

# **Tézisfüzet**

**Szegedi Tudományegyetem**

**Sebészeti Klinika**

**Klinikai orvostudományok doktori iskola**

**Modern diagnosztikai és műtéti eljárások mellkassebészeti  
gyakorlatunkban**

**PhD. dolgozat**

**Dr. Ottlakán Aurél**

**Témavezető: Dr. Furák József, med. habil**

**Doktori iskola vezetője: Prof. Dr. Lázár György, DSc**

**2018**

**Szeged**

## **A témához kapcsolódó teljes terjedelmű közlemények**

- I. Ottlakan A, Martucci N, Rocco G.** Is surgery still the best management option for early stage NSCLC? *Transl Lung Cancer Res.* 2014 Jun; 3 (3): 159-163.
- II. Ottlakán A, Géczi T, Pécsy B, Borda B, Lantos J, Lázár G, Tiszlavicz L, Klivényi P, Furák J.** Myasthenia gravis miatt végzett három különböző típusú csecsemőmirigy-eltávolítás sebészeti és korai neurológiai eredményei. [Three different types of thymectomy for myasthenia gravis: Surgical and early neurological results.] *Magy Seb.* 2015 Dec; 68: 219-224.
- III. Ottlakan A, Borda B, Lazar G, Tiszlavicz L, Furak J.** Treatment decision based on the biological behavior of pulmonary benign metastasizing leiomyoma. *J Thorac Dis.* 2016 Aug; 8: 672-676.
- IF: 2,365**
- IV. Aurel Ottlakan, Bernadett Borda, Zita Morvay, Aniko Maraz, Jozsef Furak.** The Effect of Diagnostic Imaging on Surgical Treatment Planning in Diseases of the Thymus. *Contrast Media Mol Imaging.* 2017 Jan; 2017: 9307292.
- IF: 2,934**
- V. Aurel Ottlakan, Jozsef Furak, Gaetano Rocco.** Shared decision making in the treatment of stage I non small cell lung cancer—a choice which should equally involve both sides. *Ann Transl Med.* 2017 Sep; 5: 359.
- VI. Ottlakán A, Pécsy B, Csada E, Gábor A, Maráz A, Borda B, Lázár Gy, Furák J.** Tüdőlebeny eltávolítását követő kemoterápia tolerabilitását befolyásoló perioperatív tényezők. [Perioperative factors influencing the tolerability of chemotherapy after lung lobe resection.] *Orv Hetil.* 2018 May; 159: 748-755.
- IF: 0,349**

## A témához kapcsolódó előadások

- I. Ottlakán Aurél, Furák József, Géczi Tibor, Pécsy Balázs, Lázár György, Tiszlavicz László**  
 Multiplex tüdőmetasztázisokat adó benignus leiomyoma egy eset kapcsán  
 Magyar Sebészet, 67:(3) p. 195. (2014)
- II. Ottlakán Aurél, Furák József, Géczi Tibor, Pécsy Balázs, Borda Bernadett, Lázár György**  
 Multiplex benignus metasztatizáló leiomyoma (BML) Magyar Sebészet 68:(2) p. 46. (2015) Fiatal Sebészek III. Kongresszusa
- III. Aurel Ottlakan, Bernadett Borda, Gyorgy Lazar, Laszlo Tiszlavicz, Jozsef Furak**  
 Behavior of Benign Metastasizing Leiomyoma  
 Medis Timisoara 2016
- IV. Aurel Ottlakan, Laszlo Torday, Laszlo Tiszlavicz, Tamas Zombori, Gyorgy Lazar, Jozsef Furak**  
 Primary cancer of the diaphragm  
 Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2016 Sept; 23: 70–71. ESTS Napoli, 2016
- V. Ottlakán Aurél, Géczi Tibor, Pécsy Balázs, Németh Tibor, Borda Bernadett, Tóth Illés János, Kovács Viktor, Maráz Anikó, Tiszlavicz László, Lázár György, Furák József**  
 Thymomák miatt végzett műtétek gyakorisága és eredményei Klinikánkon  
 A Magyar Sebész Társaság sebészeti onkológiai szekciójának 1. Kongresszusa
- VI. Ottlakán Aurél, Géczi Tibor, Pécsy Balázs, Németh Tibor, Molnár Zsolt, Lázár György, Varga Endre, Furák József**  
 Traumás pneumopericardium sebészeti kezelése két eset kapcsán  
 Fiatal Sebészek V. Kongresszusa 2017

## TARTALOM

### Rövidítések

1	Bevezetés .....	5
2	Célkitűzés.....	6
3	Modern diagnosztikus és kezelési lehetőségek tüdőrák esetében.....	7
3.1	A korai stádiumú nem kissejtes tüdőrák kezelési lehetőségei.....	7
3.2	A VATS módszer jelentősége előrehaladott tüdőrák kapcsán- a perioperatív faktorok hatásainak vizsgálata.....	8
3.2.1	Betegek és módszer .....	8
3.2.2	Eredmények.....	8
3.2.3	Megbeszélés .....	9
3.3	A nyitott mellkas műtétek szerepe a VATS érában.....	10
3.4	Közös döntési folyamat (shared decison making) a korai tüdőrák kezelésében-lobectómia vs sztereotaktikus test besugárzás.....	11
4	Thymus betegségek modern dignosztikus és kezelési lehetőségei.....	12
4.1	Myasthenia gravisszal együtt előforduló thymus elváltozások sebészi kezelése .....	13
4.2	Myasthenia gravis sebészeti kezelése és korai neurológiai eredményei .....	13
4.2.1	Thymectomiák gyakorisága .....	13
4.2.2	Eredmények.....	14
4.2.2.1	Sebészeti eredmények.....	14
4.2.2.2	Morbiditás.....	14
4.2.2.3	Nurológiai eredmények .....	15
4.2.3	Megbeszélés .....	16
4.3	Thymoma, thymus hyperplasia, ektópiás thymus szövet- diagnosztika és képalkotás 17	
4.3.1	Megbeszélés .....	18
5	Összegzés és eredmények .....	19
6	Köszönetnyilvánítás .....	20

