

A tüdő szegmentektómiák térnyerése klinikánk anyagában

Ph.D. Tézis

DR. GÉCZI TIBOR

Témavezetők:

Dr. Furák József PhD

Dr. Zombori Tamás PhD



Szegedi Tudományegyetem

Általános Orvosi Kar

Sebészeti Klinika

Szeged

2023

TARTALOMJEGYZÉK

IRODALOM	3
RÖVIDÍTÉSEK	4
1, BEVEZETÉS	5
2, CÉLKITÚZÉS	8
3, STUDY I.	8
A műtétilag kezelt tüdőrák klinikopatológiai jellemzőinek változása az ezredfordulónkon	
3,1. Anyag és módszer I.	9
3,2. Eredmények I.	9
3,3. Megbeszélés I.	12
4, STUDY II.	14
The more the micropapillary pattern in stage I lung adenocarcinoma, the worse the prognosis-a retrospective study on digitalized slides	
4,1. Anyag és módszer II.	14
4,2. Eredmények II.	15
4,3. Megbeszélés II.	18
5, STUDY III.	21
Near-infrared fluorescence guided surgery: State of the evidence from a health technology assessment perspective	
5,1. Anyag és módszer III.	21
5,2. Eredmények III.	23
5,3. Megbeszélés III.	23
6, ÖSSZEFOGLALÁS	24
7, KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	25

Irodalom:

A tézis alapjául szolgáló lektorált folyóiratban megjelent tudományos közlemények:

I. Géczi, Tibor, Csada, Edit, Tiszlavicz, László, Lázár, György, Furák, József A műtéileg kezelt tüdőrák klinikopatológiai jellemzőinek változása az ezredfordulónkon [Changes in the clinicopathological features of surgically treated lung cancer around the millennium] ORVOSI HETILAP 159 : 10 pp. 391-396. 6 p. (2018) DOI WoS Scopus PubMed Matarka MOB SZTE Publicatio IF:0.564

II. Tamás Zombori, Tibor Nyári, László Tiszlavicz, Regina Pálföldi, Edit Csada, Tibor Géczi, Aurél Otlakán, Balázs Pécsy, Gábor Cserni, József Furák. The more the micropapillary pattern in stage I lung adenocarcinoma, the worse the prognosis-a retrospective study on digitalized slides *Virchows Archives* 472, pages949–958 (2018) DOI: 10.1007/s00428-018-2337-x IF:2.868

III. Tibor Géczi, Zsolt Simonka, Judit Lantos, Melinda Wetzl, Zsolt Szabó, György Lázár, József Furák. Near-infrared fluorescence guided surgery: State of the evidence from a health technology assessment perspective *Front. Surg.* 9:919739. DOI: 10.3389/fsurg.2022.919739 IF:2.568

A tézis alapjául szolgáló lektorált folyóiratban megjelent tudományos közlemények összesített impakt faktora: 6.0

Rövidítések:

CT	Computer Tomography
COVID	COronaVirus Induced Disease
TNM	Tumor Node Metastasis
OS	Overall Survival
DFS	Disease-Free Survival
VATS	Video-Assisted Thoracic Surgery
NIR	Near-InfraRed
ICG	IndoCyanine Green
FDA	Food and Drug Administration
PET-CT	Positron Emission Tomography- CT
ACOSOG	American College of Surgeons Oncology Group
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer
FEV1	Forced Expiratory Volume in 1 second
DLCO	Diffusing Capacity for Carbon Monoxide
GGO	Ground Glass Opacity
TTF-1	Thyroid Transcription Factor 1
KRAS	Kirsten RAAt Sarcoma virus (oncogene)
EGFR	Epidermal Growth FactorR
WHO	World Health Organization
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ATS	American Thoracic Society
ERS	European Respiratory Society
STAS	Spread Through Air Spaces
NITS	Non-Intubated Thoracic Surgery

1. Bevezetés

A fejlett országokban a vezető kardiovaszkuláris halálozást a daganatos halálozás követi. Férfiaknál a tüdőrák a leggyakoribb rosszindulatú daganatos megbetegedés, míg a nőknél a harmadik helyen van, az emlő és a kolorektális daganatokat követve. A tüdőrák kialakulásában meghatározó szerepe van a dohányzásnak: a betegek 80–85%-a dohányos.

Sajnálatos módon a tüdőrák szűrésének, diagnózisának és kezelésének eredményei nem mondhatók jónak. Az Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet adatai szerint Magyarországon a populáció átszűrtsége mintegy 25%. Emiatt, valamint a gyakran igen rossz funkcionális állapot miatt a betegek alig 30%-a kerül műtétre, holott napjainkban ez az egyetlen, a teljes gyógyulás reményével kecsegtető kezelési eljárás.

A fejlett országokban a dohányzást sikerült kissé visszaszorítani, így a tüdőrák incidencia növekedése úgy tűnik megállt, de ez a folyamat a laphámkarinómák számának csökkenéséhez és az adenokarcinómák térnyeréséhez vezetett. Ugyanakkor a különböző szűrőprogramok térnyerése révén több korai tüdőrák kerül felfedezésre, mint korábban. Magyarországon a Hunchest program bevezetése révén a veszélyeztetett populáció hatékony szűrésének a lehetősége adott. A CT alapvető vizsgálo eljárássá vált a különböző mellkasi panaszok kivizsgálásában, szintúgy a daganatos betegek utánkövetésében, így egyre több kis, panaszmentes tüdőgóc kerül felfedezésre. A közelmúlt nagy egészségügyi világhatású eseménye, a COVID, ezt a folyamatot tovább erősítette a CT még széleskörűbb alkalmazása révén. Ugyanakkor az emberi társadalom elöregedése révén több idő, több esély van daganatok és így tüdőrák kialakulására is. Ezzel egyidőben az esetleges műtétet idősebb betegeken, rosszabb légzésfunkció és esetlegesen több, súlyos kísérőbetegség mellett kell elvégezni. Így érthető és természetes a mellkassebészek törekvése a sebészi és aneszteziológiai szempontból is kevésbé invazív, parenchymakímélő műtétek végzésére.

Cahan 1960-as közlése óta a tüdőrák standard sebészi kezelési módja a „radikális lobektómia”. Az atípusos ékrezekció és a szegmentektómia összefoglaló neve az ún. szublobáris rezekció. Ezek a limitált rezekciók korábban elsősorban kompromisszumos megoldásként voltak elkönnyelve, melyeket főképpen jóindulatú betegségekben alkalmaztak, bár néhány szerző szerint korai tüdőrákok standard, radikális kezelésére is alkalmasak.

