

TÉZISFÜZET

**Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar
Sebészeti Klinika**

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A lép minimálisan invazív sebészete

Ph.D. értekezés tézisei

Dr. Nyilas Áron

Témavezető: Prof. Dr. Lázár György

MTA doktora

Szeged

2020

TARTALOMJEGYZÉK

KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA	3
RÖVIDÍTÉSEK	5
1. BEVEZETÉS	6
2. CÉLKITŰZÉSEK	7
3. BETEGEK ÉS MÓDSZER	7
3.1. Betegek	7
3.2. Sebészi kezelés, műtéti technika	8
3.3. Vizsgált paraméterek	9
4. EREDMÉNYEK	11
4.1. A hagyományos és a minimál invazív sebészi módszer összehasonlítása a splenectomián átesett betegek körében (I. vizsgálat)	11
4.1.1. Indikációk	11
4.1.2. A különböző sebészi módszerek analízise	12
4.1.3. Posztoperatív eredmények	12
4.2. Megvizsgálni a laparoszkópos splenectomián átesett betegek perioperatív eredményeit a lép méret, a learning curve és a specimen eltávolítás módjának tükrében (II. vizsgálat)	12
4.2.1. Indikációk	12
4.2.2. Műtétek eredményei	13
4.2.3. Posztoperatív eredmények	13
4.2.4. A lép méret, a learning curve és a specimen eltávolítási módszer hatása az eredményekre	14
4.3. A Pfannenstiel-metszés hatásának vizsgálata extrém nagy lépek esetén (III. vizsgálat)	16
4.4. Az ITP miatt végzett splenectomiák biztonságosságának vizsgálata, valamint az evidence-based guideline-okat használva a perioperatív paraméterek prediktív értékének vizsgálata a rövid és hosszú távú eredményekre (IV. vizsgálat)	17
4.4.1. Korábbi kezelés	17
4.4.2. Sebészi eredmények	17
4.4.3. Az ITP miatt végzett splenectomiák rövid és hosszú távú hematológiai eredményei	17
4.4.4. A rövid és hosszútávú válasz prediktív faktorai	18
5. MEGBESZÉLÉS	21
5.1. Nyitott vs. laparoszkópos splenectomia (I. vizsgálat)	21
5.2. A tanulási periódus hatása (II. vizsgálat)	21
5.3. Speciális szempont – nagy lépek (II.-III. vizsgálat)	22
5.4. A nagyméretű lép eltávolítása a hasüregből (II.-III. vizsgálat)	23
5.5. Splenectomia az ITP kezelésében (IV. vizsgálat)	23
5.6. A splenectomia hatékonyságának potenciális prediktív faktorai (IV. vizsgálat)	25
6. ÖSSZEFOGLALÁS, FŐ EREDMÉNYEINK	27
7. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	28

KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA

Az értekezés alapját képező közlemények:

- I. **Nyilas A**, Paszt A, Simonka Zs, Ábrahám Sz, Pál T, Lázár Gy. [Comparison of laparoscopic and open splenectomy] [Article in Hungarian] *Magy Seb.* 2013;66 : 1 pp. 14-20.
- II. **Nyilas A**, Paszt A, Simonka Z, Abraham S, Borda B, Man E, Lazar G. Laparoscopic Splenectomy Is a Safe Method in Cases of Extremely Large Spleens. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2015;25 : 3 pp. 212-216., *IF: 1.297*
- III. **Nyilas A**, Paszt A, Simonka Zs, Ábraham Sz, Borda B, Mán E, Lázár Gy. [Laparoscopic removal of large spleens: Pfannenstiel incision as an alternative specimen extraction method] [Article in Hungarian] *Magy Seb.* 2016;69 : 1 pp. 14-19.
- IV. **Nyilas A**, Paszt A, Borda B, Simonka Z, Abraham S, Bereczki A, Foldeak D, Lazar G. Predictive Factors for Success of Laparoscopic Splenectomy for ITP. *JSLs.* 2018; 22 : 4 p. e2018.00021, *IF: 1.654*

Az értekezés témaköréhez kapcsolódó előadáskivonatok

- I. **Nyilas A**, Borda B, Paszt A, Simonka Z, Abraham S, Lazar G: Perioperative parameters as long-term response – predicting factors for splenectomy performed for immune thrombocytopenia. 26th International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery, London, 2018.
- II. **Nyilas Á**, Lázár Gy: Laparoszko-pos technika alkalmazása malignus lép folyamatok esetén. A Magyar Sebész Társaság Sebészeti Onkológiai Szekciójának I. Kongresszusa, Szeged, 2017.
- III. **Nyilas A**, Paszt A, Simonka Z, Abraham S, Borbenyi Z, Lazar G: Perioperative parameters as long-term response predicting factors in case of splenectomy performed due to ITP. XXI Annual Meeting of the European Society of Surgery, 2nd European Meeting of Residents and PhD Students in Surgery, Krakow, 2017.

- IV.** Nyilas Á, Paszt A, Simonka Zs, Ábrahám Sz, Borda B, Mán E, Lázár Gy: Laparoscopos technika alkalmazása nagyméretű lépek eltávolítására: Pfannenstiel metszés, mint alternatív specimen eltávolítási mód. MST Sebészeti Endoszkópos Szekció XVI. Kongresszusa, Eger, 2015.
- V.** Nyilas Á, Lázár Gy: Laparoscopos technika alkalmazása nagyméretű lépek eltávolítására: eredményeink a lépméret, a learning curve, és a specimen eltávolítás módjának tükrében. MST 62. Kongresszusa, Győr, 2014.
- VI.** Nyilas A, Lazar G: Laparoscopic splenectomy. Abstr. p. 459. 21st International Congress of the EAES, Vienna, 2013.
- VII.** Nyilas Á, Paszt A, Simonka Zs, Pál T, Lázár Gy: Laparoskopos splenectomia: eredményeink az eltávolított lépek tömegének tükrében. A Magyar Sebész Társaság Sebészeti Endoszkópos Szekciójának XV. Kongresszusa, Herceghalom, 2013.
- VIII.** Nyilas Á, Paszt A, Simonka Zs, Ábrahám Sz, Pál T, Lázár Gy: Laparoskopos és nyitott splenectomia klinikánkon. Magyar Sebész Társaság 61. Kongresszusa, Szeged, 2012.
- IX.** Nyilas Á, Paszt A, Simonka Zs, Lázár Gy: Minimálisan invazív lépsebészet. A Magyar Sebész Társaság Sebészeti Endoszkópos Szekciójának XIII. kongresszusa, Szeged, 2009.

Az értekezéshez nem kapcsolódó közlemények:

- I.** Nyilas A, Palásthy Zs, Mihály Zs, Veres-Lakos E, Szeberin Z. [Management of extracranial carotid aneurysm] [Article in Hungarian] *Orv Hetil.* 2019; 160(21):815-821. *IF: 0.564*

RÖVIDÍTÉSEK

AS	accessory spleen
AIHA	autoimmune hemolytic anemia
CR	complete response
EAES	European Association for Endoscopic Surgery
g	gramm
HALS	hand-assisted laparoscopic splenectomy
ITP	idiopathic thrombocytopenic purpura
IVIG	intravenous immunoglobulin
LMWH	low-molecular-weight heparin
LS	laparoscopic splenectomy
NHL	non-Hodgkin lymphoma
NR	non-response
OS	open splenectomy
PLT	platelet
R	response
TPO-RA	thrombopoietin receptor agonist

1. BEVEZETÉS

A laparoszkópos splenectomia 1991-es bevezetése óta gold standarddá lépett elő a lép sebészetében, és a nyitott műtéttel szembeni előnyei vitathatatlanok. Habár a műtéti idő jellemzően hosszabb LS esetén, viszont a splenectomiával összefüggő morbiditás ritkább, és a posztoperatív hospitalizáció rövidebb.

Az irodalomban igen korlátozott számban állnak rendelkezésre magyar betegpopuláción végzett vizsgálatok eredményei. A laparoszkópos lépsebészet 1994-ben került bevezetésre a Szegedi Tudományegyetem Sebészeti Klinikáján, és az azóta eltelt időben munkacsoportunk szerezte meg az egyik legnagyobb tapasztalatot a témában Magyarországon.