## Rövidítések

ÁSSZ: átlag sebészeti szenzitivitás; BMI: body mass index; BML: benign metastasizing leiomyoma; CCI: Charlson comorbidity index; CT: computed tomography; FEV1: forced expiratory volume 1 second; FVC: forced volume vital capacity; GI: gasztrointesztinális; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; ITMIG: International Thymic Malignancy Interest Group; KDF: közös döntési folyamat; KVT: klasszikus VATS thymectomia; LC: lung cancer; MG: myasthenia gravis; MK-SCS: Masaoka-Koga stage classification system; MRI: magnetic resonance imaging; MUST: Malnutrition Universal Screening Tool; NKST: nem kissejtes tüdőrák; PAPK: platina alapú posztoperatív kemoterápia; PET: pozitron emission tomography; PS: performance status; STST: standard transzternális thymectomia; TC: thymus carcinoma; SZTB: sztereotaktikus test besugárzás; TH: thymus hyperplasia; THA: thymoma; VATET: Video-Assisted Thoracoscopic Extended Thymectomy; VATS-Video Assisted Thoracic Surgery

## 1 Bevezetés

A mellkassebészeti módszerek az utóbbi évtizedben jelentős fejlődésen mentek keresztül. Miután 1980-ban először alkalmazták a minimális behatolással járó módszert, az a mellkassebészek körében is gyorsan terjedni kezdett, mely az úgynevezett VATS (Video-Assisted Thoracic Surgery) módszer elterjedéséhez vezetett. A VATS módszer számos előnnyel bír, úgymint csökkent posztoperatív fájdalom, minimális műtét alatti vérveszteség, rövidebb kórházi tartózkodási idő, illetve műtét utáni életminőség javulás, melyek összessége a módszert mind a sebészek, mind pedig a betegek körében népszerűvé tette. A VATS-ra nemcsak a kisebb metszésből adódó jobb kozmetikai eredmények jellemzőek, a módszer az általános anesztézia és az intubáció következtében jelentkező szisztémás gyulladáshoz való válaszreakció mértékét is csökkenti. Munkánk során a VATS módszer alkalmazásával kapcsolatos kérdésekre kerestünk válaszokat, valamint megpróbáltuk a módszer szerepét definiálni a korai- és előrehaladott tüdőrák modern kezelésében, különös tekintettel a thoracotómiákra-, illetve egyéb alternatív kezelési módszerekre- úgymint a sztereotaktikus test besugárzás (SZTB)- gyakorolt hatásaival együtt. A személyre szabott betegellátás korszakában munkánk kiemelten foglalkozik a betegközpontú felvilágosítás kérdésével, valamint a

kezelőorvos és beteg közötti közös döntéshozatal fontosságával (közös döntési folyamat- shared decision making). A VATS népszerűsége ellenére, a thoracotomia szerepe és alkalmazhatósága továbbra is meghatározó és felmerül a kérdés, vajon a nyitott módszer elavultnak tekinthető e a VATS térhódításának következtében?

A VATS módszer nem csak tüdőrákos esetekben alkalmazható, hanem a mediastinum és főként a thymus sebészeti kezelésében is széles körben elterjedt, mely számos dilemmát vet fel. A minimális behatolással járó műtét van e olyan jó, mint a hagyományos sternotomiával járó módszer és alkalmazásával kivitelezhető e a teljes, R0 reszekció, valamint az ektópiás thymus szövetek eltávolítása? Amennyiben igen, úgy a jobb kozmetikai megjelenés mellett, myasthenia gravis (MG) esetében milyen sebészeti- és neurológiai eredményekkel jár? Emellett a különböző thymectomiák kapcsán hogyan alakulnak a perioperatív morbiditási- és mortalitási arányok és ezek hogyan befolyásolják a hosszútávú életminőséget és a remissziók arányát?

A thymus képalkotó diagnosztikájának tekintetében, vajon a hagyományos CT (computed tomography) a legjobb választás, vagy az MRI (magnetic resonance imaging) még pontosabban különíti el a thymus elváltozásait? Képes e az MRI még célravezetőbb képet adni az ektópiás thymus szövetekről, ezzel vezetve a szikét?

## 2 Célkitűzés

Összefoglalt célok:

1. a korai tüdőrák diagnosztikájának és kezelésének lehetséges módszerei
2. tüdőrákos esetek kapcsán a posztoperatív kemoterápiára leginkább hatást gyakorló perioperatív faktorok vizsgálata, illetve azon faktorok jelentősége, melyek a legtöbb komplett kemoterápiás ciklus felvételéhez járulnak hozzá (1. Vizsgálat)
3. a nyitott mellkassebészeti módszerek szerepének vizsgálata, többszörös mini-thoracotomia kapcsán végzett multiplex tumor reszekció során (2. Vizsgálat)
4. a kezelőorvos és beteg közötti közös döntési folyamat (shared decision making) jelentősége, annak érdekében, hogy korai tüdőrák eseteiben a legelőnyösebb kezelési módszer kerüljön alkalmazásra
5. myasthenia gravis kapcsán a legjobb neurológiai eredményekkel járó thymectomia meghatározása (3. Vizsgálat)

6. a thymus elváltozásainak tekintetében a jelenlegi diagnosztikai és képalkotó módszerek vizsgálata, valamint az MRI szerepének meghatározása a különböző típusú thymomák, thymus hyperplasia és ektópiás thymus szövet kapcsán

