

Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

**A nem intubált módon elvégzett mellkassebészeti műtétek korai és hosszú
távú eredményeinek vizsgálata**

Ph.D. Tézis

Dr. Farkas Attila

Tézis vezető:

Ph.D. med. habil. Dr. Furák József

Ph.D. Program:

Klinikai és kísérletes kutatás a helyreállító és szervkímélő sebészetben

Program Vezető: Ph.D., D.Sc Prof. Dr. Lázár György



Szeged

2024.

A dolgozat alapját képező publikációk listája

Az értekezés témaköréhez kapcsolódó közlemények:

1. **Farkas A**, Csókási T, Fabó Cs, Szabó Zs, Lantos J, Pécsy B, Lázár Gy, Rárosi F, Kecskés L, Furák J. Chronic postoperative pain after non-intubated uniportal VATS lobectomy. *Front. Surg.*, 13 November 2023 Sec. Thoracic Surgery Volume 10 - 2023 | <https://doi.org/10.3389/fsurg.2023.1282937>. **IF:1,8 Quartile: Q2**
2. **Farkas A**, András K, Szűcs E, Rárosi F, Kecskés L, Furák J. Comparison of non-intubated, spontaneously breathing and intubated, mechanically ventilated videothoroscopic lobectomy. *Orv Hetil.*, 2024 Mar 10;165(10):393-399. doi: 10.1556/650.2024.33008. IF:0,6 **Quartile: Q4**

A tézis alapját képező közlemények összesített impact faktora: **2,4**

Az értekezés témaköréhez nem kapcsolódó közlemények:

1. Gieszer B, Török K, Radechky P, **Farkas A**, Ghimessy Á, Mészáros L, Bogyó L, Filkorn, R, Benedek A, Kocsis, Á, Döme B, Lang Gy, Rényi-Vámos F, Agócs L. Primer idiopathiás chylopericardium. *Med.thorac.* 2016 2 pp. 100-102., 3 p. **Quartile: Q4**
2. Ghanim B, Hess S, Bertoglio P, Celik A, Bas A, Obernhof F, Melfi F, Mussi A, Klepetko W, Pirker C, Berger W, Harmati I, **Farkas A**, Ankersmit J, Döme B, Filinger J, Aigner C, Hegedűs B, Rényi-Vámos F, Lang Gy. Intrathoracic solitary fibrous tumor - an international multicenter study on clinical outcome and novel circulating biomarkers. *Sci Rep.* 2017 Oct 2;7. (1):12557 **IF: 4,12 , Quartile: Q1**
3. Ghimessy Á, Lohinai Z, Gieszer B, Farkas A, Radechky P, Török K, Mészáros L, Levente B, Mónika Gy, Filinger J, Tóth E, Ganofszky E, Vadász P, Moser B, Kocsis Á, Agócs L, Rényi-Vámos F, Lang Gy, Döme B. Epithelial tumours of the thymus: experience with a national database on prognostic factors and treatment. *Mediastinum* 2017 Sept;1:AB032. **Quartile: Q4**
4. **Farkas A.**, Kocsis Á., Andi J, Sinkovics I, Agócs L, Mészáros L, Török K, Gieszer B., Bogyó L, Radechky P, Ghimessy Á, Lang Gy, Rényi-Vámos F. Minimally invasive resection of nonpalpable pulmonary nodules after wire- and isotope-guided localization. *Orv Hetil.* 2018 Aug;159(34):1399-1404. **IF:0,32 Quartile: Q4**
5. Gieszer B., Radechky P., Ghimessy Á., **Farkas A**, Csende K, Bogyó L, Fazekas L, Kovács N, Madurka I, Kocsis Á, Agócs L, Török K, Bartók T, Dancs T, Schönauer N, Tóth K, Szabó J, Noémi E, Bohács A, Czebe K, Csiszér E, Mihály S, Kovács L, Müller V, Elek J, Rényi-Vámos F, Lang Gy. The start of the Hungarian lung transplantation program and the first results. *Orv Hetil* 2018.Nov; 159(46): 1859-1868. **IF:0,564, Quartile: Q4**
6. Ghimessy Á, **Farkas A**, Gieszer B, Radechky P, Csende K, Mészáros L, Török K, Fazekas L, Agócs L, Kocsis Á, Bartók T, Dancs T, Tóth K, Schönauer N, Madurka I, Elek J, Döme B, Rényi-Vámos F, Lang Gy, Taghavi S, Hötzenecker K, Klepetko W, Bogyó L. Donation After Cardiac Death, a Possibility to Expand the Donor Pool: Review and the Hungarian Experience. *Transplant Proc.* 2019 May;51(4):1276-1280. **IF:0,85, Quartile: Q3**
7. Gieszer B, Radechky P, **Farkas A**, Csende K, Mészáros L, Török K, Fazekas L, Bogyó L, Agócs L, Varga J, Bartók T, Dancs T, Tóth K, Schönauer N, Madurka I, Elek J, Döme B, Rényi-Vámos F, Lang Gy, Jaksch P, Ghimessy Á. Lung Transplant Patients on Kilimanjaro. *Transplant Proc.* 2019 May;51(4):1258-1262. **IF:0,85, Quartile: Q3**

