

TÉZISFÜZET

**Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar
Sebészeti Klinika**

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

MINIMÁLISAN INVAZÍV SEBÉSZETI ELJÁRÁSOK A BARRETT NYELŐCSŐ KEZELÉSÉBEN

Ph.D. értekezés tézisei

Dr. Simonka Zsolt

Témavezető: Prof. Dr. Lázár György

MTA doktora

2016

Szeged

TARTALOMJEGYZÉK

AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁT KÉPEZŐ KÖZLEMÉNYEK	1
AZ ÉRTEKEZÉS TÉMAKÖRÉHEZ KAPCSOLÓDÓ ELŐADÁSKIVONATOK.....	1
RÖVIDÍTÉSEK	4
1. BEVEZETÉS	5
1.1 Gastro-oesophagealis refluxbetegség.....	5
1.2 Barrett nyelőcső	5
2. PROBLÉMAFELVETÉS, CÉLKITŰZÉSEK	6
3. BETEGEK ÉS MÓDSZER.....	7
3.1. GERB és BE miatt műtetre kerülő betegek összehasonlítása (I. vizsgálat).....	7
3.2. A BE kialakulásának klinikai rizikófaktorai	7
3.3. Preoperatív kivizsgálás elemei.....	8
3.3.1.Endoszkópia	8
3.3.2. Szövettani feldolgozás.....	8
3.3.3. Funkcionális vizsgálatok	8
3.4. Sebészi kezelés, műtéti technika.....	9
3.5. Posztoperatív utánkövetés (II. vizsgálat)	9
3.6. BE miatt laparoscopos antireflux műtéten átesett betegek endoscopos és szövettani utánkövetése (III. vizsgálat).....	9
3.7. Az antireflux műtét szövődményeinek vizsgálata (IV. vizsgálat).....	10
3.8. BE szövődményei (V. vizsgálat).....	10
4. EREDMÉNYEK	10
4.1. GERB és BE miatt műtetre kerülő betegek összehasonlítása (I. vizsgálat).....	10
4.1.1. Preoperatív funkcionális eredmények	11
4.1.2. Be miatt operált betegek funkcionális vizsgálatainak összehasonlítása a BE szövettani súlyosságának alapján	13
4.2. Posztoperatív eredmények (II. vizsgálat).....	13
4.2.1. Szubjektív panaszok értékelése	13
4.2.2. Posztoperatív funkcionális eredmények.....	14
4.3.Posztoperatív eredmények a BE alcsoportok szerint (III. vizsgálat)	15
4.3.1. Posztoperatív funkcionális eredmények.....	15
4.3.2. A BE Alcsoportok endoszkópos utánkövetésének eredményei	16
4.4. A minimalisan invazív antireflux műtétek szövődményei és ellátásuk (IV. vizsgálat)	17
4.4.1. Intraoperatív és korai sebészi szövődmények	17
4.4.2. Késői sebészi szövődmények 2001-2008 között.....	18
4.5. BE talaján kialakult szövődmény, a spontán nyelőcső ruptura endoscopos kezelése.....	18
5. MEGBESZÉLÉS.....	19
5.1. Barrett nyelőcső kialakulása és kockázati tényezői	19
5.2. Sebészi kezelés helye a reflux és a Barrett nyelőcső kezelésében	20
5.3. Az antireflux műtét szerepe a Barrett nyelőcső kezelésében	21
5.4. Az antireflux műtét morbiditása és Barrett nyelőcső szövődményeinek kezelése.....	23
5.5. BE ritka szövődménye – Spontán nyelőcső perforáció.....	24
6. ÖSSZEFOGLALÁS, LEGFONTOSABB EREDMÉNYEINK.....	26
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	27

AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁT KÉPEZŐ KÖZLEMÉNYEK

- I. **Simonka Zs, Paszt A, Ábrahám Sz, Pieler J, Tajti J, Tiszlavicz L, Németh I, Izbéki F, Rosztóczy A, Wittmann T, Rárosi F, Lázár Gy:** The effects of laparoscopic Nissen fundoplication on Barrett's esophagus: long-term results. *Scand J Gastroenterol* 47:13-21, 2012. IF: 2,019
- II. **Simonka Zs, Paszt A, Gécz T, Ábrahám Sz, Tóth I, Horváth Z, Pieler J, Tajti J, Varga Á, Tiszlavicz L, Németh I, Izbéki F, Rosztóczy A, Wittmann T, Lázár Gy:** Refluxbetegség és Barrett-nyelőcső miatt műtetre kerülő betegek összehasonlító vizsgálata. Comparison of surgical patients with gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. *Magy Seb* 67:287–296, 2014.
- III. **Rokszin R, Simonka Z, Paszt A, Szepes A, Kucska K, Lazar G.** Successful endoscopic clipping in the early treatment of spontaneous esophageal perforation. *Surg Lapar Percutan Tech* 21: e311-e31, 2011. IF: 1,227
- IV. **Lázár G Jr, Paszt A, Simonka Z, Bársony A, Abraham S, Horváth G.** A successful strategy for surgical treatment of Boerhaave's syndrome. *Surg Endosc* 25:3613-9, 2011. doi: 10.1007/s00464-011-1767-1. Epub 2011 Jun 11
IF: 4,013