### **3 Modern diagnosztikus és kezelési lehetőségek tüdőrák esetében**

#### **3.1 A korai stádiumú nem kissejtes tüdőrák kezelési lehetőségei**

A tüdőrák manapság világszerte a rákkal kapcsolatos halálozások vezető oka. Alapvetően két típusa van, a nem kissejtes tüdőrák (NKST) (ide tartozik az adenokarcinóma és a laphámrák) és a kissejtes tüdőrák. A korai NKST kezelése hagyományosan a lobektómia volt, a mediastinalis nyirokcsomók eltávolításával. A sztereotaktikus test besugárzás (SZTB) egy alternatív kezelési lehetőség, mely főként inoperábilis esetekben, jelentős komorbiditással, vagy rossz légzésfunkcióval rendelkező, illetve idős betegek esetében alkalmazható. Az SZTB ígéretes eredményekkel rendelkezik a NKST-ok lokális kontrolljának tekintetében, melyet az RTOG 0236 tanulmány eredményei is megerősítenek, mely szerint alkalmazásakor a 3 éves lokális- és lokoregionális recidíva-mentes túlélési arány 91%, illetve 87% volt.

Mitöbb, az SZTB kezelést követő 2 évre vonatkozóan, retrospektív tanulmányok 4,9% és 7,8% lokális- és regionális recidíva arányról számolnak be. A sebészi úton eltávolított nyirokcsomók célja a megfelelő betegcsoport kiválasztása, valamint az esetleges műtéti túlkezelés elkerülése. Előzetes szövettani minták nélkül mindössze a klinikai stádium hasonlítható össze, melynek különleges jelentősége van a tekintetben, hogy SZTB-t követően a regionális recidívák akár 15%, míg a mediastinumban megjelenők 7,5%-ban is előfordulhatnak. A Society of Thoracic Surgeons, mellkassebészeti társaság célratorően fogalmazza meg ajánlását a korai tüdőrákok kezelésével kapcsolatban, miszerint „a legkevesebb parenchyma reszekcióval járó, az aktuális diagnosztikai- és onkológiai irányelveket betartó sebészeti módszert kell alkalmazni, a legkevésbé invazív behatolásból”.

### **3.2 A VATS módszer jelentősége előrehaladott tüdőrák kapcsán- a perioperatív faktorok hatásainak vizsgálata**

Azzal együtt, hogy az előrehaladott tüdőrákos esetekben a sebészeti módszer szerepe elsődleges, a platina alapú posztoperatív kemoterápia (PAPK) bevezetése szignifikánsan növeli az összesített túlélési arányt. Célunk volt a legfontosabb, posztoperatív kemoterápiás ciklusokat befolyásoló perioperatív faktorok vizsgálata, valamint eredményeink alapján rávilágítani a ciklusok számának lehetőség szerinti növelésére.

#### **3.2.1 Betegek és módszer**

Vizsgálatunkban 6 év alatt (2011.01.01-2016.12.31) 72, olyan, szövettanilag IB, vagy magasabb stádiumba tartozó (kivéve IV stádium) tüdőrákos beteg adatait vizsgáltuk, akik műtét utáni onkológiai kezelésben részesültek. A következő szempontokat elemeztük: a nyitott- és VATS lobectomiák aránya, műteti idő, posztoperatív láz, vér transfúziós igény, reoperációk aránya, hosszantartó levegő átszívások aránya, szövettan, patológiai stádium, nemek aránya, body mass index (BMI), Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), Charlson comorbidity index (CCI), forced expiratory volume 1 second (FEV1), anamnézisben lévő korábbi malignus betegségek aránya, pitvarfibrilláció, performance status (PS).

#### **3.2.2 Eredmények**

A 72 betegre vonatkoztatva (T (teljes): n= 53 [73,61%]; NT (nem teljes): n= 19 [26,38%]) az átlag életkor valamivel magasabb volt a T csoportban (64,11 év), azonban a nemek aránya, FEV1, BML, MUST, az anamnézisben lévő korábbi malignus betegségek aránya, pitvarfibrillációk arány, valamint a PS tekintetében a két csoportra vonatkoztatva szignifikáns különbséget nem találtunk. Nem találtunk továbbá szignifikáns eltérést a posztoperatív láz, vértranszfúziós igény, hosszantartó levegő átszívás, reoperációk, szövettani megoszlás (adenokarcinóma vs laphámrák), illetve patológiai stádiumok tekintetében sem. Egyváltozós regressziós analízis kapcsán jelentős, azonban nem szignifikáns különbséget találtunk a két csoportra



vonatkoztatva a VATS javára (T: n= 26; 83,87% vs NT: n= 5; 16,12%). Multivariáns analízisben kapcsán öt kiemelt paramétert vizsgáltunk (VATS/nyitott módszer, felső-/középső vs alsó lebeny lobectómia, diabetes, hosszantartó levegő átszívás, posztoperatív láz), melynek eredményeképpen a VATS, PAPK ciklusok számára gyakorolt pozitív hatásának tekintetében szignifikánsan pozitív hatást találtunk ( $p=0,0495$ ). A PAPK ciklusok számára vonatkoztatva a felső-/középlebeny lobectomia, valamint a diabetes hiánya jelentős, de szignifikancia nélküli különbséget mutatott ( $p=0,0678$ , illetve  $p=0,0971$ ). A posztoperatív láz és a hosszantartó levegő átszívások tekintetében szignifikancia nem mutatkozott ( $p=0,248$ , illetve  $p=0,328$ ). A kemoterápiás kezelés 19 esetben (26,38%), főként gasztrointesztinális (GI) panaszok miatt (31,57%) került felfüggesztésre (1. Táblázat).