8. Radeckzy, P, Ghimessy Á, **Farkas, A**, Csende K, Mészáros L, Török K, Fazekas L, Agócs L, Kocsis Á, Bartók T, Dancs T, Tóth K, Schönauer N, Bogyó L, Bohács A, Madurka I, Elek J, Döme B, Rényi-Vámos F, Lang Gy, Gieszer B. Antibody-Mediated Rejection in a Multiple Lung Transplant Patient: A Case Report *Transplant. Proc.* 2019 May 51 : 4 pp. 1296-1298. , 3 p. **IF:0,85, Quartile: Q3**
9. Fazekas L, Ghimessy Á, Gieszer B, Radeckzy P, Mészáros L, Török K, Bogyó L, Hartyánszky I, Pólos M, Daróczy L, Agócs L, Kocsis Á, Bartók T, Dancs T, Tóth K, Schönauer N, Madurka I, Elek J, Döme B, Rényi-Vámos F, Lang Gy, **Farkas A**. Lung Transplantation in Hungary From Cardiac Surgeons' Perspective. *Transplant Proc.* 2019 May;51(4):1263-1267. **IF:0,85, Quartile: Q3**
10. Milada Z, Pirker R, Petruzalka L, Zbozínková Z, Jovanovic D, Rajer M, Bogos K, Purkalne G, Ceriman V, Chaudhary S, Richter I, Kufa J, Jakubikova L, Zemaitis M, Cernovska M, Koubkova L, Vilasova Z, Dieckmann K, **Farkas A**, Spasic J, Fröhlich K, Tiefenbacher A, Hollósi V, Kultán J, Kolarová I, Votruba J. Care of patients with non-small-cell lung cancer stage III – the Central European real-world experience. *Radiol Oncol.* 2020 May 28;54(2):209-220. **IF:2,99, Quartile: Q3**
11. Kas J, Bogyó L, **Farkas A**, Fehér Cs, Ghimessy Á, Gieszer B, Karskó L, Kecskés L, Lungu V, Mészáros L, Molnár M, Németh P, Pataki Á, Radeckzy P, Szegedi R, Tallósy B, Török K, Vágvölgyi A, Rózsa Cs, Török K, Komoly S, Elek J, Fillinger J, Agócs L, Rényi-Vámos F, Kocsis Á. Application of video-assisted thoracoscopy in the surgical treatment of myasthenia gravis in adults without thymoma. *Magy Seb.* 2020 Dec 12;73(4):125-139. **Quartile: Q3**
12. Furák J, Németh T, Budai K, **Farkas A**, Lantos J, Romy Glenz J, Fabó Cs, Shadmanian A, Buzás A. Spontaneous ventilation with double-lumen tube intubation for video- assisted thoracic surgery thymectomy: a pilot study. *Video-assist Thorac Surg* 2023.. **IF:0,2, Quartile:Q4**
13. **Farkas A**, Tolvaj B, András K, Kecskés L, Furák J. Left pneumonectomy for intrapulmonary unicentric Castleman disease. *Orv Hetil.* 2023 Sep 17;164(37):1476-1483. **IF:0,6, Quartile:Q4**
14. Szabo Z, Fabó Cs, Szarvas M, Matuz M, Oszlány Á, **Farkas A**, Paróczai D, Lantos J, Furák J. Spontaneous Ventilation Combined with Double-Lumen Tube Intubation during Thoracic Surgery: A New Anesthesiologic Method Based on 141 Cases over Three Years. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 6457. **IF: 4,96, Quratile: Q1**

I. BEVEZETÉS

Habár manapság egyre hatékonyabb kemo- és immunterápiás gyógyszerek állnak rendelkezésre a tüdőrák kezelésére, továbbra is a legjobb eredményeket a betegség időben elvégzett sebészi eltávolításától nyerhetünk. A műtét elsődleges onkológiai elveivel, a megfelelő anatómiai reszekcióval és radikális nyirokcsomó eltávolításával kapcsolatban ugyan nem változott semmi, de az elmúlt évtizedekben egyre kisebb invazivitású behatolási formák jelentek meg. A hagyományos torakotómia mellett megjelent a három, kettő majd egy műtéti metszésből történő videotorakoszkópos (VATS) műtéti technika. Másik szempontból, a hagyományos, intubált és relaxált aneszteziológia megközelítés mellett pedig megjelent a kíméletesebb nem-intubált, nem-relaxált műtéti technika is.

I.1. Célkitűzés

- (1) Munkánk során arra kerestük a választ, hogy a tubus nélküli, nem relaxált műtéti VATS technikának (non-intubated thoracic surgery - NITS) milyen hatása van a műtét utáni, mellkassebészeti eredményekre. Feltételezésünk szerint az ismert aneszteziológiai előnyeinek túl, a NITS pozitívan befolyásolja a műtét utáni kimenetelt, szövődeményeket. Az uniportal NITS VATS lobektómia előnyeinek az elmúlt három évben operált betegek demográfiai, műtéti és szövettani eredményeinek összehasonlítása alapján közelítettük meg.
- (2) Kutatásunk során megvizsgáltuk, hogy van-e különbség a hagyományos intubált, relaxált és nem-intubált, nem-relaxált betegek krónikus műtét utáni fájdalomának megjelenésében. Hipotézisünk szerint mivel az aneszteziológia módja befolyásolja az immunrendszer aktivációját, ezért a krónikus fájdalom kialakulására is hatást gyakorol. A 12 hónapos utánkövetési periódus alatt a két műtét típuson átesett betegek fájdalomcsillapító fogyasztását térképeztük fel és hasonlítottuk össze.

II. A VIDEO-ASSZISZTÁLT TORAKOSZKÓPOS SEBÉSZET FEJLŐDÉSE

Magyarországon a daganatos halálozási ráta a legmagasabb Európában, melynek legfontosabb oka a tüdőrák okozta elhunytak magas száma (Bogos és mtsai. 2020). Az időben felfedezett, korai daganatok esetén is megfelelő műtéti eltávolítással mindössze 42%-os 5 éves and 24%-os 10 túlélés érhető el (Schussler és mtsai 2022).

Az elmúlt évtizedekben a hagyományos (nyílt) torakotómián keresztül végzett műtétekkel szembe előtérbe kerültek a minimál invazív, video- asszisztált torakoszkópos (VATS) műtétek (Agócs és mtsai. 2020). Maga a minimál invazív műtéti technika is sok változáson ment át ezen időszak alatt. A két porton és egy segédmetszésen (utility metszés) keresztül történő video- asszisztált torakoszkópos tüdőlebens eltávolítást követte a kettő (egy port és egy utility), illetve az egy (egy utility) metszésen keresztül történő beavatkozások (Gonzalez-Rivas D. és mtsai. 2012). Az uniportal technika előnyeként említhető a mérsékeltebb műtéti megterhelés, a kisebb műtét után fájdalom, illetve a gyorsabb rehabilitáció (Wang L. és mtsai 2017).

A műtéti metszések számának csökkenése mellett 2004-ben egy másik, aneszteziológiai szempontból az intubált, relaxált műtétektől (iVATS) eltérő típus, a nem-intubált, nem-relaxált VATS műtét (NITS-VATS) is megjelent (Pompeo és mtsai. 2004) A műtét során endotrachealis intubáció nélkül, helyi érzéstelenítésben, továbbá a vagus és intercostalis idegek blokádja alatt, légző tüdő mellett történik a beavatkozás. Az eddig ismert

előnyei között említhető az alacsony mortalitás, a korai műtét utáni emisszió, illetve az intubáció következtében fellépő trachea sérülés, hangszalag bénulás, atelectasia, barotrauma és műtét utáni diszkomfort érzés elkerülése (Janik és mtsai. 2021) A nem intubált műtétek esetén kedvezőbb az immunválasz és kisebb az immunszuppresszió (Furák és mtsai 2022). Kisebb eséllyel lép fel a rekeszizom működési zavara és ennek következtében a tüdőlebeny atelectasia, továbbá kisebb a műtét alatti intrapulmonalis shuntkeringés és hipoxaemia (Rao M és mtsai 2023). Adjuvans kemoterápia iránti compliance magasabb, alacsonyabb gyógyszer toxicitás mellett (Furák és mtsai 2020).

A Szegedi Tudomány Egyetem Sebészeti Klinikáján is hasonlóan rutinná az elmúlt években a tüdődaganatok VATS technikával történő eltávolítása és volt megfigyelhető hasonlóan az uniportal majd a NITS technika bevezetése

Kutatásunkban a nem-intubált, nem-relaxált uniportal és az intubált, relaxált uniportal technikával végzett tüdőlebeny eltávolítások eredményeit hasonlítottuk össze.