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMAKÖRÉHEZ KAPCSOLÓDÓ ELŐADÁSKIVONATOK

- I. **Simonka Zs, Paszt A, Gécz T, Ábrahám Sz, Tóth I, Horváth Z, Pieler J, Tajti J, Varga Á, Lup M, Tiszlavicz L, Németh I, Izbéki F, Rosztóczy A, Wittmann T, Lázár Gy.** Barrett nyelőcső miatt végzett antireflux műtét hosszú távú eredményei. In: *Magyar Sebész Társaság Sebészeti Endoszkópos Szekció XVI. Kongresszusa Sebészeti Továbbképző Tanfolyam*. Eger, 2015. november 12 -14. Eger: p. 100.
- II. **G Lazar, Zs Simonka, A Paszt, Sz Abraham, J Pieler, J Tajti, L Tiszlavicz, I Nemeth, F Izbeki, A Rosztoczy, F Rarosi.** The effects of laparoscopic Nissen fundoplication on Barret's esophagus: longterm results. *Surg Endosc* 26:(Suppl. 1.) p. S38, 2012.

- III. **Lázár Gy, Paszt A, Ábrahám Sz, Pieler J, Tajti J, Tizslavicz L, Németh I, Izbéki F, Rosztóczy A, Wittmann T, Rárosi F, Simonka Zs.** The effects of laparoscopic Nissen fundoplication on Barrett's esophagus: long-term results. *Dis Esophagus* 25:(S1) Paper P01.07, 2012.
- IV. **Rokszin R, Simonka Zs, Paszt A, Szepes A, Kucska K, Lázár Gy.** A spontán nyelőcső-perforatio korai ellátása endoscopos klippeléssel. *Magy Seb* 65:314-315, 2012.
- V. **Simonka Zs, Paszt A, Ábrahám Sz, Bársony A, Horváth G, Lázár Gy.** A Boerhaave-syndroma sebészi kezelésének stratégiája. *Magy Seb* 65:270-271, 2012.
- VI. **Simonka Zs, Paszt A, Géczi T, Ábrahám Sz, Pieler J, Tajti J, Izbéki F, Rosztóczy A, Wittmann T, Tizslavicz L, Németh I, Lázár Gy.** A laparoscopos antireflux műtét szerepe a Barrett-nyelőcső sebészi kezelésében. *Magy Seb* 64:163, 2011.
- VII. **Lázár Gy, Paszt A, Simonka Zs, Tizslavicz L, Németh I, Izbéki F, Rosztóczy A, Wittmann T.** The effect of laparoscopic Nissen fundoplication on Barrett's esophagus and GERD. *Dis Esophagus* 23:(Suppl.1) 59A, 2010.
- VIII. **Simonka Zs, Paszt A, Géczi T, Ábrahám Sz, Pieler J, Tajti J, Izbéki F, Rosztóczy A, Wittmann T, Tizslavicz L, Németh I, Lázár Gy.** A laparoscopos antireflux műtét szerepe a Barrett nyelőcső sebészi kezelésében. *Magy Seb* 63:237-238, 2010.
- IX. **Simonka Zs, Paszt A, Géczi T, Ábrahám Sz, Pieler J, Tizslavicz L, Németh I, Izbéki F, Rosztóczy A, Wittmann T, ifj Lázár Gy.** The role of antireflux surgery in the treatment of Barrett's esophagus. *Z Gastroenterol* 48:615, 2010.
- X. **Simonka Zs, Paszt A, Ábrahám Sz, Géczi T, Pieler J, Tajti J, Mészáros P, Dargai S, Horváth Z, Tizslavicz L, Németh I, Izbéki F, Rosztóczy A, Wittmann T, Lázár Gy.** Efficiency of laparoscopic procedure in Barrett's esophagus. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 111:(suppl.2) p. 263, 2010.
- XI. **Simonka Zs, Paszt A, Ábrahám Sz, Géczi T, Tóth I, Horváth Z, Pethő I, Tizslavicz L, Németh I, Izbéki F, Rosztóczy A, Wittmann T, Lázár Gy.** Comparison of efficiency of laparoscopic procedures in GERD and Barrett's esophagus (short term functional and histological results). *Br J Surg* 96:(Suppl.5) 55-56, 2009.