Pastorino és társai által publikált retrospektív tanulmányban nem találtak szignifikáns különbséget az 5 éves túlélésben a lobektomizált és a szublobáris rezekción átesett

betegcsoportok között. Köszönhetően ennek a retrospektív vizsgálatnak, Ginsberg és szerzőtársai egy prospektív, randomizált vizsgálatot folytattak, melyben a lobektómia és a szublobáris rezekciók eredményeit hasonlították össze I-es stádiumú tüdőrákban szenvedő, egyébként jó általános állapotú betegekben. Ennek alapján a szublobáris rezekciót nem ajánlották ezen betegcsoportban a szublobáris rezekción átesett betegek körében észlelt rosszabb túlélési eredmények miatt. Köszönhetően az ellentmondó véleményeknek és eredményeknek, a tüdőrák miatt végzett szublobáris rezekciók kérdése problematikus volt és ma is az. A szublobáris rezekciók a lobektómiákkal összehasonlítva szignifikánsan magasabb arányú lokális recidívával járnak, de a túlélésben több szerzőnél már nem volt különbség észlelhető. Ezen tanulmányok legfőbb gyengesége a limfadenektómia kérdésköre és az, hogy az atípusos gépi ékrezekciókat és a szegmentektómiákat együtt kezelik. Egy, a Nakamura által publikált metaanalízis megerősítette a randomizált tanulmány eredményeit, nem volt szignifikáns túlélésbeli különbség a lobektómizált és a szublobáris rezekción átesett betegek között. Ma már a legtöbb mellkassebész szerint a szegmentektómia egy jó opció a funkcionális szempontból lobektómiára nem alkalmas betegek számára és megfelelő betegszelekciót követően egyenértékű a lobektómiával a T1N0 stádiumú tüdőrákos betegek számára.

A preoperatív betevizsgálat során identifikálnunk kell az ún. „magas rizikójú” betegcsoportot, mely lobektómiára nem alkalmas, illetve azon, korai stádiumú tüdőrákos betegeket, akik várható túlélése szublobáris rezekciót követően nem lesz rosszabb, mintha lobektómián estek volna át. A döntéshozatal során sok, különböző faktort kell figyelembe vennünk, többek között a tumorméretet, lokalizációt, szövettani típust stb. A szövettan kérdésköre az egyik legfontosabb, ugyanakkor legproblematikusabb ezen kis tumorok esetén.

Az adenokarcinóma a leggyakoribb szövettani típus a nem-kissejtes tüdőrákok között. A legtöbb adenokarcinóma kevert szövettani szerkezetű, melyeket a domináns szövettani típus alapján sorolunk alcsoportokba. A legtöbb tanulmány a domináns altípusra és annak túlélésre gyakorolt hatására fókuszál. Ismert tény, hogy a lepidikus karcinómák túlélése jobb, míg a szolid és mikropapilláris altípusoké rosszabb. Ahogyan említettük a legtöbb adenokarcinóma kevert, de a nem domináns szövettani altípusok túlélésre gyakorolt hatása csak mostanában került az érdeklődés középpontjába, az még kérdéses. Három altípust, a lepidikust, a szolidat és a mikropapillárist vizsgálták a különböző tanulmányok. A lepidikus komponens magasabb aránya általában jobb túléléssel jár. Az tisztán lepidikus karcinómákat in situ adenokarcinómának hívjuk, 100% körüli várható teljes (OS) és tumormentes (DFS) túléléssel. A szolid vagy mikropapilláris altípus növekvő aránya esetén rosszabb túlélés várható. Néhány

szerző szerint akár már 1 vagy 5% aránya ezen altípusoknak rontja a túlélést. Ugyanakkor, Sumiyoshi és szerzőtársai azt találták, hogy a mikropapilláris altípus százalékos aránya nem mutatott különbséget a recidiváló (20,4%) és a nem recidiváló (18,3%) csoportokban. Zhao és munkatársai azt találták, hogy az acináris/papilláris karcinómák, melyek szubdomináns altípusa szolid vagy mikropapilláris volt rosszabb túlélést mutattak, mint azok, melyeknek a szubdomináns altípusa nem ez volt.

Szublobáris rezekciók végzése időnként kihívást jelent a mellkassebész számára, az interszegmentális határok meghatározása nehéz lehet, melynek céljából több különböző sebési technika került kifejlesztésre az évek során. Hagyományosan a legtöbb sebész a „felfújás-leeresztés” technikáját használta erre a célra, de a felfújott tüdő ebben az esetben gyakran nehezíti a tájékozódást, látást, különösen VATS technika esetén. Ennek a problémának az elkerülésére egyéb módszerek is kifejlesztésre kerültek, míg 2009-ben Misaki és munkatársai bizonyították az infravörös fény alatti fluoreszcens képalkotás (near-infrared fluorescence imaging) hasznát az interszegmentális határ identifikálásában indocyanin zöld festék (ICG) beadását követően. Ezen rendszerek speciális kamerát használnak az infravörös tartomány alatti fény detektálására, melyet a beadott fluoreszcens festék bocsájt ki egy más hullámhosszú infravörös fény által történt megvilágítást, gerjesztést követően. A NIR fluoreszcens képalkotó rendszerek használatának számos előnye van. Az infravörös hullámhossz tartomány alatti fény (700-900nm) képes akár centiméterekre behatolni a különböző szövetekbe, míg a látható fény erre csak néhány mikromilliméternyire képes. Mivel ebben a hullámhossztartományban a szövetek autofluoreszcenciája minimális, az ún. jel-háttér arány maximális, így optimális kontraszthatást biztosítva. Mivel az infravörös fény az emberi szem számára láthatatlan, nem zavarja a sebész látását sem. A leggyakrabban használt fluoreszcens festék az ICG. Szisztémás beadását követően a máj 18 órán belül több, mint 80%-át felveszi és az epébe kiválasztja, intravénás beadása 5mg/testsúlykg-ig biztonságos. A vérben oldott ICG gerjesztési hullámhossza 805nm, az emissziós hullámhossza 830nm. Hátrányai közé tartozik a mérsékelt fotostabilitás, a vizes oldatokban való kicsapódás, valamint a plazma fehérjékhez való kapcsolódási hajlam.

2. Célkitűzés:

Fő célunk volt vizsgálni a tüdőrák előfordulásában létrejött változásokat és azt, hogy ez milyen hatással van a különböző sebészi technikákra.

I.: A retrospektív tanulmányunkban vizsgáltuk a sebészileg kezelt tüdőrákos betegek klinikopatológiai jellemzőinek változását az ezredforduló környékén. Munkánkban retrospektíven elemeztük a tüdőrákos betegek adatait, vizsgáltuk a demográfiai jellemzőket, a szövettani és stádiumbeli megoszlást, az alkalmazott sebészeti technikákat, az egyéb adjuváns kezelést és a túlélést.

II.: Második tanulmányunkban célul tűztük ki a szublobáris rezekcióra várományos betegek szelekciós kritériumai közül a szövettani kritérium vizsgálatát. Vizsgáltuk a domináns és a szubdomináns szövettani altípusok és ezek arányának hatását a tumormentes és a teljes túlélésre I-es stádiumú tüdő adenokarcinómás betegeken.

III.: Harmadik, „review” cikkünkben az irodalom áttekintésével vizsgáltuk az infravörös tartomány alatti fluoreszcens képalkotás használatát a mellkassebészetben, hangsúlyozva az ICG jelentőségét, különösen az interszegmentális határ megállapításában szegmentektomiák során.

