

**Intubálással biztosított spontán légzés mellett elvégzett csecsemőmirigy
eltávolítás patofiziológiai háttere és perioperatív eredménye. Tovább lépés a
minimál invazivitás útján.**

Ph.D. Tézis

Dr. Németh Tibor



Szeged

2023

A dolgozat alapját képző publikációk listája

Az értekezés témaköréhez kapcsolódó közlemények

1. **Németh T**, Szabó Z, Pécsy B, Barta ZV, Lázár Gy, Torday L, Maráz A, Zombori T, Furák J. A tüdőmetasztázisok sebészi kezelésében történt változások az elmúlt 12 évben [Changes in the surgical treatment of pulmonary metastases during the last 12 years]. *Orv Hetil.* 2020 Jul;161(29):1215-1220. Hungarian. doi: 10.1556/650.2020.31770. PMID: 32628621. **IF: 0.54**
2. Furák J, **Németh T**, Lantos J, Fabó C, Géczi T, Zombori-Tóth N, Paróczai D, Szántó Z, Szabó Z. Perioperative Systemic Inflammation in Lung Cancer Surgery. *Front Surg.* 2022 May 20;9:883322. doi: 10.3389/fsurg.2022.883322. PMID: 35669251; PMCID: PMC9163434. **IF: 1,8**
3. Furák J, **Németh T**, Budai K, Farkas A, Lantos J, Romy Glenz J, Fabó Cs, Shadmanian A, Buzás A. Spontaneous ventilation with double-lumen tube intubation for video-assisted thoracic surgery thymectomy: a pilot study. *Video-assist Thorac Surg* 2023. <https://dx.doi.org/10.21037/vats-23-37>. **IF:0,2**

A tézis alapját képező közlemények összesített impact faktora: 2.54

Az értekezés témaköréhez nem kapcsolódó közlemények:

1. Fabó Cs, Oszlányi A, Lantos J, Rárosi F, Horváth T, Barta ZV, **Németh T**, Szabó Zs. Non-intubated Thoracoscopic Surgery-Tips and Tricks From Anesthesiological Aspects: A Mini Review. *Front Surg.* 8 Paper: 818456 , 8 p. (2022) **IF:1,8**
2. **Németh T**, Pécsy B, Géczi T, Sas K, Szpisjak L, Rieth A, Kiss V, Szönyegi F, Tiszlavicz L, Zombori T, Lázár G, Furák J. Tetraplegia sikeres multidiszciplináris kezelése mellkassebészeti műtéttel. Unicentrikus mediastinalis Castleman-betegség esete [Successful multidisciplinary management of tetraplegia with a thoracic operation. Unicentric, mediastinal Castleman disease]. *Orv Hetil.* 2020 Jan;161(1):33-38. Hungarian. doi: 10.1556/650.2020.31560. PMID: 31884815. **IF: 0.54**
3. Furák J, Barta ZV, Lantos J, Otlakán A, **Németh T**, Pécsy B, Táncczos T, Szabó Zs, Paróczai D. Better intraoperative cardiopulmonary stability and similar postoperative results of spontaneous ventilation combined with intubation than non-intubated thoracic surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 70 : 6 pp. 559-565. , 7 p. (2022) **IF:1,2**

4. Lantos J, **Németh T**, Barta Zs, Szabó Zs, Paróczai D, Varga E, Hartmann P. Pathophysiological Advantages of Spontaneous Ventilation. *Front Surg* 9 Paper: 822560 , 7 p. (2022) **IF:1,8**
5. Furák J, Szabó Zs, Tánzos T, Paszt A, Rieth A, **Németh T**, Pécsy B, Otlakán A, Ráosi F, Lázár G et al. Conversion method to manage surgical difficulties in non-intubated uniportal video-assisted thoracic surgery for major lung resection: Simple thoracotomy without intubation. *J Thorac Dis* 12 : 5 pp. 2061-2069. , 9 p. (2020) **IF:2,895**
6. Ábrahám Sz, **Németh T**, Benkő R, Matuz M, Váczi D, Tóth I, Otlakán A, Andrási L, Tajti J, Kovács V et al. Evaluation of the conversion rate as it relates to preoperative risk factors and surgeon experience: a retrospective study of 4013 patients undergoing elective laparoscopic cholecystectomy. *BMC Surg.* 21 : 1 Paper: 151 , 7 p. (2021) **IF:2,030**
7. Rieth A, Varga E, Kovács T, Otlakán A, **Németh T**, Furák J. Contemporary management strategies of blunt tracheobronchial injuries. *Injury.* 52 : S1 pp. S7-S14. , 8 p. (2021) **IF:2.687**
8. Ábrahám Sz, **Németh T**, Benkő R, Matuz M, Otlakán A, Váczi D, Paszt A, Simonka Zs, Lázár Gy. Evaluating the distribution of the locations of colorectal cancer after appendectomy and cholecystectomy. *World Surg Oncol J.* 18 : 1 Paper: 94 , 7 p. (2020) **IF:2,754**
9. Furak J, Rieth A, Otlakan A, **Nemeth T**, Torday L, Tiszlavicz L, Lazar Gy. Adenocarcinoma arising from a foregut cyst of the diaphragm: importance of multimodality treatment: a case report. *BMC Surg.* 20 : 1 Paper: 332 , 7 p. (2020) **IF:2,102**
10. Rieth A, Kovács T, Novák Z, Kapus K, Otlakán A, **Németh T**, Furák J. Surgical treatment of awn aspiration causing bronchopleural fistula and bronchiectasis: case report. *BMC Pediatr.* 19 : 1 Paper: 368 , 5 p. (2019) **IF:1,909**
11. Mán E, **Németh T**, Géczi T, Simonka Zs, Lázár Gy. Learning curve after rapid introduction of laparoscopic appendectomy: Are there any risks in surgical resident participation?. *World J Emerg Surg* 11 : 1 Paper: 17 , 8 p. (2016) **IF:2,282**
12. Borda B, **Németh T**, Otlakán A, Keresztes Cs, Kemény É, Lázár Gy. Post-transplantation morphological and functional changes in kidneys from expanded criteria donors. *Physiol Int.* 104 : 4 pp. 329-333., 5 p. (2017) **IF:0,522**