Habár a laparoszkópos technikát kezdetben splenomegalia esetén kontraindikáltnak tartották, idővel bebizonyosodott a módszer biztonságossága extrém méretű lépek esetében is. Ahogy a laparoszkópos eljárás az extrém nagy méretű lépek esetében is elterjedt, felmerül az olykor 2000 grammnál is nagyobb tömegű specimen eltávolításának nehézsége. A szokásos eljárás a specimen Endobagbe helyezése, és valamelyik port helyén morcellációval történő eltávolítása. A kézzel asszisztált laparoszkópos splenectomia (HALS) esetén kézenfekvő a specimen hand-port helyén történő eltávolítása. Ezen eljárások mellett ismert a specimen Pfannenstiel-metszésből történő eltávolítása is. Irodalmi adatok alapján a lépméret mellet a learning curve bír még kiemelt jelentőséggel a splenectomia eredményeire.

A splenectomia leggyakoribb indikációja az idiopátiás thrombocytopeniás purpura (ITP). Tekintettel az ITP immunológiai mechanizmusára, az első vonalbeli standard terápia kortikoszteroidok, illetve iv. immunglobulinok adása. Amennyiben a betegek az elsődleges kezelésre nem reagálnak, vagy a betegség reagál ugyan, de folyamatos gyógyszerelést igényel, refrakter ITP-ről beszélünk, mely miatt második vonalbeli kezelés jön szóba. Ez lehet Rituximab, TPO receptor agonisták, valamint a splenectomia, melyek közül a splenectomia biztosítja a legjobb és legtartósabb eredményt (80% körüli válasz, 60% 5-10 évig).

A laparoszkópos eljárás számos előnye miatt évtizedek óta elfogadott sebészi módszer az ITP kezelésében. A módszer hematológiai eredményessége a hagyományos splenectomiához hasonló. Mindezek mellett csak nagyon korlátozott számban állnak rendelkezésre standardizált definíciókat és kimeneteli kritériumokat figyelembe vevő közlemények a splenectomia hosszú távú eredményeiről. Tekintettel arra, hogy a splenectomizált betegek mintegy 15-25 %-ánál nem vezet azonnali eredményre, illetve a betegek 1/3-a a későbbiekben relapszusba kerül, fontos lenne prediktív faktorok meghatározása a felesleges műtétek elkerülése, a terápia tervezhetősége érdekében. A splenectomia sikerességének megjósolására számos hipotetikus

prediktív faktort vizsgáltak. Irodalmi adatok szólnak az életkor, a szteroid terápiára adott válasz, a perioperatív thrombocyta érték, valamint a thrombocyta sequestratio jellegének prediktív értékéről.

2. CÉLKITŰZÉSEK

(i) Összehasonlítani a hagyományos és a minimál invazív módon végzett splenectomián átesett betegek rövid és hosszú távú eredményeit (I. vizsgálat).

(ii) Elemezni a laparoskopos splenectomián átesett betegek eredményeit a lépméret, learning curve vagy a specimen eltávolítás módjának függvényében (II. vizsgálat).

(iii) Megvizsgálni a Pfannenstiel-metszés alkalmazhatóságát extrém nagy lépek esetében (III. vizsgálat).

(iv) Analizálni a splenectomia biztonságosságát ITP esetében és evidence-based guideline-ok használata mellett meghatározni, milyen perioperatív paraméterek jelzik előre a rövid és hosszú távú eredményességet (IV. vizsgálat).

3. BETEGEK ÉS MÓDSZER

3.1. Betegek

2002. január 1. és 2015. január 1. között laparoskopos vagy nyitott splenectomián átesett betegeket vontunk be a vizsgálatba.

I. vizsgálat: 2002. január 1. és 2011. december 1. között 141 splenectomiát végeztünk, melyből 124 tervezett, 17 pedig sürgősségi műtét volt. Kizárva az akut és az egyéb szerveket (pancreas, gyomor) is érintő kiterjesztett műtéteket, végül 54 laparoskopos (n = 39 nő, n = 15 ffi) és 30 nyitott műtét (n = 17 nő, n = 13 ffi) eredményeit hasonlítottuk össze. A betegek átlagéletkora 40 (14-74) év volt a laparoskopos és 63 (28-79) év a nyitott csoportban.

II. vizsgálat: 2002. január 1. és 2013. december 31. között 70 LS történt a SZTE Sebészeti Klinikán. A ffi-/nő arány 19/51, és az átlag életkor 42,6 év (14-74) volt. A betegeket három csoportba osztottuk az eltávolított lépek tömege alapján: 1. csoport: <350 g (n = 42), 2. csoport: 350-től 1000 grammig (n = 19), 3. csoport: >1000 g (n = 9).

III. vizsgálat: 2002. január 1. és 2014. szeptember 30. között 74 laparoskopos splenectomiát végeztünk. A speciment 56 esetben a hagyományos metodika szerint a lateralis port helyén morcellációval, míg 12 esetben a nagy méretű lépeket egy 10-12 centiméteres Pfannenstiel-

metszésen át távolítottuk el. Megvizsgáltuk a Pfannenstiel-metszés hatásosságát azon 11 betegnél, ahol az eltávolított specimennek tömege meghaladta az 1000 grammot.

IV. vizsgálat: 2002. január 1. és 2015. január 1. közötti időszakban 40 alkalommal végeztünk splenectomiát ITP miatt. A betegeket az SZTE II. Belgyógyászati Klinika Hematológiai Osztályán gondozták, és a műtéti idikációkat hematológus szakorvos szakvéleménye alapján állítottuk fel. Minden beteg átesett korábban kortikoszteroid kezelésen, és a műtéteket szteroid refrakter vagy szteroid dependens állapotokban végeztük el. 10 betegnél Azathioprine vagy IVIG kezelés zajlott a sebészi beavatkozást megelőzően. A nő/ffi arány 28/12 volt. A betegek átlag életkora $46,62 \pm 17,48$ év volt, az ITP-t átlagosan 43 éves életkorukban diagnosztizálták, és a splenectomiát átlagosan $25,1 \pm 5,73$ hónappal a diagnózis után végeztük el. Az utánkövetés átlagos hossza $10,9 \pm 6,9$ év volt.

3.2. Sebészi kezelés, műtéti technika

Preoperatív kivizsgálás (ultrahang, CT) ajánlott a lépméret, valamint a járulékos lép lehetőségének tisztázása céljából. Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis és Haemophilus influenzae elleni vakcináció minden esetben megtörtént. A sebészi beavatkozások antibiotikum terápia mellett a vérlemezkeszám szoros monitorozásával történtek. A betegek profilaktikus dózisu LMWH adásában részesültek a peri- és posztoperatív időszakban (30 napig emittálást követően).

A laparoszópos műtéteket 30°-os oldalfekvő fektetésben végeztük a Delaitre and Maignein által leírt „anterolateral, hanging spleen” technika szerint. A trokárrok a bal szubkostális vonalban kerültek bevezetésre egymástól 15 cm-re. A léphilusi érképletek kontrolljára 2006-ig Endo GIA varrógépet használtunk, melyet később a Hem-o-lok klipp alkalmazásával váltottunk fel. A hilus kipreparálását Tan módszeréhez hasonlóan anterior-posterior és caudalról cranialis irányba történő megközelítésből végeztük, mely megkönnyíti az érképletek, valamint a pancreas identifikálását, és mely a pancreasfajok sérülésének esélyét minimalizálja. Ha a beteg thrombocytaszuszpenzió adását igényelte, azt a lép artéria lekötését követően adtuk be. A műtétet minden esetben drain hátrahagyásával fejeztük be, melyet a második posztoperatív napon távolítottunk el.

Extrém nagy méretű lépek eltávolítása a hasüregből gyakran technikai nehézséget okoz. Általában a speciment Endobagbe helyezve a lateralis port helyén morcellációval távolítjuk el, azonban ez masszív splenomegalia, 1-2000 grammos lépek esetén nem kivitelezhető, mivel a

lép mérete nagyobb, mint az Endobag maximális kapacitása. Irodalmi adatok szerint ilyenkor vagy a specimen hasüregben belüli fragmentációja jön szóba, mely azonban splenosis kockázatával jár, vagy laparotomia végzése. Munkacsoportunk a probléma megoldására 2009 óta Pfannenstiel-metszéssel keresztüli specimen eltávolítást vezetett be ezen esetekben.