3. Study I.:

Géczi, Tibor, Csada, Edit, Tiszlavicz, László, Lázár, György, Furák, József. A műtétiileg kezelt tüdőrák klinikopatológiai jellemzőinek változása az ezredfordulónkon [Changes in the clinicopathological features of surgically treated lung cancer around the millennium] ORVOSI HETILAP 159 : 10 pp. 391-396. , 6 p. (2018) DOI WoS Scopus PubMed Matarka MOB SZTE Publicatio (33)

3.1. Anyag és módszer I.

I.: Az osztályunkon tüdőrák miatt elvégzett tüdőreszekciók klinikopatológiai jellemzőit két öt éves periódusban hasonlítottuk össze: az első, korai időszakot 1998. január 1. és 2002. december 31. között határoztuk meg, a másodikat pedig 2008. január 1. és 2012. december 31. között. Vizsgáltuk a betegek nem és életkor szerinti megoszlását, a tüdőrák szövettani típusának változását, valamint a tüdőrák miatti reszekciók típusainak alakulását. Az első időszakban a 6. TNM alapján történt a daganatok TNM szerinti besorolása, majd 2010 januárjától a 7. TNM klasszifikációját alkalmaztuk, ami az adatok bizonyos fokú torzulásához vezethetne a nem korai stádiumú daganatos esetek összehasonlításában, de az I/A stádium TNM-beosztása nem változott. A statisztikai analízist az SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, 19.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) program segítségével végeztük a χ^2 -próba és a Kaplan–Meier-próba felhasználásával.

3.2. Eredmények I.

Az első periódusban operált 497 beteg (27% nő, 73% férfi) életkora 30 és 80 év között változott (átlag: 58,5) és 63,1% vallotta magát dohányosnak. A második időszakban jóval több, 799 beteg került műtetre primer tüdőrák miatt és csak 57% volt férfi, 43% nő volt. Az átlagéletkor 61,5 év volt (23-85 év) és 68% volt dohányos (1. Táblázat).

	1. periódus (1998-2003)	2. periódus (2008-2012)
Műtétek	497	799
Nem (nő/férfi)	27%/73%	43%/57%
Átlagéletkor (év)	58,5 év (30-80)	61,5 év (23-85)
Dohányzás (%)	63,1%	68%

1. Táblázat Kor és nem szerinti megoszlás a reszekált tüdőtümoros betegeink között

A vizsgált második periódusban az általunk operált 799 tüdő tumoros beteg közül igen nagy számban, 126 esetben (16%) a tüdőrák második, primer tumor volt. Ez 42 esetben (33%) tüdőrák volt, ez az összes tüdőrákos beteg 5,2 %-át jelenti. A reszekált tüdőrákok szövettani megoszlását a 2. táblázatban foglaltuk össze. Kiemeljük, hogy az adenocarcinoma, a laphámrák és a nagysejtes carcinoma előfordulása szignifikáns változást mutatott.

	1. periódus (1998-2002)	2. periódus (2008-2012)	p-érték
Adenokarcinóma	199 (40%)	499 (62,5%)	0,001
Laphámkarcinóma	203 (40,8%)	205 (25,7%)	0,001
Nagysejtes karcinóma	23/497	3/799	0,001
Kissejtes karcinóma	14/497	32/799	0,352
Karcinoid	29/497	28/799	0,162

2. Táblázat A reszekált tüdő tumorok szövettani megoszlása

A műtéti típusokat áttekintve látható (3. táblázat), hogy a pneumonektomiák aránya az első periódusban észlelt 27,1%-ról a második időszakra 9,4%-ra esett. Ezzel párhuzamosan a lobektomiák és a „sleeve” lobektomiák aránya 58%-ról 75,2%-ra nőtt. A második periódusban a torakoszkópia lett nálunk a lobektómia elvégzésének első választandó módja, míg az első periódusban csak az ún. minor beavatkozások történtek VATS útján. Az első időszakban nem történt szegmentektómia, míg a másodikban már a beavatkozások 3,2%-át adták ezen beavatkozások.

	1. periódus (1998-2002) (497 beteg)	2. periódus (2008-2012) (799 beteg)	p-érték
Pneumonektómia	27,1%	9,4%	0,001
Lobektómia	58%	75,2%	0,001
Bilobektómia	2,2%	3,3%	0,149
Pneumonektómia/ „sleeve” lobektómia	104/13	78/76	
Szegmentektómia	0%	3,2%	0,051
Atípusos gépi ékrezekció	7,8%	7,2%	0,134
Exploratív torakotómia	4,3%	2,8%	0,139

3. Táblázat A tüdőrák miatt végzett műtétek megoszlása műtéti típusok szerint

Az operált tüdőrákos eseteknek a stádium alapján történő eloszlását a 4. táblázat mutatja. A TNM-változás miatt az előrehaladottabb stádiumok összehasonlítása hibát hordhat magában, de az I/A stádium, mint korai tüdőrák besorolása nem változott. A második periódusban a neoadjuváns kemo/radioterápia aránya 5,7% (3/53) volt, míg ilyen kezelés az első periódusban nem volt.

	1. periódus (1998-2002)	2. periódus (2008-2012)	p-érték
I/A	87 (17,5%)	261 (32,7%)	0,001
I/B	145/497	202 (25,3%)	0,029
II/A	7/497	46/799	0,001
II/B	91 (18,3%)	48/799	0,001
III/A	83 (16,7%)	169 (21,2%)	0,142
III/B	29/497	15/799	0,001
IV	26/497	39/799	0,6

4. Táblázat. A rezekált tüdőrákos esetek TNM stádium szerinti megoszlása

Az ötéves túlélés mindkét periódusban azonos volt, 52% az elsőben és 50% a másodikban. Neoadjuváns kezelést követően az átlagos túlélés 27 hónapnak adódott. A betegek kevesebb, mint fele (45,2%) volt képes tolerálni az adjuváns kemo- vagy radioterápiát pneumonektómiát követően. Ez az arány szignifikánsan ($p=0,016$) magasabb (82,6%) volt „sleeve” lobektómiát követően. Ez a különbség pedig a túlélésben is markánsan megmutatkozik: a komplett kezelésben részesülők átlagos túlélése 44, míg az azt nem tolerálóké 20 hónap volt ($p = 0,009$).

3.3. Megbeszélés I.

Retrospektív tanulmányunkból kitűnik, hogy a tüdőrák előfordulásában korábban észlelt jelentős férfítúlsúly csökkenőben van, a nők aránya egyre inkább növekszik. A szövettani eredményeket elemezve láthatjuk, hogy jelenleg már leggyakrabban adenocarcinomával találkozunk. A stádiumok eloszlását megtekintve látható, hogy szignifikánsan nőtt a korai, I/A stádiumú esetek aránya, 17,5%-ról 32,7%-ra ($p = 0,001$). Ez részben a javuló minőségű digitális röntgenteknikának köszönhető, részben pedig annak, hogy a korábban tüdő- vagy egyéb malignus betegség miatt operált betegek utánkötése rutinszerűen CT-vizsgálattal történik, illetve annak, hogy a mellkas CT csaknem minden mellkasi panaszos beteg kivizsgálásának a részét képezi. A pneumonektómiák aránya az első periódusban észlelt 27,1%-ról a második időszakra 9,4%-ra esett, ezzel párhuzamosan a lobektómiák és a „sleeve” lobektómiák aránya 58%-ról 75,2%-ra nőtt. Pneumonektómiát követően a betegek csak 45,2% volt képes felvenni a komplett adjuváns onkológiai terápiát, ez az arány „sleeve” lobektómiát követően szignifikánsan magasabb, 82,6% volt. Az első periódusban nem volt neoadjuváns onkológiai kezelés, a második időszakban 53 beteg (11,9%) részesült ilyen kezelésben. Jelenleg a minimál invazív sebészet, a VATS tekinthető az elsődlegesen választandó módszernek. Az első időszakban csak kisebb beavatkozásokat végeztünk torakoszkópiával, nem volt VATS lobektómia. Az első torakoszkópos lobektómiát 2006-ban végeztünk intézetünkben, ma már a lobektómiák 70%-a történik ilyen módszerrel.