Az összesített impact faktor: 25,061

BEVEZETÉS

A tudományos és technikai fejlődés révén a sebészet számos területén megjelentek a korábbi műtéti típusokhoz képest kisebb megterhelést jelentő, ill. újabb típusú beavatkozások. Mellkassebészeti beavatkozásaink során a leggondosabb és legszövetbarátabb műtéttechnikai megoldásaink mellett is szöveti károsodás jön létre, mely a szervezet természetes immunválaszát aktiválja, a homeosztázisának egyensúlya megbomlik és gyulladásoos válaszreakciónak nevezett állapot lép fel. A gyulladásoos válaszreakció nagysága számos tényezőtől függ, ezek egy része a tényleges műtéti beavatkozás paramétereitől, másik része pedig az aneszteziológiai behatás következtében jönnek létre.

Célkitűzés

(1) Vizsgálatunk során arra kerestük a választ, hogy 12 év alatt, egymástól viszonylag távoleső időszakaszokban, két ötéves periódust összehasonlítva, milyen sebésztechnikai és aneszteziológiai változások, technikai fejlődés ment végbe a reszekábilis tüdőmetasztázisok sebészeti kezelésében és ez milyen pozitív eredményeket hozott a betegek számára.

(2) Minimál invazív módon végzett tüdőreszekciók során vizsgáltuk a perioperatív gyulladásoos válaszreakció kialakulásában és fentartásában részt vevő folyamatokat, miként befolyásolja ezeket a mellkassebészeti beavatkozás, ill. az aneszteziológiai tényezők. Áttekintettük a mechanikus, egy tüdőt érintő gépi lélegeztetés, ill. spontán egyoldali légzés közti fiziológia és patofiziológiai eltéréseket. Megvizsgáltuk milyen lehetőségeink vannak megelőzni, vagy befolyásolni a már kialakult gyulladásoos válaszreakciót, ill. értékeljük ezen hatásokat a postoperatív eredmények függvényében.

(3) Video-asszisztált torakoszkópos technikával végzett minimál invazív csecsemőmirigy eltávolítása során vizsgáltuk egy 'pilot study' keretei között, hogy a spontán lélegző, duplalumenű tubussal intubált beteg aneszteziológiai vonatkozásai hasonlóan biztonságosan kivitelezhetőek-e, mint az izolált tubussal való intubálás és a mechanikus gépi lélegeztetés.

TÜDŐMETASZTÁZISOK SEBÉSZETI ÉS ANESZTEZIOLÓGIAI ELLÁTÁSÁNAK VÁLTOZÁSA 2006 ÉS 2018 KÖZÖTTI IDŐSZAKBAN

A tüdőben kialakult áttéti daganatok esetén, amennyiben az a reszekabilitás kritériumainak megfelel, az épbén történő eltávolítás a betegek teljes daganatmentességét eredményezheti, javítva a hosszú távú túlélését. 2013-ban 316 reszekció történt Magyarországon tüdőáttét indikációjával, ezek közül 107 video-asszisztált torakoszkópos sebészeti (VATS) technikával került elvégzésre (Korányi Bulletin 2014). ESTS Database adatközlése szerint 2015-ben a tüdőreszekciók 14,2%-a ($n = 8891$) metasztazektómia volt, és az összes tüdőreszekció 21,7%-a történt VATS-módszerrel (ESTS Silver Book 2015). Egyoldali érintettség esetén az anterior, az axilláris és a poszterolaterális torakotómia mellett VATS-technikával végzett beavatkozás is választható, míg kétoldali metasztázisoknál akár a sternotómia és a 'clamshell' feltárás (Pfannschmidt és mtsai. 2007), de a subxiphoid és a transcervikális feltárás is eredményes lehet. Míg Morton és mtsai. 1973-ban tapintás alapján lokalizáltak és kétoldali torakotómiából végezték pulmonális a metasztazektómiákat, az ezt követő fejlődés után, eljutottunk oda, hogy Murakawa és mtsai. 2014-ben VATS metasztazektómiáknál a colorektális (CRC) tumorok vonatkozásában jobb túlélést találtak, mint a nyitott műtéteknél.

Betegek és módszer

A betegeket két csoportba osztottuk. Az első csoportba 2006 és 2010 között, a második csoportba 2014 és 2018 között műtött betegek kerültek. Az első csoportban 55 betegnél végeztünk 57 műtétet. Első metasztázis eltávolításon a betegek 94,7%-a ($n = 54$), ismételt metasztázis eltávolításon a betegek 6,3%-a ($n = 3$) esett át. A betegek 54,5%-a ($n = 30$) férfi, 45,5%-a ($n = 25$) nő, az átlagos életkor 57,9 év (24–80 év) volt. A második csoportban 115 beteg, 69 férfi (60%) és 46 nő (40%) volt, átlagos életkoruk 62,2 év (26–82 év). Ezen időszak alatt a műtétek 85,1%-át ($n = 114$) az első metasztázis eltávolítása, míg 14,9%-át ($n = 20$) az ismételt metasztazektómia tette ki. A műtétek elvégzéséhez 2 lumenű, izolált tubussal intubáljuk a betegeket. Nem intubált, spontán légző (NITS) műtétek esetén a betegek nincsenek intubálva és relaxálva. A betegek oldalfekvésben helyezkednek el a műtőasztalon. A poszterolaterális torakotómiából elvégzett reszekciók a következők: szegmentektómia, lobektómia, pulmonektómia, illetve atípusos reszekció. A műtét végén 1 vagy 2 mellkasi drén és 1 subpleurális fájdalomcsillapító kanül hátrahagyása után rétegesen zárjuk a torakotómia

sebét. A statisztikai analízist az SPSS v. 15-ös programmal, Kaplan–Meier-metódussal végeztük (IBM[®], Armonk, NY, Amerikai Egyesült Államok).

