatkozást egyszerűbbé, rövidebbé tegyék, de egyúttal megmaradjanak a Berger műtét előnyei. Számos tanulmány vetette össze a hagyományos és a szervmegtartó műtétek eredményeit, így a Begert a Whipple műtéttel (10,11), a Frey-t a Whipple-el (12,13), a Berger-t a berni módosítással (14,15), Farkas a berni módosítást a Whipple-el (16), a Berger műtétet a Frey operációval (17). Közös megállapításuk, hogy valamennyi műtét hatásos a krónikus pancreatitis kezelésében (10,12,13,16,18,19), 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 (9,10,12,13,18). Ugyanakkor a késői eredmények vonatkozásában eltérőek az adatok (11,20-22). Egyes szerzők nem látnak különbséget hosszú távon a különböző pancreasfeji reszekciók (Whipple, illetve DPPHR-k) által elért eredmények között (11,20), míg mások az utóbbiakat tartják előnyösebbnek (21-23).

Célkitűzések

Klinikánkon végeztük el hazánkban 1991-ben az első Berger, 1994-ben pedig az első Frey műtétet (24-26). 2008-tól a DPPHR berni módosítása felváltotta a Berger, majd a Frey típusú operációt. A Whipple műtétet (főleg a pylorus-megtartásos változatát) 1991 óta

alkalmaztuk. 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. Emellett mind a négy beavatkozást, tehát a Beger, Frey, Whipple műtétet és a berni módosítást egyidejűleg hasonlítjuk össze, továbbá a pancreatojejunalis és a biliodigestív anastomosis technikai innovációját is bemutatjuk. (Etikai engedélyszám: 8918-PTE 2021.)

Betegek és módszer

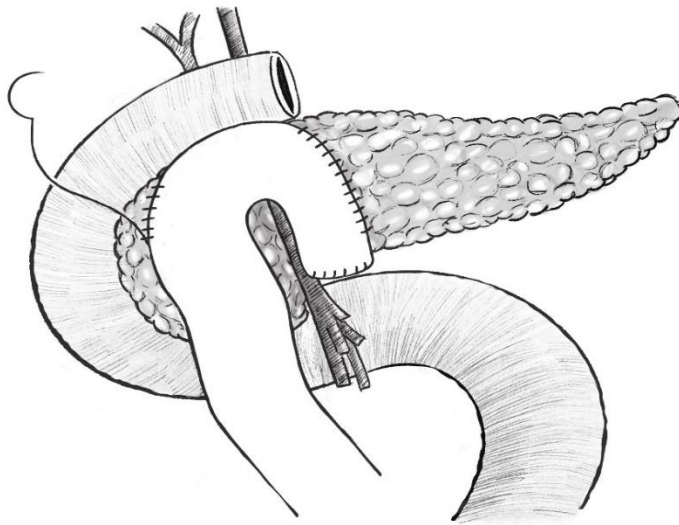
1991 május és 2021 december között 231 pancreasfej reszekciót végeztünk (55 Beger, 113 Frey, 46 Whipple [41 pylorus-megtartásos és 5 pylorus-reszekciós] műtétet és 17 berni módosítást) a Pécsi Tudományegyetem (jogelődje: Pécsi Orvostudományi Egyetem) Klinikai Központ Sebészeti Klinikáján krónikus pancreatitis következtében kialakult és panaszokat okozó pancreasfeji gyulladással járó massza miatt. Whipple műtétre főként tumorgyanú és/vagy súlyos nyombélszűkület esetén került sor.

A műtéti technikák ismertetése

Valamennyi pancreasfej reszekció azzal kezdődött, hogy subcostalis metszésből feltártuk a hasüreget és alaposan átvizsgáltuk egyéb kórfolyamat kizárása céljából. A pancreasfejet Kocher szerint mobilizáltuk. Ha duodenum-stenosis is fennállt, akkor ezt ilyenkor az esetek zömében meg lehetett szüntetni azáltal, hogy a duodenumtól lateralisán elhelyezkedő és a gyulladástól megvastagodott heges szalagokat átvágtuk, illetve kimetszettük. Ezután a bursa omentalis megnyitottuk, így az egész szervet át tudtuk vizsgálni. Ebben a betegpopulációban a krónikus pancreatitisnek megfelelően fibroticus pancreast találtunk, a fej megnagyobbodásával (ventrodorsalis átmérő ≥ 4 cm), esetenként tág epeúttal, duodenum-stenosisal, portalis hipertenzióval, illetve tumorgyanúval. Ezután a fentiek alapján a következő műtéti típusok valamelyikét végeztük el.

Beger műtét

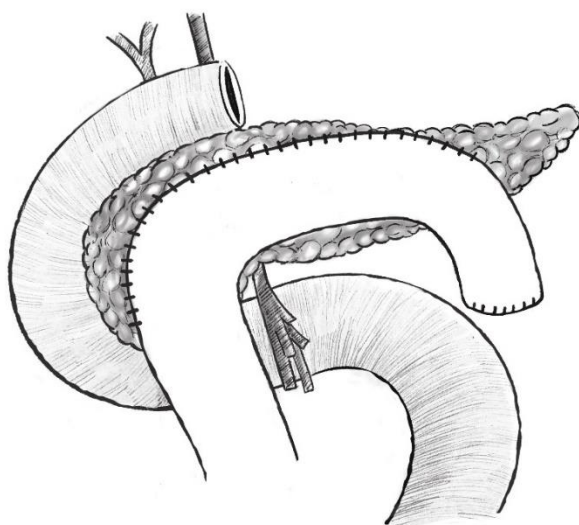
A pancreasnyak dorsalis felszínét tompa preparálással leválasztottuk a vena portae-ról, amit óvatosan kellett végezni. Bár itt nincsenek a vénának oldalágai, de ha nem a megfelelő vonalban haladunk, akkor komoly vérzést kaphatunk. Ennek különösen portalis hipertenzióban van nagyobb veszélye, amikor a kollaterális vénák kitágulnak és a faluk szakadékonnyá válik. A műtét ezen kockázatosabb fázisát iktatjuk ki a DMPFR később ismertetett módosításai során, ami segített azok elterjedésében. A pancreasnyak transectiója után következett a fej subtotalis reszekciója, aminél szikét használtunk és folyamatosan ellenőriztük, hogy maradjon egy kb. fél cm-es keskeny perem dorsalisán és a duodenumpatkóban, vagyis se a nyombelet, se a dorsalis capsulát nem perforáljuk. Eközben törekedtünk a Wirsung-vezeték feji szakaszának a feltárására és a papilláig történő felhasítására. Gyakran találtunk köveket a vezetékben, amiket eltávolítottunk. 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. A subtotalis fejreszekciót követően számos ponton észleltünk vérzést, ezeket nem felszívódó atraumatikus öltésekkel csillapítottuk. Az epeút megnyitása és az Oddi sphincter működés kiiktatása - mint mindig - azzal járt, hogy az afunkcionálissá váló epehólyagot el kellett távolítani. A kivett pancreaszövetet kötelezően intraoperatív fagyasztásos hisztológiai vizsgálatra küldtük a krónikus gyulladás igazolására. Az összes DPPHR-t tekintve csupán két esetben találtak malignitást, ami miatt végül Whipple műtétre került sor. 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 fonallal (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 történő második anastomosist szintén egyrétegben, de tova futó varrattal (27). Tehát a Beger műtétnél két pancreasfelszín volt, ezért két pancreatojejunalis anastomosist kellett varrni, ami további időbeli hátrányt jelentett a többi módosításhoz képest. A következő lépés a gastrointestinalis rendszer rekonstrukciója volt end-to-side jejunojejunostomia képzésével. A műtét lényegét az alábbi rajz illusztrálja (1. ábra).