<b>A §PAPK felfüggesztés okai</b>	<b>n=19</b>
GI szövődmények	6 (31,57%)
Kardiális szövődmények	1 (5,26%)
Hematológiai szövődmények	2 (10,52%)
Újonnan megjelenő távoli áttét	2 (10,52%)
Vesefunkció romlás	1 (5,26%)
Sebfertőzés	1 (5,26%)
Lágyrész károsodás	1 (5,26%)
Beteg szubjektív panaszai alapján	5 (26,31%)

**1. Táblázat:** A PAPK felfüggesztés okai.  
§PAPK: Platina alapú posztoperatív kemoterápia

### 3.2.3 Megbeszélés

Jelenleg is vita tárgyát képezi, hogy VATS, vagy nyitott lobectómia esetén történik nagyobb számú teljes (4 ciklus) posztoperatív kemoterápiás ciklus felvétel. Vizsgálatunkban a két műtéti típust a teljes és nem teljes PAPK csoportokra vonatkoztatva hasonlítottuk össze, melynek során azt találtuk, hogy VATS esetében szignifikánsan többször történt teljes ciklus felvétel (T: 81,25% vs NT: 15,62%), habár

egyértelmű szignifikancia csak multivariáns analízis kapcsán igazolódott ( $p=0,0495$ ). A posztoperatív onkológiai kezelések során a betegek 20-80%-a szenved malnutríciótól, melynek eredményeképpen fertőzésekre fogékonyabbá válnak, a sebgyógyulási hajlam és a bőrturgor is csökken. Vizsgálatunkban a két PAPK-ban részesülő csoport között a BMI, valamint MUST tekintetében szignifikanciát nem találtunk. A társbetegségeket a Charlson comorbidity index (CCI) segítségével vizsgáltuk. A kor és a CCI befolyását vizsgáló multicentrikus tanulmányok szerint az utóbbi magasabb predikciós értékkel rendelkezik, különösen előrehaladott NKST tekintetében. A vizsgálat során a CCI értékekben nem találtunk számottevő különbséget, így elmondhatjuk, hogy a CCI értéke nem befolyásolta szignifikánsan a felvett PAPK ciklusok számát. Öt kiemelt változót multivariáns analízis kapcsán is vizsgáltunk (VATS/nyitott módszer, felső-/középső vs alsó lebeny lobectomia, diabetes, hosszantartó levegő átszívás, posztoperatív láz). A posztoperatív kemoterápia jobb tolerálhatósága, nagyobb hatékonyságot is jelent, mely jobb összesített túlélési arányt eredményez, így elmondható, hogy a sikeresen felvett ciklusok száma jelentős szerepet játszik a betegek kezelésében. Vizsgálatunk rámutatott (multivariáns analízis), hogy VATS lobectómiák esetében a teljes PAPK ciklusok száma szignifikánsan magasabb volt.

### **3.3 A nyitott mellkas műtétek szerepe a VATS érában**

A VATS egyre terjedő népszerűsége jelentősen megváltoztatta a mellkassebészet általános arculatát. A benignus metasztatizáló leiomyoma (BML) egy ritka betegség, mely több évvel hysterectomiát, vagy uterus myomectomiát követően jelentkezik. Jellemzően távoli, multiplex metasztázisokat adhat a tüdőbe (leggyakoribb), retroperitoneumba, nyirokcsomókba, csontokba, izomba, vagy akár az idegrendszer különböző struktúráiba.

Saját, nem szokványos esetünk kapcsán egy 36 éves, nemdohányzó, tünetmentes nőbeteg esetét vizsgáltuk, akinél rutin mellkas RTG (és később mellkas CT) során mindkét tüdőben multiplex nodulusokat írtak le. A betegnél hét évvel korábban uterus myoma miatt hysterectomia történt. Kivizsgálása során (többszörös core biopsia, majd az eltávolított specimenek szövettani vizsgálata) a tüdőnodulusok benignusnak bizonyultak, bennük simaizomra jellemző struktúrával, melyek megerősítették az uterinalis eredetet. A kezdeti diagnózistól fogva a beteg folyamatos onkológiai kezelésben részesült (VIP protocol: etoposide, ifosfamide, cisplatin), melynek azonban szignifikáns hatása nem volt, így onkoteam műtét

mellett döntött. Hét műtét során, többszörös mini-thoracotomiából parenchyma kímélő reszekciók (enucleatio) és ékreszekciók történtek. Az első két beavatkozás során a jobb tüdőből 31-, míg a bal tüdőből 36 elváltozást távolítottunk el, melyet követően a betegnél ismételt onkológiai kezelés kezdődött. A hét műtét kapcsán az átlag sebészeti szenzitivitás (ÁSSZ) 95% (40-150%) volt. Azoknál a műtéteknél, ahol több, mint 10 lézió került mellkas CT kapcsán leírásra, illetve sebészi eltávolításra, az ÁSSZ 97,7% volt. Az első vizsgálati periódusban (eltelt idő: 162 nap), az új léziók növekedési dinamikája 23,165% volt, míg a második periódusban (eltelt idő: 493 nap) az átlag növekedési dinamika 10,5%-ra csökkent. A 100 napra vonatkoztatott növekedési ráta a két időperiódus kapcsán 14% és 2,1% volt. Eredményeink alapján a nodulusok növekedési sebessége az eltelt idő függvényében szignifikánsan lecsökkent ( $p=0,023$ ). Hét hónappal az utolsó műtétet követően a beteg légzésfunkciós értékei a következőképpen alakultak: FVC (forced volume vital capacity) 77%; FEV1 64%; FEV1/FVC 0,83. Az átlagos bentfekvés 5,14 nap (4-6 nap) volt. Fluorescent in situ hybridization vizsgálat megerősítette a 19q 22q terminális deléció, mely BML esetében pathognomikus. Esetünk során 7 műtét során összesen 87 léziót távolítottunk el, parenchyma kímélő reszekciók ( $n=83$ ; 95%), illetve ékreszekciók ( $n=4$ ; 5%) alkalmazásával. A beavatkozásokat követően a beteg jelenleg is tünetmentes, képes munkáját ellátni és normál értékhez közeli FEV1-gyel rendelkezik (64%). A műtétek során lobectómiát nem végeztünk. Habár a beteg onkológiai kezelésben is részesült, eredményeink alapján annak hatása azonban nem volt szignifikáns, míg a 87 lézió sikeres sebészeti eltávolítása a beteg számára elfogadható életminőséget biztosított.