Eredmények

A primer tumor lokalizációjának megoszlását vizsgálva azt láthatjuk, hogy mindkét periódusban a colorektális daganatok adtak a leggyakrabban tüdőáttétet (36,8% vs. 38,8%), ezt követte a vese (14% vs. 9%), majd a bőr – melanoma malignum (14% vs. 7,5%) eredet. 2006 és 2010 között 57 műtét történt, 49,1%-ban (n = 28) bal oldalról, 49,1%-ban (n = 28) jobb oldalról, 1,8%-ban (n = 1) mindkét oldalról egy ülésben történt metasztazektómia. Együlékes kétoldali műtétnél mindkét oldalon poszterolaterális toracotomiát végeztünk. Szoliter elváltozást 54,4%-ban (n = 31), multiplex eltérést 45,6%-ban (n = 26) találtunk. 2014 és 2018 között 134 műtétet végeztünk, 52,2%-ban (n = 70) bal oldalról, 44,8%-ban (n = 60) jobb oldalról végeztük a beavatkozást. 3%-ban (n = 4) mindkét oldalról egy ülésben történt metasztazektómia, ezen belül 2 betegnél sternotómiából, 2 betegnél együlékes, kétoldali VATS-behatolásból. Szoliter tüdőáttétet 58,2%-ban (n = 78), multiplex áttétet 41,8%-ban (n = 56) észleltünk. Az elvégzett műtétek megoszlását áttekintve azt találtuk, hogy a leggyakrabban végzett beavatkozás az atípusos gépi ékreszekció (38,6% vs. 46,3%) volt, ezt követte a lobektómia (31,6% vs. 26,9%), majd a pulmonektómia (10,5% vs. 1,5%) és a szegmentektómia (7% vs. 9,7%). A műtéttechnikai megoldásokat vizsgálva az láthatjuk, hogy 2006 és 2010 között a műtétek 5,3%-a (n = 3) történt VATS-technikával, uniportális VATS vagy VATS NITS műtét nem történt, míg a 2014 és 2018 közötti időszakban 64,9%-ban (n = 87) VATS műtét, 21,7%-ban (n = 29) uniportális VATS, míg 10,4%-ban (n = 14) VATS NITS-metasztazektómia történt. A primer tumor és a tüdőáttét eltávolítása közötti betegségmentes időszak az első periódusban átlagosan 45,2 hónap (0–168 hó), szoliter metasztázis esetén 55,4 hónap (0–168 hó), multiplex áttéteknél 30,9 hónap (0–144 hó), míg a második periódusban átlagosan 33,8 hónap (0–180 hó), szoliter metasztázis esetén 39,3 hónap (0–174 hó), multiplex áttéteknél 25,8 hónap (0–180 hó) volt. Az első csoportban észlelt 39 hónapos medián túlélés a második csoportban 59 hónapra emelkedett. Az ötéves túlélés mindkét csoportban 41% volt, így szignifikáns különbséget nem tudtunk igazolni (p = 0,282).

Diszkusszió

Az első tüdőmetasztázis-eltávolítást Weinlechner végezte 1882-ben. Colorektális daganatok esetén a diagnózis időpontjában a betegek kb. 20%-ának van áttéti daganata, köztük máj- vagy tüdőmetasztázisa (Qui és mtsai. 2015), ezek együttes előfordulása 5–10%-ra tehető

(Pfannschmidt és mtsai. 2007). Oszteoszarkóma esetén a betegek 81%-ának van tüdőmetasztázisa a diagnóziskor (Treasure és mtsai. 2012). A bőrből kiinduló melanomás betegek 80%-ának van áttétes daganata, 40%-nak csak szoliter tüdőmetasztázisa van (Petersen és mtsai. 2007). A két vizsgált periódusunk alatt több, mint megduplázódott a tüdőmetasztázis indikációjával végzett műtétek száma ($n = 57$ vs. $n = 134$). A primer tumor megoszlásában nem találtunk jelentős eltérést. Műteteinket mediasztinális és hilusi nyirokcsomó 'samplinggel' vagy blokkdisszekcióval kiegészítettük. Betegeinknél a medián túlélés a nyirokcsomó-pozitív esetekben 33 hónap, míg a nyirokcsomó-negatív esetekben 39,3 hónap volt. A primer tumoros folyamat és a tüdőáttét műtéte között eltelt betegségmentes időszak hossza az első csoportban észlelt átlagos 45,2 hónapról 33,82 hónapra csökkent. A metasztazektómiát követően a betegek rendszeres onkológiai kontrollvizsgálaton vesznek részt, mely a primer tumornak megfelelő protokoll szerint történik. Az 5 éves túlélés széles spektrumon mozoghat annak függvényében, hogy mi volt az alapbetegség. A legjobb eredmények csírasejtes tumor esetén láthatók (68%), míg a legrosszabbak a melanoma metasztázisainál (21%) (Treasure és mtsai. 2014).

PERIOPERATÍV SZISZTÉMÁS GYULLADÁSOS REAKCIÓ A TÜDŐTUMOROK SEBÉSZI ELLÁTÁSA SORÁN

Szisztémás gyulladás (SI) egy immunválasz, amivel szervezet sérülésekor találkozhatunk. Ennek eredetétől függetlenül, a normális anatómiai egység vagy egy adott szerv, szervek funkciója károsodik. A kiváltó tényező lehet fertőzőes, vagy nem fertőzőes is, mint például egy műtéti beavatkozás. Kezdetben a gyulladós folyamat mindig lokalizált, majd az erre adott válaszként megjelenő reakció és túlzott reakció vezet a szisztémás gyulladós válaszreakcióhoz (SIRS). Fertőzőes eredet esetén a szisztémás gyulladós válaszreakciót szepszisnek is nevezhetjük (Zotova és mtsai. 2016, Bone és mtsai. 1992). Szisztémás immunválasz pontos diagnózisához Sepsis-3 definíciót, vagy a SOFA pontrendszer használhatjuk (Marik és mtsai. 2017, Fernando és mtsai. 2018, Vincent és mtsai. 1996). A szisztémás gyulladás, majd a gyulladós válaszreakció kezdeti szakban a, az iktustól számított első néhány órán belül a természetes/veleszületett immunitás aktiválódik, mely magában foglalja a neutrofil granulociták, macrofágok, természetes ölü sejtek aktiválódását. Ezen korai védekező mechanizmust az adaptív immunrendszer aktiválódása követi. Az adaptív immunrendszernek két fő része ismert, egyik a celluláris (T sejtek számos típusa, B sejtek) a másik a humorális (citokinek és az immunrendszeri funkciókat befolyásoló molekulák). Ezt