II.1. Módszer

A Szegedi Tudomány Egyetemen Mellkassebészeti Osztályán 2015. július 3. és 2018. november 27. között operált, 211 intubált, relaxált és 118 nem-intubált, nem-relaxált uniportal VATS lobektómián átesett beteg demográfiai, műteti és szövettani eredményeit gyűjtöttük ki és elemeztük statisztikailag. A vizsgálatból való kizárási kritériumok között szerepelt a 7cm-nél nagyobb tumor, a centralis elhelyezkedés, a mellkasfali érintettség, a mediastinalis nyirokcsomóáttét (cN2), korábbi mellkasi műtét. Egyéb kizárási tényező volt, ha a FEV1 és diffúziós kapacitás értéke 30% alatti volt, a terápiás dózisú antikoaguláció, súlyos elhízás (BMI 30<), instabil szívbetegség, pszichiátriai betegség, műtét alatti konverzió. A különbségeket Mann-Whintney U teszttel hasonlítottuk össze. Ezután a betegcsoportokat propensity score match elemzésnek vetettük alá (0.05 caliper), melynek során a következő tényezőket vettünk figyelembe: életkor, nem, BMI, Charlson Comorbidity Index, szövettan, műtét típusa, és a FEV1. Az elemzés során 70-70 beteget kaptunk mindkét csoportban, akiknek a demográfiai, műteti és műtét utáni adatait hasonló módon hasonlítottuk össze.

II.2. Műteti beavatkozás

Minden betegnél uniportal technikával, utility porton keresztül történt a tüdőlebeny eltávolítás. A fő különbség a két csoport között az aneszteziológiai megközelítés volt. Nem-intubált, nem-relaxált beteg műtete esetén a bemetszés előtt a bőrt 2%-s lidocainnal infiltráltuk 5 mg/kg dózisban az 5. és 6. borda között a középső hónaljvonalban. A metszést után 0,5%-s bupivacainnal 0,5ml/kg dózisban vagus idegblokádót végeztünk, a jobb oldalon a felső

mediastinum területén, bal oldalon az aortopulmonalis ablakban. Az iVATS csoportban általános anesztézia mellett, kétlumenű tubussal endotrachealis intubációt végeztünk a szelektív, egyoldali lélegeztetés céljából. Mindkét csoportban 4-5 ml bupivacainnal végeztünk 2-5 közötti gerincközei, bordaközi idegblokádát. A műtét ezt követő lépései hasonlóak voltak mindkét csoportban: Uniportal VATS lobektómiát végeztünk radikális nyirokcsomó eltávolítással.

II.3. Eredmények

A teljes beteganyag esetén a demográfiai adatok tekintetében nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a két csoport között a nemi megoszlásban ($p=0,057$) és az átlagéletkorban ($p=0,474$). Az iVATS csoportban az átlagos BMI közel 3 egységgel volt nagyobb mely statisztikailag szignifikáns különbségnek bizonyult ($p<0.001$), de ebbe a csoportba is azokat a betegeket válogattuk be, akiknél a BMI 30 alatt volt. . Átlagos FEV1% -ben mérhető különbség is statisztikailag szignifikáns volt ($p=0,017$) a két csoport között. A DLCO% átlagértéke nem mutatott szignifikáns különbséget ($p=0,211$). A diabetes mellitus és a szív-érrendszeri betegségek előfordulásában mért különbség sem volt statisztikailag szignifikánsak ($p=0,315$ és $p=0,657$). Az átlagos Charlson komorbiditási indexben mért különbség statisztikailag szignifikáns volt ($p=0,022$).

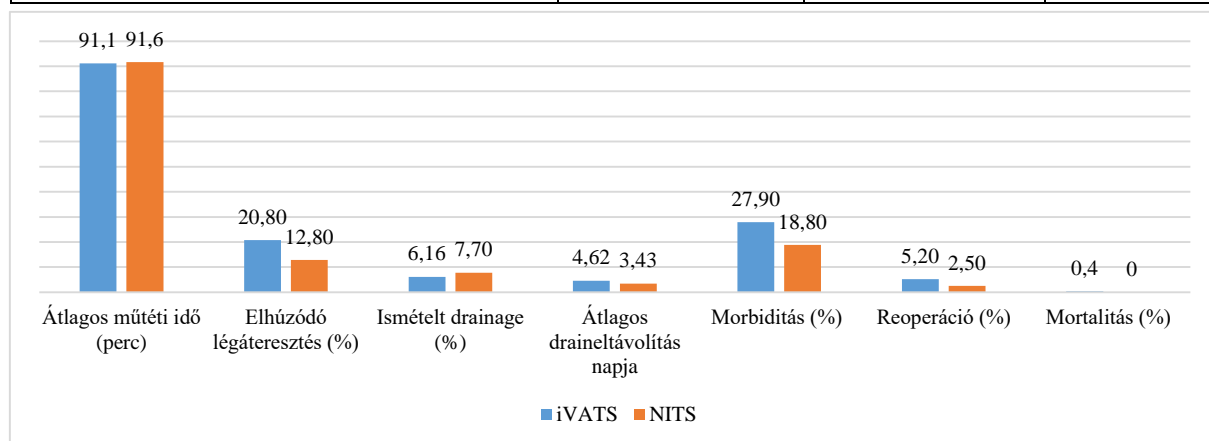
Az átlagos műtét időben mért különbség statisztikailag nem volt szignifikáns ($p=0,857$). Műtétet követő elhúzódó légáteresztésben sem volt statisztikailag szignifikáns a különbség ($p=0,07$). Átlagos drain eltávolítás napjában mért különbség statisztikailag szignifikáns volt ($p<0.001$). A két csoport közötti redrainagek illetve reoperációk közötti különbség sem volt statisztikalig szignifikáns ($p=0.624$ és $p=0.393$). Morbiditások közötti különbség statisztikailag nem volt szignifikáns ($p=0.065$). 30 napos közvetlen műtéti halálozás mindössze 1 betegnél lépett fel, mely statisztikai elemzést nem tett lehetővé. A szövettani eloszlások közötti különbség statisztikailag nem volt szignifikáns ($p=0,36$). Hasonlóan a stádiumok eloszlásában mért különbség sem volt statisztikailag szignifikáns ($p=0,024$). A teljes beteganyag demográfiai, műtéti és szövettani eredményei az 1., ill. 2. táblázatban és az 1. ábrán láthatóak.