1.ábra: Beger műtét

Frey műtét

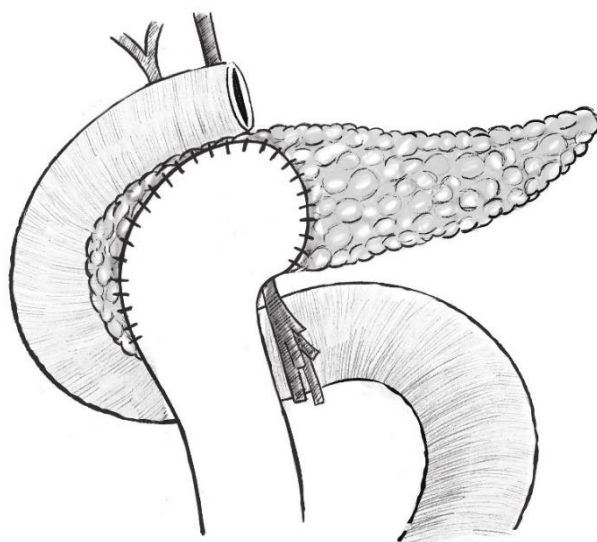
Lényegi különbség, hogy nem vágtuk át a pancreasnyakat, ami - mint írtam – jelentősen egyszerűsíti az operációt és elkerülhetők kellemetlen vérzések. Krónikus pancreatitisben a hegesedés egyébként is nehézséget jelenthet a preparálásban és fokozza a vérzés rizikóját. A következő lépés a Wirsung-vezeték felkeresése volt a pancreastest területén. Ha tág volt, akkor azt lehetett ballotálni, és próbapunkció után a tű mentén szűrőszikével megnyitottuk, majd a bevezetett gombos szonda felett felhasítottuk mind a farok, mind pedig a pancreasfej irányába. Ha nem lehetett tapintani, akkor kis ékkimetszés útján leltük meg a vezetéket. 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 ne feszüljön. Előtte azonban elkészítettük a hosszanti pancreatojejunostomiás anastomosist, 2003-tól egyrétegű tova futó varrattal. Ez a varratsor a pancreasfaroktól csaknem a duodenum medialis széléig tartott, vagyis minimum 10 cm hosszúságú volt. Volt négy esetünk, amikor a pancreas bal oldala gyulladással megvastagodott volt, ezért V alakban kimetsztük a vezetékig Izbicki szerint (28). A Frey műtét vázlatát alább látható (2. ábra).



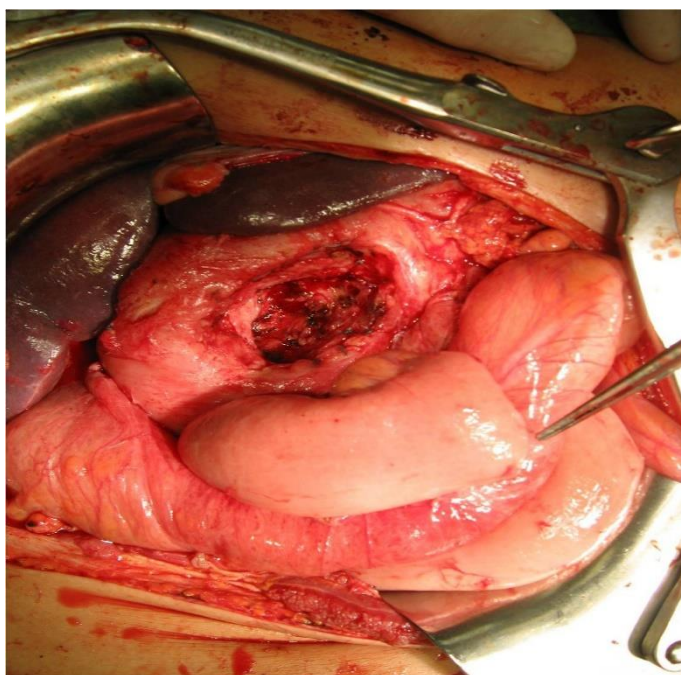
2.ábra: Frey műtét

Berni módosítás

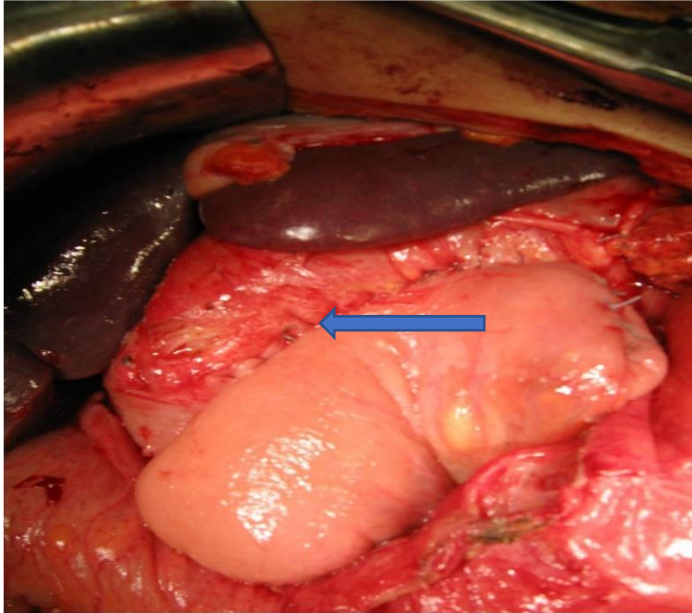
Miután bebizonyosodott, hogy a DPPHR-k lényegi része a subtotalis fejreszekció, Büchler és munkacsoportja, majd Farkas bevezették azt a módszert, amikor nem kell átvágni a pancreasnyakat és a Wirsung-vezetékét sem szükséges végig hasítani, elegendő elvégezni a subtotalis reszekciót. Ekkor is fontos megkeresni a pancreasvezetékét és a papilláig felnyitni. Emellett meggyőződünk arról, hogy a ductus distalis szakasza szabadon szondázható, majd ezután azt a metszleten 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, míg a 4. és 5. ábra az intraoperatív képeket mutatja. A 6. ábra a háromféle DPPHR vázlatait foglalja össze.



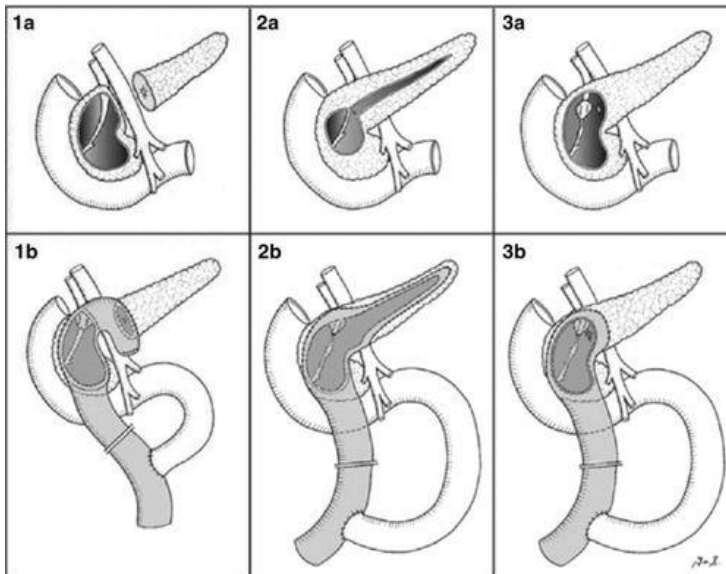
3.ábra: Berni módosítás



4.ábra: A berni módosítás műtét képe, a subtotalis fejreszekció utáni állapot



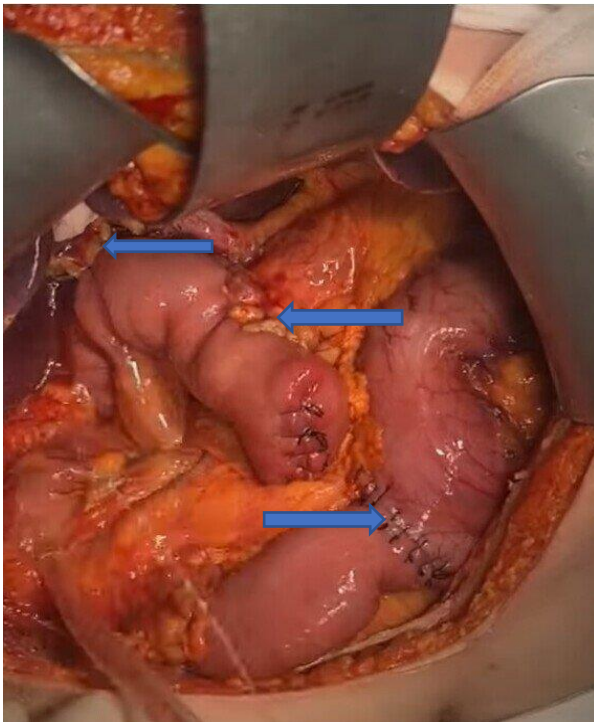
5.ábra: A rekonstrukció egy pancreatojejunalis anastomosis képzésével, egyrétegben tovafutó öltéssel



6. ábra: A duodenum-megtartásos pancreasfej reszekció három típusának vázlata (1a,b: Beger, 2a,b: Frey, 3a,b: 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 anastomosis, majd end-to-side egyrétegű összeköttetést létesítettünk (részleteket illetően utalunk az előző fejezetekre).