- XII. Simonka Z, Paszt A, Géczi T, Ábrahám S, Tóth I, Horváth Z, Pethő I, Tiszlavicz L, Németh I, Izbéki F, Rosztóczy A, Wittmann T, Lázár G.** Comparison of efficiency of laparoscopic procedures in GERD and Barrett's esophagus. *Z Gastroenterol* 46:510-511, 2008.
- XIII. Simonka Zs, Paszt A, Ábrahám Sz, Géczi T, Tóth I, Horváth Z, Pethő I, Tiszlavicz L, Németh I, Izbéki F, Rosztóczy A, Wittmann T, Lázár Gy.** Comparison of efficiency of laparoscopic procedures in GERD and Barrett's esophagus (short term functional and histological results). *Hepatogastroenterology* 55:(Suppl.1) A186, 2008.
- XIV. Simonka Zs, Paszt A, Ábrahám Sz, Pethő I, Tiszlavicz L, Németh I, Izbéki F, Rocztóczy A, Wittmann T, Lázár Gy.** Laparoscopos antireflux műtét szerepe a Barrett-nyelőcső kezelésében. *Magy Seb* 61:187, 2008.
- XV. Simonka Zs, Paszt A, Ábrahám Sz, Pethő I, Tiszlavicz L, Németh I, Izbéki Ferenc, Rocztóczy A, Wittmann T, Lázár Gy.** Laparoscopos antireflux műtét szerepe a Barrett-nyelőcső kezelésében. *In: A Magyar Sebész Társaság 59. Kongresszusa: Sebészeti Továbbképző Tanfolyam. Debrecen, 2008. június 18-20.* Paper 143.

RÖVIDÍTÉSEK

BE, Barrett nyelőcső

BMI, body mass index

CM, cardia metaplasia

D, dysplasia (csoport)

FM, fundus metaplasia

GERB, gastro-oesophagealis reflux betegség

GEJ, gastro-oesophagealis junctio

HGD, high-grade dysplasia

I, intestinalis (csoport)

IM, intestinalis metaplasia

LES, (lower esophageal sphincter) alsó nyelőcső sphincter

LGD, low-grade dysplasia

LES, alsó nyelőcső sphincter hossza

LSBE, long-segment (hosszú szakaszú) Barrett nyelőcső

NI, non-intestinalis (csoport)

pLES, alsó nyelőcső sphincter nyomása

PPI, proton-pumpa inhibitor

PTFE, polytetrafluoroethylene

PTX, pneumothorax

rLES, alsó nyelőcső sphincter relaxációs ideje

SD, standard deviáció

SSBE, short-segment (rövid szakaszú) Barrett nyelőcső

wt cc, vörösvértest koncentrációját

UES, (upper esophageal sphincter) felső nyelőcső sphincter

1. BEVEZETÉS

A gastro-oesophagealis reflux betegség (GERB) a gastro-oesophagealis junctio (GEJ) károsodott működése következtében kórossá váló, a gyomorból a nyelőcsőbe visszaáramló gyomorbennék által kiváltott nyálkahártya izgalom, gyulladás és ezek következményeként megjelenő tünetegyüttesként foglalható össze.

1.1 GASTRO-OESOPHAGEALIS REFLUX BETEGSÉG

A GERB incidenciája a fejlett nyugati országokban jelentős emelkedést mutat. Az USA lakosságának közel 25-40 %-ának van havi egyszeri refluxos panaszegyüttese (Gallup Survey on Heartburn, 1988, Richter és mtsai, 1992). Ettől a nyugat európai országokban sem marad el a kórkép gyakorisága, azonban keleti irányba haladva (elsődlegesen Ázsiában) az incidencia csökken (Modiano és mtsai, 2007). A GERB súlyosságával valamint fennállásának hosszával párhuzamosan a lehetséges szövődmények előfordulásának kockázata is emelkedik. A gyulladás talaján kialakuló fekély, illetve striktúra súlyos dysphagiás panaszok megjelenéséhez vezethet. A fekély vagy szűkület perforációja következtében kialakult akut hasi-mellkasi kórkép pedig sürgős (sebészi) beavatkozást tehet szükségessé. További lehetséges szövődmény, következmény a Barrett nyelőcső (BE), valamint végső soron az ennek talaján a nyelőcső alsó harmadában megjelenő adenocarcinoma is.