1. táblázat: A teljes beteganyag demográfiai adatai

	iVATS (n=211)	NITS (n=117)	p-érték
Nemek aránya (%)			
Nő	118 (55.9%)	78 (66.7%)	0.057
Férfi	93 (44.1%)	39 (33.3%)	
Átlag életkor	64.28 (37–86)	65.08 (42–81)	0.474
BMI (kg/m²)	27.4 (18.0–38.5)	24.6 (17.3–35.4)	<0.001
FEV1 (%)	84.75% (41–144)	90.5% (39–136)	0.017
DLCO (%)	74.18% (35–132)	69.68% (30–105)	0.211
Diabetes mellitus előfordulása no. (%)	18 (8.5%)	14 (11.9%)	0.315
Szívbetegség előfordulása no. (%)	44 (20,8%)	22 (18,8%)	0.657
Charlson komorbiditási index pont	4.64 (1–15)	5.18 (2–11)	0.022

2. táblázat: A teljes beteganyag műtéti és szövettani eredményei

	iVATS (n=211)	NITS (n=117)	p-érték
Átlagos műtéti idő (perc)	91.1 (40–215)	91.6 (60–185)	0.857
Elhúzó légáteresztés no. (%)	44 (20,8%)	15 (12,8%)	0.07
Ismételt drainage no. (%)	13 (6,16%)	9 (7,7%)	0.624
Átlagos draineltávolítás napja	4.62 (1–32)	3,43 (1–22)	<0.001
Morbiditás no (%)	59 (27,9%)	22 (18,8%)	0.065
Reoperáció no. (%)	11 (5,2%)	3 (2,5%)	0.393
Mortalitás no. (%)	1 (0,4%)	0 (0%)	-
Szövettani típus no. (%)			0.360
Adenocarcinoma	137 (64,9%)	84 (71,8%)	
Laphám carcinoma	22 (10,4%)	12 (10,3%)	
Egyéb	52 (24,6%)	21 (17,9%)	
Patológiai stádium no. (%)			0.024
I A	79 (47,0%)	61 (56,0%)	
I B	15 (8,9%)	18 (16,5%)	
II A	16 (9,5%)	6 (5,5%)	
II B	19 (11,3%)	11 (11,0%)	
III A	27 (16,1%)	12 (11,0%)	
III B	9 (5,4%)	0 (0%)	
IVA	3 (1,8%)	0 (0%)	



1. ábra.: Az összes beteg sebészeti adatai

A propensity scorral kiválasztott beteganyag esetén a nemi megoszlás nem mutatott jelentős eltérést a két csoport között ($p=0.861$). Az átlagéletkor mért különbség statisztikailag nem volt szignifikáns ($p=0,963$). Az átlagos BMI-ban mérhető eltérés statisztikailag nem volt szignifikáns ($p=0,737$). Az átlagos FEV1% és az átlagos DLCO-ban mért különbség nem volt szignifikáns ($p=0,626$ és $p=0,721$). Szintén nem volt statisztikailag szignifikáns a különbség a diabetes mellitus ($p=0,349$), illetve a szívbetegségek ($p=1,0$), előfordulási arányában. A betegek átlagos Charlson komorbiditási indexe között szintén nem volt statisztikailag jelentős a

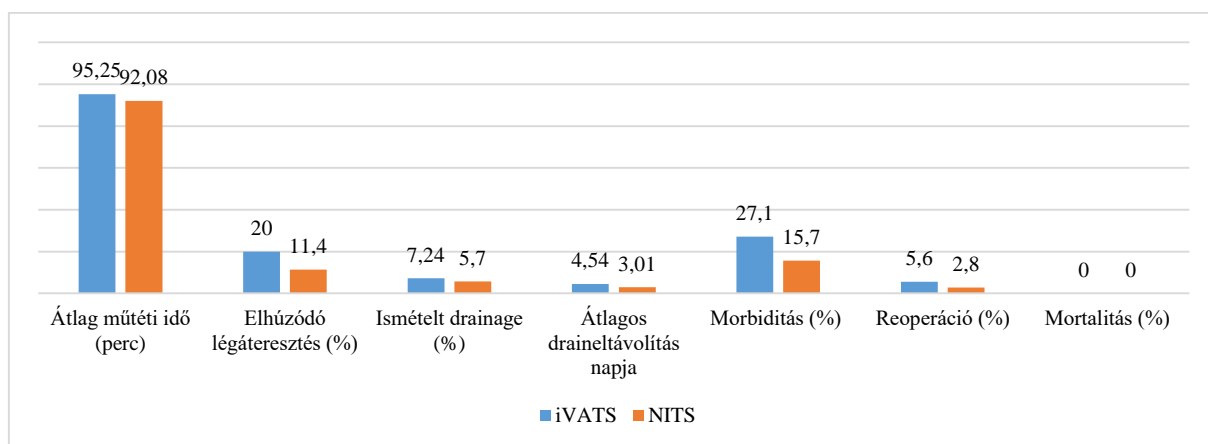
különbség ($p=0,586$). Az átlagos műtétiben statisztikailag nem volt szignifikáns különbség a két műtét típus között ($p=0,443$). Műtét után elhúzódo légáteresztés esetén a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns ($p=0,164$). Redrainagek közötti eltérés statisztikailag nem szignifikáns ($p=0,73$). Az átlagos műtét utáni draineltávolítás statisztikailag szignifikánsnak különbséget igazolt ($p<0.01$). Morbiditás közti a különbség a két csoport között nem volt statisztikailag szignifikáns ($p=0,099$) Ugyanez az arány a reoperációk statisztikailag szintén nem mutatott jelentős különbséget ($p=0,0681$). Beteget a műtétet követő 30 napban nem vesztítettünk el. A szövettani eloszlások közötti különbség ($p=1,00$) és a stádiumok eloszlásában mért különbség ($p=0,682$) sem volt statisztikailag szignifikáns. A propensity score analízissel kiválasztott betegek demográfiai, műtégi és szövettani eredményei a 3., 4. táblázatban, valamint a 2. ábrán láthatóak.

3. táblázat: A propensity score analízissel kiválasztott betegek demográfiai eredményei

	iVATS (n=70)	NITS (n=70)	p-érték
Nemek aránya (%)			0.861
Nő	45 (64.3%)	44 (62.8%)	
Férfi	25 (35.7%)	26 (37.2%)	
Átlag életkor	65.19 (49–82)	65.11 (42–81)	0.963
BMI (kg/m²)	25.23 (18.0–35.1)	25.45 (19.3–32.8)	0.737
FEV1 (%)	87.83% (48–144)	89.58% (39–112)	0.626
DLCO (%)	70.34% (35–114)	72.08% (42–96,4)	0.721
Diabetes mellitus előfordulása no.(%)	6 (8.5%)	9 (12.8%)	0.349
Szívbetegség előfordulása no. (%)	15 (21,4%)	15 (21,4%)	1.000
Charlson komorbiditási index pont	4.73 (1–9)	4.90 (2–9)	0.586