A „hagyományos műtét” esetén bal szubkostális metszésből végeztük el a splenectomiát. A rögzítő szalagrendszerek átvágásával kezdtünk, ügyelve, hogy a disszekció hilusközélen történjen, a pancreas-sérüléseket elkerülendő. Ezt követte a hiláris érkepletek külön-külön történő ellátása. A műtét végén a bal subphrenicus tér, a gyomor nagygörbület és a lekötött hiláris erek alapos vérzéskontrolljára különös figyelmet fordítottunk.

3.3. Vizsgált paraméterek

Kiértékeljük a műtéti indikációkat, a műtétek időtartamát, a konverziós és reoperációs arányt, a passzázs megindulását, a posztoperatív ápolási időt, valamint az eltávolított specimenek tömegét.

Az I. vizsgálatban a nyitott és laparoszkópos műtétek eredményeit hasonlítottuk össze.

A II. vizsgálatban a laparoszkópos splenectomián átesett betegek eredményeit elemeztük a következő négy szempont alapján:

(i) Először a tanulási idő szerepét vizsgáltuk; a learning curve-öt irodalmi adatokra támaszkodva 20 műtét elvégzésében állapítottuk meg.

(ii) Vizsgáltuk a hiláris érkepletek elzárására alkalmazott stapler vs klipp használatának hatását.

(iii) Továbbá a lépméret jelentőségének vizsgálatához felosztottuk a betegeket három csoportra a szövettani vizsgálatok során mért specimen tömeg alapján: 1. csoportba soroltuk a betegeket 350 grammnál kisebb, 2. csoportba 350 és 1000 gramm közötti, és 3. csoportba 1000 grammnál nagyobb tömegű lépek esetén.

(iv.) Végül megvizsgáltuk a specimen eltávolítás módjának szerepét (Endobag + morcelláció vs. Pfannenstiel-metszés).

A III. vizsgálatban a Pfannenstiel-metszés szerepét boncolgattuk extrém nagy méretű lépek (specimen >1000 g) laparoszkópos eltávolítása kapcsán.

A IV. vizsgálatban a betegek adatait a splenectomiára adott hematológiai válasz szempontjából elemeztük. A többek között egységes terminológiát is meghatározó 2009-es nemzetközi

munkacsoport javaslatának, valamint az American Society of Hematology 2011-es evidence based practice guideline-nak megfelelően a kezelésre adott válasz definícióját $100 \times 10^9/l$ thrombocytaszám felett (complete response (CR)), illetve 30 és $100 \times 10^9/l$ között az alapérték minimum kétszeres emelkedésénél (response (R)) határoztuk meg. Non-response (NR) definíciója szerint a thrombocytaszám nem emelkedik $30 \times 10^9/l$ fölé, vagy ha nem duplázódott meg az alap lemezkeszám, illetve ha ezen változások 30 napon belül elvesztek. Stabil válaszadóknak akkor minősültek a betegek, ha a válasz az utánkövetési idő alatt nem szűnt meg, és splenectomia után nem szorultak további terápiára, illetve nem alakult ki hospitalizációt igénylő vérzéses szövődmény. Refrakter ITP-nek akkor minősítettük az állapotot, ha korábban reagáló betegeknél bármilyen thrombocytopaeniás esemény történt $100 \times 10^9/l$ alatti lemezkeszámnál (CR), ha $30 \times 10^9/l$ alá csökkent, illetve ha az alapérték kevesebb mint kétszeresére állt be a lemezkeszám (R). Spontán vérzés illetve a gyógyszeres terápia újbóli megkezdése szintén refrakter ITP-nek minősült.

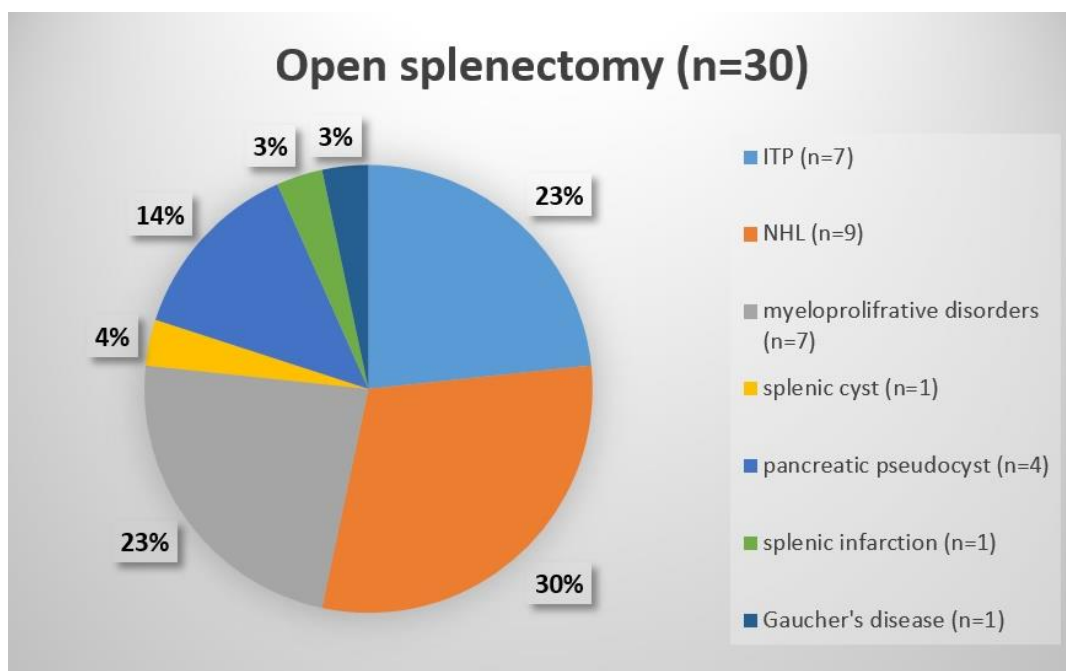
Végül a rövid és hosszú távú eredmények (CR, R, NR, illetve későbbiekben refrakter ITP) tükrében analizáltuk a pre- és perioperatív mutatók prediktív értékét.

4. EREDMÉNYEK

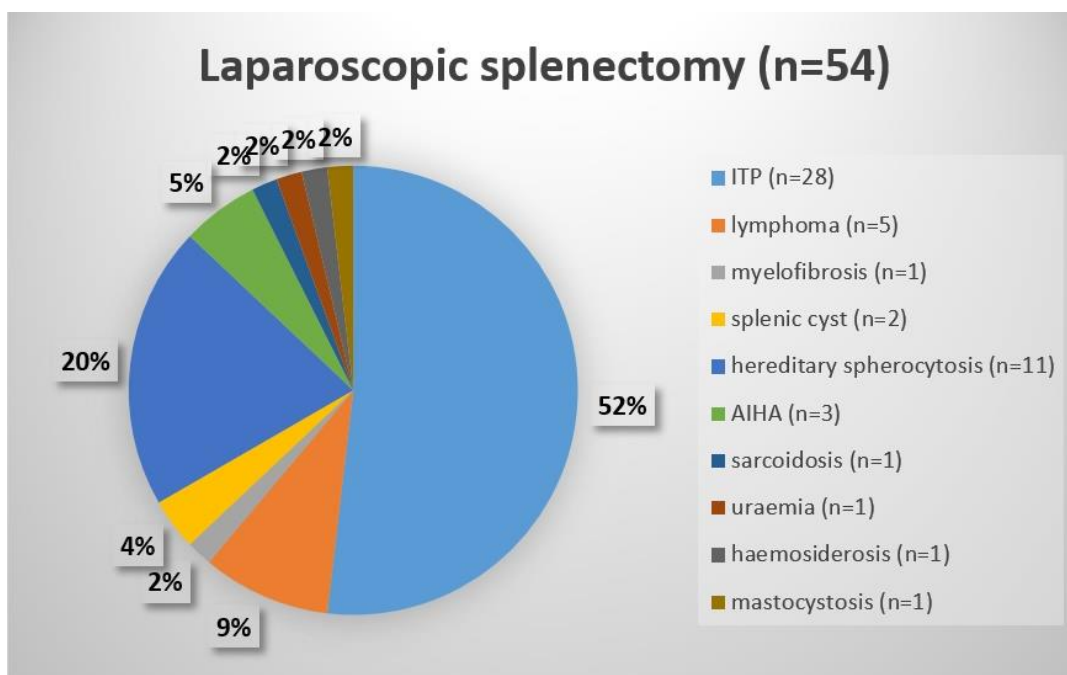
4.1. A hagyományos és a minimál invazív sebészi módszer összehasonlítása a splenectomián átesett betegek körében (I. vizsgálat)

4.1.1. Indikációk

A nyitott és laparoszkoos splenectomiák indikációit az 1. és 2. ábra reprezentálja



1. ábra: A nyitott splenectomiák indikációja



2. ábra: A laparoszkoos splenectomiák indikációja

4.1.2. A különböző sebészi módszerek analízise

A műtéti idő szempontjából nem volt szignifikáns különbség a nyitott és a laparoszkoós módszer között (1. táblázat).