7. ábra: Hagyományos Whipple műtét (felső nyíl: BDA, középső: pancreatojejunostomia, alsó: antecolicus gastrojejunostomia)

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 vezetéknél 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 (7.ábra). Ezeket egyrétegben, tova futó öltésekkel végeztük. A Whipple műtét további technikai részleteit a III. fejezetben ismerttettem.

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 anastomosist egyrétegben tova futó varrattal készítettük (27). 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 két esetünk kapcsán is beszámoltunk (29). Akkor is a pancreatoduodenectomia indikált, ha a rutinszerűen elvégzett intraoperatív fagyasztásos szövettani vizsgálat malignitást igazolt. Ez mindössze 2 esetben fordult elő. A DPPHR-k során az epepangást 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 epepangás visszatérhet. Ezt úgy lehetett orvosolni, hogy a korábbi műtét során a pancreashoz felhúzott jejunumkacsot mobilizáltuk, majd azt az extrapancreaticus tág epeúttal a duodenumtól cranialisan 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 epepangás megoldásánál. A fejrészekció során két alkalommal – nem szándékosan – megnyílt az epeút, ilyenkor annak szélét kiszegtük a metszlapoz. Ha egyidejűleg nyombélszűkület is volt, azt az esetek zömében Whipple műtét végzése nélkül is meg lehetett szüntetni a Kocher manőver során a heges szalagok átvágásával, kimetszésével. Frey műtétnél, ha a pancreas bal oldala is hypertrophiás volt, ami feltételezhetően a fájdalom kialakulásában szerepet játszhatott, akkor a pancreastest-farok ventralis részének V-alakú kimetszését is elvégeztük (28). Újabban a berni módosítás során a megmaradt pancreas vezetékét distalisan kissé (kb. 2 cm-nyire) felhasítottuk, hogy a pancreas felszínén a szájadék szélesebb legyen, remélve ettől az elzáródás kockázatának csökkenését. Az évek során kiderült, hogy a Frey műtét igazán csak azon ritka esetekben indikált, amikor a Wirsung-vezetéken az ún. „tavak lánc” jelenség figyelhető meg, tehát a szűkült szakaszok váltakoznak a tágultakkal és ilyenkor dekomprimálni kell az egész vezetékét annak hosszanti felhasításával és a bélbe szájaztatásával. Egyébként – ha a ductus végig szabadon szondázható – nem szükséges a longitudinális megnyitás, hanem a berni módosítás jelenti a standard megoldást.

Pre- és posztoperatív protokoll

Minden esetben hosszas (több, mint 24 hónapig) konzervatív kezelés történt, mielőtt a betegnél a műtét szükségessége felmerült. 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 műtét előtt altatóorvossal konzultáltunk, mivel a pancreasfej reszekció elvégzésének előfeltétele volt a megfelelő teherbíró képesség. Szükség esetén speciális konzíliumot kértünk és műtéti előkészítést végeztünk. A perioperatív időszakban thrombosis és antibiotikum profilaxist alkalmaztunk. A posztoperatív időszakban az utóbbi időben az egyre inkább propagált és a disszertációban már említett ERAS protokoll szerint jártunk el (30). 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] (31) 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.

Statisztikai analízis

Az adatok jellemzőinek bemutatására leíró statisztikai eszközöket használtunk, folytonos változók esetében az átlag, valamint a terjedelem (legkisebb és legnagyobb érték), kategórikus változók esetében pedig a gyakoriság és százalékos eloszlás került bemutatásra. A műtéti technikák közötti különbségek vizsgálatára életkor esetén egyutas varianciaanalízist (one-way ANOVA), a többi folytonos változó esetében, azok nem normális eloszlásából következően Kruskal-Wallis-tesztet alkalmaztunk Bonferonni post hoc teszttel. A kategórikus változók esetében, amennyiben az alkalmazási feltételek megfelelőek voltak, azaz volt elegendő megfigyelés az adott kategóriában, Chi-négyzet próbát, az összes többi esetben

Fisher-féle egzakt tesztet alkalmaztunk, szintén Bonferonni post hoc teszttel. A statisztikai szignifikanciát $p < 0,05$ -nél állapítottuk meg. Minden elemzést az IBM SPSS Statistics v 26.0 szoftvercsomaggal végeztünk (IBM's Corporate, New York, USA).

Eredmények

Az életkor, a nem és a műtétet indikáló klinikai adatok az 1. táblázaton láthatók.

1. táblázat: Preoperatív adatok

	Beger n: 55	Frey n: 113	Berni n: 17	Whipple n: 46	p érték
Életkor (átlag, tartomány)	53 (36-64)	55 (32-72)	56 (47-67)	57 (38-69)	0.117
Férfi/nő n	43/12	99/14	11/6	37/9	0.088
%	78%/22%	87%/13%	65%/35%	80%/20%	
Fájdalom n (%)	53 (96%)	102 (90%)	17 (100%)	37 (80%)	0.055
Epepangás	14 (25%)	41 (36%)	4 (24%)	16 (35%)	0.545
Nyombélszűkület	6 (11%) ¹	19 (17%) ²	4 (24%)	21 (45%) ^{1 2}	<0.001
Tumorgyanú	16 (29%) ¹	18 (16%) ²	4 (24%)	27 (58%) ^{1 2}	<0.000

A felső indexben lévő számok a páros összehasonlítás szignifikáns különbségeit jelölik

Tesztek: Fájdalom esetében Fisher-féle egzakt teszt, Életkor esetében egyutas varianciaanalízis, a többi esetben Chi-négyzet próba

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 ($p<0.001$). A 2. táblázaton látható a műtétek hossza, a vérigény, az intenzív és teljes posztoperatív ápolási időtartam.

2. 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 a 2. táblázaton látható a korai morbiditás (szövődmények, többek között a klinikailag releváns posztoperatív pancreasfistula [CR-POPF]), továbbá a reoperáció és a mortalitás aránya, míg a 3. táblázatban van feltüntetve ezek háttere.

3.táblázat: Korai morbiditás okai

Beger: hasi tályog (reoperáció), pancreasfistula, gastrointestinalis vérzés, pneumonia, ascites, uroinfekció, sebgyógyulási zavar

Frey: sebgyógyulási zavar, hasi tályog (reoperáció), uroinfekció, pancreasfistula, ascites, átmeneti agyi ischaemiás roham

Berni: intraabdominalis vérzés, stroke

Whipple: pancreasfistula (reoperáció), gastrointestinalis vérzés, gyomorürülési zavar, hasi tályog, epefistula, nyirokcsorgás, intraabdominalis vérzés (reoperáció, exitus), májelégtelenség (exitus)

Bár a Whipple műtétet követő korai morbiditás több mint 3-szor gyakrabban fordult elő, mint a berni módosítás után, illetve több mint 2-szer 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 4. táblázat mutatja a késői eredményeket, melyek hasonlóak voltak. Az 5. táblázaton a késői szövődmények okai láthatók.

4. táblázat: Késői eredmények

	Beger	Frey	Berni	Whipple
Morbiditás n (%)	11 (20%)	21 (18%)	3 (17%)	10 (22%)
Reoperáció	5 (9%)	5 (4,4%)	1 (6%)	2 (4,3%)
Mortalitás	6 (11%)	13 (12%)	2 (12%)	6 (13%)

5. táblázat: A késői szövődmények háttere

Beger: ileus (reoperáció), duodenalis ulcus vérzés, cholestasis (reoperáció), pneumonia (exitus), tüdőrák (exitus), szájüregi rák (exitus),

Frey: cholestasis (reoperáció), májcirrhosis (exitus), diabetes (exitus), tüdőrák (exitus)

Berni: cholestasis (reoperáció), májcirrhosis (exitus)

Whipple: alkohol intoxikáció (exitus), jejunalis ulcus perforáció (reoperáció, exitus), ileus (reoperáció), pneumonia, tüdőrák (exitus), májcirrhosis (exitus), gastrointestinalis vérzés

A 6. táblázat mutatja a nyomon követés eredményeit.

6.táblázat: Nyomon követés I.

	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%-ában 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 műtét után 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. A pancreas-specifikus és az egyéb kiegészítő adatokat mutatja a 7. táblázat.

7. táblázat: Nyomon követés II.