4. táblázat: A propensity score analízissel kiválasztott betegek műtégi és patológiai eredményei

	iVATS (n=70)	NITS (n=70)	p-érték
Átlag műtégi idő (perc)	95.25 (45–215)	92.08 (65–185)	0.443
Elhúzódo légáteresztés no. (%)	14 (20,0%)	8 (11.4%)	0.164
Ismételt drainage no.(%)	5 (7,24%)	4 (5,7%)	0.730
Átlagos draineltávolítás napja	4.54 (1–20)	3,01 (1–13)	<0.01
Morbiditás no (%)	19 (27,1%)	11 (15.7%)	0.099
Reoperáció no. (%)	4 (5,6%)	2 (2,8%)	0.681
Mortalitás no.(%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Szövettani típus no. (%)			1.000
Adenocarcinoma	57 (81,4%)	57 (81,4%)	
Laphám carcinoma	9 (12,9%)	8 (11,4%)	
Egyéb	4 (5,7%)	5 (7,1%)	
Patológiai stádium no. (%)			0.682
I A	40 (57.2%)	37 (52.9%)	
I B	10 (14.3%)	13 (18.6%)	
II A	6 (8.6%)	4 (5.6%)	
II B	5 (7.1%)	9 (12.9%)	
III A	8 (11.4%)	7 (10.0%)	
III B	0 (0%)	0 (0%)	
IVA	1 (1.4%)	0 (0%)	



2.ábra.: A propensity score analízissel kiválasztott betegek sebészeti adatai

II.4. Diszkusszió

A NITS-VATS műtét kevésbé invazív eljárás révén, az intubáció okozta szövödmények elkerülése mellett, a csökkent immunaktivációval is hozzájárulhat a műtét utáni alacsonyabb szövödmény előforduláshoz (Furák és mtsai. 2022).

Retrospektív adatgyűjtésünk során 211 intubált, relaxált és 117 nem-intubált, nem relaxált VATS uniportal tüdőlebeny eltávolításon átesett betegek demográfiai, szövettani, műtéti, illetve közvetlen műtét utáni eredményeit hasonlítottuk össze, majd propensity score match analízissel, kiszűrve a statisztikai hibákat 70-70 betegnél jártunk el hasonlóan. Az összes beteg esetén az átlagos műtéti idő nem volt 1 perccel, míg propensity score match analízis után több mint 3 perccel volt hosszabb intubáció és relaxáció mellett, mely sem klinikailag, sem statisztikailag nem jelentős eltérés. A redrainage százalékos előfordulásában sem volt statisztikailag mérhető különbség, NITS-VATS műtétek után mind a teljes, mind a propensity score match beteganyagban kb. 1,5%-al gyakrabban került sor rá. Mindkét analízis során reoperációra kétszer olyan gyakrabban kerül sor az iVATS betegek esetén, a különbség azonban statisztikailag nem volt szignifikáns. A teljes beteganyagban a morbiditás 9%-al, míg propensity score match analízis során 12%-al volt magasabb az iVATS műtétek során, mely különbségek a klinikai jelentőség mellett statisztikailag szignifikáns eltérést nem mutattak. 30 napos mortalitás csak a teljes beteganyag elemzése során, az iVATS csoportban fordult elő, azonban ez az eltérés statisztikailag nem voltak szignifikáns. Az átlagos mellkasi drain eltávolításának napja a teljes beteganyag elemzése során több mint egy nappal hamarabb történt meg a NITS-VATS műtétek esetén, azaz ha nem történt intubáció és relaxáció, a betegek mellkasi drain eltávolítás a 3. és 4. nap közé, míg ha történt a 4. és 5. nap közé esett átlagosan. Ez különbség statisztikailag is mérhetően szignifikáns volt. Propensity score match analízist követően a drain eltávolítás napja az NITS-VATS betegeknek a 3. napra, míg ugyanez az iVATS betegek esetén 4.-5. nap közé esett átlagosan és ez statisztikailag szintén szignifikáns eltérés volt.

Az angolnyelvű irodalomban több hasonló közlemény jelent meg az iVATS és NITS technika összehasonlításáról. Jakraphan Yu és munkatársai a teljes beteganyagban nem, azonban propensity score match analízis után hasonlóan a nálunk mértékhez szignifikáns eltérést találtak a mellkasi drain eltávolítások között. Az ő teljes beteganyagukban 30 perccel volt átlagosan rövidebb a nem- intubált, nem relaxált betegcsoportban a beavatkozások hossza, mely szintén statisztikailag mérhető különbség volt, azonban propensity score match analízissel már nem volt jelentős a különbség. Az elhúzó légáteresztésben szintén nem volt statisztikailag szignifikáns eltérés (Jakraphan Yu és mtsai. 2024). Zeead M. AlGhamdi és munkatársai összehasonlítása alapján a műtéti időben mért különbség statisztikailag nem volt jelentős. A morbiditás és mortalitás ugyanannyi volt mindkét csoportban, a mellkasi drain eltávolítása esetén sem volt statisztikailag jelentős a különbség. (Zeead M és mtsai. 2018). Jianqi Zheng és munkatársai nem találtak statisztikailag szignifikáns különbséget az átlagos műtéti időben. A mellkasi drain eltávolítása kapcsán statisztikailag sem volt szignifikáns az eltérés. Jian Zheng és mtsai. 2021). Lan Lan és munkatársai megállapították, hogy statisztikailag is szignifikánsan rövidebb volt a műtéti idő a nem-intubált, nem-relaxált betegcsoportnál, közel 42 perccel. Továbbá szignifikánsan magasabbnak találták ebben a csoportban a műtét utáni atelektázia, tüdőgyulladás és mellúri folyadékgyülem előfordulását (Lan Lan és mtsai. 2018). Jun Liu és munkatársai nem találtak statisztikailag szignifikáns eltérést a műtéti időben, a mellkasi drain eltávolításának átlagos napjában és a műtét utáni szövődmények előfordulásában (Jun Liu és mtsai. 2016). Xue és munkatársai 8 tanulmányt felölelő metaanalízise során egyértelműen statisztikailag mérhető különbséget közöltek a mi eredményeinkhez hasonlóan a mellkasi drain eltávolításával kapcsolatban, míg a műtéti idő, morbiditás és mortalitás kapcsán hasonló statisztikai összefüggést ők sem találtak (Xue és mtsai. 2021).

Összehasonlítva a saját eredményeinket a nemzetközi közleményekkel, megállapítható, hogy a nem intubált videotorakoszkópos tüdőlebeny eltávolítás esetén a műtéti idő rövidebb, a mellkasi drain hamarabb eltávolítható és ritkábban fordul elő 5 napot meghaladó légáteresztés. A morbiditás is magasabb volt az intubált, relaxált betegeknél, míg a mortalitásban nem volt különbség.