Fontos tény, hogy a szublobáris rezekciók, főképpen a szegmentektómia egyre gyakrabban használt kuratív célzatú sebészeti beavatkozás tüdőrákos betegeknél az irodalomban és a mi gyakorlatunkban is. Az első időszakban nem volt, míg a második

periódusban a rezekciók 3,2%-a történt szegmentektómia formájában. Ez az arány folyamatosan növekszik klinikánkon is, a nemzetközi adatokkal összhangban a tumor miatt végzett rezekciók 6,5%-a szegmentektómia.

Eredetileg a szublobáris rezekciókra csak, mint kompromisszumos megoldásra gondoltak az ún. „magas rizikójú” betegeknél. Az egyik leggyakrabban használt definíciót a „magas kockázatú” csoportra az American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z4032 alkotta meg.

Nagyon fontos hangsúlyoznunk, hogy jelenleg a szublobáris rezekció, főképpen a szegmentektómia teljes értékű, gyógyító jellegű rezekciós forma lehet az egyébként jó általános állapotú és így lobektómiára is alkalmas betegek számára is, megfelelő kritériumok teljesülése esetén. Azonban számos különböző klinikopatológiai, radiológiai és sebészi szempontot kell figyelembe vennünk, hogy ezt elérjük. Mery és munkatársai elemezték a teljes túlélést lobektómiát és szublobáris rezekciót követően 3 különböző korcsoportban és azt észlelték, hogy 75 év felett már nem észlelhető különbség. További statisztikai analízissel a 71-ik életévet határozták meg, mint azt a kort, ahol a különbség eltűnik.

A tüdőállomány kímélő rezekciós típusok a 20-ik század végén terjedtek el. Ginsberg prospektív tanulmánya alapján a szublobáris rezekciók egyébként egészséges betegek számára nem javasoltak. Ezzel szemben más tanulmányok nem találtak különbséget a tumormentes és teljes túlélésben a lobektómiát és a szublobáris rezekción átesett csoportok között. Nakamura és társai meta-analízisükben a 13 vizsgált retrospektív tanulmány alapján azt találták, hogy az I-es stádiumú tüdőrákok szublobáris rezekciója utáni túlélés nem különbözik szignifikánsan. Miller az 1 cm-nél kisebb nem kissejtes tüdőrákok műtete utáni eredményeket vizsgálta. Vizsgálatuk alapján nem volt különbség a tumor recidíva arányban a lobektómiák és a szublobáris rezekciók között, de az atípusos ékrezekciókat külön vizsgálva ott magasabb recidíva arány volt észlelhető. El-Sherif és Okumura és társai szintén hasonló túlélést észleltek az IA stádiumú tüdőrákok túlélésében lobektómiát illetve szublobáris rezekciót követően. Egyéb tanulmányok is a 2 cm-es tumorméretet találták vízválasztónak. Aokage és társai egy review-ban elemezték a közelmúltban befejezett, illetve a még zajló japán tanulmányok adatait (Japan Clinical Oncology Group), mely alapján szegmentektómiát és nyirokcsomó blokk disszekciót követően kiváló eredmények voltak igazolhatóak IA stádiumú, GGO formájában mutatkozó daganatok esetén (44). A JCOG0802/WJOG4607L tanulmány eredményei alapján, Saji és munkatársai megállapították, hogy ilyen esetekben a szegmentektómia a lobektómiával egyenértékű.

4. Study II.

Tamás Zombori, Tibor Nyári, László Tiszlavicz, Regina Pálföldi, Edit Csada, Tibor Géczi, Aurél Ottlakán, Balázs Pécsy, Gábor Cserni, József Furák. The more the micropapillary pattern in stage I lung adenocarcinoma, the worse the prognosis-a retrospective study on digitalized slides *Virchows Archives* 472, pages949–958 (2018) DOI: 10.1007/s00428-018-2337-x

4.1. Anyag és módszer II.

Második retrospektív tanulmányunkban I-es stádiumú tüdő adenokarcinómás betegek mintáinak hematoxilin-eozin festéses metszeteit elemeztük. Betegeink műtete 2004 és 2013 között a Szegedi Tudományegyetem, Sebészeti Klinikájának Mellkassebészeti Osztályán történtek, minden esetben mucin festés és immunhisztokémiai vizsgálatokra is sor került. A klinikai és utánkövetési adatok a kórlapokból kerültek rögzítésre. Az I-es stádium megállapítása a 8-ik TNM beosztás alapján a tumoréret és a nyirokcsomó metasztázis patológiai meghatározása és a távoli metasztázis klinikai kizárása alapján történt, az utánkövetéses időszak 2017 augusztus 31-én ért véget. Minden tumorszövetet tartalmazó metszetet digitalizáltunk a Panoramic 250 szkener (3DHistec, Budapest) segítségével, jelen tanulmányunkban ezen digitalizált metszeteket használtuk. Első lépésben a különböző altípusok aránya került becslésre 5%-os léptéket használva és domináns, szubdomináns valamint harmadlagos domináns mintázat került meghatározásra szabad szemmel. Második lépésben a különböző szövettani mintázatok kijelölése, körberajzolása történt meg a digitális metszeteken. Ezen területek négyzetmilliméterben történő lemérését követően az arányok ez alapján váltak kiszámíthatóvá. Harmadik lépésben, két héttel később ezen folyamatokat egy másik vizsgáló is megismételte, hogy a vizsgáló függő esetleges hibákat kizárjuk. A statisztikai számításokat a számolt arányokból végeztük. Az 5 éves és a betegségmentes túlélés becslése, valamint az átlagos túlélés 95%-os fiducia intervallummal (95% CI) a Kaplan-Meier görbe alapján került meghatározásra. A „log rank” tesztet a párok összehasonlítására használtuk. Minden statisztikai modell kétoldalú volt, a $p < 0.05$ értéket tekintettük szignifikánsnak, ehhez az SPSS statisztikai szoftvert használtuk (IBM, SSPS 22.0, Armonk, NY, USA)

4.2. Eredmények II.

Összesen 327 beteg került első körben a hisztopatológiai tanulmányunkba bevonásra, ezek közül 243 maradt, miután azok kizárásra kerültek, kiknek a szövettani metszete vagy a klinikai adatai hiányosak voltak, 141 eset IA1-3 stádiumú és 102 IB stádiumú. Az átlagéletkor 62,3 év volt (33–85), a nemek megoszlása között nem észleltünk különbséget (50.7% nő vs. 49.3% férfi). 90.1%-uk lobektómián, míg 9,9 %-uk szublobáris rezekción esett át. A legfontosabb klinikopatológiai adatokat az 5. Táblázat mutatja.