	Frey	Berni	Whipple
Válaszok száma	28	5	5
Fájdalom nincs vagy enyhébb n (%)	25/28 (89%)	4/5 (80%)	5/5 (100%)
Hízás	12/28 (43%)	4/5 (80%)	3/5 (60%)
Hasmenés nincs	19/28 (68%)	3/5 (60%)	3/5 (60%)
Puffadás nincs	24/28 (86%)	5/5 (100%)	5/5 (100%)
Étvágy jó	22/28 (79%)	4/5 (80%)	5/5 (100%)
Elégedettség	28/28 (100%)	5/5 (100%)	4/5 (80%)
Endokrin státusz			
változatlan	16/28 (57%)	4/5 (80%)	5/5 (100%)
Absztinens	11/27 (41%)	1/4 (25%)	1/3 (33%)
Dohányzást abbahagyta	7/25 (28%)	2/4 (50%)	0/2 (0%)

A felmérésből az látszik, hogy 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 50-100%-uk 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 8. táblázaton mutatjuk be a DPPHR-k során az epepangás alakulását.

8. táblázat: Cholestasis a DPPHR-k előtt és után

	Beger (n:55)	Frey és Berni (n:130)
Cholestasis n (%)	14 (25%)	45 (35%)
Index műtétkor készült:		
„belső” BDA	100%	15 (33%)
„külső” BDA	0	30 (66%)
Visszatérő vagy újonnan kialakult cholestasis	4 (7,3%)	7 (5,4 %)

A cholestasis előfordulása az index műtét során - mint azt az I. táblázat is mutatta - statisztikailag azonos volt a csoportokban. Beeger műtétnél 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 Beeger 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 megnagyobbodása, ami fájdalommal és a környezetét érintő, ún. kompressziós szindrómával jár együtt (epeúti- és nyombélszűkület, vena portae kompresszió) (1,2). Ezen forma hagyományos megoldása korábban a Whipple műtét volt, ami komplexitásánál fogva

magas morbiditással jár (4). Ugyanakkor ez a beavatkozás csak akkor elkerülhetetlen, ha a nyombélszűkület az azt leszorító heges szalagok átvágásával, kimetszésével sem 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 (2,5,6). Beger kihangsúlyozta a műtete során megőrzött duodenumnak a tápcsatorna fiziológiás működésében betöltött jelentőségét. A nyombél kulcsfontosságú metabolikus központ, ami koordinálja a gastrointestinalis hormon felszabadulást, az endokrin és az exokrin pancreasfunkciót. A duodenectomia következtében megszakad a duodeno-pancreaticus idegi összeköttetés és elvesznek a vagus-szenzitív humoralis faktorok, valamint a nyombélben helyet foglaló entero-endokrin sejtek. Elsőként Beger fogalmazta meg, hogy a Whipple műtét után a duodenumnak és nem a pancreasfejnek az eltávolítása a fő oka a posztoperatív pancreasfunkció romlásnak (32). 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 (33). Később Beger módszerét többen is módosították, így Frey, Büchler, majd Farkas (7-9). A Beger műtét alapvető és legfontosabb elemét, a pancreasfej subtotalis reszekcióját megtartották, viszont a pancreasnyak transectiójának elhagyásával egyszerűbbé és rövidebbé vált a beavatkozás. Ez különösen portalis hypertensio esetén előnyös, amikor is tág, szakadékony kollaterális vénák fejlődnek ki. Fölmerül a kérdés, hogy éppen ilyenkor nem szükséges-e a pancreasnyak átvágásával a vénás pangást megszüntetni? A szakirodalom szerint a portalis hypertensio klinikai jelentősége nem szignifikáns és egyébként a subtotalis fejrészekció által is csökken a vénára ható külső nyomás. 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 (10,12,13,16,18,19), de elismerték, hogy a DPPHR-k előnyösebbek a korai posztoperatív kimenetel tekintetében (9,10,12,13,18,32). Ez különösen a berni módosításra igaz a beavatkozás időtartamának rövidebb volta miatt (14,32). 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 (11,20), míg mások az utóbbiakat tartják előnyösebbnek (21,23). 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 (23).

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 epepangás gyakoriságának tekintetében. A duodenumstenosis és a tumorgyanú a Whipple műtött betegeknél többször fordult elő, mivel ilyen javallatnál a pancreatoduodenectomia végzése gyakrabban merült fel. Meg kell említeni azonban, hogy a nyombélszűkület háttérében leginkább megfigyelhető heges szalagokat a Kocher manőver során átvágtuk, kimetszettük, így a duodenum-megtartásos műtéttel is megoldható volt ez a probléma az esetek zömében. Ugyancsak nem volt szükséges a Whipple műtét, ha a preoperatív adatok (relatív fiatalabb, alkoholfogyasztó, dohányzó férfi, hosszabb ideje fennálló panaszokkal és cholestasissal) és az intraoperatív megítélés (nincs tumorgyanú, szükség esetén végzett biopsia krónikus gyulladást véleményez) nem valószínűsítettek malignitást. Ennek teljes kizárására rutinszerűen történt a feji reszekátum intraoperatív gyorsfagyasztásos szövettani vizsgálata. Csupán két esetben fordult elő, hogy ez rosszindulatú elváltozást igazolt, ami miatt Whipple műtétet végeztünk. 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 műtétből 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 (6. táblázat), főleg nem pancreas eredetű betegségek miatt, mint pl. májcirrhosis, malignomák, atherosclerosis, krónikus alkoholizmus, stb. (36). 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. A statisztikai elemzéseink szerint ugyanakkor a DPPHR-k kedvezőbbek a Whipple műtétnél 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 betegeknél, 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 műtetre, 2008 után pedig a berni módosítás szerinti DPPHR-re, mivel az összes közül ez a legkedvezőbb a műtéti időtartam 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 (25,37,38). 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 (39,40). Említésre érdemesnek gondoljuk, hogy a szakirodalomban egyetlen közleményt találtunk, amely mind a négy műtéti típust hasonlította össze, igaz az elvégzett 104 beavatkozásból csupán 4 volt Beger műtét és 3 berni módosítás. A tanulmány célja elsősorban a pancreas exokrin és endokrin funkciójának vizsgálata és összehasonlítása volt a különböző műtétek után (41).

DPPHR-k után redo műtét válhat szükségessé a nyomon követési időszakban, mivel a gyulladás progressziója miatt epeúti kompresszió alakulhat ki a megmaradt pancreasfej dorsalis-cranialis területén. Betegeinknél néhány esetben a visszatérő vagy az újonnan kialakult cholestasis reoperációt tett szükségessé. Ilyenkor a korábban használt Roux kacsot szájzattuk az extrapancreaticus epeúthoz annak supraduodenalis szakaszán („külső” BDA). Ezzel a módszerrel ki lehetett küszöbölni a fenti tényezőt és az epepangás nem tért vissza. Ezen felbuzdulva a későbbiekben (2004-től) az index műtétnél is ezt a biztonságos módszert alkalmaztuk, ha egyidejűleg cholestasis is fennállt. Hasonló megállapításra jutottak évekkel később más szerzők is (42,43). Így pl. egy francia munkacsoport 15 esetről számolt be, amikor epepangással járó krónikus pancreatitis miatt végzett Frey műtét során a következő megoldásokat alkalmazták a cholestasis megszüntetésére: 3 „belső” BDA, 8 choledochoduodenostomia és csupán 4 betegnél történt choledochojejunostomia. Végül az utóbbit ajánlották ilyen esetekre (42). Szintén francia szerzők számoltak be a „külső” BDA

előnyéről azzal a különbséggel, hogy náluk a módszer alkalmazása után 11%-ban visszatért az epepangás (43), míg saját gyakorlatunkban ezt nem észleltük. Megjegyzendő, hogy szelektált esetben (a beteg műtéti rizikója magas, nem vállalja a reoperációt) az intervenciós eljárás is lehet egy opció. 2003-ban módosítottuk a DPPHR-k technikáját, vagyis a pancreatojejunalis anastomosist – a világon elsőként ajánlva - egyrétlegben tova futó varrattal végeztük, a szövődmenyarány növekedése nélkül (27). Az anastomosis illetően történő készítését később mások is átvették (44,45). Azon ritka esetben, amikor a pancreas bal oldala is gyulladósan megnagyobbodott volt, a V alakú excíziót alkalmaztuk. A berni műtétnél annyit változtattunk, hogy a bal oldali reszekciós felszínen a Wirsung-vezeték distalis irányba kissé felhasítottuk, hogy a szájadéka szélesebb legyen. Feltételezésünk, hogy ekkor az kevésbé fog beszűkülni az évek során.