követően mindkét része a szervezet védelmi vonalának közösen, összehangoltan vesz részt a szisztémás gyulladást kiváltó tényező leküzdésében. Mellkas sebészeti beavatkozások során szisztémás gyulladás lép fel, mely proinflammatorikus és antiinflammatorikus válaszfolyamatokat indít el (Takenaka és mtsai. 2006, Sakamoto és mtsai. 1994). A minimál invazív torakoszkópos beavatkozások (MITS) kisebb gyulladással választ váltanak ki, mint a nyitott mellkassebészeti műtétek (Leaver és mtsai. 2000), ill. a posztoperatív időszak is könnyebb a betegek számára, mert kisebb a morbiditás, rövidebb a mellkasi drenázs ideje, ill. rövidebb a posztoperatív kórházi tartózkodás ideje is (Scott és mtsai. 2010, Villiamizar és mtsai. 2009). A szisztémás gyulladásra gyakorolt negatív hatást lehet csökkenteni, ha beteg spontán légzik (sOLV) (Kiss és mtsai. 2015). MITS, legfőbbképpen a VATS széles körben való elterjedésével, a spontán ventiláció technikája lett kifejlesztve, ezzel még tovább csökkentve a szisztémás válaszreakciót (Jeon és mtsai. 2021). A legfontosabb patofiziológiai változás a spontán ventiláció során, hogy csökken az immunválasz és a beavatkozásra adott gyulladással válaszreakció is (Nagahiro és mtsai. 2001, Mineo és mtsai. 2018, Vanni és mtsai. 2010).

Szisztémás gyulladás patofiziológiája

Szisztémás gyulladás során a veleszületett immunrendszer és immunválasz aktiválódik először úgy, mint neutrophil granulociták, makrofágok, természetes ölü sejtek és dendritikus sejtek, melyek képesek a műtéti trauma vagy a mechanikus gépi lélegeztetés (mOLV) során sérült szövetet fagocitálni és antigén prezentációt végezni. Ezek a veleszületett immun sejtek képesek felismerni a patogén asszociált molekuláris mintázatokat (PAMPS) és a sérülés asszociált molekuláris mintázatokat (DAMPS) is a korai posztoperatív időszakban, úgymint a sebészi bemetszésből és preparálásból származó szöveti károsodások jeleit, melyek TLR-k (Toll-like receptorok) által kerül felismerésre. Ezek a receptorok makrofágok és dendritikus sejtek felszínén helyezkednek el. A DAMPS-nak a TLR vagy NOD receptorhoz való kötődése aktiválja a proinflammatorikus citokin termelést. Ezt követően proinflammatorikus citokinek: TNF α , IL-6, IL-8, IL-1 β , és antiinflammatorikus citokinek szabadulna fel, mint IL-4, IL-10, IL-13, IL-1Ra, TGF- β . Ez a folyamat viszonylag gyorsan végbemegy. Az IL-6, IL-8, és IL-10 szint már a tüdőreszekciók utáni bőrzárás idejére megemelkedik, hozzájárulva a posztoperatív komplikációhoz (Kaufmann és mtsai. 2018, Dabrowska és mtsai. 2014). Ezek a citokinek kulcsfontosságú szerepet töltenek be sejtek közötti kommunikációban, a kialakított immunválaszban, és az immunrendszer szabályozásában. A citokinek normál szintje pozitív hatással van a védekezési mechanizmusra, azonban, ha a mennyisége meghaladja a normál szintet, akkor negatív mellékhatást fejtenek ki az immunszabályozásra, gyulladásra, szervi