### **3.4 Közös döntési folyamat (shared decision making) a korai tüdőrák kezelésében-lobectómia vs sztereotaktikus test besugárzás**

A korai nem kissejtes tüdőrák (NKST) kezelésében alkalmazott új lehetőségek megjelenésével, mint amilyen a sztereotaktikus test besugárzás (SZTB), a kezeléssel kapcsolatos orvos-beteg közötti kommunikáció jellege is jelentősen megváltozott. Mostanáig a korai NKST kezelésében a sebészeti ellátás volt az elsődleges választás. A mediastinális nyirokcsomó biopsiával, vagy mintavétellel kiegészített lobectómia

ilyen esetekben 50%-os 5 éves összesített túlélést biztosít. Az egy évtizeddel korábban bemutatott SZTB során viszonylag rövid idő alatt, 1-10 frakcióban adott magas dózisu (> 100 Gy) besugárzást alkalmaznak. A hagyományos sugárterápiával összehasonlítva, SZTB kapcsán az összesített túlélés jobbnak bizonyult. Jelenleg az SZTB-t megfelelő alternatívának tartják az I stádiumú NKST kezelésére, kiváltképpen idősebb-, illetve több társbetegséggel rendelkező-, valamint sebészi kezelésre kevésbé alkalmas betegek esetében. Egy nemrégiben megjelent tanulmány szerint, melyben korai NKST kezeléssel foglalkozó orvosokat vizsgáltak, a sebészek 26%-a, a pulmonológusok 20%-a, illetve a sugárterapeuták 12%-a alkalmazta rendszeresen a közös döntési folyamatot (KDF) a betegellátás során. Ezek az arányok egyértelműen rávilágítanak, arra, hogy az orvosok milyen arányban használják a KDF-et, mely feltételezések szerint a közeljövőben sem fog megváltozni. Célunk az volt, hogy felhívjuk a figyelmet a KDF jelentőségére, valamint arra, hogy a módszer használata célravezető lehet, mivel az orvos és beteg közötti bizalmi kapcsolatot még inkább elmélyíti azáltal, hogy a beteg, betegségével kapcsolatban sokkal részletesebb információt kap, mely a beteg részéről jobb együttműködést eredményez. A módszer nemcsak a lobektómia és az SZTB kapcsán, hanem a VATS és nyitott műtét közötti döntésben is rendkívül hasznos lehet mindkét fél részére.

#### **4 Thymus betegségek modern diagnosztikus és kezelési lehetőségei**

Thymus elváltozások hozzávetőlegesen 75%-ban fordulnak elő myasthenia gravisban (MG), melyek közül thymus hyperplasia (TH) 60-77%-ban, thymoma (THA) pedig 15-30%-ban van jelen. Myasthenia gravis esetén, THA jelenlétében sebészeti ellátás szükséges, azonban ha csak TH igazolódik, elvégezhető a thymectomia, de nem kötelező. Egy 2018-ban Cataneo és mtsai által közölt metaanalízis szerint (mely randomizált kontroll vizsgálatokat, nem randomizált kontroll vizsgálatokat és retrospektív vizsgálatokat is tartalmazott)- mely THA nélküli MG esetek gyógyszeres és sebészeti kezelését hasonlította össze- a thymectomia

elvégzése THA nélküli MG eseteknél is célszerű, mivel a remissziók aránya műtéti kezelés esetén szignifikánsan jobb volt.

#### **4.1 Myasthenia gravisszal együtt előforduló thymus elváltozások sebészi kezelése**

Thymectomia típusai:

1. Transzcervicális thymectomia
  - a. egyszerű
  - b. kiterjesztett
2. Videothoracoscopos thymectomia
  - a. egyszerű (klasszikus)
  - b. kiterjesztett („VATET”- Video-Assisted Thoracoscopic Extended Thymectomy)
3. Transzsternális thymectomia
  - a. egyszerű
  - b. kiterjesztett
4. Transzcervicális és transzsternális thymectomia

#### **4.2 Myasthenia gravis sebészeti kezelése és korai neurológiai eredményei**

Osztályunkon, 1995 és 2011 között, 105 MG-os beteg esett át thymectomián, habár teljes utánkövetés csak 71 betegnél történt. Huszonhárom standard transzsternális thymectomián (STST) (1995 szeptember és 2004 szeptember között), 22 VATET-en (2004 szeptember és 2009 augusztus) és 26 KVT-n (klasszikus VATS thymectomia) (2009 szeptember és 2011 december között) átesett beteg adatait hasonlítottuk össze.

##### **4.2.1 Thymectomiák gyakorisága**

Tizenhét éves periódus alatt 105 beteget operáltunk MG miatt. Habár az utánkövetési periódus miatt vizsgálatunkba csak 71 beteget vettünk be, a műtétek gyakoriságának elemzésébe mind a 105 beteg bekerült. Minden más eredmény arra a 71 betegre vonatkozik, akiknél az 1 éves utánkövetés megtörtént. Az első 10 éves periódusban 39 betegnél (3,9/év) történt STST. A VATET bevezetését követő 5 évben 34

betegnél (6,8/év) történt ez a típusú műtét, illetve a KVT bevezetését követő 2,5 évben 32 betegnél (10/év) végeztünk klasszikus VATS thymectomiát.