Összefoglalva a következő ajánlásokat fogalmazzuk meg. Krónikus pancreatitisnek gyulladós pancreasfej megnagyobbodással járó formájában a berni módosítás preferálandó, egyrétlegű tova futó varrattal készített 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 duodenectomia nélkül megoldhatatlan nyombélszűkület esetén a Whipple műtét választandó, lehetőleg a pylorus-megtartásos formája. Furcsának tűnhet, hogy az általunk előnyben részesített berni módosítás a többihez képest kisebb számban történt. Magyarázatul szolgálhat az, hogy az elmúlt évtizedben jóval kevesebb krónikus pancreatitiszes beteg jelentkezett műtetre, mint az azt megelőző években. Ennek oka többértű lehet. Ezen betegségecsoport 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.

Irodalomjegyzék

1. Mayerle J, Stier A, Lerch MM, Heidecke C-D. Chronic pancreatitis. Diagnosis and treatment. (Chronische Pankreatitis. Diagnose und Therapie) Chirurg 2004; 75: 731-747. (German)
2. Beger HG, Büchler M. Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis with inflammatory mass in the head. World J Surg. 1990; 14: 83-87.
3. Kelemen D. A krónikus pancreatitis szövődményei. In: Oláh, Attila; Pap, Ákos (szerk.) A pancreas betegségei. Budapest, Magyarország : Medicina Könyvkiadó 2014; 241-247.
4. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Lillemoe KD, Pitt HA, Talamini MA, et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. Ann Surg. 1997; 226: 248-257.
5. Beger HG, Witte C, Krautzberger W, Bittner R. Experiences with duodenum-sparing pancreas head resection in chronic pancreatitis. Erfahrungen mit einer duodenum-erhaltenden Pankreaskopfresektion) Chirurg 1980; 51: 303-307. (German)
6. Beger HG, Schlosser W, Friess HM, Büchler MW. Duodenum-preserving head resection in chronic pancreatitis changes the natural course of the disease: a single-center 26-year experience. Ann Surg. 1999; 230: 512-519.
7. Frey CF, Smith GJ. Description and rationale of a new operation for chronic pancreatitis. Pancreas 1987; 2: 701-707.
8. Gloor B, Friess H, Uhl W, Büchler MW. A modified technique of the Beger and Frey procedure in patient with chronic pancreatitis. Dig Surg. 2001; 18: 21-25.
9. Farkas G, Leindler L, Daroczi M, Farkas G Jr. Organ-preserving pancreatic head resection in chronic pancreatitis. Br J Surg. 2003; 90: 29-32.

10. Büchler MW, Friess H, Müller MW, Wheatley AM, Beger HG. Randomized trial of duodenum-preserving pancreatic head resection versus pylorus-preserving Whipple in chronic pancreatitis. *Am J Surg* 1995; 169: 65-69.
11. Müller MW, Friess H, Martin DJ, Hinz U, Dahmen R, Büchler MW. Long-term follow-up of a randomized clinical trial comparing Beger with pylorus-preserving Whipple procedure for chronic pancreatitis. *Br J Surg* 2008; 95(3):350-356.
12. Bachmann K, Tomkoetter L, Kutup A, Erbes J, Vashist Y, Mannet O, et al. Is the Whipple procedure harmful for long-term outcome in treatment of chronic pancreatitis? *Ann Surg* 2013; 258(5):815-821.
13. Izbicki JR, Bloechle C, Broering DC, Knoefel WT, Kuechler T, Broelsch CE, et al. Extended drainage vs resection in surgery for chronic pancreatitis: a prospective randomized trial comparing the longitudinal pancreatojejunostomy combined with local pancreatic head excision with the pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Ann Surg* 1998; 228(6):771-779.
14. Köninger J, Seiler CM, Sauerland S, Wente MN, Reidel MA, Müller MW, et al. Duodenum-preserving pancreatic head resection – a randomized controlled trial comparing the original Beger procedure with the Berne modification. *Surgery* 2008; 143(4):490-498.
15. Klaißer U, Alldinger I, Probst P, Bruckner T, Contin P, Köninger J, et al. Duodenum-preserving pancreatic head resection: 10-year follow-up of a randomized controlled trial comparing the Beger procedure with the Berne modification. *Surgery* 2016; 160(1):127-135.
16. Farkas G, Leindler L, Daróczy M, Farkas G Jr. Prospective randomised comparison of organ-preserving pancreatic head resection with pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Langenbeck's Arch Surg* 2006; 391(4):338-342.
17. Strate T, Taherpour Z, Bloechle C, Mann O, Bruhn JP, Schneider C, et al. Long-term follow-up a randomized trial comparing the beger and frey procedures for patients suffering from chronic pancreatitis. *Ann Surg* 2005; 24(4):591-598.

18. Zhao X, Cui N, Wang X, Cui Y. Surgical strategies in the treatment of chronic pancreatitis: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(9):e6220.
19. Keck T, Adam U, Makowiec F, Riediger H, Wellner U, Tittelbach-Helmrich D, et al. Short- and long-term results of duodenum preservation versus resection for the management of chronic pancreatitis: a prospective, randomized study. *Surgery* 2012; 152:S95-S102.
20. Diener MK, Hüttner FJ, Kieser M, Knebel P, Dörr-Harim C, Distler M, et al. Partial pancreatoduodenectomy versus duodenum-preserving pancreatic head resection in chronic pancreatitis: the multicentre, randomised, controlled, double-blind ChroPac trial. *Lancet* 2017; 390(10099):1027-1037.
21. Sukharamwala PB, Patel KD, Teta AF, Parikh S, Ross SB, Ryan CE, et al. Long-term outcomes favor duodenum-preserving pancreatic head resection over pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy for chronic pancreatitis: a meta-analysis and systematic review. *Am Surg* 2015; 81(9):909-914.
22. Beger HG, Mayer B. Duodenum-preserving pancreatic head resection in chronic pancreatitis. Limitations of the Heidelberg multicenter ChroPanc study. (Duodenumhaltende Pankreaskopfresektion bei chronischer Pankreatitis) *Der Chirurg* 2018; 89(5):392-396. (German)
23. Cohen SM, Kent TS. Etiology, diagnosis, and modern management of chronic pancreatitis. A systematic review. *JAMA Surgery* 2023; 158: 652-661.
24. Kelemen D, Illényi L, Kiss T, Deák G. Duodenum-megtartásos pancreasfej resectio – új lehetőség a krónikus pancreatitis kezelésében. *Magy Seb* 1992; 45:108-111.
25. Kelemen D, Endrédi J, Horváth ÖP. Pancreasfej-reszekciók összehasonlító vizsgálata chronicus pancreatitisben. *Orv Hetil* 1999; 140: 2101-2105.
26. Kelemen D, Horvath ÖP. Clinical experiences with different techniques of pancreatic head resection for chronic pancreatitis. *Dig Surg*. 2002; 19: 28-34.
27. Kelemen D, Horváth ÖP. Modification of the anastomoses during duodenum-preserving pancreatic resection. *Journal of Gastrointest Surg* 2004; 8:p49A
28. Izbiczki JR, Bloechle C, Broering DC, Kuechler T, Broelsch CE.

- Longitudinal V- shaped excision of the ventral pancreas for small duct disease in severe chronic pancreatitis: Prospective evaluation of a new surgical procedure. *Ann Surg* 1998; 227:213-219.
29. Hegedűs I, Bogner B, Faluhelyi N, Macygan A, Illés A, Kelemen D.
Egy diagnosztikus kihívás: paraduodenalis pancreatitis : Két eset bemutatása
Orv Hetil 2019; 160 : 873-879.
30. Kagedan DJ, Ahmed M, Devitt KS, Wei AC. Enhanced recovery after pancreatic surgery: a systematic review of the evidence. *HPB* 2015; 17: 11-16.
31. Eypasch E, Williams JI, Wood-Dauphinee S, Ure BM, Schmillig C, Neugebauer E, Troidl H. Gastrointestinal Quality of Life Index: Development, validation and application of a new instrument. *Br J Surg* 1995; 82:216-222.
32. Beger HG, Mayer B, Poch B. Resection of the duodenum causes long-term endocrine and exocrine dysfunction after Whipple procedure for benign tumors – Results of a systematic review and meta-analysis. *HPB* 2020; 22: 809-820.
33. Kalmár K, Németh J, Kelemen D, Ember Á, Horváth Ö.P. Postprandial gastrointestinal hormone production is different, depending on the type of reconstruction following total gastrectomy. *Ann Surg* 2006; 243 . 465-471.
34. Gou S, Zhou Q, Yang J, Tao J, Zhang J, Wang H. Duodenum-preserving pancreatic head resection compared to pancreaticoduodenectomy: A systematic review and network meta-analysis of surgical outcomes. *Front Surg* 10:1107613. doi: 10.3389/fsurg.2023.1107613
35. Mou YM, Song Y, Chen HY , Wang X, Huang W, Liu X-B, et al: Which surgeries are the best choice for chronic pancreatitis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Surg* 2022; 8: Article 798867.
36. Oláh A, Kelemen D, Horváth ÖP, Belágyi T. Long-term follow-up results of surgery for chronic pancreatitis. *Hepato-Gastroenterology* 2004; 51(58):1179-1182.
37. Kelemen D. A pancreasfunkció megőrzésének és helyreállításának lehetőségei krónikus pancreatitisben. Doktori (Ph.D.) értekezés. 1999, Pécs.
38. Kelemen D, Cseke L, Fenyvesi I, Horváth ÖP, Deák G. First experiences with duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in the treatment of chronic pancreatitis. *Dig Surg* 1996; 13: 209-212.