Klinikopatológiai adatok		
Nem		n (%)
	Nő	123 (50,7%)
	Férfi	120 (49,3%)
Kor		years
	átlag	61,6
	medián	62,3
Lokalizáció		n (%)
	Bal	144 (59,2%)
	Jobb	99 (40,8%)
Műtét típusa		n (%)
	Lobektómia	219 (90,1%)
	Szublobáris rezekció	24 (9,9%)
Dohányzás		n (%)
	Aktív dohányos	170 (70%)
	Több, mint 1 éve nem dohányzik	21 (8,6%)
	Soha nem dohányzott	52 (21,4%)
pT (pN0, pM0)		n (%)
	T1a	13 (5,5%)
	T1b	64 (26,3%)
	T1c	64 (26,3%)
	T2a	102 (41,9%)
Stádium		
	IA1-3	141 (58,1%)
	IB	102 (41,9%)
Immunfenotípus/Immunhisztokémia		n (%)
	TTF-1 pozitív	188 (77,3%)
	CK-7 pozitív	243 (100%)
	Alcian-blue pozitív	198 (81,4%)

5. Táblázat A betegek legfontosabb klinikopatológiai adatai

Az összes metszet digitalizálása és vizsgálata során átlagosan egy betegre 3 metszet jutott (2–5). Bár a statisztikai eredmények a számított terület alapú meghatározáson alapulnak, megjegyezzük, hogy nem találtunk különbséget ezen módszer és a szabad szemmel történő becslés között. A 6. Táblázatban a különböző altípusokat domináns, szubdomináns, harmadlagos domináns és hiányzóként jelenítjük meg a OS és DFS tükrében. Az átlagos utánkövetés 61,5 hónap volt (1.5– 175.3 hónap). Szignifikáns különbség volt észlelhető a túlélésben a lepidikus variáns arányainál (kedvezőbb túlélés) és a mikropapilláris, valamint szolid altípusoknál (rosszabb túlélés).

Növekedési minta	Domináns (1)			Szubdomináns (2)			Harmadlagos domináns (3)			Hiányzó (0)			p
	n (%)	OS (%)	DFS (%)	n (%)	OS (%)	DFS (%)	n (%)	OS (%)	DFS (%)	n (%)	OS (%)	DFS (%)	
Lepidikus	48 (20)	90.5	89.4	25 (10)	67.2	54	34 (14)	75	75	136 (56)	69.4	60.3	(log rank teszt)
													p1-0=0.005 (OS)
													p1-2=0.019 (OS)
													p1-2<0.001 (DFS)
Acináris	36 (15)	83.3	61.,5	45 (19)	84.4	76.3	17 (7)	58.4	63.5	145 (59)	70.9	66.7	
Papilláris	35 (15)	85.2	72.4	44 (19)	72.4	73.9	31 (13)	91.4	82.,5	133 (53)	66.,8	56.1	
Szolid	100 (41)	64.1	56.3	10 (4)	69.5	60	26 (11)	73.1	72.1	107 (44)	82.9	73.2	p1-0<0.001 (OS)
													p1-0=0.023 (DFS)
Mikropapilláris	16 (7)	28.1	28.1	20 (8)	51.1	57.8	26 (11)	65.7	63.4	181 (73)	74.9	67.8	p1-0<0.001 (OS)
													p1-0=0.004 (DFS)
													p2-0=0.002 (OS)
													p2-0=0.05 (DFS)
													p1-2=0.02 (OS)
													p1-2=0.004 (DFS)
Cribriform	8 (4)	75	75	9 (4)	88	88	7 (3)	68.6	71.4	219 (89)	73.3	64.2	

6. Táblázat. OS és DFS Kaplan-Meier becslései, valamint a domináns, szubdomináns, harmadlagos domináns és hiányzó altípusokhoz tartozó OS és DFS

Növekedési minta	>75%			51-75%			25-50%			<25%			0%		
	n (%)	OS (%)	DFS (%)	n (%)	OS (%)	DFS (%)	n (%)	OS (%)	DFS (%)	n (%)	OS (%)	DFS (%)	n (%)	OS (%)	DFS (%)
Lepidikus	25 (10)	88	91.4	14 (6)	70.3	76.2	4 (2)	75	75	21 (9)	75.2	60	179 (73)	70.5	61
Acináris	20 (8)	90	68.7	15 (6)	93.3	79.4	21 (9)	72.5	66.3	51 (21)	78.3	72.8	136 (56)	67.8	60
Papilláris	24 (10)	82.9	70	14 (6)	92.9	77.9	13 (5)	84.6	76.9	63 (26)	78.3	74.9	129 (53)	65.1	56.8
Szolid	81 (34)	58.2	52.2	15 (6)	68	65.2	13 (5)	50	53.8	29 (12)	80	78.1	105 (43)	82.5	72.7
Mikropapilláris	15 (6)	25	25	18 (7)	38.9	37	12 (5)	55	57.80	37 (15)	70.6	68.4	161 (67)	74.1	68
Cribriform	6 (2)	66.7	66.7	7 (3)	100	100	5 (2)	100	100	18 (7)	82.5	63.2	207 (86)	72.4	73.1

7. Táblázat A különböző szövettani altípusokhoz, azok különböző arányához tartozó OS és DFS (%), valamint átlagos túlélés Kaplan-Meier becslés alapján

A 7. Táblázat mutatja a várható OS-t és DFS-t a különböző szövettani altípusokban, azok különböző arányában 5 csoportra osztva, nevezetesen $0 \leq 25$, $26-50$, $51-75$ és $\geq 75\%$. A lepidikus, a szolid és a mikropapilláris szövettani altípusok különböző arányú csoportjaiban lehetett szignifikáns különbséget észlelni.

Szöveti altípus	≥5%			<5%			log rank	
	n (%)	OS (%)	DFS (%)	n (%)	OS (%)	DFS (%)	p (OS)	p (DFS)
Lepikus	61 (25)	81,4	77,8	182 (75)	72,1	61,6	0,04	0,021
Acináris	100 (42)	72,6	61,2	143 (58)	68,5	59,8	0,23	0,28
Papilláris	104 (43)	78,6	71,4	139 (57)	73,4	67,4	0,54	0,12
Szolid	127 (52)	67,5	58,7	116 (48)	80,2	71,7	0,012	0,005
Mikropapilláris	56 (23)	61,2	53	187 (77)	75,6	68,7	0,045	0,041
Cribriform	24 (10)	86,3	72	219 (90)	82	64,3	0,31	0,56
Szöveti altípus	≥1%			<1%			log rank	
	n (%)	OS (%)	DFS (%)	n (%)	OS (%)	DFS (%)	p (OS)	p (DFS)
Lepidikus	64 (27)	82,2	78,9	179 (73)	71,7	61	0,037	0,008
Acináris	107 (44)	75,8	71	167 (56)	67,8	60	0,33	0,58
Papilláris	114 (47)	80,3	74,1	129 (53)	71,5	65,2	0,27	0,078
Szolid	138 (57)	66,7	60,2	105 (43)	82,5	72,7	0,045	0,005
Mikropapilláris	72 (30)	69,4	56,6	171 (70)	74,1	68,6	0,95	0,11
Cribriform	31 (13)	82,5	71,9	212 (87)	72,4	64	0,42	0,49