## 4.2.2 Eredmények

### 4.2.2.1 Sebészeti eredmények

Perioperatív mortalitás nem történt. A műtéti-, drainage-, valamint bentfekvéses idő nagyban függött az alkalmazott műtéti típustól. A leghosszabb műtéti időt VATET esetében láttuk (átlag 211 perc), mely főként a mindössze egy műtéti team-re vezethető vissza. A legrövidebb műtéti időt STST-nél láttuk (átlag: 112 perc), melyet szorosan követett a KVT ideje (átlag: 116 perc) ( $p=0,001$ ). A mellkasi drainage ideje a műtét típusától és a behelyezett drainelek számától függött. VATET esetén 2, míg STST és KVT esetén 1 draint hagytunk hátra, melyeket 200 ml alatti hozam esetén távolítottunk el. A legrövidebb drain időt KVT-nél (átlag: 1,65 nap), míg a leghosszabbat VATET esetében (átlag: 2,23 nap) láttuk.

A bentfekvés ideje -melyet nagyban befolyásolt a drainage idő és a posztoperatív fájdalom mértéke- KVT esetén volt a legrövidebb (4,0 nap), mely így fele olyan hosszú volt, mint STST esetében (8,9 nap) ( $p=0,001$ ).

### 4.2.2.2 Morbiditás

Az STST csoportban a betegek hozzávetőlegesen 1:4, a VATET csoportban 1:3, a KVT csoportban 1:13 arányában jelentkezett szövődmény. Az összesített morbiditás 26,1%, 31,8%, illetve 7,7% volt, STST, VATET és KVT eseteiben ( $p=0,097$ ). Az összesített MG-hoz kapcsolódó morbiditás 15,5% (11/71 beteg), mely a műtéti típusokra vonatkoztatva 21,7%, 18,2% és 7,7% volt STST, VATET és KVT kapcsán ( $p=0,365$ ). A MG-hoz

kapcsolódó morbiditást felosztottuk MG által okozott légzési elégtelenségre, illetve a MG által okozott nem légzési izmokat érintő izom eltérésekre. Mindhárom csoportban jelentkezett MG által okozott, intubációt igénylő légzési elégtelenség (a betegek 14%-ában), melyet leggyakrabban STST után (5/23 beteg; 21,7%), ritkábban VATET után (3/22; 13,7%) és legritkábban KVT után (2/26; 7,7%) tapasztaltunk ( $p= 0,071$ ). Myasthenia gravis által okozott, intubációt nem igénylő állapotromlást csak VATET kapcsán láttunk (1/22; 4,5%). Három esetben végeztünk plazmapheresist, 2 lélegeztetést igénylő esetben STST után és 1 intubációt nem igénylő esetben VATET kapcsán. Az összesített sebészeti szövődmény ráta 5,6% volt, mely STST után 4,3% (láz és pneumonia), illetve VATET után 13,7% (1 becsövezett pneumothorax, 1 chylothorax, mely az intraoperatív drain benthagyásával szanálódott és egy vena brachiocephalicából származó műtét alatti vérzés, melyet a nyaki metszésen kersztül megvarrtunk). Klasszikus VATS thymectomiát követően nem fordult elő sebészeti szövődmény ( $p= 0,118$ ).

#### 4.2.2.3 Neurológiai eredmények

A preoperatív Osserman státuszok, a kezelés, illetve a betegség tartam tekintetében a 3 csoport között nem találtunk szignifikáns eltérést. Amikor a betegeket korai stádiumú (Osserman I és IIA) és előrehaladott stádiumú (Osserman IIB, III és IV) MG csoportokra osztottuk, megjelent egyfajta tendencia. A korai MG előfordulása STST, VATET és KVT után 52,2%, 81,8%, és 76,9% volt ( $p= 0,062$ ), mely ugyan nem volt szignifikáns, azonban megmutatta a 3 műtéti típus kapcsán meglévő változó tendenciát. Az egy éves utánkövetési periódus végén az MG lefolyásának javulása STST, VATET és KVT kapcsán 91,3%, 94,7%, illetve 87,5% volt ( $p= 0,712$ ). A rövid utánkövetés miatt komplett stabil remissziós rátát nem lehetett

egyértelműen megállapítani, annak ellenére, hogy 1 év elteltével számos beteg tünetmentessé vált, illetve képes volt korábbi gyógyszereit elhagyni, mely komplett remisszióként értékelhető. Ezen eredményeket figyelembe véve a komplett remissziós rátáink 13%, 10,5%, illetve 11,5% voltak ( $p=0,917$ ).

#### 4.2.3 Megbeszélés

Perioperatív mortalitás nem fordult elő és a posztoperatív morbiditás 11% volt. Morbiditás tekintetében, a műtéthez kapcsolódó morbiditás közvetlenül a műtét alatti manipulációhoz, a MG-hoz kapcsolódó pedig a műtét következtében jelentkező MG reaktiválódásához köthető. A sebészi morbiditás alacsonyabb (5,6%) volt, mint a posztoperatív periódusban jelentkező MG-szal összefüggő morbiditás (neurológiai eltérések) (15,5%). Sebészeti morbiditás leggyakrabban VATET után jelentkezett (13,7%), melyet az STST (4,3%) követett. Klasszikus VATS thymectomy után egy esetben sem fordult elő sebészeti morbiditás. Vizsgálatunkban azt találtuk, hogy a MG-hoz köthető légzési elégtelenséget, illetve asszisztált lélegeztetés előfordulási arányát (14%), valamint a MG-szal társuló nem légzési izmok elégtelenségét (1,5%) nagyban befolyásolta az elvégzett műtét típusa ( $p=0,071$ ). Minél kiterjesztettebb volt a műtét, annál gyakrabban jelentkezett légzési elégtelenség, így STST után 21,7%-ban, VATET után 13,7%-ban és KVT után 7,7%-ban. Mind a sebészeti-, mind pedig a MG-szal összefüggő morbiditás KVT esetében volt a legalacsonyabb, mindazonáltal, annak érdekében, hogy a KVT is széles körben elterjedjen, hatékonyságát MG kezelésében még további vizsgálatokban is elemezni kell. Eredményeink alapján a betegség javulási rátája -mely tünetmentességben, illetve a korábbi gyógyszerek elhagyásában nyilvánult meg- az egy éves utánkövetési periódus után mindhárom műtét kapcsán hasonló volt (91,3%, 94,7%, és 87,5% javulási arány, 13%, 10,5%, és 11,5% komplett remisszió STST, VATET és KVT után). Eredményeink alapján elmondható, hogy a KVT széleskörben elfogadott és használt eljárás, mely mind a betegek, mind pedig a neurológusok