39. Kelemen D, Deák R, Ferencz S, Farkas N, Vereczkei A. Comparative study of different types of pancreatic head resection for chronic pancreatitis. *Ind J Surg* 2023; <https://doi.org/10.1007/s12262-023-03813-0>
40. Kelemen D, Deák R, Ferencz S, Farkas N, Horváth Ö.P, Vereczkei A. Krónikus pancreatitis miatt végzett pancreasfej resectió mütéteink elemzése. *Magy Seb* 2023; 76: 85-91.
41. Turner KM, Delman AM, Johnston ME, Hanseman D, Wilson GC, Ahmad SA, et al. Is endocrine and exocrine function improved following duodenal preserving pancreatic head resection over Whipple for chronic pancreatitis? *HPB* 2022; 24: 1194-1200.
42. Rebibo L, Yzet T, Cosse C, Delcenserie R, Bartoli E, Regimbeau JM. Frey procedure for the treatment of chronic pancreatitis associated with common bile duct stricture. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013; 12: 637-644.
43. Merdrignac A, Bergeat D, Rayar M, Harnoy Y, Turner K, Courtin-Tanguy L, et al. Frey procedure combined with biliary diversion in chronic pancreatitis. *Surgery* 2016; 160:1264-1270.
44. Sudo T, Murakami Y, Uemura K, Hashimoto Y, Kondo N, Nakagawa N, Sueda T. Short- and long-term results of lateral pancreaticojejunostomy for chronic pancreatitis: a retrospective Japanese single-center study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 426-432.
45. Sileikis A, Jurevicius S, Butvila M, Strupas K. Comparison of single-layer continuous or two-layer interrupted pancreaticojejunal suture in Frey procedure for treatment of chronic pancreatitis: a prospective randomized study. *Pol Przegl Chir* 2019; 91:11-14.

Új eredmények

1. A különböző pancreasfej reszekciók közül a megfelelő műtéti típus kiválasztása terén egyértelmű ajánlásokat fogalmaztunk meg.
2. A korai eredményeink tekintetében azt találtuk, hogy a DPPHR-k, de különösen a berni módosítás bizonyult a legkedvezőbbnek.
3. A késői mortalitás aránya a berni módosítás után volt a legalacsonyabb, míg a Whipple műtötteknél a halálozási ráta feltűnően magas volt. Ez a megfigyelésünk eltér egyes szerzők közléseitől.
4. A DPPHR-k során a pancreatojejunalis anastomosis készíthető egyrétegben tova futó varrattal anélkül, hogy a szövődésményráta megemelkedne. Ezt a szakirodalomban először ajánlottam.
5. A „külső” BDA biztonságos, az epe pangás nem tért vissza betegeinknél, ezért az index műtétnél is ezen módszert érdemes végezni. Ezt a gyakorlatot elsőként vezettem be.
6. A berni módosítás során a distalis Wirsung-vezeték limitált felhasítása kedvező lehet a szájadék hosszabb nyitva maradása szempontjából.

A disszertációban megfogalmazott új eredmények összesítése

1. Az ismertett 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 szövődésmélysége 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 anasztomózissal 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** ; Lőcsei, 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, Dezső** ; Mangel, László ; Szabó, Zsolt ; Varga, Ádám ; Palkovics, András ; Vereczkei, András Májáttétes pancreasrák: meghosszabbítható-e a túlélés az oligoperzisztens primer daganat neoadjuváns kemoterápiát követő reszekciójával? *ORVOSI HETILAP* 164 : 43 pp. 1720-1726. , 7 p. (2023) **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 ; Belagyi, 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, Dezső** ; Deák, Rita ; Ferencz, Sándor ; Farkas, Nelli ; Horváth, Örs Péter ; Vereczkei, András Krónikus pancreatitis miatt végzett pancreasfej-resectiós 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 ; Izbicki, 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, Zsófia ; 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. Hegedűs, 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**

Az értekezéstől független közlemények:

1. Lu, Ye ; Gentiluomo, Manuel ; Macaudo, Angelica ; Gioffreda, Domenica ; Gazouli, Maria ; Petrone, Maria C ; Kelemen, Dezső ; Ginocchi, Laura ; Morelli, Luca ; Papiris, Konstantinos et al. Identification of Recessively Inherited Genetic Variants Potentially Linked to Pancreatic Cancer Risk. FRONTIERS IN ONCOLOGY 11 Paper: 771312 , 10 p. (2021) **IF:5,738; Q1**
2. Probst, Pascal ; Hüttner, Felix J* ; Meydan, Ömer ; Abu Hilal, Mohammed ; Adham, Mustapha ; Barreto, Savio G ; Besselink, Marc G ; Busch, Olivier R ; Bockhorn, Maximilian ; Del Chiaro, Marco et al. Evidence Map of Pancreatic Surgery-A living systematic review with meta-analyses by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) SURGERY 170 : 5 pp. 1517-1524. , 8 p. (2021) **IF:4,348; Q1**
3. Kucserik, L.P. ; Márta, K. ; Vincze, Á. ; Lázár, G. ; Czakó, L. ; Szentkereszty, Z. ; Papp, M. ; Palatka, K. ; Izbéki, F. ; Altorjay, Á. et al. Endoscopic sphincterotomy for delaying cholecystectomy in mild acute biliary pancreatitis (EMILY study): Protocol of a multicentre randomised clinical trial. BMJ OPEN 9 : 7 Paper: 025551 , 8 p. (2019) **IF:2,496; Q1**
4. Mikó, Alexandra ; Erőss, Bálint ; Sarlós, Patrícia ; Hegyi, Péter Jr. ; Márta, Katalin ; Pécsi, Dániel ; Vincze, Áron ; Bódis, Beáta ; Nemes, Orsolya ; Faluhelyi, Nándor et al. Observational longitudinal multicentre investigation of acute pancreatitis (GOULASH PLUS) : follow-up of the GOULASH study, protocol. BMJ OPEN 9 : 8 Paper: e025500 , 9 p. (2019) **IF:2,413; Q1**
5. Sándor, Zsolt ; Mottaghipisheh, Javad* ; Veres, Katalin ; Hohmann, Judit ; Bencsik, Tímea ; Horváth, Attila ; Kelemen, Dezső ; Papp, Róbert ; Barthó, Loránd ; Csupor, Dezső Evidence Supports Tradition: The in Vitro Effects of Roman Chamomile on Smooth Muscles FRONTIERS IN PHARMACOLOGY 9 Paper: 323 , 11 p. (2018) **IF:3,845; Q1**
6. Z.G., Pesei ; B.C., Németh ; E., Hegyi ; A., Szentesi ; Á., Vincze ; D., Kelemen ; P., Hegyi The Common Truncation Variant P.W358X of the PNLIPRP2 Lipase Is Not Associated With Chronic Pancreatitis. PANCREAS 47 : 10 p. 1417 (2018) **IF:2,675; Q2**
7. Kelemen D. Missing Heroes of Pancreatic Surgery DIGESTIVE SURGERY 34 : 1 pp. 86-86. , 1 p. (2017) **IF:2,031; Q1**

8.Kelemen, Dezső

Hasi sérülések

In: Horváth, Örs Péter; Oláh, Attila (szerk.) Sebészet

Budapest, Magyarország : Medicina Könyvkiadó Zrt. (2017) 562 p. pp. 407-416. , 10 p.

9.Kelemen, Dezső

Akut hasi kórképek

In: Horváth, Örs Péter; Oláh, Attila (szerk.) Sebészet

Budapest, Magyarország : Medicina Könyvkiadó Zrt. (2017) 562 p. pp. 385-406. , 22 p.