III. KRÓNIKUS FÁJDALOM SZINDRÓMA ELŐFORDULÁSA A MELLKASSEBÉSZETI BEAVATKOZÁSOK KÖVETŐEN

A mellkassebészeti műtétek után gyakran alakul ki krónikus fájdalom, általában az esetek 25%-ban, de torakotómia után ez az arány 67% is lehet (Bruce J és mtsai .2011). A krónikus, hosszantartó fájdalom kialakulásának mechanizmusa komplex: A bordaközi ideg

sérülése az elsődleges forrás, de hozzájárul a pericostalis öltés, a bőrmetszés, a bordák szétfeszítése, bordatörés vagy reszekció, a mellkasi izmok szétvágása, a costovertebralis ízület szétválása, mellkasi vagy sebészi drain behelyezése (Marshall K és mtsai 2020). Az idegsérülés mellé neuropátiás komponens is társul a fájdalomhoz, mint hyperalgesia, allodynia és dysesthesia, ami jelentősen nehézséget okoz a napi teendők elvégzésében. (Rosenberger DC és mtsai. 2022). Munkánk során 12 hónapos utánkövetési periódus alatt, a fájdalomcsillapító szedése kapcsán mértük fel a krónikus fájdalom létrejöttét iVATS és NITS műtétet követően.

III.1. Módszer

Propensity score match analízissel 70 uniportal iVATS és 70 NITS-VATS lobektómián átesett beteg adatait és fájdalomcsillapító szedését hasonlítottuk össze, akiket a Szegedi Tudomány Egyetemen Mellkassebészeti Osztályán 2015. július 3. és 2018. november 27. között operáltak. A propensity score match analízis során a következő faktorokat vettük figyelembe: életkor, nem, BMI, Charlson komorbiditási index, szövettan, lobektómia típusa, és FEV1. A különbségeket Mann-Whitney U teszttel hasonlítottuk össze. Összesen 35 iVATS és 32 NITS csoportba tartozó betegnek volt teljes a dokumentációja. A kizárási kritériumok ugyanazok voltak, mint az előző vizsgálatban, illetve egyik betegnek sem volt mellkasi fájdalma a beavatkozásokat megelőzően.

III.2. Műtéti beavatkozás

A műtéti beavatkozás megegyezik az előző vizsgálatban leírtakkal, azonban itt kitérünk a műtét után fájdalomcsillapításra: A paravertebralis blokádnak időtartama 24 óra volt, ezután intravénás Neodolpasse (diclofenac) és Paracetamol infúzióra váltottunk a műtét után első napon. A második napot követően per os diclofenac terápiát használtunk.

III.3. Adatgyűjtés

Minden betegnél 3, 6 és 12 hónapot követően mértük fel a fájdalomcsillapító szedést a gondozó pulmonológiai osztályok segítségével. Krónikus fájdalomnak az International Association for the Study of Pain (IASP) ajánlását vettük figyelembe: krónikus fájdalom az a fájdalom ami műtéti beavatkozást követően jön létre vagy erősödik fel és legalább 3 hónapi tart. A fájdalom a műtéti sebhez közel érezhető, de kisugározhat, intenzitásában eltérő lehet, de neuropátiás komponens is társulhat hozzá. (Schug és mtsai. 2019).

III.4. Eredmények

A két csoport között nem volt statisztikailag szignifikáns eltérés az életkorban, nemből, BMI-ben, Charlson komorbiditási indexben, diabetes mellitus és szívbetegségek előfordulásában, FEV1 és DLCO értékekben. A p érték nem mutatott szignifikáns különbséget

az átlagos műtési időben, a mellkasi cső eltávolításnak átlagos napjában, elhúzódo légáteresztésben, redrainage és reoperáció számában és morbiditásban. 30 napos mortalitás egyik csoportban sem volt. Szövetteni eredmények, tumor stádiumok között sem volt statisztikailag szignifikáns különbség. A betegek demográfiai, műtési és szövetteni eredményei a 5. és 6. táblázatban láthatóak.

5. táblázat: A betegek demográfiai adatai

	NITS (n=32)	iVATS (n=35)	p-érték
Nemek aránya (%)			
Nő	22 (68.75%)	23 (65.72%)	
Férfi	10 (31.25%)	12 (34.28%)	
Átlag életkor	64.4 (52–78)	65.9 (56–80)	0.746
BMI (kg/m²)	25.48 (18.5–32.8)	25.63 (19.5–37.2)	0.724
FEV1 (%)	92.6% (42–125)	89.5% (48–144)	0.014
DLCO (%)	72.73% (40–96.4)	73.66% (35–126)	0.525
Diabetes mellitus no. (%)	6 (18.75%)	4 (11.42%)	0.226
Szívbetegség az anamnézisben no. (%)	8 (25%)	6 (17.14%)	0.682
Charlson Komorbiditási Index pontszám	4.78 (2–9)	4.88 (2–9)	0.123

6. táblázat: A betegek műtési és szövetteni eredményei

	NITS (n=32)	iVATS (n=35)	p-érték
Átlagos műtési idő (perc)	94.2 (60–175)	93.22 (45–160)	0.215
Elhúzódo légáteresztés no. (%)	1 (3.1%)	5 (14.2%)	0.465
Ismételt drainage no.(%)	0 (0%)	2 (5.6%)	0.173
Cső kivételül átlagosan eltelt napok száma	2.4 (1–7)	4.2 (1–18)	0.602
Morbiditás no (%)	1 (3.1%)	9 (25.7%)	0.597
Reoperáció no. (%)	0 (0%)	1 (2.8%)	0.339
Mortalitás no.(%)	0 (0%)	0 (0%)	
Szövetteni típus no. (%)			0.351
Adenocarcinoma	24 (75%)	24 (68.5%)	
Laphám carcinoma	5 (15.6%)	5 (14.3%)	
Egyéb	3 (9.4%)	6 (17.2%)	
Patológiai stádium no. (%)			0.984
I A	19 (59.4%)	19 (54.3%)	
I B	6 (18.8%)	4 (11.4%)	
II A	2 (6.2%)	3 (8.6%)	
II B	3 (9.4%)	3 (8.6%)	
III A	2 (6.2%)	5 (14.3%)	
III B	0 (0%)	0 (0%)	
IVA	0 (0%)	1 (2.8%)	

A krónikus fájdalom gyakrabban fordult elő nők esetén a vizsgált periódus alatt, de különbség statisztikailag nem volt szignifikáns (p érték=0.616). Az átlagos műtési idő hosszabb volt átlagosan 7 perccel azon betegeknél, akik krónikus fájdalomra panaszkodtak, ez a különbség sem statisztikailag sem klinikailag nem volt jelentős. Azon betegek, akiknél elhúzódo légáteresztés fordult elő, mindhárom vizsgált periódus alatt gyakrabban panaszkodtak krónikus fájdalomról és a különbség statisztikailag szignifikáns volt (p-érték=0.057). Morbiditás esetén gyakrabban fordult elő krónikus fájdalom, de a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns (p-érték=0.228). Egy betegnek volt szüksége reoperációra, ő végig szenvedett krónikus fájdalomtól az utánkötési időszak alatt (p-érték=0.003). Ezzel szemben, két betegnek volt szüksége ismételt mellkasi drainagera, ők viszont nem panaszkodtak

fájdalomról (p-érték=0.626). A diabetes mellitus egy fontos rizikófaktornak bizonyult a krónikus fájdalommal kapcsolatban, mely statisztikailag szignifikánsan gyakrabban fordult elő a cukorbetegéknél (p-érték=0.03). A szívbeteg között is gyakrabban fordult elő a műtét után krónikus fájdalom, de ez statisztikailag nem volt szignifikáns (p-érték=0.6). A beteg krónikus fájdalma és demográfiai, műtési eredményei közötti összefüggések a 7. táblázatban láthatóak.