működésre, tumoros sejtek szóródására. A proinflammatorikus citokin termelés indítja el a szisztémás gyulladást (SIRS). A SIRS előnyös a szervezet számára, mert csökkenti a szöveti sérülést, eltávolítja elpusztult sejtek maradványait és beindítja a gyógyulási folyamatokat (Dabrowska és mtsai. 2014, Marik és mtsai. 2012). A speciális immun válaszhoz kapcsolatnak kell kialakulni az antigén prezentáló sejtek (APC-k, makrofág, dendritikus sejtek) és a T-limfociták között. Az antigének, citokinek és CD4+ limfociták találkozására után megindul a limfociták differenciációja. A natív CD4+ Th0 sejtek több irányba is fejlődhetnek, ezek a sejtek a leendő Th1 és Th2 sejtek prekursorai. Az antigén prezentáló sejtek (APC-k), úgy mint a monociták, makrofágok, és dendritikus sejtek a CD4+Th0 sejteknek mutatják be az antigéneket. Az antigéntől függ, hogy a Th0 sejtek a citokinek segítségével (IL-12, IL-4) Th1 vagy Th2 sejt irányba differenciálódnak. A Th1 sejtek proinflammatorikus citokineket termelnek, mint interleukin-2 (IL-2), interferon-gamma (IFN- γ), és a tumor nekrozis faktor-béta (TNF- β), ezek a citokinek az intracelluláris patogének és tumor sejtek elpusztításában játszanak fontos szerepet. Th2 sejtek antiinflammatorikus citokineket termelnek, mint IL-4, IL-5, IL-10, és az IL-13, amiknek fontos szerep jut az antitest termelésben és az extracelluláris paraziták elleni védelemben. A szerzett immunrendszer aktiválódása után megnő ugyan a leukociták száma a keringésben, de ezzel egyidőben lecsökken a CD4+ és CD8+ limfocitaszám, ami a Th1/Th2 arány eltolódását okozza a Th2 irányba, ez pedig immunszuppressziót fog eredményezni. A citokinek megfelelő szintje szükséges az immunrendszer normál, fiziológias működéséhez. A gyulladás abban az esetben maradhat lokalizált, ha a celluláris válasz és a citokinek kontroll alatt tudják tartani, ha nem akkor tovább halad a folyamat és szisztémás gyulladás alakul ki. Amennyiben a SIRS elhúzódik a túlzott proinflammatorikus citokin termelés negatív hatással van a szervezet normális funkciójára, ami egyes szervi funkciók csökkenéséhez: 'acute lung injury' (ALI), esetleg megszűnéséhez, ill. többszervi elégtelenséghez (MOF), vagy súlyosabb esetekben sokszervi elégtelenség szindrómához (MODS) vezethet. Előrehaladott szisztémás gyulladástól való válasz esetén a citokinek okozta negatív folyamatok révén károsodhat a sejtmembrán, DIC alakulhat ki, kapilláris diszfunkciót eredményezhet az iszkémia-reperfúziós hatás révén, melyek által összeségében a postoperatív komplikációk arányát növelik meg (Dabrowska és mtsai. 2014, Jaffer és mtsai. 2010). Az összefüggés a proinflammációs citokinek szintje és a posztoperatív szisztémás gyulladás között bizonyított (Takenaka és mtsai. 2006, Breuning és mtsai. 2011). SIRS súlyosságát és időbeli lefolyását ellensúlyozandó aktiválódik a kompenzatorikus antiinflammatorikus immunválasz (CARS). A csökkent inflammatorikus és immun változások NITS után arra engednek következtetni, hogy az immunszuppresszió is kisebb NITS után, szemben a relaxált esetekkel (Yu és mtsai. 2019, Mineo és mtsai. 2017).

Szisztémás gyulladás és a tumorimmunitás

Tumorsebészetben egy fontos kérdés az intraoperatív tumor sejt szóródás, és a keringésben cirkuláló daganatsejtek kontrollja (Alieva és mtsai. 2017). A keringő tumor sejtek a reszekció után 6 héttel is detektálhatóak, ezért fontos, hogy normálisan funkcionáljon az immunrendszer a postoperatív időszakban, segítve ezzel az keringő tumorsejtek eltávolítását (Juratli és mtsai. 2015). A tumorok szabályozásában a citokinek szerepe, ezek molekuláris háttere jól feltérképezett (Dunlop és mtsai. 2000, Negus és mtsai. 1996). Ha a Th1 immunitás lecsökken, a tumorok progresszióját fogja eredményezni. Amennyiben a Th1 immunitás lesz a meghatározó, úgy az immunrendszeri stimuláció a tumor regresszió irányába fog hatni (Chang és mtsai. 2017). A citokinek meghatározó szerepét abból is láthatjuk, hogy képesek aktiválni a karcinogenezist és a tumor növekedést segíteni, valamint meg tudják védeni a tumoros sejteket a terápia indukált genom károsodástól és a programozott sejthaláltól (Briukhovetska és mtsai. 2021).

Szisztémás gyulladás és a sebészeti behatás

A műtét utáni proinflammatorikus válasz nagyobb nyitott műtét után, mintha VATS műtét történt volna, ami a természetes immunválasszal van összefüggésben (Jones és mtsai. 2014). A perioperatív eredmények hasonlóak robot-asszisztált torakoszkópos műtétek (RATS) és VATS esetében is (Guo és mtsai. 2019), számos esetben azonban műteti idő hosszabb RATS esetén, mint VATS-al. Tacconi nem talált különbséget a szisztémás gyulladáshoz vezető reakcióban, attól függetlenül, hogy uniportál, multiportál, vagy hibrid VATS lobektómia történt (Tacconi és mtsai. 2021).

mOLV és az sOLV kapcsolata

Mellkasebészeti anesztéziában tüdőreszekciók kapcsán az aktuálisan ajánlott eljárás az mOLV, mely során alveoláris károsodást okozhatunk. Ahhoz, hogy ezeken komplikációk számát csökkentsük, protektív lélegeztetést alkalmazása javasolt. Klinikailag az mOLV a post-pulmonektómiás betegek lélegeztetéséhez hasonlítható. Kilégzési végi túlfeszülés tud kialakulni a tüdőben (volutrauma)(Kozian és mtsai. 2010). Atelektáziával (atelektrauma) találkozhatunk azokban az esetekben, ahol alacsony térfogattal történt a ventiláció. Spontán ventiláció (SV) használatával ezektől a patofiziológiai eltérésektől megóvhatjuk a beteginket.

Patológiai változások mOLV esetén

Magas nyomású és magas térfogatú lélegeztetés a legfőbb rizikó tényezői az alveolus károsodásának mechanikus gépi, egy tüdős lélegeztetés esetén. Az mOLV okozta biotrauma részeként az immun sejtek aktiválódnak és a gyulladáshoz vezető kaskád beindul, citokinek termelődnek. Mindemellett a mOLV esetén az érintett oldalon hiperperfúzió alakul ki. Amennyiben a hiperperfúzió hiperinflációval kombinálódik, alveoláris károsodás következik be, intersticiális ödémával és mikrohemorrhágiával (Lohser és mtsai. 2011, 2015). NITS során az mOLV okozta hátrányokat úgy, mint volutrauma, atelectrauma, biotrauma tovább csökkenthetjük.