10.Marta, K ; Szabo, AN ; Pecs, D ; Varju, P ; Bajor, J ; Godi, S ; Sarlos, P ; Miko, A ;

Szemes, K ; Papp, M et al. High versus low energy administration in the early phase of acute pancreatitis (GOULASH trial): protocol of a multicentre randomised double-blind clinical trial. BMJ OPEN 7 : 9 Paper: e015874 , 10 p. (2017) **IF:2,413; Q1**

11.Szücs, Á ; Hungarian Pancreatic Study Group (Kollaborációs szervezet) ; Marjai, T ;

Szentesi, A ; Farkas, N ; Párniczky, A ; Nagy, G ; Kui, B ; Takács, T ; Czakó, L et al. Chronic pancreatitis: Multicentre prospective data collection and analysis by the Hungarian Pancreatic Study Group PLOS ONE 12 : 2 Paper: e0171420 , 19 p. (2017) **IF:2,766; Q1**

12.Hungarian Pancreatic Study Group (Kollaborációs szervezet) ; Hegyi, E ; Geisz, A ; Sahin-

Toth, M ; Derikx, MH ; Nemeth, BC ; Balazs, A ; Hritz, I ; Izbeki, F ; Halasz, A et al.

SPINK1 Promoter Variants in Chronic Pancreatitis. PANCREAS 45 : 1 pp. 148-153. , 6 p.

(2016) **IF:2,967; Q1**

13.Lakatos, G ; Balázs, A ; Kui, B ; Gódi, S ; Szücs, Á ; Szentesi, A ; Szentkereszty, Z ;

Szmola, R ; Kelemen, D ; Papp, R et al. Pancreatic cancer: Multicenter prospective data collection and analysis by the Hungarian Pancreatic Study Group. JOURNAL OF

GASTROINTESTINAL AND LIVER DISEASES 25 : 2 pp. 219-225. , 7 p. (2016) **IF:1,837; Q2**

14.Sándor, Zsolt ; Dekany, Andras ; Kelemen, Dezső ; Bencsik, Timea ; Papp, Robert ;

Bartho, Lorand. The TRPA1 Activator Allyl Isothiocyanate (AITC) Contracts Human Jejunal Muscle: Pharmacological Analysis. BASIC & CLINICAL PHARMACOLOGY & TOXICOLOGY 119 : 3 pp. 341-342. , 2 p. (2016) **IF:3,176; Q2**

15.Balazs, A ; Ruffert, C ; Hegyi, E ; Hritz, I ; Czako, L ; Takacs, T ; Szepes, Z ; Nemeth, BC ; Gervain, J ; Izbeki, F et al. Genetic analysis of the bicarbonate secreting anion exchanger

SLC26A6 in chronic pancreatitis. PANCREATOLOGY 15 : 5 pp. 508-513. , 6 p. (2015)

IF:2,406; Q1

16. Dubravcsik, Z ; Farkas, G ; Hegyi, P ; Hritz, I ; Kelemen, D ; Lasztity, N ; Morvay, Z ; Olah, A ; Pap, A ; Parniczky, A et al. Autoimmun pancreatitis: A Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport bizonyítékon alapuló kezelési irányelvei. ORVOSI HETILAP 156 : 8 pp. 292-307. , 16 p. (2015) **Q3**

17. Hritz, I ; Czako, L ; Dubravcsik, Z ; Farkas, G ; Kelemen, D ; Lasztity, N ; Morvay, Z ; Olah, A ; Pap, A ; Parniczky, A et al. Akut pancreatitis. Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport bizonyítékon alapuló kezelési irányelvei [Acute pancreatitis. Evidence based management guidelines of the Hungarian Pancreatic Study Group] ORVOSI HETILAP 156 : 7 pp. 244-261. , 18 p. (2015) **Q3**

18. Parniczky, A ; Czako, L ; Dubravcsik, Z ; Farkas, G ; Hegyi, P ; Hritz, I ; Kelemen, D ; Morvay, Z ; Olah, A ; Pap, A et al. Gyermekekori pancreatitis: A Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport bizonyítékon alapuló kezelési irányelvei. ORVOSI HETILAP 156 : 8 pp. 308-325. , 18 p. (2015) **Q3**

19. Szmola, R ; Farkas, G ; Hegyi, P ; Czako, L ; Dubravcsik, Z ; Hritz, I ; Kelemen, D ; Lasztity, N ; Morvay, Z ; Olah, A et al. Pancreasrák. A Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport bizonyítékon alapuló kezelési irányelvei. ORVOSI HETILAP 156 : 8 pp. 326-339. , 14 p. (2015) **Q3**

20. Takacs, T ; Czako, L ; Dubravcsik, Z ; Farkas, G ; Hegyi, P ; Hritz, I ; Kelemen, D ; Lasztity, N ; Morvay, Z ; Olah, A et al. Krónikus pancreatitis: A Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport bizonyítékon alapuló kezelési irányelvei. ORVOSI HETILAP 156 : 7 pp. 262-288. , 27 p. (2015) **Q3**

21. Bartho, Loránd ; Sándor, Zsolt ; Kelemen, Dezső ; Papp, Róbert ; Benkó, Rita
Smooth Muscle-Depressant Activity of AP-18, a Putative TRPA1 Antagonist in the Guinea Pig Intestine. PHARMACOLOGY 94 : 3-4 pp. 131-134. , 4 p. (2014) **IF:1,672; Q2**

22. Kelemen, Dezső

Terápiás lehetőségek

In: Oláh, Attila; Pap, Ákos (szerk.) A pancreas betegségei

Budapest, Magyarország : Medicina Könyvkiadó (2014) 467 p. pp. 385-389. , 5 p.

23. Kelemen, Dezső

A cystosus tumorok klasszifikációja

In: Oláh, Attila; Pap, Ákos (szerk.) A pancreas betegségei

Budapest, Magyarország : Medicina Könyvkiadó (2014) 467 p. pp. 373-378. , 6 p.

24. Papp, Róbert ; Baracs, József ; Papp, András ; Tornóczky, Tamás ; Vincze, Áron ; Horváth, Örs Péter ; Kelemen, Dezső. Ganglioneuroma in the papilla of Vater with neurofibromatosis type 1: report of a case. SURGERY TODAY 43 : 6 pp. 675-677. , 3 p. (2013) **IF:1,208; Q2**
25. Papp, Róbert ; Horváth, Örs Péter ; Kelemen, Dezső. Rupture of pseudoaneurysm into hepaticojejunal anastomosis: Report of three cases. HEPATO-GASTROENTEROLOGY 60 : 125 pp. 1222-1224. , 3 p. (2013) **IF:0,907; Q2**
26. Benkó, Rita ; Illényi, László ; Kelemen, Dezső ; Papp, Róbert ; Papp, András ; Barthó, Loránd
Use and limitations of three TRPV-1 receptor antagonists on smooth muscles of animals and man: a vote for BCTC. EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY 674 : 1 pp. 44-50. , 7 p. (2012) **IF:2,592; Q2**
27. Kelemen D, Papp R, Cseke L, Horvath, OP. Centrális pancreatectomiával szerzett tapasztalataink. MAGYAR SEBÉSZET 2012; 65: 362-364. **Q4**
28. Kelemen, D ; Papp, R ; Pár, G ; Horváth, OP ; Bogner, B. Autoimmune pancreatitis mimicking common bile duct malignancy-Case report. SURGICAL CHRONICLES 17 : 2 pp. 120-123. , 4 p. (2012) **Q4**
29. Molnár, F Tamás; Horváth, Örs Péter ; Farkas, László ; Gerlinger, Imre ; Pajor, László ; Kelemen, Dezső ; Kalmár, Nagy Károly ; Tizedes, György ; Pavlovics, Gábor ; Bódis, József et al. A műtőtől a mikroszkópig. A rendszerezett nyirokcsomóminták azonosításának új eszköze a ráksebészetben [From the surgical field to the microscope. A new tool to identify the lymph node specimens in oncologic surgery] MAGYAR SEBÉSZET 64 : 1 pp. 6-11. , 6 p. (2011) **Q4**
30. Nádas, Edit ; Varjas, Tímea ; Prantner, Ida ; Papp, Róbert ; Nowrasteh, Ghodrathollah ; Ember, István ; Kelemen, Dezső. K-ras Mutations in Tumour Specimens and Peripheral Blood Samples of Hungarian Patients with Pancreatic Adenocarcinoma EUROPEAN JOURNAL OF ONCOLOGY 16 : 3 pp. 129-138. , 10 p. (2011) **IF:0,531; Q4**
31. Benko, Rita ; Molnar, Zsuzsanna ; Nemes, Daniel ; Dekany, Andras ; Kelemen, Dezső ; Illenyi, Laszlo ; Cseke, Laszlo ; Papp, Andras ; Varga, Gabor ; Bartho, Lorand
Unexpected insensitivity of the cholinergic motor responses to morphine in the human small intestine. PHARMACOLOGY 86 : 3 pp. 145-148. , 4 p. (2010) **IF:1,802; Q2**
32. Kelemen, D
Pancreasbetegségek miatt végzett műtétek
Pécs, Magyarország : PTE ÁOK (2009)
33. Kelemen, D ; Horváth, OP ; Juhász, Zs ; Vajda, P ; Pintér, AB