	Laparoszkópia (n = 54)	Nyitott műtét (n = 30)	p
Műtéti idő (perc)	133 (80-220)	122 (65-180)	P = 0,074
Reoperáció	1 (1,9 %)	2 (6 %)	P = 0,718

1. táblázat: A laparoszkoós és a nyitott splenectomiák eredményei

Konverzióra 4 esetben (7,4%) volt szükség masszív vérzés miatt.

4.1.3. Posztoperatív eredmények

Halálozás a perioperatív időszakban egyik csoportban sem volt. Laparoszkoós műtétet követően a bélmotilitás gyorsabban indult be, illetve a hospitalizáció rövidebb volt. (2. táblázat).

	Laparoszkópia (n = 54)	Nyitott műtét (n = 30)	p
Hospitalizáció (nap)	5,2	8,17*	p < 0,001
Bél passzázs beindulása (nap)	2,4	3,4*	p = 0,002
Vvt / Thrombocyta igény (beteg)	18 / 23	16 / 10	

2. táblázat: Posztoperatív eredmények a laparoszkoós és a nyitott csoportban

4.2. Megvizsgálni a laparoszkoós splenectomián átesett betegek perioperatív eredményeit a lépméret, a learning curve és a specimen eltávolítás módjának tükrében (II. vizsgálat)

4.2.1. Indikációk

A műtéti indikáció irodalmi adatokhoz hasonlóan több mint 50 %-ban, 37 esetben idiopathiás thrombocytopeniás purpura (ITP) volt. Emellett congenitalis spherocytosis miatt 11 esetben (15,7%), lymphoma miatt 11 esetben (15,7%), autoimmun hemolitikus anaemia (AIHA) miatt 4 esetben (5,7%), lépciszta megoldása miatt 2 esetben (2,9%) végeztünk műtétet. 1-1 (1,4%)

esetben pedig melanoma metastasis, sarcoidosis, krónikus veseelégtelenség, hemosiderosis és malignus hízósejtes daganat miatt történt műtét.

SZTE (2013)	ITP	Cong. spher.	Non-Hodgkin lymphoma	Hodgkin lymphoma	AIHA	Ciszta	Egyéb
n = 70	37 (52.9%)	11 (15.7%)	7 (10%)	4 (5.7%)	4 (5.7%)	2 (2.9%)	5 (7.1%)

3. táblázat: Műtéti indikációk

4.2.2. Műtétek eredményei

A műtétek átlagos időtartama 122 ± 154 perc, ezen belül a lépméret alapján csoportosítva az 1. csoport 117, a 2. csoport 128, a 3. csoport 134 perc volt. A learning curve alatt végzett műtétek átlagos hossza 149 perc, ezt követően 111 perc volt, mely szignifikáns műtéti idő csökkenést mutat ($p=0.002$).

A hilusi érkepletek ellátására 2002. január és 2005. december között jellemzően vascularis staplert használtunk ($n=15$). Ezt követően a jóval költséghatékonyabb hem-o-lok klippeket használtuk ($n=54$), kivéve egy alkalmat, amikor a véna lienalis berepedése miatt Endo GIA segítségével láttuk el a hilust. A stapler használatával végzett műtétek átlagos hossza 151 ± 105 perc, a klippekkel végzett műtéteké 114 ± 124 perc volt, mely szignifikáns műtéti időcsökkenést jelent ($p=0,002$).

Konverzió 5 betegnél (7,1%) történt, többsége a learning curve időszakában (három 2002 és 2004 között). Ezen esetekben a lép átlagos tömege 463 ± 945 gramm volt, a hospitalizáció pedig 7,8 napra nyúlt.

Három laparoszkopos úton megoldható intraoperatív komplikáció érdemel említést. Egy alkalommal a már említett véna lienalis berepedés ellátása történt Endo GIA varrógéppel, egy alkalommal a máj bal lebenyének berepedése, valamint egy alkalommal rekeszsérülés a felső pólus mobilizálása közben, mely laparoszkopos suturával ellátható volt.

4.2.3. Posztoperatív eredmények

Reoperációra két esetben (2,9 %) volt szükség vérzés miatt. A léptömeg itt átlag alatti (138 és 403 gramm) volt.

További perioperatív morbiditás három alkalommal (az első posztoperatív napon pneumothorax, valamint két betegnél a műtét után ismétlődő lázas állapot) fordult elő. Posztoperatív pancreatitis, illetve perioperatív mortalitás nem volt.

A passzázs átlagosan a műtét utáni második ($2,57 \pm 1,1$) napon indult meg, mely nem szignifikáns összefüggést mutatott a lép tömegével (1. csoport: 2,5, 2. csoport: 2,9, 3. csoport: 3,3). Szintén korreláció mutatkozott a hospitalizáció tekintetében: átlag 5,1 (3-11) nap, csoportokra bontva: 5 / 5,2 / 5,4 nap volt. A hospitalizáció emellett szignifikánsan lerövidült a learning curve letelte után (6,15 vs. 4,7; $p=0,013$).

4.2.4. A lépméret, a learning curve és a specimen eltávolítási módszer hatása az eredményekre

A laparoszkóposan eltávolított lépek átlagos tömege a szövettani eredmények alapján 450 ± 1945 gramm volt. Normál méretűnek tartható lép (<350 g) 42 esetben (1. csoport), 350 és 1000 gramm közötti lép 19 esetben (2. csoport), és 1000 gramm feletti lép 9 esetben (3. csoport) távolítottunk el (4. táblázat).

	1. csoport: <350 g (n = 42) mean \pm SD	2. csoport: 350 - 1000 g (n = 19) mean \pm SD	3. csoport: 1000 g< (n = 9) mean \pm SD	P1 value	P2 value
Műtét hossza (perc)	117 \pm 67	128 \pm 74	134 \pm 59	0,258	0,374
Konverzió	3 (7,1%)	1(5,3%)	1 (11,1%)	0,479	0,258
Reoperáció	1 (2,4%)	1 (5,3%)	0	0,145	0,489
Hospitalizáció (nap)	5 \pm 4	5,2 \pm 5	5,4 \pm 4	0,846	0,661
Passzázs megindulás (nap)	2,5 \pm 3	2,9 \pm 2	3,3 \pm 3	0,452	0,207
Pfannenstiel-metszés	2 (4,7%)	4 (21%)	5 (55,6%)	0,845	0,274
Specimen tömeg (g)	160 \pm 159	578 \pm 575	1494 \pm 1220	-	-

P1 value = az 1. és 2. csoport összehasonlítása; P2 value = az 1. és 3. csoport összehasonlítása

4. táblázat: A LS eredményei a lépméret függvényében

A tapasztalat jelentőségét mutatja, hogy míg az irodalomban learning curve-ként meghatározott 20 műtét során az eltávolított lépek átlagos tömege 208 gramm, ezt követően 519 gramm volt ($p=0,02$). 2008-ban távolítottuk el az első 1000 g feletti lépét laparoszkóppal. (5. táblázat).