Fiziológiai változások mOLV esetén

A ventiláció és a perfúzió a tüdő legfontosabb funkciói, tekintettel a köztük lévő szoros kapcsolatra, ezeket együtt mérjük, mint ventiláció/perfúzió arány (V/Q). V/Q arány eltolódás kialakulhat mind a mOLV, mind az sOLV különböző szakaszaiban, azonban számos faktor befolyásolhatja őket, mint a beteg testhelyzete, a mellüregi exploráció, operált tüdőn végzett manipuláció. A hipoxiás pulmonális vazokonstrikció (HPV) a tüdőnek egy olyan oxigén érzékeny mechanizmusa, ami csökkenti hipoxiás tüdőterület perfúzióját, ezáltal egy jobban ventilált terület jön létre. Ezen tényezők következményeként V/Q eltolódás jön létre. A spontán ventiláció emeli a ventiláció/perfúzió arányt, fokozza a szív funkciót és jobb oxigenizációt eredményez (Putensen és mtsai. 1999). sOLV esetén is hasonló hatást lehet megfigyelni.

mOLV kardiális és hemodinamikai hatása

Ahogy az eddigiekben is láthattuk a mellkasban történő nyomásváltozásnak meghatározó szerepe van kardiopulmonális funkciók szabályozásában. mOLV alatt a mellkason belüli nyomás megemelkedik és a tüdő térfogata nő, ami negatív hatással van a pitvari telődésre (preload), ezáltal a 'cardiac outputra'. A különbség sOLV és mOLV között akkor jelentkezik egyértelműen, mikor a mellkast éppen megnyitjuk és a negatív intrapleurális nyomás megszűnik, ekkor hipoxiás pulmonális vazokonstrikció, megnövekedett pulmonális vaszkuláris rezisztencia és lecsökkenő vénás visszaáramlás. Ezeket pl. PEEP használatával tudjuk csökkenteni. Tapasztalataink szerint 5-8 perc után, mikor a mellüregi nyomásváltozás hatására kialakuló változások megszűnnek, már nincs különbség mOLV és sOLV között sem a kardiális, sem a hemodinamikai funkciókban (Tacconi és mtsai. 2010).

Szisztémás gyulladás és a spontán ventiláció

mOLV során a protektív ventilációs technika ellenére gyakran keletkezik károsodás a betegek tüdejében. A lélegeztetés az alveolusokban okoz károsodást, azok fala túlfeszül, és ez eredményez volutraumát/barotraumát és atelektraumát (Lohser és mtsai. 2011, Kozian és mtsai. 2010, 2011). Ezek változások szolgálnak a gyulladásos sejtek (neutrofil granulóciták, makrofágok és limfociták) akkumulációjának, ill. a citokinek felszabadulásának (TNF- α , IL-6, IL-8, IL-1 β) alapjául, okoznak ödémát a dependens tüdőben (biotrauma), végeredményben szisztémás gyulladásos válaszhoz vezetnek (Lohser és mtsai. 2015, Kozian és mtsia. 2008). Ezeket lehet csökkenteni spontán ventiláló intubált technika (sOLV) alkalmazásával. Számos helyen vizsgálták és közölték, hogy jobb immunválaszokat és kisebb immunszuppressziót láthatunk SV alkalmazása során. A stressz hormonok, mint a szisztémás gyulladásban is szerepet játszó tényezők, szintjében bekövetkező változás is mérsékeltebb SV sebészeti eseteknél összehasonlítva a relaxált esetekkel (Tacconi és mtsai. 2010). sOLV alkalmazásával tüdőtumrok műtétek után szignifikánsan jobb az OS és a DFS, mintha ugyanazon műtétek mOLV-vel történtek volna. A spontán ventiláló betegek esetén az anesztézia típusa az OS és DFS független faktora (Zheng és mtsai. 2021).

Lokoregionális anesztézia és a SVI kapcsolata

SVI során a leggyakrabban alkalmazott lokoregionális aneszteziológiai módszer a mellkasi epidurális kanüllel történő érzéstelenítés és a paravertebrális/interkostális érzéstelenítés nervusz vagus blokkal kombinálva. A torakális epidurális anesztéziának számos előnyös patofiziológiai hatása van, úgymint koronária betegségek fennállta esetén javítja bal kamra funkciót, csökkenti a kardiális okokkal összefüggő morbiditást és mortalitást, kevesebb utána a postoperatív tüdőt érintő szövődmény, és jobban kezelhető a betegek fájdalma is (Mineo és mtsai. 2007, Kao és mtsai. 2012). Meg kell említeni a lokoregionális anesztézia szimpatolitikus hatását. Fenti módszerek közül bármelyik aneszteziológiai intervenció csökkenti a sebészeti beavatkozás által okozott stresszfaktort, valamint az IL-6, IL-8, and TNF- α szintjét (Zhan és mtsai 2017), ill. csökken a troponin T és a C-reaktív Protein (CRP) szint is (Loick és mtsai. 1999, Palomero és mtsai 2008).

Relaxáció hatása az immunfunkcióra

Egy kísérletes vizsgálat során összevetették az acetilkolin (ACh) jelenlétét, a vérben található mononukleáris sejteken lévő $\alpha 7$ ACh receptort, ill. a kolinerg antiinflammatorikus utat (Borovikova és mtsai. 2000, Benfante és mtsai. 2021). Azt találták, hogy az ACh szignifikánsan

csökkenti a proinflammatorikus citokinek felszabadulását humán makrofág tenyészetekben. Valószínűleg az $\alpha 7$ ACh receptor található meg mind a posztzinaptikus izom membránon és a makrofágok felszínén is. Ennek következtében a relaxációnak kettős hatása van az immunrendszerre, egyrészt mOLV révén indukálja a citokin felszabadulást, másrészt befolyásolja a makrofágokból történő citokin felszabadulást is. Mindkét mechanizmus elkerülhető, ha nem mOLV-t hanem NITS technikát használunk.

Szisztémás gyulladás kezelése

Számos vizsgálat megemlíti, hogy a gyulladással járó reakció egyik lehetséges kezelése a különböző citokinek szintjének csökkentése, azonban feltehetően a legjobb kezelés a megelőzése, ill. a lehetőség szerint a kialakulását segítő tényezők minimálisra való csökkentése. A leginkább ígéretesebb eljárás a CytoSorb hemoadszorpciós eljárás, amelynek pozitív hatása van az előrehaladott gyulladással járó reakcióra, úgy, mint szepszis és tüdőgyulladás esetén (Akil és mtsai. 2021).