Pancreatic Carcinoid in Childhood. EUROPEAN JOURNAL OF PEDIATRIC SURGERY 19 : 4 pp. 268-269. , 2 p. (2009) **IF:0,743; Q2**

34.Kelemen, D. Műtét vagy invazív endoszkópia a krónikus pancreatitis kezelésében?
ORVOSI HETILAP 150 : 7 pp. 313-316. , 4 p. (2009) **Q3**

35.Nádasi, Edit ; Varjas, Tímea ; Prantner, Ida ; Sándor, János ; Ghodrattollah, Nowrasteh ; Papp, Róbert ; Ember, István ; Kelemen, Dezső . K-ras mutációk hasnyálmirigy-daganatos betegek daganatszövet- és perifériás vérmintáiban. LABORATÓRIUMI MEDICINA 34 : 2 pp. 67-72. , 6 p. (2009)

36.Undi, Sarolta ; Benko, Rita ; Wolf, Matyas ; Illenyi, Laszlo ; Vereczkei, Andras ; Kelemen, Dezső ; Cseke, Laszlo ; Csontos, Zsolt ; Peter Horvath, Örs ; Bartho, Lorand. The NANC relaxation of the human ileal longitudinal and circular muscles is inhibited by MRS 2179, a P2 purinoceptor antagonist. LIFE SCIENCES 84 : 25-26 pp. 871-875. , 5 p. (2009) **IF:2,560; Q1**

37.Csontos, Zs ; Nádasi, E ; Csejtey, A ; Illényi, L ; Kassai, M ; Lukács, L ; Kelemen, D ; Kvarda, A ; Zólyomi, A ; Horvath, ÖP et al. Oncogene and tumor suppressor gene expression changes in the peripheral blood leukocytes of patients with colorectal cancer
TUMORI 94 : 1 pp. 79-82. , 4 p. (2008) **IF:0,791; Q2**

38.Benkó, R ; Undi, S ; Wolf, M ; Vereczkei, A ; Illényi, L ; Kassai, M ; Cseke, L ; Kelemen, D ; Horváth, Ö P ; Antal, A et al. P2 purinoceptor antagonists inhibit the non-adrenergic, non-cholinergic relaxation of the human colon in vitro. NEUROSCIENCE 147 : 1 pp. 146-152. , 7 p. (2007) **IF:3,352; Q1**

39.Edit, Nádasi ; Béla, Anga ; János, Sándor ; Judit, Megyesi ; Dezső, Kelemen ; Marcella, Mottolese ; Pier, Giorgio Natali ; Géza, Hegedűs ; István, Arany ; István, Ember
Prognostic factors in Hungarian Breast Cancer Patients. ANTICANCER RESEARCH 27 pp. 279-282. , 4 p. (2007) **IF:1,414; Q2**

40.Káposztás, Zs ; Kalmár, K ; Cseke, L ; Illényi, L ; Kelemen, D ; Horváth, Ö P
Prognostic factors in the surgical treatment of gastric cancer – 10 years experience.
MAGYAR SEBÉSZET 60 pp. 71-78. , 8 p. (2007) **Q3**

42.Kelemen, D ; Kalmár, K ; Horváth, Ö P
Pancreasenzim-szubsztitúció különféle sebészeti kórképekben.

HÁZIORVOS TOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE 10 : 9 pp. 847-852. , 6 p. (2005)

43.Kalmár, K ; Tornóczky, T ; Pótó, L ; Illényi, L ; Kalmár, Nagy K ; Kassai, M ; Kelemen, D ; Horváth, ÖP. A gastrointestinalis stromal tumors in a single institute: is there an association

to other gastrointestinal malignancies? MAGYAR SEBÉSZET 57 pp. 251-256. , 6 p. (2004)

Q3

44. Rajnics, P ; Sülle, Cs ; Rumi, Gy ; Szász, K ; Kelle, M ; Horváth, Gy ; Kelemen, D

Pancreaspseudocysta életveszélyes szövődménye. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 56 pp. 175-177. , 3 p. (2003)

45. Szakály, P ; Kalmár, Nagy K ; Kelemen, D ; Cseke, L ; Afshin, T ; Kassai, M ; Papp, A ;

Sajjadi, S ; Horváth, ÖP. 300 vesetranszplantáció eredményei. MAGYAR SEBÉSZET 56 pp. 193-198. , 6 p. (2003) **Q3**

46. Wéber, Gy ; István, M ; Kalmár, Nagy K ; Kelemen, D ; Jakó, G ; Horváth, ÖP

Aorto-iliacalis rekonstrukció - Minilaparotomia vagy hagyományos hasi feltárás?: (Prospektív vizsgálat). MAGYAR SEBÉSZET 59 p. 39 (1996)

47. Kelemen, D ; Török, B . Oxygen-derived free radical reactions in experimental acute

pancreatitis of the dog. ACTA CHIRURGICA HUNGARICA 31 pp. 197-207. , 11 p. (1990)

48. Kelemen, D ; Török, B. Pancreatogastrostomy in experimental acute necrotizing pancreatitis.

INTERNATIONAL JOURNAL OF PANCREATOLOGY 6 pp. 89-96. , 8 p. (1990) **IF:0,696**

49. Lantos J, Temes G, Kelemen D, Sárosi I, Török B.

Influence of protective drugs on the elevation of extracellular potassium-ion concentration in the brain during ischemia.

ACTA PHYSIOLOGICA HUNGARICA 76 : 1 pp. 49-59. , 11 p. (1990) **IF:0,148**

50. Róth, E ; Török, B ; Kelemen, D ; Pollák, Zs .Effect of antioxidant treatment during healing of experimental myocardial infarction.

In: Matkovics, B; Karmazsin, L; Kalász, H (szerk.) Radicals, ions and tissue damage :

Proceedings of the Third Oxygen Radical Conference

Budapest, Magyarország : Akadémiai Kiadó (1990) 323 p. p. 213

51. Róth, E ; Kelemen, D ; Török, B ; Nagy, S ; Pollák, Zs. Dynamics of prostacyclin and thromboxane during myocardial ischemia. PROGRESS IN CLINICAL AND BIOLOGICAL RESEARCH 308 pp. 907-911. , 5 p. (1989)

52. Róth, E ; Török, B ; Kelemen, D ; Pollák, Zs

Free radical mediated injuries after coronary artery occlusion. BASIC RESEARCH IN CARDIOLOGY 84 pp. 388-395. , 8 p. (1989)

53. Kelemen, D ; Török, B. Kísérletes akut pancreatitis jellemzése az oxigén szabad gyök reakciók tükrében. MAGYAR SEBÉSZET 41 pp. 73-82. , 10 p. (1988)

- 54.Róth, E ; Török, B ; Kelemen, D ; Morvay, G ; Pollák, Zs . Chronic protection of regional ischemic myocardium with antioxidant treatment. EUROPEAN SURGICAL RESEARCH 20 pp. 31-32. , 2 p. (1988)
55. Kelemen Dezső: Hasnyálmirigy. In Gaál Csaba (szerk.): Sebészet. Budapest, Magyarország, Medicina Könyvkiadó Zrt. (2023) pp.xxx
56. Kelemen Dezső: Akut hasi kórképek. 2. kiadás in: Horváth Örs Péter, Oláh Attila (szerk.) Sebészet Budapest, Medicina Könyvkiadó Zrt. (2023)
57. Kelemen Dezső: Hasi sérülések. 2. kiadás in: Horváth Örs Péter, Oláh Attila (szerk.) Sebészet Budapest, Medicina Könyvkiadó Zrt. (2023)
58. Kelemen Dezső, Pap Ákos: Endoszkópos vagy sebészi kezelés krónikus pancreatitisben. In:Bene László, Lonovics János, Pap Ákos, Simon László (szerk.) A gasztrointesztinalis endoszkópia alapjai. Szekszárdi Nyomda, magánkiadás (2012)

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 Osztályok) munkatársainak (orvoskollégák, asszisztensnők, nővérek, műtősnők, műtős asszisztensek, adminisztrátorok) is 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.