körében népszerű. A legjobb kozmetikai eredményekkel, legrövidebb bentfekvéses idővel és a legalacsonyabb posztoperatív morbiditással rendelkezik. Az egy éves utánkövetés után elmondható, hogy mindhárom thymectomiánál, az MG tünetekre gyakorolt hasonlóan pozitív hatást láttunk, miközben a legkisebb arányú MG tünet romlást és mechanikus lélegeztetési igényt KVT után tapasztaltuk. Ezek alapján a THA nélküli MG esetekben rutinszerűen javasoljuk a KVT használatát. Mivel a legmagasabb sebészi morbiditási arányt, viszont a legjobb MG-ra vonatkoztatott betegség javulási arányt is VATET után láttuk, így alkalmazását pajzsmirigy műtétekkel együlésben, vagy korábbi thyreoidectomia után, illetve egyéb megelőző nyaki műtétek után javasoljuk. Az MG kezelésében alkalmazott STST-k száma lecsökkent, így ezt a módszert nagyméretű THA (> 4 cm) esetén, illetve nagy mennyiségű mediastinalis zsírszövet megléte esetén javasoljuk.

### **4.3 Thymoma, thymus hyperplasia, ektópiás thymus szövet- diagnosztika és képalkotás**

A thymus elváltozások pontos diagnózisa elengedhetetlen a sikeres kezelés érdekében. A thymectomiákkal kapcsolatban felmerülő kérdések közül a mellkasebészet szempontjából fontosak: [1] a thymus hyperplasia (TH) és thymoma (THA) elkülönítése, [2] a lehetséges THA kiterjedésének meghatározása, [3] az ektópiás thymus szövet helyének meghatározása. Olyan esetekben, amikor a THA diagnózisa egyértelmű, mely maga után vonja a kötelezően elvégzendő thymectomiát, a műtét szempontjából legfontosabb a THA-ra vonatkozó radio-kliniko-pathológiai jellegzetességek ismerete. Ezzel kapcsolatban a következő kérdések merülnek fel: [1] reszekábilis e a THA?, [2] ráterjed e a THA a környező szövetekre? -amennyiben igen, akkor az első lépés a neoadjuváns kezelés, [3] milyen arányú a neoadjuváns terápia utáni regresszió? [4] ki kell e terjeszteni a reszekciót? A kérdésekre a választ az új TNM klasszifikációs rendszer alkalmazásával, valamint pontos és részletes képalkotást követően lehet megválaszolni.

A korábbi MK-SCS-et (Masaoka-Koga stage classification system) az ITMIG (International Thymic Malignancy Interest Group) és IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) csoportok továbbfejlesztve megalkották a hámsajt eredetű thymus tumorok nyolcadik stádium beosztását, melynek a gyógyszeres- és sebészeti kezelés mellett a képalkotó diagnosztikára vonatkozóan is fontos aspektusai vannak. Az egyik fontos újítás, hogy a korábban fontosnak tartott kapszulán belüli-, illetve azon túlterjedő tumorok jelentőségét az új módosítás eltörölte. A változtatás azon alapul, hogy minden THA alapvetően malignusnak tekintendő, függetlenül annak kiterjedésétől és így sebészileg kell kezelni. A preoperatív képalkotás fontos feladata, hogy megmutassa a THA pontos határait és kiterjedését. Így eldönthető, hogy primer reszekció, vagy pedig neoadjuváns terápia legyen az első lépés. A nyirokcsomók tekintetében a módosítás szerint az N1 szint az elülső nyirokcsomókat, míg az N2 szint a mélyebben fekvő intrathoracális és nyaki csomókat érinti. A jelenlegi klinikai gyakorlat nem tartalmazza az ektópiás thymus szövetek rutinszerű azonosítását, annak ellenére, hogy számos MRI és PET (pozitron emission tomography)-CT-vel foglalkozó tanulmány szerint az ektópiás szövetek többnyire a nyakon, vagy a mediastinumban találhatóak. A sebészeti kezelés alapja MG-ban, a thymus és a körülötte lévő zsírszövet teljes eltávolítása, a potenciális ektópiás szövetekkel együtt. Myasthenia gravis sebészi kezelése kapcsán két kérdés merül fel: [1] Jelen van-e THA? [2] Van-e bármilyen mennyiségű ektópiás thymus szövet vagy zsírszövet a thymus körül, vagy a mediastinumban?