	Learning curve	Learning curve után	P value
	(n = 20) mean \pm SD	(n = 50) mean \pm SD	
Műtét hossza (perc)	149 \pm 95	111 \pm 65	0,002*
Stapler vs. klipp	15 vs. 5	1 vs. 49	-
Konverzió	3 (15%)	2 (4%)	0,125
Reoperáció	1 (5%)	1 (2%)	0,795
Hospitalizáció (nap)	6,15 \pm 5	4,7 \pm 4	0,013*
Passzázs megindulás (nap)	2,5 \pm 3	2,59 \pm 2	0,674
Pfannenstiel-metszés	0	11 (22 %)	-
Specimen tömeg (g)	208 \pm 256	519 \pm 717	0,02*

5. táblázat: A LS eredményei a learning curve függvényében (*: $p < 0,05$)

Mint már említettük, az extrém nagy lépek eltávolítása 2009. óta 11 esetben 8-10 cm-es Pfannenstiel-metszésből összezúzás nélkül történt (6. táblázat). Ezen eljárás bevezetésére azért volt szükség, mert a LS során eltávolított hatalmas (későbbi szövettani leleten 1000-2000 grammos) lépek hasüregben belüli zacskóba tétele, illetve morcellációval történő eltávolítása az extrém méret folytán technikailag nehéz és időigényes lett volna. Zsákba helyezés nélküli feldarabolást a splenosis kockázata miatt nem végzünk. Ezen esetekben a lép átlagos tömege 1032 \pm 534 gramm, két esetben 2000 gramm feletti volt.

	Pfannenstiel metszéssel (n = 7) mean ± SD	Pfannenstiel metszés nélkül (n = 47) mean ± SD	P value
Műtét hossza (perc)	108 ± 62	125 ± 73	0,05*
Hospitalizáció (nap)	4,7 ± 3	5,2 ± 4	0,178
Passzázs megindulás (nap)	3,2 ± 2	2,5 ± 3	0,394
Specimen tömeg (g)	1032 ± 534	338 ± 245	0,0001*

6. táblázat: A LS eredményei Pfannenstiel-metszés függvényében (*: $p < 0,05$)

A műtétek átlagos hossza 108 ± 62 perc volt, a passzázs átlag a $3,2 \pm 2$ napon indult be, a hospitalizáció $4,7 \pm 3$ nap volt. Fenti adatok alapján a tisztán laparoszkópos csoport eredményeitől a Pfannenstiel-metszésből eltávolított esetek eredményei nem maradnak el, sőt rövidebb műtéti időt (108 vs. 125, $p=0,05$), hospitalizációt (4,7 vs. 5,2, $p=0,178$) mutatnak, habár a passzázs érthető okból (alhasi laparotomia) később indul be (3,2 vs. 2,5, $p=0,394$). Ezen tényezők mellé hozzáilleszhető az integritásában meg nem bontott specimen jobb szövettani feldolgozhatósága, valamint, hogy a Pfannenstiel-metszést elfogadható kozmetikai alternatívának tartjuk (szemben a bal szubkostális, vagy felső median laparotomiával).

4.3. A Pfannenstiel-metszés hatásának vizsgálata extrém nagy lépek esetén (III. vizsgálat)

A 7. táblázat szemlélteti a Pfannenstiel-metszés alkalmazásának hatását azon betegcsoportban, akiknél a specimen tömege az 1000 grammot meghaladta ($n = 11$, 2 konverzió). Nem volt szignifikáns különbség az eredményekben.

	Pfannenstiel metszéssel (n = 5) mean ± SD	Pfannenstiel metszés nélkül (n = 4) mean ± SD	P value
Műtét hossza (perc)	121 ± 39	150 ± 47	0,31
Hospitalizáció (nap)	5 ± 1,3	6,5 ± 2,5	0,32
Specimen tömeg (g)	1644 ± 613	1225 ± 209	0,182

7. táblázat: A LS eredményei a Pfannenstiel-metszés függvényében extrém nagy méretű (>1000 g) lépek esetében (*: $p < 0,05$)

4.4. Az ITP miatt végzett splenectomiák biztonságosságának vizsgálata, valamint az evidence-based guideline-okat használva a perioperatív paraméterek prediktív értékének vizsgálata a rövid és hosszú távú eredményekre (IV. vizsgálat)

4.4.1. Korábbi kezelés

Minden esetben az ITP első vonalbeli terápiája a szteroidkezelés volt. 23 eset (57,5 %) szteroid refrakter, 17 eset (42,5%) szteroid dependens volt. Ezt követően a második vonalbeli kezelésként 30 esetben végeztünk splenectomiát. 7 esetben azathioprin és 3 esetben IVIG volt a második vonalbeli kezelés, melyeket a splenectomia követett.

4.4.2. Sebészi eredmények

40 esetből 4 alkalommal (11,1%) konverzióra kényszerültünk, és nyitva fejeztük be a műtétet. Perioperatív mortalitás nem volt. Reoperációt két esetben (5%) végeztünk vérzés miatt. Az átlagos műtéti idő $113,5 \pm 62,71$ perc volt. A konverzióra került esetekből három 2004. előtti években a learning curve idejében történt. Az irodalomban a laparoszkópos splenectomia kapcsán a learning curve-öt 20 műtétben definiálták, melyet az egyéb indikációval végzett LS-ekkel együtt 2006-ben léptünk át. Ezt követően az átlagos műtéti idők szignifikáns csökkenését észleltük (132 vs. 104 min, $p = 0,032$). Az eltávolított specimének átlagos tömege $174^{\circ} \pm 89,6^{\circ}$ gramm volt. Az átlagos posztoperatív ápolási idő $5,44 \pm 2,84$ nap volt. Perioperatív morbiditás négy esetben volt: egy esetben PTX, egy esetben alsó végtagi thrombophlebitis, két esetben visszatérő lázas állapot képében.

4.4.3. Az ITP miatt végzett splenectomiák rövid és hosszú távú hematológiai eredményei

Az átlag preoperatív thrombocytaszám $66,7 \pm 47,84 \times 10^9/l$ volt. Thrombocytopenia adását igénylő esetekben (27) a thrombocytopenia a lép vasculaturájának lefogását követően a műtét során került beadásra. A posztoperatív 3. napon mért thrombocytaszám átlaga $148,4 \pm 93,7 \times 10^9$ volt.

A posztoperatív thrombocytaszám ok alapján CR 28 (70%) , R 5 (12, 5%) esetben alakult ki, mely alapján összesen a betegek 82,5 %-a reagált a splenectomiára a guideline szerinti feltételeknek megfelelően. 7 (17,5 %) NR eset fordult elő. (8. táblázat)

A betegeket átlagosan $10,9 \pm 6,9$ évig követtük. Ez idő alatt 2 beteg hunyt el 5 illetve 7 évvel a splenectomia után. Az utánkövetés során a válaszadók (CR+R=33) közül permanens válasz 21 esetben (63,6%) valósult meg. A CR-t mutató betegeknél a permanens válasz 20/28 (71%), míg R esetében ez 1/5 (20%). A relapszus átlagosan a splenectomiát követő $12,5 \pm 7.3$ hónapban jelentkezett. A relapszus ráta szignifikánsan magasabb volt az R betegeknél, mint a CR

betegeknél (80% vs. 28,6%). A relapszus is hamarabb alakult ki az R betegeknél, mint a CR betegeknél (9,7 vs 18,6 hónap, $p < 0.001$). A relapszusba került 12 beteg, illetve a NR 7 beteg további kezelésként szteroid, TPO-RA (romiplostim, eltrombopag), azathioprin vagy IVIG kezelést kapott.

	Kezelésre reagálók		Kezelésre nem reagálók
	Complete responses (PLT > 100 x 10 ⁹ /l)	Partial responses (PLT 30 - 100 x 10 ⁹ /l)	
Betegek (n = 40) (%)	28 (70%)	5 (12,5%)	7 (17,5%)
Életkor (év)	42,79 ± 13,24	49,2 ± 18,32	60,14 ± 24,21
Nem (f/m)	18/10	5/0	5/2
Lép tömege (g)	160,13 ± 12,47	206,25 ± 10,21	229 ± 9,62
Thrombocytaszám posztoperatív emelkedése (10 ³ /μl)	122,5 ± 34,2	50,8 ± 11,5	8 ± 9,62
Relapszus arány (%)	8/28 (28,6%)	4/5 (80%)	
Relapszusig eltelt idő (hónap)	18,6	9,7	

8. táblázat: Az ITP miatt splenectomisált betegek általános sebészeti eredményei

4.4.4. A rövid és hosszútávú válasz prediktív faktorai

A fenti eredmények alapján megvizsgáltuk, hogy mely perioperatív ismert tényezők, illetve paraméterek jelzik előre a rövid- illetve hosszú távú sikerességet (9. táblázat). A szteroid dependensként operált betegek (n=17) mindegyike a CR csoportba került, a szteroid refrakteritás miatt operált betegek megoszlása: CR: 11, R: 5, NR: 7. Szignifikánsan több NR beteg volt a szteroid refrakter csoportban (0/17 vs 7/23; $p = 0,027$).