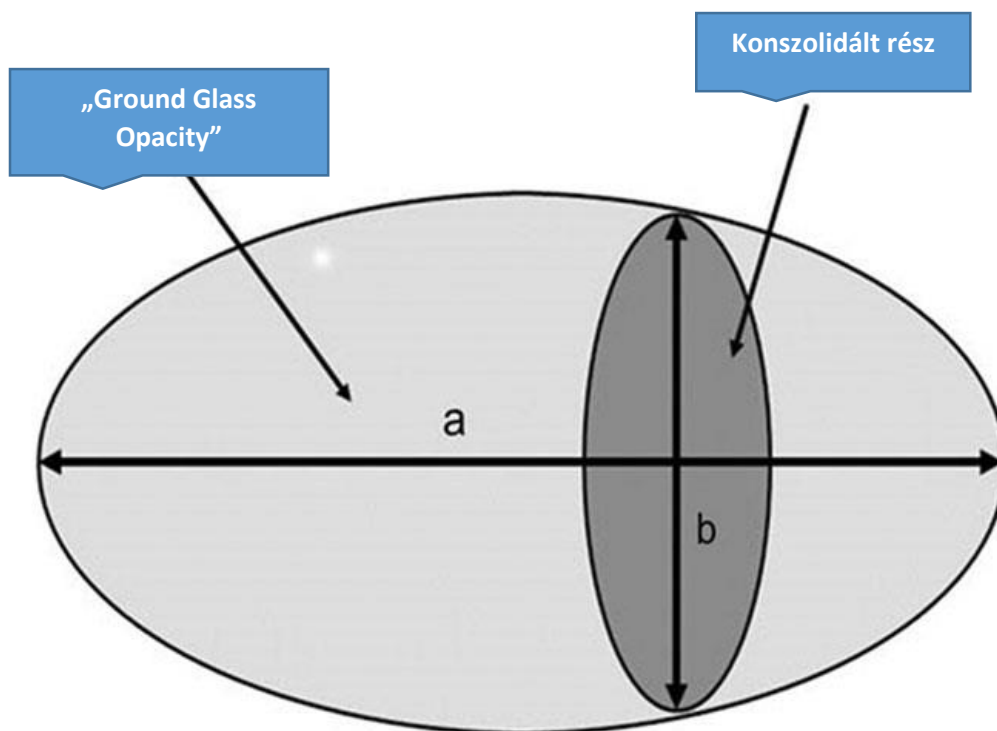
8. Táblázat Becsült 5 éves és tumormentes túlélés és átlagos várható túlélés 5% és 1% feletti arány esetén a „log rank modell” alapján

A várható OS és DFS-t a különböző szövettani altípusok, 1% alatti, 1-5% közötti és 5% feletti előfordulási arányában csoportokra bontva a 8. Táblázat mutatja. Az 5%-ot választva határpontnak a lepidikus, a szolid és a mikropapilláris, az 1%-ot választva pedig a lepidikus és a szolid típusnál volt szignifikáns túlélésbeli különbség észlelhető.

151 esetben (62,1%) nem volt recidíva, ezen az esetekben a domináns szövettani típusok a következők voltak: lepidikus (n = 40), acináris (n = 22), papilláris (n = 25), szolid (n = 54), mikropapilláris (n = 5) és cribriform (n = 5). Recidíva 92 esetben volt észlelhető: lepidikus (n = 8), acináris (n = 14), papilláris (n = 10), szolid (n = 46), mikropapilláris (n = 11) és cribriform (n = 3). A recidíva arány lepidikus karcinóma esetén alacsony volt (16,6%), acináris (38,8%), papilláris (28,5%) és cribriform (37,5%) altípusok esetén közepesnek volt mondható, szolid (46%) és mikropapilláris (68,7%) tumorok esetén pedig magasnak bizonyult. Disszemináció 59 esetben volt megfigyelhető, lepidikus (n = 5), acináris (n = 8), papilláris (n = 6), szolid (n = 30), mikropapilláris (n = 9) és cribriform (n = 1). A tumorrecidíva mentes betegek között a lepidikus, a szolid és a mikropapilláris tumorok aránya a következő volt: 20, 4 and 5%, míg a tumor recidívával és/vagy metastázis kialakulásával járó csoportban: 8, 48 és 13%. Az egyéb altípusok előfordulási aránya szignifikáns különbséget nem találtunk.

4.3. Megbeszélés II.

A képalkotó vizsgálatok eredményeinek alapos tanulmányozásával nem csak a műtét lépéseit tudjuk megtervezni, de képet kaphatunk esetlegesen a várható szövettani típusról is, a szövettani eredmény pedig a várható túlélést nagyban befolyásolja. Irodalmi adatok alapján a „Ground Glass Opacity” (GGO) dominanciája a CT-n látható tüdőnodulusban kevésbé invazív patológiai hátteret valószínűsít, ilyenkor a tumorsejtek az alveoláris epitélisejtek helyét veszik át (lepidikus növekedési mintázat), a tüdőrezekciót követő várható túlélés is igen kiváló. Korai riportok szerint a nem-invazív tüdő adenokarcinóma definíciója azon GGO-k voltak, ahol a konszolidált rész, illetve a teljes tumor aránya (C/T arány) 0,5-nél kevesebb volt. (1. ábra). CT-én a konszolidált terület az a rész, ahol a tüdő erezettsége nem látható a környező szöveténél magasabb denzitású területen belül, míg a GGO az a rész, ahol az emelkedett denzitás ellenére a vaszkulátúra kivehető. Egy tanulmányban Suzuki és szerzőtársai 0,25-ös C/R arányt véve viszonyítási alapnak 98,7%-os diagnosztikus specificitást találtak a non-invazív adenokarcinóma előrejelzésében.



1. ábra. Tüdőnodulus GGO-val. *a* hossz: maximális tumorméret beleértve a GGO-t is tüdőablakolás mellett, *b* hossz: a konszolidált terület legnagyobb hossza tüdőablakolás mellett. Konszolidáció/tumor arány (C/T arány): b/a .

A tüdőrák szövettani típusának a túlélésre gyakorolt hatása egyértelmű, a kis méretű, nem kissejtes tüdőrákok között a leggyakoribb az adenokarcinóma, a laphám és a nagysejtes karcinóma jóval ritkább. Okumura tanulmánya alapján a nagysejtes karcinómák szegmentektómiával történő kezelése után a túlélési eredmények rosszak voltak. A tüdő adenokarcinómák új WHO klasszifikációja az „International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), the „American Thoracic Society” (ATS) and the „European Respiratory Society” (ERS) ajánlásait követi és bár ezen tumorok többsége kevert, a beosztás csak a domináns altípust veszi figyelembe. Friss tanulmányok alapján a szubdomináns típus, illetve bizonyos altípusok csupán kis hányada is már befolyásolja a prognózist. A karcinogenezis első jele a lepidikus növekedési mintázat és ha a tumor csak ilyen mintázatot mutat, akkor „in situ” tumorként definiáljuk, melynek a prognózisa kiváló. Természetesen a lepidikus növekedési mintázathoz más szövettani altípus is társulhat, a lepidikus karcinóma olyan kevert tumor, melynek a domináns növekedési mintázata a lepidikus, a túlélés igen kedvező. Így feltételezhető, hogy a lepidikus növekedési mintázattal a túlélés együtt növekszik. Eredményeink megerősítették azt a tényt, hogy lepidikus karcinóma prognózisa igen jó, de a teljes és tumormentes túlélésben nem tudtunk különbséget igazolni a lepidikus szubdomináns mintázattal és a lepidikus mintázat nélküli tumorok között. Viszont a recidívával járó és a recidíva nélküli tumorok átlagos lepidikus komponensének százalékos aránya között különbség szignifikáns volt, 8% illetve 20%.