#### 4.3.1 Megbeszélés

A thymus, valamint a thymus szigeteket és nyirokcsomókat is tartalmazó környező zsírszövet teljes eltávolítása rendkívül fontos. Az inkomplett reszekció magas kiújulási rátával és kedvezőtlen prognózissal jár. A thymus betegségeinek pontos radiológiai diagnózisa és így azok egymástól való elkülönítése elengedhetetlen a megfelelő sebészeti kezelés megtervezéséhez, valamint a túlkezelés elkerüléséhez. Míg a CT megmarad a thymus képalkotásának alapköveként, addig az MRI egyre inkább kiveszi részét a thymus képi diagnosztikájából, így támogatva a CT diagnózist a mindennapi gyakorlatban, különösen a különböző THA-val, vagy thymus carcinómával (TC) szövődött esetekben. A PET-CT hasznos lehet előrehaladott THA-k, vagy TC diagnózisában, valamint a neoadjuváns terápiát követő regressziós arány

meghatározásában. Az MRI hasznosabbnak bizonyult a CT-hez képest a normál- és hyperplastikus thymus THA-któl való elkülönítésében. Mitöbb kiemelkedően jól használható a különféle THA altípusok, illetve a THA és TC elkülönítésében. A MG kezelése a thymus sebészetének alapja. A thymus, valamint a típusos helyeken (thymus körüli zsírszövet, aortopulmonalis ablak, nyaki régió, pericardiophrenikus zsír és aortocavalis szöglet) lévő ektópiás fókuszok teljes eltávolítása az myasthenia gravis gyógyításának legfontosabb tényezői.

## 5 Összegzés és eredmények

1. Az alacsony dózisu sugárterheléssel, a sztereotaktikus test besugárzás valóban hasznosnak bizonyult a korai stádiumu tüdőrák kezelésében, bár főként idős-, multimorbid, vagy műtetre nem alkalmas betegeknél van igazán jelentősége. Megfelelő légzésfunkcióval rendelkező, jó általános állapotú betegek esetében a sebészi reszekció jelenleg is a leghatékonyabb kezelési eljárás korai stádiumu tüdőrák esetében.
2. A 72, lobectómia után posztoperatív kemoterápiában részesülő beteg adatainak retrospektív elemzése során a perioperatív paraméterek vizsgálata igazolta, hogy a VATS lobectómián átesett betegek szignifikánsan több kemoterápiás ciklust voltak képesek felvenni, mint azok, akik nyitott műtéten estek át.
3. A benignus metasztatizáló leiomyoma (BML) vizsgálata során 87 solid lézió került eltávolításra mindkét oldali tüdőből, többszörös thoracotomiák során, mely igazolja a thoracotomia továbbra is jelentős szerepét a mellkassebészeti kezeléseknél. Korábbi műtétek, vagy kiterjedt gyulladással (adhéziók), valamint korábbi, többszörös thoracotomiák esetében a nyitott módszer alkalmazása ajánlott. A BML tekintetében vizsgálatunk során sikerült leírni a visszatérő metasztázisok növekedési dinamikáját.
4. A közös döntési folyamat (shared decision making) javítja a beteg kommunikációt, segíti a bizonyítékokon alapuló kezelési irányelvek részletesebb megismerését, így megkönnyítve a különféle mellkassebészeti beavatkozások közötti döntést, melynek eredményeként az összesített túlélés is javulhat.
5. A VATS thymectomia mind a betegek, mind pedig a neurológusok körében népszerű eljárás. A három típusu thymectomia közül- standard transzsternalis (STST)-, VATET és klasszikus VATS thymectomia (KVT)-, KVT rendelkezik a legjobb kozmetikai eredményekkel, a legrövidebb bentfekvéses idővel és a legalacsonyabb posztoperatív

morbidityással (mind myasthenia gravishoz- mind pedig műtéthez kapcsolódó morbiditás). Egy éves utánkövetés után mindegyik típusú thymectomiának hasonlóan előnyös hatása volt a MG tüneteire. A legalacsonyabb posztoperatív MG tünet romlást és mechanikus lélegeztetési igényt KVT esetében találtuk.

6. A műtét előtti képalkotó diagnosztika kiemelkedően fontos a thymus elváltozások megítélésében. Habár továbbra is a CT marad a thymus diagnosztika alapköve, az MRI segítheti a pontosabb képalkotást, illetve bizonyos esetekben pontosabb diagnózishoz vezethet. A normál- és hyperplastikus thymus thymomáktól való elkülönítésében az MRI pontosabbnak bizonyult a CT-nél. Továbbá nagy segítséget nyújt a thymoma altípusok és a thymus carcinoma közötti elkülönítésben, valamint a THA-k regressziójának követésében neoadjuváns terápia után. A MG kezelésének alapja a thymectomia, ezért a sikeres kezelés alapfeltétele a thymus teljes eltávolítása, beleértve a tipikus helyeken előforduló ektópiás szöveteket is.

## 6 Köszönetnyilvánítás

Először is szeretném őszintén megköszönni Prof. Dr. Lázár Györgynek és Dr. Furák Józsefnek folyamatos támogatásukat, melyet a tudományos munka és a kézirat elkészítése során nyújtottak. Szeretném megköszönni minden családtagomnak azt, hogy végig mellettem álltak, különös tekintettel Édesapámra (Dr. Ottlakán Aurél Sr.), aki munkám során mindvégig biztatott és segített. Köszönet illeti Prof. Dr. Gaetano Rocco-t, aki nápolyi munkám során elindított a tudományos publikálás útján és kollégáival együtt a személyzet teljes tagjaként kezelt. Köszönöm Dr. Carmine LaManna-nak és Nicola Martuccinak is, akik befogadtak családjukba, mindvégig támogattak és megismertettek a nápolyi életstílussal. Szeretnék külön köszönetet mondani a Bécsi Általános Kórház Sebészeti Osztályának vezetője, Prof. Dr. Teleky Béla felé is, támogatásáért és mentorálásáért. Szeretném külön megköszönni kollégáimnak, barátaimnak és a Sebészeti Klinikának is a támogatást.

A kézirat elkészülése alatti időben, bécsi ösztöndíjas tartózkodásom alatt, a Tempus Közalapítvány részéről anyagi támogatásban részesültem (Magyar Állami Eötvös Ösztöndíj).