Hosszú távú eredmények azt mutatták, hogy a szteroid dependens betegek (n=17) közül tizenkettőnek maradt tartós válasza (70,6%), míg a 16 szteroid refrakter betegnél 16-ból csak kilencnek (56,3%).

A CR csoport átlag életkora 42,79 ± 13,24, a R csoporté 49,2 ± 18,32, a NR csoporté 60,14 ± 24,21 év volt. Az 50 évnél fiatalabbaknál (n=22) 17 CR, 3 R, és 2 NR, az 50 évnél idősebbeknél (n=18) 11 CR, 2 R, és 5 NR alakult ki. Így a fiatalabb csoportban a betegek 9%-

a nem mutatott választ, míg ez az arány az idősebb csoportban 28% volt (2/22 vs. 5/18) ($p = 0.023$).

Hosszú távú utánkövetéssel a tartós válaszadók átlag életkora $42,6 \pm 16,5$, a relapszusba kerülők átlagosan $45,75 \pm 21,3$ évesek voltak. 50 évnél fiatalabbaknál a válasz tarós maradt a 20ból 14 (70%), míg idősebbeknél a 13-ból 7 (53,8%) esetben.

		Kezelésre reagálók		Kezelésre nem reagálók (n = 7)
		Complete responses (PLT > $100 \times 10^9/l$) (n = 28)	Partial responses (PLT 30- $100 \times 10^9/l$) (n = 5)	
Preoperatív szteroid	-dependens (n = 17)	17 (100%)	0	0
	-refrakter (n = 23)	11 (47,8%)	5 (21,7%)	7 (30,4%)
Életkor	<50 év (n = 22)	17 (77,3%)	3 (13,6%)	2 (9%)
	>50 év (n = 18)	11 (61%)	2 (11%)	5 (27,8%)
Preoperatív vérlemezkeszám	< $30 \times 10^9/l$ (n = 16)	7 (43,75%)	5 (31,25%)	4 (25%)
	> $30 \times 10^9/l$ (n = 24)	21 (87,5%)	0	3 (12,5%)
Splenectomia, mint...	...másodvonalbeli kezelés (n = 30)	22 (73,3%)	3 (10%)	5 (16,7%)
	...harmadvonalbeli kezelés (n = 10)	6 (60%)	2 (20%)	2 (20%)

9. táblázat: Lehetséges prediktív faktorok

Azon betegek közül, akik preoperatív thrombocytaszám a $30 \times 10^9/l$ alatti volt (n=16) 7 a CR csoportba (43,75%), 5 a R csoportba (31,25%), 4 a NR csoportba (25%) került. A preoperatív $30 \times 10^9/l$ feletti thrombocytaszámmal rendelkező betegek (n=24) közül 21 a CR csoportba (87,5%), és hárman a NR csoportba (12,5 %) kerültek (NS).

Azon 10 beteg esetében akiknél a splenectomiát harmad, és nem második vonalbeli kezelésként végeztük el (azathioprine vagy IVIG kezelést követően), a műtét átlagosan $17,75 \pm 3,43$ hónappal a diagnózis felállítása után történt meg, ami rövidebb idő mint a teljes beteganyag átlagos műtétre kerülési ideje. Ezen 10 beteg közül 6 CR, 2 R és 2 NR lett (NS).

Összegezve az első vonalbeli kezelésre alkalmazott szteroidra adott válasz (dependencia) ($p = 0,027$) és a fiatal életkor ($p = 0,023$) mutatkozott effektívnek vizsgálatunkban a splenectomia eredményességének előrejelzésében logisztikus regresszió analízis alapján (10. táblázat).

Faktor	OR	95% CI	p value
Preoperatív szteroid	1,265	1,063-1,496	0,027
Életkor	1,359	1,0370-1,771	0,023

10. táblázat: A logisztikus regresszió elemzés eredményei a NR csoportban

Nem volt olyan vizsgált és a 9. táblázatban összegzett paraméter, ami a hosszú távú hematológiai eredményeket megjósolta volna, bár az azonnali komplett válasz irodalomban is leírt prediktív hatását vizsgálatunkkal is megerősítettük: 71% tartós válasz CR és 20% R esetében ($p < 0.001$).

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. Nyitott vs. laparoszkoós splenectomia (I. vizsgálat)

A laparoszkoós splenectomiát először 1992-ben írta le Delaitre és Maignien, és az azóta eltelt időben gold standarddá vált a nyitott splenectomiával szembeni számos előnye miatt.

A minimál invazív technika által nyújtott előny, mint a rövidebb kórházi ápolási idő, kevesebb posztoperatív fájdalom, gyorsabb passzázs megindulás, kevesebb posztoperatív sérv és jobb kozmetikai eredmény mellett hátrány a jellemző hosszabb műtéti idő. A laparoszkoós technika javasolt a legtöbb benignus és malignus hematológiai betegségben, függetlenül a beteg életkorától és testtömegétől. A kontraindikációt a portális hypertensió és a súlyos komorbiditások jelentik. Több átfogó tanulmány is igazolta a módszer előnyeit a nyitott technikával szemben, például Winslow 2003-as és Bai 2012-es metaanalízisei, melyek 3000 körüli esetszámon egységesen alacsonyabb komplikációs rátát, rövidebb hospitalizációt, kevesebb vérvesztést és hosszabb műtéti időt igazoltak. Cheng 15 év irodalmát feldolgozó metaanalízise alapján technikailag a laparoszkoós módszert ajánlja a gyorsabb felépülés és a csekélyebb fizikai terhelés mellett is, a nyitott műtéttel megegyező sebészi hatékonysága miatt.

Hasonlóan, vizsgálatunk során bár a LS műtéti ideje nem szignifikán mértékben hosszabb volt mint az OS (133 vs. 122 perc, $p = 0,074$), a laparoszkoós csoportban gyorsabb passzázs megindulás (2 vs. 3 nap, $p = 0,002$) és rövidebb hospitalizáció (5 vs. 8 nap, $p < 0,001$). volt jellemző.

5.2. A tanulási periódus hatása (II. vizsgálat)

Vizsgálatunk során az egyik legfontosabb tényező a team tapasztalata volt. Az irodalomban több közlés foglalkozik a témával: Cusick gyermekeken végzett splenectomiák kapcsán 49 eset után vizsgálta a learning curve jelentőségét. A műtéti idő, az intraoperatív vérvesztés és kórházi költségek terén is szignifikáns csökkenést tapasztalt az első és utolsó 10 operált beteg eredményeiben, emellett 20 műtétben állapította meg azt a határt, melyet követően a műtéti idő, illetve a költségek a tapasztalatnak köszönhetően lecsökkennek. Peters és munkatársai ITP kapcsán definiálták a learning curve-öt. 50 műtétet időrendben tízes csoportokra osztva azt tapasztalta, hogy az első 2 csoportba tartozó betegek műtéti ideje szignifikánsan hosszabb volt, mint a 3. 4. és 5. csoportba tartozó betegeké. Vérvesztés, hospitalizáció és per os táplálás megkezdése kapcsán nem talált különbséget, és a learning curve-öt minimum 20 műtét

elvégzésében definiálta. *Anyagunkban a learning curve letelte után szignifikánsan lerövidült a műtéti idő, és hospitalizáció.*

A hilaris érkepletek ellátására kezdetben vascular staplert, 2006 óta Tan 2013-as cikkében leírt módszerhez hasonlóan klippeket használtunk. Tanhoz hasonlóan tapasztalatunk szerint is biztonságos a módszer, különösen splenomegalia esetén amikor a kis tér miatt a stapler pozicionálása nehézkes lenne. Szólnak még cikkek a léphilus csak LigaSure eszközzel, vagy Harmonic Scalpellel történő ellátásáról, azonban ezt a módszert munkacsoportunk nem alkalmazza.