Diszkusszió

Elmondhatjuk, hogy a műtét utáni SI csökkentéséhez a mellkasebész a tüdőtumorok esetén végzett műtétek szövetszövetkárosító hatásának csökkentése által tud hozzájárulni, ami illeszkedik az onkológiai elvekhez is. Minél inkább minimál invazívabb a beavatkozás, annál kisebb a páciensnél kialakuló immunszuppresszió. A VATS műtéteknek az SI-re gyakorolt pozitív hatása a jobb posztoperatív eredményekben jelenik meg. Ahhoz, hogy még tovább csökkentsük a műtéti trauma károsító hatását az SV egy kiváló lehetőség. Ennek ellenére az SV nem egy széles körben elterjedt beavatkozás. A lokoregionális anesztéziának jelentős SI-t csökkentő szerepe van attól függetlenül, hogy relaxált VATS vagy nyitott műtét közben használjuk.

VIDEO-ASSZISZTÁLT TIMEKTOMIÁK SPONTÁN VENTILLÁLÓ, INTUBÁLT BETEGEKEN

Jelenleg a radikális csecsemőmirigy eltávolításra az elfogadott műtéti megoldás a VATS ill., RATS módszer (Liu és mtsai. 2019, 2020, 2021, O'Sullivan és mtsai. 2019). A műtét során alkalmazott izomrelaxánsok fokozzák a posztoperatív miaszténiás krízis esélyét, ill. az mOLV során fellépő fiziológiai változások a gyulladással járó válaszreakció okozta eltérések miatt szintén a miaszténiás krízis gyakoriságának a növekedésének az irányában hatnak (Collins és mtsai.

2020, Blichfeldt és mtsai. 2012). Ezen tényezők miatt regionális aneszteziológiai megoldások fokozatosan előtérbe kerültek, ill. egyéb a miaszténiás krízis kialakulását csökkentő technikák kerültek bevezetésre, úgy mint rövid hatású izomrelaxánsok, ill. neuromuszkuláris blokk monitorizálás, pl.: TOF (Brull és mtsai. 2013, Neuman és mtsai. 2022). Vizsgálatunkban az SVI VATS timektómiák korai klinikai tapasztalatairól, eredményeiről és előnyeiről számolunk be.

Beteganyag és módszer

Klinikai vizsgálatunkban az SZTE Sebészeti Klinikán 2020 október 9 és 2022 december 31 között SVI VATS timektómián átesett betegek eredményeit mutatjuk be. Ezen időszak alatt 15 betegnél végeztünk SVI VATS timektómiát, mely során az általános adatokat, perioperatív adatokat és ezek eredményeit értékeltük. Az átlagos után követés 13,5 hónap volt (4 hónap – 29 hónap).

Betegek kiválasztása

NITS során alkalmazott feltételek miatt számos beteget nem kerülhet volna műtétre, ezzel szemben a SVI indikációjában csak egy paramétert kellett szem előtt tartani, hogy a beteg BMI-je ne legyen több 28 kg/m²-nél.

Eredmények

Retrospektív vizsgálatunk során 15 beteg adatait dolgoztuk fel, akiknél SVI VATS timektómiát végeztünk. 11 betegnél volt miaszténia grávisz a diagnózis. Az ASA érték 2,067. A klinikai beteg adatokat az 1. táblázatban foglaltuk össze. Nem történt konverzió sem sebészeti okból, sem pedig anesztézia okokból, így minden betegnél SVI VATS timektómiát tudunk végezni, nem volt szükség sem sternotómiára vagy torakotómiára, sem pedig folyamatos gépi, mechanikus lélegeztetésre. A műtét első részében amíg hat a gyors hatású izomrelaxáns és megtörténik az intubáció a betegeket mechanikusan, gép lélegezteti, ennek az aránya a teljes műtéti időhöz képest 22,44%. Így a betegek a műtéti idő 77,56%-ban spontán lélegeznek. Perioperatív eredményeket a 2. táblázatban összegeztük. Postoperatív időszak eseménytelenül telt, jelentős pulmonális komplikáció nem volt sem klinikailag, sem radiológiailag. Egy betegnél sem alakult ki miaszténiás krízis. A betegek 9%-nál (n=1) észleltük a miaszténiás tünetek súlyosbodását. Altatással összefüggő neuromuszkuláris blokk nem alakult ki egy betegnél sem.

Betegadatok	Eredmény	Perioperatív adatok	Eredmények
Nő/Férfi	10/5	Műtési idő (perc)	75 [60-120]
Kor (év)	38,9 [19-74]	Mellkasi drenázs ideje (nap)	1 [1-5]
BMI (kg/m²)	24,6 [15,9-33,7]	Kórházi tartózkodás ideje (nap)	4 [4-7]
Osszerman klasszifikáció MG esetén (n=11)		Elérések a posztoperatív mellkasi röntgenen	
I	3	Folyadék (nem igényelt intervenciót)	5/15
IIa	4	Légmell (nem igényelt intervenciót)	2/15
IIb	3	Légmell (intervenciót igényelt)	1/15
III	0	Atelektázia (nem igényelt intervenciót)	3/15
IV	1	Beszűródés	0/15
MG preoperatív kezelése (n=11)		Minimális artériás parciális oxigén nyomás	82,4 [56,1-247,2]
Nem volt gyógyszeres kezelés	1	Maximális artériás parciális szén-dioxid nyomás	59,2 [44,8-67,8]
Piridosztigmin bromid (PB)	7	Szövetetani eredmények (n=15)	
PB+corticosteroid (CS) + azatioprin (AZA)	1	Tímusz perzisztens	9
PB+CS+AZA + intravénás immunoglobulin	1	Folikuláris hiperplázia	4
Ambenonium klorid + rituximab	1	Mikronoduláris tímoma	1
Plazmapherezis	0	Lobult zsírszövet + limfoid infiltráció	1

1.táblázat. Klinikai betegadatok.

2.táblázat. Perioperatív eredmények.