A szolid mintázat a mirigyhám irányú differenciálódásnak a hiányát jelenti és a „high grade” karcinómák szövettani jele. Több tanulmány alapján a szolid domináns típus rossz prognózist jelent, valamint a szubdomináns szolid altípus vagy akár annak egy kis aránya (≥ 5 or $\geq 1\%$) is kedvezőtlenül hat a prognózisra. Szignifikáns különbséget lehetett az OS és DFS-ben is megfigyelni az 1 vagy 5%-nyi vagy ennél kevesebb szolid komponenset tartalmazó tumorok között. Hasonlóképpen különbség volt igazolható a szolid komponens különböző arányban ($0, \leq 25, 26-50, 51-75$ és $> 75\%$) tartalmazó adenokarcinómák esetén. A recidíváló tumorok esetén a szolid komponens átlagos aránya 48% volt, ezzel szemben a nem recidíváló csoport 5%-val.

Az adenokarcinómák klasszifikációjába a mikropapilláris típus 2015-ben került bevezetésre. Számos tanulmány igazolta azt is, hogy bár a szövettani diagnózisban a domináns típus szerepel, de a mikropapilláris típus már kis aránya is rontja a túlélést. Kamiya és munkatársai tanulmánya szerint a teljes és a tumormentes túlélés is a mikropapilláris altípus

arányának növekedésével arányosan romlik. Zhang és társai tanulmányukban a mikropapilláris komponens arányában a betegeket 4 csoportba osztották (< 1, 1–5, 6–50 és > 51%) és az előbb említett cikkel hasonló megállapításra jutottak, a túlélés a mikropapilláris komponens arányával romlik. Saját tanulmányunkban hasonló megállapításra jutottunk. A mikropapilláris komponens 25%-nál nagyobb arányban tartalmazó tumorok homogén csoportot alkotva szignifikánsan különböztek a 25%-nál kisebb arányban tartalmazó tumoroktól a túlélés tekintetében. Az 5%-os arányt használva választópontnak szintén szignifikáns különbség volt észlelhető a túlélésben, de az 1%-nál ez már nem volt igazolható. Sumiyoshi tanulmányával szemben, különbséget találtunk a recidívával járó és a nem recidiváló csoport átlagos mikropapilláris tumor arányában, 13% illetve 4%. Így jelen tanulmányunkban a túlélésben szignifikáns különbséget tudunk igazolni a mikropapilláris domináns tumorok és az azt nem tartalmazó adenokarcinómák között.

Ahogy látható a tüdő adenokarcinómák intratumorális heterogenitása igen változatos. Érdekes módon a csupán egy komponenset tartalmazó tumorok prognózisa kedvezőtlenebb, mint a kevert tumoroké, ez részben magyarázható azzal, hogy az egy komponensű tumorok nagy része szolid és így rosszabb prognózissal bír, de több szerző szerint a morfológiai heterogenitás és a genetikai heterogenitás együtt jár.

A domináns növekedési mintázat túlélésre gyakorolt hatása a digitalizált metszetek alapján, a különböző mintázatok területének mérésével bizonyítást nyert, jelenleg ezt gondoljuk a legpontosabb módszernek. A mikropapilláris komponens szubdomináns mértékben tartalmazó tumorok szignifikáns különbséget mutattak az azt domináns mértékben vagy nem tartalmazó adenokarcinómákkal. Ezek alapján adenokarcinómák esetén javasoljuk a domináns mintázat mellett a szubdomináns mintázat megnevezését is, ahogyan annak a túlélésre gyakorolt hatását más szerzők a szolid tumorok, mi pedig a mikropapilláris tumorok esetén igazoltuk. Eredményeink összhangban vannak a „Study of Lung Cancer (IASLC) Pathology Committee” ajánlásával, mely alapján az összes olyan tüdőadenokarcinóma, mely 20%-nál nagyobb arányban tartalmaz szolid, mikropapilláris vagy cribriform komponens nagy kockázatúnak („high grade”) minősítendő.

Tanulmányunkban igazoltuk, hogy a lepidikus domináns mintázatú adenokarcinómák prognózisa kedvező, míg a szolid és a mikropapillárisoké kedvezőtlen. A kedvezőtlen altípusok szubdomináns megjelenése rontja a prognózist, így javasolt az összes megfigyelhető növekedési mintázat leírása. Ugyanakkor a szabad szemmel történő becslés és a digitalizált

metszetek területmérése között eltérés nem volt észlelhető, mindkettő megbízhatónak bizonyult.

Az I-es stádiumú tüdőrák az, melynél a tumorméret 3 cm-nél kisebb és nincs nyirokcsomó vagy távoli metastasis. A jelenlegi TNM rendszer nem veszi számításba a tüdőrák Kadota és munkatársai által újonnan leírt és kiterjedten tanulmányozott inváziós módját az ún légúti terjedést, „Spread Through Air Spaces” (STAS). Ennek során a tumorsejtek a tüdőállományban a primer tumor határait meghaladva, az alveolusokban, a hörgők felszínén detektálhatóak. Tanulmányukban a recidiva arány (lokális recidiva vagy távoli metasztázis) szignifikánsan magasabb volt azon esetekben, ahol STAS kimutatható volt, ezzel szinkronban a teljes túlélés szignifikánsan rosszabbnak adódott. A STAS bizonyíthatóan kedvezőtlen hatással volt a recidiva kialakulására szublobáris rezekciókat követően. A STAS többnyire szolid és mikropapilláris tumorok esetén volt megfigyelhető, a lepidikus tumoroknál ez jóval ritkább volt. A STAS a tumoros invázió egy igen alattomos módja, hiszen a tumor makroszkópos vizsgálatával nem gyanítható és radiológiai jele sincs jelenlegi tudásunk szerint.

5. Study III.

Tibor Géczi, Zsolt Simonka, Judit Lantos, Melinda Wetzel, Zsolt Szabó, György Lázár, József Furák. Near-infrared fluorescence guided surgery: State of the evidence from a health technology assessment perspective *Front. Surg.* 9:919739. DOI: 10.3389/fsurg.2022.919739

5.1. Anyag és módszer III.

Áttekintő cikkünkben az irodalom áttekintését követően vizsgáltuk a NIR fluoreszcens képalkotó eljárások használatát a mellkassebészeti gyakorlatban (9. Táblázat).