5.3. Speciális szempont – nagy lépek (II.-III. vizsgálat)

A témával kapcsolatos publikációk egységesen standardizált, biztonságos módszernek tartják normál méretű lép esetén. Masszív splenomegalia kapcsán megoszlanak a vélemények. Targorana és munkatársai korrelációt találtak a lép tömege és a konverziós ráta között: az átlagos 6,7% hoz képest masszív splenomegalia esetén 25 %-os konverziós rátát észleltek. Sapucahy és munkatársai 13,3 %-os konverziós ráta mellett a laparoszkópos beavatkozást a kisebb méretű lépek esetében ajánlják. Poulin 20 cm-es craniocaudalis átmérő, illetve 1000 gramm felett nem javasolja a laparoszkópos módszert. Bai és munkatársai már említett 39 trialt, és 1540 laparoszkópos splenectomián átesett beteget összegző cikke a masszív splenomegaliát 1 kg feletti léptömegben definiálja, és hosszabb műtéti időt, magasabb konverziós rátát, magasabb vérvesztést, hosszabb hospitalizációt és magasabb perioperatív komplikációs rátát igazol, melyek mindegyikét elkerülhetőnek tartja gyakorlott sebész kezében. Hovatovább újabb több közlés szól amellet, hogy a LS biztonságosabb és hatékonyabb módszer, mint az OS masszív splenomegalia esetén is. Ezen eredményeket egy 2013-as 1500 beteget feldolgozó tanulmány is alátámasztja.

Masszív splenomegalia esetén a fő komplikáció a súlyos vérzés, mely a konverziók, illetve reoperációk fő oka is. A konverziós rátát különböző források 6 és 36% közé teszik. Anyagunkban ez 7,1% volt, és főleg a learning curve idején történtek. *Anyagunkban a nagy méretű lép nem befolyásolta a konverziót, és bár a műtéti idő és a hospitalizáció tekintetében növekvő tendencia mutatkozott a nagyobb lépek esetében, a csoportok közti különbség nem volt szignifikáns.*

5.4. A nagyméretű lép eltávolítása a hasüregből (II.-III. vizsgálat)

A nagy méretű lép hasüregből történő eltávolítása is nehézségekbe ütközhet LS során. Általánosságban a specimen intraabdominalis feldarabolását, Endobagbe helyezését ajánlják. A műtét végén a hasüreg alapos fiziologiás sóval való átöblítését javasolják a splenosis elkerülése céljából, valamint color Dopplerrel való ellenőrzést 3 hónapon belül.

Több laparoszkópos műtéti típus kiegészítéseként ismert a Pfannenstiel-metszés használata. A lép laparoszkópos sebészetében, illetve a specimen eltávolításában betöltött szerepéről viszonylag kevés közlés született, és azok is inkább a Pfannenstiel-metszést, mint a hand port bevezetési helyét jelölik meg. Véleményünk szerint a bal felhasi műtéthez Pfannenstiel-metszésből bevezetett Hand-port felesleges kényelmetlenségekkel jár, különösen jobb kezes sebész esetén. Emellett anyagunkban a Hand-port használatának mellőzése a műtétek során költségmegtakarítást jelent.

Tisztán laparoszkópos splenectomia után csak a specimen eltávolítására történő Pfannenstiel-metszés végzéséről mindösszesen egy közlés található, Patle 2010-es cikke melyben 50 β thalassemia miatt operált beteg közül 37-esetben 7-8 cm-es Pfannenstiel-metszésből, 12 esetben a köldökport helyének meghosszabbításával távolították el a lépét, egy esetben pedig konverziót végeztek. A Pfannenstiel-metszésből történő extrakció esetén a mi eredményeinkhez hasonlóan szignifikánsan rövidebb műtéti időt észleltek, és kozmetikailag elfogadható alternatívának tartják az eljárást.

Ha a specimen Endobagbe helyezése, valamint hasüregen belüli morcellációja az extrém méret folytán technikailag nehezen kivitelezhető, munkacsoportunk Pfannenstiel-metszésen keresztül egészben távolítja el a lépét a hasüregből. Endobagbe helyezés nélküli feldarabolást a splenosis kockázata miatt nem végzünk, az alternatív felhasi laparotomiáknál pedig a Pfannenstiel-metszést kozmetikailag elfogadhatóbb alternatívának tartjuk (szemben a bal szubkostális, vagy felső median laparotómiával). Ezen tényezők mellé hozzáilleszhető az integritásában meg nem szakított specimen jobb szövettani feldolgozhatósága.

5.5. Splenectomia az ITP kezelésében (IV. vizsgálat)

Szteroid refrakter illetve szteroid dependens ITP betegek esetében másodvonalbeli kezelésként legjobb és legtartósabb eredményt a splenectomia adja a gyógyszeres kezeléssel (TPO mimetikumok, rituximab) szemben

A splenectomia egyrészt a vérlemezke destrukció elsődleges helyszínének eltávolítása, részben a vérlemezke ellenes antitestképződés fontos helyszínének eltávolítása révén hat, és átlagosan 80 % válaszkészségről és 60% körüli permanens hatékonyságról számolnak be.

Egy 2004-ben publikált 135 cikket feldolgozó átfogó vizsgálat splenectomiára adott 88%-os válasz mellett 66%-os CR arányt írt le 28 hónapos átlagos utánkövetés mellett. Egy 2009-es csak laparoszko-pos splenectomiákat elemző systematic review 1223 betegnél 5,6 %-os konverziós ráta mellett 72%-os sikerességi arányról számol be.

Tanulmányunkban CR 70% (n=28), R 12, 5% (n=5) esetben alakult ki, mely alapján összesen *a betegek 82,5 % reagált a splenectomiára* a guideline szerinti feltételeknek megfelelően. Ezt az arányt nem befolyásolta, hogy a splenectomia másod-, vagy harmadvonalbeli kezelés volt-e. A szteroid adását követően azathioprinral vagy IVIG-vel kezelt betegeknél splenectomiát követően 60 %-ban CR 20%-ban R és 20%-ban NR alakult ki mely a teljes beteganyagra jellemző arányokat mutat, tehát a korábbi kezelés nem befolyásolta a splenectomia hatásosságát.

Az átlagos 9,92 év utánkövetés alatt a responderek (CR+R=33) közül tartós válasz 63,6%ban (n=21) valósult meg, mely szintén jól egyezik azzal az ismert aránnyal, hogy a kezdetben asplenectomiára reagáló betegek harmada későbbiekben relapszusba kerül. Amennyiben splenectomia után relapszus lép fel, az irodalmi adatok alapján 12-48 hónapon belül bekövetkezik, ezt követően csak sporadikus előfordulás várható. Ezt vizsgálatunk is megerősíti: a relapszus átlagosan 12,5 hónap múlva jelentkezett, és 47 hónap letelte után nem tapasztaltunk relapszust.

Második vonalbeli terápiaként alternatívát jelentő gyógyszerek a Rituximab, valamint a TPO-RA, melyek hosszú távú hatásossága azonban elmarad a splenectomia eredményeitől.

A Rituximab azonnali hatásossága 50-65 %-ban van, azonban a relapszusok nagyon gyakoriak, mely miatt a hosszabb távú, 12 illetve 24 hónapos válasz már csak 20-30% között van. 2015-ben a Lancet-ben publikált multicentrikus, randomizált kettős vak, placebo kontrollált study szerint a Rituximab hosszú távú response rate-je a placebóéhoz hasonló. Egy 2016-os splenectomia eredményeit a Rituximab terápiával összehasonlító study is effektívebbnek írja le a splenectomiát (84-86% vs. 47%, P=0,0002).

A TPO agonisták nem az immunrendszer modulálása révén, hanem thrombocyta-termelés fokozása révén hatékonyak. Stimulálják a megakaryocyták thrombocyta-termelését, ugyanahhoz a TPO receptorhoz kötődnek (c-MpI), mint az endogén TPO, de nem mutatnak

szerkezeti homológiát az endogén TPO-val, így nem várható neutralizáló antitestek termelődése. Használatukkal 59-80 %-os válasz arány érhető el, nagy hátrányuk viszont, hogy igen költségesek, és tartós kezelést igényelnek, elhagyásukkor a thrombocytopaenia visszatér.