Diszkusszió

Miaszténia grávisz esetén az elfogadott standtad minimál invazív beavatkozás a VATS timektómia, annak ellenére, hogy gyakran látható súlyosbodás a miaszténiás tünetekben a hosszú hatás idejű izomrelaxánsok miatt. Liu és mtsai. 5,88-szor nagyobbak találta postoperatív miaszténiás krízis incidenciáját, ha műtétet torakotómiából végeztek szemben VATS módszerrel (Furák és mtsai. 2021, Geng és mtsai. 2020). A torakális epidurális érzéstelenítés használata (Tsunezuka és mtsai. 2004) mellett, nem jár izomrelaxáns adásával a NITS technika használata sem (Rieth és mtsai. 2022, AlGhamdi és mtsai. 2020). NITS műtétek során nincs megnyugtató légútbiztosítás, mely növelheti az esélyét annak, hogy a műtét későbbi szakaszában intratracheális intubálásra legyen szükség (Pompeo és mtsai. 2018). Postoperatív eredményeinket figyelembe véve nem találtunk jelentős különbséget az általunk használt SVI VATS technika és az irodalomban fellelhető NITS technika között. A mellkasi drenázs ideje átlagosan nálunk 1 nap volt szemben a NITS során közölt 1,9 és 3,5 nappal, míg a kórházi tartózkodás ideje betegeinknél átlagosan 4 nap volt, addig NITS esetén ez 2,66 és 4,7 nap között alakult (Liu és mtsai. 2019,2020,2021). SVI VATS timektómiáink során a műtét első részében, mikor a betegeket intubáljuk és gépi lélegeztetés történik a rövid hatású izomrelaxánsok teljes műtési időre vetített aránya 22,44%. A műtét fentmaradó időszakában, ami 77,56%-a teljes műtési időnek, a betegek spontán lélegeznek és nem kapnak izomrelaxánst.

EREDMÉNYEINK

1. A pulmonális metasztazektómia terén létrejött nemzetközi trendek hazai alkalmazhatóságát elsőként igazoltunk. A szorosabb onkológiai kontroll, az egyre pontosabb képalkotó diagnosztika miatt a betegek pulmonális metasztázisa hamarabb felismerésre került, így a primer tumor és a pulmonális metasztázis műtete között kevesebb idő telt el. A parenchima kímélő tüdőreszekcióink után a medián túlélés 20 hónappal javult, 5 éves túlélés nem változott. Kevésbé invazív mellkasebészeti megoldások után, egyéb a betegek megterhelését jelentő tényezőket tovább csökkentve bevezettük és az országban elsőként alkalmaztuk NITS technikát metasztazektómiák során.

2. Spontán légző betegeknél kisebbek az alveolusok mechanikus sérüléseiből eredő traumák aránya, kisebb a szisztémás gyulladás, ami miatt csökken biotrauma mértéke is. Ez jobb postoperatív immunválaszt eredményez, úgymint kisebb fokú tumorsejt szóródás, kevesebb postoperatív szövődmény és eredményesebb onkológiai kezelések. Spontán lélegző betegeknél fiziológiásabb kardiális és pulmonális értékeket láthatunk. Az SVI során végzett intubálással kiküszöböljük a nem biztosított légút - NITS módszer legnagyobb hátrányát, valamint javítjuk a beteg gázcseréjét is.

3. A világon elsőként alkalmaztuk, majd sikeresen bevezettük osztályunkon az SVI technikát kedezmirigy eltávolítására. Miaszténia grávisz miatt végzett VATS timektómiáink során a SVI aneszteziológiai megoldást következtében a betegek nem kaptak hosszú hatású izomrelaxánst, a műtét több mint $\frac{3}{4}$ -e alatt spontán lélegeztek. Nem alakult ki jelentős pulmonális szövődmény. Nem alakult ki miaszténiás krízis és nem volt altatással összefüggő neuromuszkuláris blokk sem. SVI miatt végig volt stabil légút biztosítva, nem került sor relaxált narkózisra történő konverzióra. Műtét utáni mellkasi drenázs ideje 1 napra redukálódott.

ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

Megerősítettük a VATS módszer alkalmazhatóságát tüdő áttétek sebészi kezelésében.

Megerősítettük, hogy a NITS technika sikeresen alkalmazható módszer tüdőáttétek eltávolításánál.

A vizsgálat 12 éves időtartama alatt is jelentősen javult az onkológiai után követés és diagnosztikus eljárások, amik következtében hamarabb felismerésre és műtetre kerülnek a pulmonális metasztázisok.

A parenchima kímélő műtétek MITS pulmonális metasztazektómiáknál nem rontják a betegek 5 éves túlélését.

A világon elsőként igazoltuk az SVI technika alkalmazhatóságát tímusz eltávolítására.

SVI VATS timektómia minden szempontból ugyanolyan biztonságos, mint az mOLV VATS timektómia.

SVI VATS timektómia után a mellkasi drenázs ideje rövidebb, mint NITS VATS timektómia esetén.

Miaszténia grávisz esetén a VATS timektómia előnyösebb, ha SVI, mintsem mOLV, tekintettel a kevesebb és rövidhatású izomrelaxáns használatára.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetemet szeretném kifejezni Lázár György professzor úrnak, az SZTE Sebészeti Klinika vezetőjének, amiért lehetőséget biztosított számomra munkámhoz, valamint támogatásáért és hathatós szakmai iránymutatásáért.

Köszönettel tartozom témavezetőnek, Furák József tanár úrnak, a Sebészeti Klinika Mellkasebészeti Osztályán végzett tudományos munkámban nyújtott kimagasló támogatásáért, a program teljes időtartama alatt segített kísérleti munkám megszervezésében és áttekintésében.

Végül, de nem utolsó sorban hálás vagyok Istennek, gyermekeimnek, szüleimnek, gyermekeim anyjának, más gyermekének az anyjának, szerelmeimnek, az egész családomnak, kollégáimnak, a végtelen szeretetükért, támogatásukért, türelmükért és bizalmukért.