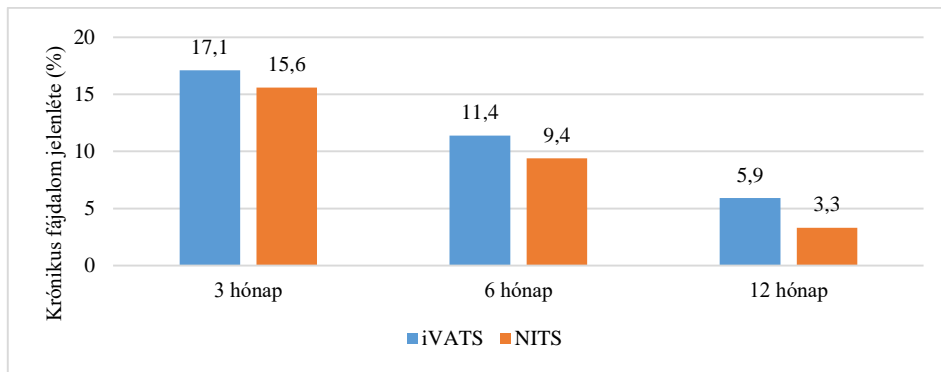
7. táblázat: A betegek krónikus fájdalma és demográfiai, műtési eredményei közötti összefüggések

	Krónikus fájdalom jelenléte (%)			p-érték
	3 hónap	6 hónap	12 hónap	
Nők (N=45)	16.7%	11.9%	7.9%	0.616
Férfiak (N=22)	16%	8%	0%	
Elhúzó légáteresztés (N=6)	33.3%	33.3%	16.7%	0.057
Nem volt elhúzó légáteresztés (N=61)	14.8%	8.2%	3.4%	
Perioperatív morbiditás (N=10)	30%	20%	0%	0.228
Nincs perioperatív morbiditás (N=57)	14%	8.7%	5.2%	
Reoperáció (N=1)	100%	100%	100%	0.003
Nem történt reoperáció (N=66)	15%	9%	4.5%	
Ismételt drainage (N=2)	0%	0%	0%	0.626
Nem történt ismételt drainage (N=65)	16.4%	10.4%	4.4%	
Diabetes mellitus (N=10)	30%	30%	10%	0.03
Nincs diabetes mellitus (N=57)	14%	7%	3.5%	
Szívbetegség (N=14)	28.5%	14.2%	14.2%	0.6
Nincs szívbetegség (N=53)	13.2%	9.4%	1.8%	

Amennyiben a két műtési típust hasonlítottuk össze a 3 hónap után az iVATS csoport 17,1%-a, míg a NITS csoport 15.6%-a szedett fájdalomcsillapítót műtét utáni mellkasi fájdalomra. A különbség statisztikailag nem volt szignifikáns (p-érték=0.868). 6 hónap után az iVATS betegek 11,4%-a, míg a NITS betegek 9.4% -a számolt be krónikus fájdalomról. Nem volt statisztikailag mérhetően szignifikáns ez a különbség (p-érték=0.785). 12 hónap elteltével pedig az iVATS műtét utáni betegek 5,9%-a, míg NITS műtét utániak 3.3%-a panaszkodott mellkasi fájdalomról. Az eltérés statisztikailag nem volt szignifikáns (p-érték=0.633). A krónikus fájdalom és a két műtési típus közötti összefüggés a 8. táblázatban ill. a 3. ábrán láthatóak.

8. táblázat: A krónikus fájdalom és a két műtési típus közötti összefüggés

	NITS (n=32)	iVATS (n=35)	p-érték
Krónikus fájdalom jelenléte no. (%)			
3 hónap	5 (15.6%)	6 (17.1%)	0.868
6 hónap	3 (9.4%)	4 (11.4%)	0.785
12 hónap	1 (3.3%)	2 (5.9%)	0.633



3.ábra.: A krónikus fájdalom és a két műtét közötti összefüggés

III.5. Diskusszió

Az immunrendszer, a pro- és anti-inflammatorikus cytokinek aktivációja révén nagyon fontos szerepet játszik a normális sebgyógyulásban (Sommer C. és mtsai 2018). Ebből következően a kóros immunaktiváció hozzájárulhat a krónikus fájdalom kialakulásához. A szövet folytonosságának megszakadása elősegíti a gyulladással sejtek környékbeli infiltrációját, különböző mediátorok felszabadulását, mely végül a primer afferens neuron szenzitizációjához vezet. Ez a folyamat hozzájárul a kóros, krónikus fájdalom érzéséhez (Moalem G és mtsai. 2006). A reguláció zavar alapvető szerepet játszik a patológiás fájdalom kialakulásában: Fokozott expressziója a tumour necrosis faktornak (TNF), interleukin-1-nek (IL-1), és interleukin-6 (IL-6)-nak elősegíti a hyperalgesziát and allodyniát (Li QY és mtsai. 2017), míg a nerve growth factor (NGF) hozzájárul a hyperszenzitivitáshoz (Bannwarth B . és mtsai. 2014). Másrészt az anti-inflammatorikus cytokinek csökkent szintje is megfigyelhető, mint az interleukin-4 (IL-4) és interleukin-10 (IL-10) (Uçeyler N. és mtsai. 2007.)

Általánosságban elmondható, hogy a minimál-invazív mellkassebészeti műtéti technika kisebb megterheléssel jár a hagyományos torakotómiával szemben és ritkábban lép fel utána krónikus fájdalom. Ezt az elmúlt évtizedben több közlemény is megerősítette, melyeknél utánkötési periódus 3-36 hónap volt (Wildgaard K. és mtsai. 2016, Peng J. és mtsai. 2022, Wildgaard K. és mtsai. 2022, Landreneau RJ. és mtsai. 1994, Handy JR. És mtsai. 2010, Bendixen M. és mtsai. 2016). A kedvezőbb hosszútávú fájdalom összefüggésben áll a csökkent immunaktivációval is (Furák és mtsai. 2022). A AVATS csökkenti a keringő CD3⁺, CD4⁺, and CD8⁺ T-sejteket (Zhang LB. és mtsai. 2015, Ng CS. és mtsai. 2005), míg a torakotómia fokozza a NK sejtek és T-limfociták szuppresszióját(Ng CS. és mtsai. 2005) . Az IL-6 szintén jobban emelkedettebb torakotómia, mint VATS után (Nagahiro I. és mtsai 2001).