	TÜDŐ					
	Study	Év	Dózis	Beadás módja	Intervallum	Betegszám
Interszegmentális határ	Misaki (77)	2009	25mg	iv.	30-90s	kutyák
	Mun (78)	2017	0,25mg/kg		30-90s	22
	Guigard (79)	2017	25mg			24
	Meacci (80)	2018	12,5-17,5mg			
	Pschlik (81)	2018	0,15mg/kg			86
	Bedat (82)	2018	12,5mg			67
	Chen (83)	2019	25mg			19
	Jin (84)	2019	0,5mg/kg			21
	Motono (85)	2019	5mg			22
	Yotsukura (86)	2021	0,25mg/kg			209
	Sun (87)	2021	5mg			198
	Oh (88)	2013	25mg	intrabronchiális		40
	Wada (89)	2020	10-15mg	intrabronchiális		15
	Sekine (90)	2012	10mg	iv.		10
Tüdőtumor identifikációja	Doo (91)	2015	0,2ml	intratumorális inj.		34
	Ujie (92)	2017	0,15ml	intratumorális inj.		20
	Wen (93)	2018	0,5ml	intratumorális inj.		26
	Wu (94)	2021	1-2,5mg	intratumorális inj.		32
	Jiang (95)	2015	0,7-10mg/kg	iv.	1min-72h	egér
	Okusanya (96)	2014	5mg/kg	iv.	24h	16
	Predina (97)	2017	OTL38:0,025mg/kg	iv.	3-6h	20
	Kim (98)	2016	1mg/kg		24h	11
	Hamaji (99)	2019	0,25mg/kg	iv.	12-24h	22
	Predina (97)	2019	5mg/kg	iv.	24h	30
Szentinel nyirokcsomó	Yamashita (100)	2011	10mg	peritumorális	10min	31
	Gilmore (101)	2021		peritumorális	műtét előtt	29
	Hachey (102)	2017	0,5ml	peritumorális (bronchoszkópia)	műtét előtt	20
	Digesu (103)	2018	0,5ml	peritumorális		42
Ductus thoracicus	Kamiya (104)	2009	7,5mg	bilateralis inguinalis	14min	1 (esetriport)
	Matsutani (105)	2014	7,5mg	bilateralis inguinalis	10min	1 (esetriport)
	Vecchiato (106)	2020	1,5mg/kg	bilateral inguinalis nyirokcsomók	10,5min	19

9. Táblázat. Irodalmi áttekintés az ICG használatáról a mellkassebészetben

5.2. Eredmények III.

A szegmentektómia végzése, különösen torakoszkópia során nehéz lehet. Ahogyan korábban említettük, számos módszer létezik, de hagyományosan a „felfúj-leereszt” módszert használják kiterjedten az interszegmentális határ identifikálásához, mely emfizémás tüdő esetén nem feltétlenül jó és VATS esetén nagyban zavarja a látást, tájékozódást. Ezen nehézségek miatt számos egyéb technika került kidolgozásra, mint a szelektív bronchoszkópos ventiláció, az érintett szegmentális bronchus felfújása punkciót követően, a bronchus ligációja vagy festék adása szelektíven a szegmentális bronchusba vagy artériába. 2009-ben Misaki és munkatársai kutyákon végzett kísérletekkel igazolták a NIR fluoreszcens képalkotás hatékonyságát az interszegmentális határ megállapításában ICG adását. A műtét során a szegmentális artériák kiperarálását és lekötését követően ICG-t adtak perifériás vénába és így a szegmentum határa, mint fluoreszkáló és nem fluoreszkáló terület kirajzolódott.

5.3. Megbeszélés III.

Ahogy láthattuk gondos betegszelekciót követően a szegmentektómia képes a tüdőállomány lehetőség szerinti megőrzésére a megfelelő radikalitás biztosítása mellett. A sebészi trauma tovább csökkenthető a VATS alkalmazásával, mellyel a sebészi behatolásból eredő traumát minimalizáljuk, illetve nem-intubált mellkassebészet (NITS) alkalmazásával az altatásból, intubálásból lélegeztetésből eredő trauma csökkenthető. Szegmentektómia végzése során a szegmentumok közötti határ pontos identifikálása fontos, hogy ne hagyjunk devitalizált szövetet vissza, illetve elérjük a megfelelően széles, ép, tumormentes rezekciós szélt. NIR fluoreszcens sebészet során a szegmentális artériák lekötése után szisztémásan beadott ICG segít ebben, hiszen a keringéssel nem rendelkező tüdőállomány nem fog fluoreszkálni. Ezek alapján megállapítható, hogy a NIR fluoreszcens képalkotás egy biztonságos, olcsó, könnyen reprodukálható és hatékony módszer, mellyel a VATS szegmentektómiák minőségét, elvégezhetőségét javítani tudjuk.

6. A 3 tanulmányunk összefoglalása

1. Összefoglalásképpen elmondhatjuk, hogy az első tanulmányunkban megállapítottuk, hogy a kis méretű, korai tüdőrákos esetek, így főképpen az adenokarcinómák előfordulása folyamatosan növekszik az egyre öregedő, egyre több kísérőbetegséggel élő társadalomban
2. Ugyanakkor a nők aránya szintén növekvő tendenciát mutat
3. Ehhez a tendenciához a sebészi társadalom alkalmazkodik, egyre több szublobáris rezekció, szegmentektómia történik
4. Második tanulmányunkban igazoltuk, kimutattuk, hogy a lepidikus karcinómák prognózisa jó, míg azon adenokarcinómáké, ahol a domináns mintázat mikropapilláris vagy szolid, azoké rosszabb
5. Javasoltuk a szubdomináns növekedési mintázat megjelölését is, főképpen a mikropapilláris és szolid növekedési mintázat esetén, mivel ezek DFS-ra gyakorolt hatása kimutatott
6. Harmadik cikkünkben az ICG és a NIR fluoreszcens képalkotás használhatóságát mutattuk be a mellkassebészetben, hangsúlyozva ennek szerepét az interszegmentális határ meghatározásában

Gyakorlatunkban a beteg és a képanyag gondos preoperatív kivizsgálása és áttanulmányozását követően a 2 cm-nél kisebb átmérőjű, nyirokcsomó negatív, nem-kissejtes tumorok esetén szegmentektómiát végzünk, amennyiben a legalább 1 cm-es biztonsági határ elérhető. Ha szükséges, akkor NIR fluoreszcens képalkotás segítségével végezzük az interszegmentális sík meghatározását.

7. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném mindenki számára a hálámat kifejezni, akik segítettek a tudományos munkám végzése során.

Mindenekelőtt témavezetőmnek, Dr. Furák Józsefnek, az SZTE, Sebészeti Klinika mellkassebészeti osztályának vezetőjének tartozok kimondhatatlan hálával, aki nem csak a tézis és a cikkek megírásában segített, hanem a mellkassebészet elméleti és gyakorlati fortélyait megtanította és általa még a külföldi munkavégzésbe is belekóstolhattam. Az Ő szakmai hozzáértése és folyamatos támogatása nélkül ez a munka soha nem készülhetett volna el.

Köszönöm továbbá Zombori Tamásnak, témavezetőmnek, kinek segítsége és mélyreható tudása nélkül a kórszövettan tudományában egy egyszerű sebész valószínűleg véglegesen és visszavonhatatlanul elveszett volna.

Hálával tartozom Prof. Dr.Lázár Györgynek, az SZTE, Sebészeti Klinika intézetvezetőjének, hogy sebészként egy egyetemi klinikán dolgozhatom és hogy mikor a lelkesedésem a tudományos munka iránt kissé csökkent, akkor mindig segített ezen a nehézségen túllendülni.

Köszönöm közvetlen Kollégáimnak, Dr. Hóhn Józsefnek, Dr.Libor Lászlónak és Dr.Óvári Tímeának, hogy Velük egy csapatban, ebben a derűs, inspiráló közegben dolgozhatom.

Köszönöm a társszerzőimnek a cikkek megírásában nyújtott segítségüket.

Hálával tartozom Somogyi Dórának, aki a tézis, az ábrák szerkesztésében volt hihetetlen nagy segítségemre.

Végezetül köszönöm Családomnak az általuk nyújtott támogatást és a nyugodt, megértő közeget.