A splenectomia technikai oldalát figyelembe véve a LS és OS összehasonlítása számos közlemény témája. Összegezve elmondható, hogy LS és az OS ugyanolyan hatékony módszer hematológiai szempontból. Qu és munkacsoportja a nyitott és laparoszkópos splenectomia esetén 36 hónap átlagos utánkövetéssel nem talált szignifikáns különbséget a relapszus-mentes túlélés tekintetében (86% / 91%, $p=0,792$). Chater hasonló eredményekre jutott 30 hónapos esemény mentes túlélés tekintetében: LS és OS esetén nem észlelt különbséget (86% vs 84%). Egy 2004-es 47 cikket magába foglaló átfogó tanulmány alacsonyabb mortalitást (1% vs. 0,2%), kevesebb szövődményt (12,9% vs. 9,6%) igazolt LS esetében. Fentiekén túl a laparoszkópos technika során felmerülő technikai nehézségek leggyakoribb okát képező splenomegalia nem jellemző ITP-re.

5.6. A splenectomia hatékonyságának potenciális prediktív faktorai (IV. vizsgálat)

Számos publikáció foglalkozik a splenectomia előtt megtudható, illetve annak korai eredményei alapján történő hosszú távú előrejelzéshez használható prediktív faktorokkal. A fiatalabb életkor, a szteroidra dependens és nem refrakter esetek, valamint a magasabb perioperatív vérlemezkeszám a legszéleskörűbben elfogadott prediktív faktorok. *A fiatalabb életkor irodalomban is leírt prediktív szerepét vizsgálatunk is megerősíti.* A CR csoport átlag életkora $42,79 \pm 13,24$, R csoporté $49,2 \pm 18,32$ a NR csoporté $60,14 \pm 24,21$ év volt. Hosszú távú utánkövetéssel a tartós válaszadók átlag életkora $42,6 \pm 16,5$, a relapszusba kerülők átlagosan $45,75 \pm 21,3$ évesek voltak. A válasz 50 évnél fiatalabbaknál ($n=22$) 90,1 %-ban (77,3% CR és 13,6 % R), míg 50 évnél idősebeknél ($n=18$) 72,2 %-ban (61,1 % CR és 11,1% R) volt észlelhető. Ezen túlmutatva a kezdetben válaszkészséggel rendelkezők közül permanens válasz az 50 évnél fiatalabbakban 70%-ban, míg ugyanez az idősebbekben csak 53,8%-ban észlelhető. Shojaiefard és munkatársai hozzánk hasonlóan azt találták, hogy az 52 évnél fiatalabb betegek pozitívabban reagáltak a splenectomiára, mint az idősebbek ($p < 0,01$). Fabris egyedül a 40 évnél idősebb életkort találta major pozitív prediktív faktornak egy hasonló vizsgálatban. Jóllehet, ezzel ellentétes eredményeket is találunk az irodalomban: Vianelli és munkatársai 233 beteget követtek több mint 10 évig, és nem találtak kapcsolatot az életkor és a splenectomiára adott válasz között. Hasonlóan, Rijcken is negatív eredményt kapott az életkor prediktív értékére vonatkozóan a 72 beteget feldolgozó vizsgálatában.

A preoperatív szteroidra adott válasz prediktív szerepéről szintén több tanulmány ír. Vizsgálatunkban a szteroid dependensként operált betegek (n=17) mindegyike a CR csoportba került, viszont az összes R (5) és NR (7) beteg a preoperatív szteroid refrakter csoportból került ki. Szignifikánsan több NR beteg volt a szteroid refrakter csoportban ($p = 0,027$). Tartós választ mutató betegeknél (n=21) 12 szteroid dependens és 9 szteroid refrakter beteg volt. Azon betegeknél, ahol a válaszkészség idővel elveszett (n=12), 5 szteroid dependens és 7 szteroid refrakter beteg volt. Rijcken, Aleem and Radaelli, mások mellett a *szteroidra adott választ szintén prediktív faktornak* véleményezte.

Talán a legkevésbé vitatott, hogy complete response (CR) szignifikánsan előre jelzi a hosszú távú stabil response valószínűségét. Wang 92 beteget vizsgálva azt találta, hogy a 3. posztoperatív hónapban mért vérlemezkeszám a hosszú távú eredmény független előrejelzője. Rijcken azt találta, hogy a posztoperatív szakban észlelt nagyobb vérlemezkeszám-emelkedés ($>150,000/\mu\text{l}$) a hosszú távú eredmények prediktora. Montalvo 150 beteg vizsgálatából azt szűrte le, hogy a műtétet követő azonnali CR az egy éves válasz prediktora. Utánkövetésünk során mi is ezt az eredményt kaptuk. Míg a CR csoportba tartozó betegek 71%-ánál az eredmények tartósak bizonyultak, addig az R csoportnál csak 20% -ban maradt meg a permanens válasz.

Az accessoricus lép szerepe a rekurrens betegségekben szintén intenzív kutatás tárgya. Egy metaanalízis 22 ezer ember adatait összegezve az AS prevalenciáját az átlagpopulációban 14,5%-ra, az ITP-s betegpopulációban 16,7%-ra becsüli. Fontosságát mutatja, hogy a post-splenectomiás thrombocytopenia háttérében is állhat. Anyagunkban korlátozottan állt rendelkezésre információ a hátramaradt AS jelenlétéről, mivel posztoperatív szűrő jellegű UH nem készült, ezért esetleges szerepét nem tudtuk elemezni.

Összegezve, az irodalmi adatok igen heterogének a prediktív faktorok tekintetében. További prospektív vizsgálatokra van szükség, emellett a betegek képalkotókkal történő hosszú távú utánkövetése is fontos, hogy kiszűrjük a járulékos lépeket és a lehetséges szerepüket a NR és refrakter ITP ben

6. ÖSSZEFOGLALÁS, FŐ EREDMÉNYEINK

(1) Munkacsoportunk foglalkozott Magyarországon először a lép minimálisan invazív sebészetének különböző átfogó aspektusaival.

Eredményeink az irodalmi adatokkal korrelálva alátámasztják, hogy a laparoskopos lépeltávolítás biztonságos, és számos előnnyel jár a szükséges tapasztalat megszerzését követően. Vizsgálatunk során a passzázs hamarabb indult be, és a hospitalizáció rövidebb volt laparoskopos műtétet követően

(2) Laparocopos splenectomia biztonságos módszer extrém nagy lépek esetében is.

(3) Masszív splenomegalia esetén a lép eltávolítására a Pfannenstiel-metszés kozmetikailag elfogadhatóbb alternatíva, mint a HALS kapcsán a felhas területén bevezetett Hand-port miatti mini laparotomia, valamint a műtéti költségek is csökkenthetőek a Hand-port mellőzésével. A fentiek mellett a Pfannenstiel-metszés kapcsán a műtéti idő lerövidülését, a splenosis elkerülését, valamint a specimen jobb szövettani feldolgozhatóságot is várhatjuk.

(4) Habár számos új gyógyszer áll rendelkezésre az ITP második- vonal beli terápiájára, a splenectomia biztosítja a legtartósabb eredményeket. A splenectomia kapcsán a gold standardot a laparoskopos splenectomia jelenti, mely tapasztalattal bíró centrumokban biztonsággal és nagy hatékonysággal végezhető. Vizsgálatunkban mind a fiatal életkor, mind a preoperatív szteroidra adott válasz (szteroid dependens esetek), mind a perioperatív thrombocytaszám pozitív prediktív faktora volt a splenectomia hosszú távú sikerességének.

(5) A splenectomiára adott azonnali complete response esetén relapszus szignifikánsan ritkábban jelent meg az utánkövetés során.

7. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Lázár György professzor úrnak az értekezés elkészítésében nyújtott fáradhatatlan segítségéért és töretlen motivációjáért.

Külön köszönettel tartozom Vida Andreának a cikkek szerkesztésében nyújtott segítségéért.

Köszönetemet szeretném kifejezni a klinika orvosainak, és munkatársainak a munkám során kifejtett segítségükért.

Végül, de nem utolsósorban köszönettel tartozom családomnak a támogatásukért.