Elméletileg a kevesebb műtéti metszés kisebb immunaktivációval jár és kevesebb eséllyel alakul ki krónikus fájdalom. A közlemények szerint ugyan az immunrendszer aktivációjában mért különbség mérsékelt az uVATS és három portos VATS technika között

(Tacconi F. és mtsai. 2022), de a krónikus fájdalom kialakulás szignifikánsan kisebb uVATS technika esetén (Cheng YF. És mtsai. 2022, Homma T. és mtsai. 2022, Jin J. és mtsai. 2022). Az immunaktivációra az anesztézia módja is hatással van, NITS esetén mérsékeltebb a cellularis és humoralis immunválasz (Mineo TC. és mtsai. 2017). Kiindulási feltételezésünk az volt, hogy ha a NITS technika csökkent immunválasszal jár a hagyományos intubációhoz képest, akkor ritkábban lép fel utána krónikus fájdalom. Akut fájdalommal kapcsolatban, függetlenül a metszések számától, már hasonló feltételezés bizonyítást nyert (Wang ML. és mtsai. 2017, Hung MH. és mtsai. 2014, Hung WT. és mtsai. 2016). Pompeo és munkatársai több közleményben igazolták, hogy 24 órával az atypusos rezekció, illetve pleuroscopia után a visual analog scale (VAS) score alacsonyabb NITS műtét után, szemben az intubáción átesettekkel (Pompeo és mtsai. 2004, Pompeo és mtsai. 2013). Bullectomia esetén szignifikáns különbséget találtak a két műtét típus között a VAS score értékben az első órában, ami azonban nem volt szignifikáns 24 óra múlva (Hwang és mtsai. 2018). Egy 14 randomizált kontrollált vizsgálatot tartalmazó metaanalízis megállapította, hogy szignifikánsan alacsonyabb az akut fájdalom a VAS score alapján NITS műtét után szemben az intubációs technikával (Zang és mtsai. 2021). Más szerzők azonban ettől eltérő következtetést vontak le: Yang és munkatársai közleménye alapján nem volt különbség az akut és 3 hónapos krónikus fájdalomban azon uVATS lobektómián átesett betegek között, akik NITS illetve intubáción estek át (Yang és mtsai. 2021). Kutatásunk alapján ez az egyetlen közlemény, ami uVATS lobektómián átesett betegek krónikus fájdalmát vizsgálta. A többi vizsgálatban az akut fájdalom volt a középpontban és a beavatkozások hossza is jellemzően rövidebb volt összehasonlítva egy lobektómia hosszával.

A mi munkánkban 1 éves utánkövetési periódus során hasonlítottuk össze az uVATS lobektómián átesett intubált, relaxált- és nem-intubált, nem-relaxált betegek hossza tartó fájdalmát. 3, 6 és 12 hónappal a műtétek után, a fájdalomcsillapító szedése alapján mértük fel a krónikus fájdalom meglétét. Nem használtunk VAS score, mert a feltételezésünk alapján annak van számottevő krónikus fájdalma, aki gyógyszert szed rá. Legjobb tudásunk szerint ez volt az első felmérés, ami legalább 12 hónapig vizsgálta a krónikus fájdalom meglétét. Minden beteg uVATS lobektómián esett át, a különbség az iVATS vagy NITS technika között volt, tehát elméletileg a krónikus fájdalomban mérhető különbség is csak ebből eredhet. Mindhárom vizsgált periódusban gyakrabban fordult elő fájdalom iVATS esetén (1.5%-l magasabb 3 hónapnál, 2%-l 6 hónapnál és 2.6%-l 12 hónapnál). Ez az eredmény korrelál Yang és munkatársainak közleményével, de mi utánkövetési időnk 9 hónappal hosszabb volt. Ezen túl gyakrabban fordult elő krónikus fájdalom nők esetén, habár a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns. Diabetes fennállása esetén statisztikailag is szignifikánsan gyakrabban fordult elő

krónikus fájdalom. Hasonlóan szívbetegség és morbiditás is magasabb rizikófaktornak igazolódott, de ezek statisztikailag nem volt szignifikánsak. Hasonló összefüggést már korábban is publikáltak (Kehlet H. és mtsai. 2006, Ochroch EA. és mtsai. 2006, Zhang Y. és mtsai. 2022). Elhúzódo légáteresztés alapján nagyobb eséllyel alakult ki krónikus fájdalom, azonban meglepésre redrainage esetén nem volt magasabb az incidencia. Korábban megjelent közlemény mely az elhúzódo légáteresztés esetén statisztikailag szignifikánsan magasabbnak találta a krónikus fájdalom előfordulását (Peng és mtsai, 2014), míg más szerzők nem találtak ilyen összefüggést (Mongardon és mtsai. 2011 Fiorelli és mtsai. 2020).

Összefoglalva a korábbi akut fájdalomról szóló közleményekkel összhangban, a mi kutatásunk igazolta, hogy a krónikus fájdalom ritkábban lépett fel NITS műtét esetén, szemben az iVATS technikával. Habár az eltérés nem volt statisztikailag szignifikáns, de a közel 2%-s állandó különbség további előnyként említhető a nem-intubált, nem relaxált műtéti technika mellett.

IV. EREDMÉNYEINK

- (1) Retrospektív gyűjtésünk és analízisünk során először elemeztük 328 uniportal video-asszisztált lobektómián átesett beteg adatait. Ezek közül azon betegek száma, akik nem-intubált, nem relaxált VATS műtéten estek át hazai viszonylatban kiemelkedően magas. Ezt követően 70-70 beteget választottunk ki propensity score technikával és elemeztük az adataikat. Mindkét statisztikai analízis során igazoltunk, hogy mind az intubált, relaxált, mind a nem-intubált, nem relaxált VATS technika biztonságos és hatékony technika a tüdőrák sebészi kezelésében. Továbbá igazoltuk a kevésbé invazív nem-intubált, nem-relaxált technika előnyeit a hagyományos intubált, relaxált technikával szemben.
- (2) Nem-intubált, nem-relaxált és intubált, relaxált VATS lobektómián átesett betegek műtét utáni fájdalomcsillapító szedését vizsgáltuk retrospektív adatgyűjtésünk során. 70-70 beteget választottunk ki propensity score match segítségével és a fájdalomcsillapító szedésre, ezen keresztül a krónikus fájdalom jelenlétére fókuszáltunk. Kutatásunk alapján, először az irodalomban mi hasonlítottuk össze a két VATS technikát 12 hónapos utánkövetési periódussal. Ezen időszak alatt, a nem-intubált, nem-relaxált műtéti technika esetén mindig alacsonyabb volt a krónikus fájdalom előfordulása. Ezen kívül vizsgáltuk a hosszú távú fájdalom kapcsolatát a demográfiai és perioperatív eredményekkel, hogy meghatározzuk a krónikus fájdalom megjelenésének rizikó tényezőit.