1.2 BARRETT NYELŐCSŐ

A Barrett nyelőcső (BE) definícióját pathogenesisével érthetjük meg. A tartós savas, illetve kevert reflux hatására kialakuló nyálkahártya gyulladás, majd a károsodás „regenerációjaként” a savas környezetnek ellenállóbb hengerhám jelenik meg a nyelőcső alsó harmadában a laphám mellett, helyett. A Barrett metaplasia polimorfizmusát tükrözi, hogy a nyelőcső Shaffer mirigyeiből kiinduló regeneráció változatos szövettani kép formájában jelenhet meg, akár egymás mellett parallel több szövettani entitással is. Az intestinalis metaplasia mellett (melyen klasszikusan a BE-t értjük) számos egyéb forma, úgymint fundus vagy cardia típusú hengerhám, vagy akár ciliaris hengerhám, sőt pancreas acinaris vagy tubularis metaplasia is kialakulhat (Németh és mtsai, 2012). Bár az irodalom az intestinalis metaplasia esetében írja le a dysplasticus elfajulás lehetőségét, azonban a kórkép

heterogenitása (egymás mellett létező, vagy egymásba átalakulni képes szövettani formák) miatt a non-intestinalis formák sem hagyhatóak figyelmen kívül.

A rákregiszterek alapján a nyelőcsőrák a nyolcadik leggyakoribb daganatos megbetegedés. A nyelőcső laphámrák incidenciája a fejlett nyugati világban a 70-80-as évek óta stagnál, illetve diszkrétan csökken. Ezzel ellentétben az adenocarcinoma gyakorisága fokozatosan emelkedik (Voutilainen és mtsai, 2008).

Nagy klinika vizsgálatok alapján elmondható, hogy BE esetén az adenocarcinoma gyakorisága 6.1/1000 betegévre tehető. Férfiak esetében a nőkhöz viszonyítva kétszeres kockázattal számolhatunk (Yousef és mtsai, 2008). A carcinogenesis folyamatában feltételezzük, hogy a metaplasia – low-grade dysplasia (LGD) – high-grade dysplasia (HGD) vonalon át képes az adenocarcinoma kifejlődni. Az intestinalis metaplasia talaján megjelenő LGD esetében a malignus átalakulás kockázata emelkedik (Garud és mtsai, 2010).

2. PROBLÉMAFELVETÉS, CÉLKITŰZÉSEK

A nyelőcső adenocarcinoma incidenciájának növekedése ráirányítja a figyelmet e kórkép fontosságára. A nyelőcső adenocarcinoma sikeres kezelésnek kulcsa kialakulásának megelőzése, illetve korai felismerése. Az adenocarcinoma eddig igazolt egyetlen rákmegelőző állapota a BE. Klinikai vizsgálatunkban a BE kialakulásának klinikai kockázati tényezőit, kialakulásának megelőzését, illetve sebészi kezelésének lehetséges stratégiáját kívántuk meghatározni.

1. Munkánk egyik célja volt a GERB és a BE betegek vizsgálatán keresztül a BE kialakulásában, illetve a Barrett metaplasia – dysplasia – carcinoma átalakulás folyamatában résztvevő lehetséges klinikai rizikófaktorok és összefüggések megismerése. (I. vizsgálat.).

2. További célunk volt mind a GERB, mind a BE nyelőcső miatt műtétre kerülő betegek körében a sebészi kezelés (laparoskopos antireflux műtét) eredményességének vizsgálata (II. vizsgálat).

3. Rövid és hosszútávú utánkövetésünkben a laparoskopos antireflux műtét hatását vizsgáltuk a Barrett nyelőcső szövettani változásaira, illetve lehetséges preventív hatását a carcinogenesis folyamatában. (III. Vizsgálat).

4. Vizsgáltuk az antireflux műtét korai és késői szövődményeit (IV. Vizsgálat).

5. Bemutatjuk a BE ritka szövődményeként megjelenő spontán nyelőcső perforáció sikeres endoszkópos kezelését egy esetünk kapcsán (V. Vizsgálat).

3. BETEGEK ÉS MÓDSZER

3.1. GERB ÉS BE MIATT MŰTÉTRE KERÜLŐ BETEGEK ÖSSZEHASONLÍTÁSA (I. VIZSGÁLAT)

Retrospektív klinikai vizsgálatunk alapját a 2001. január 1. és 2008. december 31. között az Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Sebészeti Klinikán GERB valamint Barrett nyelőcsővel szövődött reflux betegség miatt műtétre kerülő betegek jelentették. 176 esetben GERB (I. csoport), míg 78 esetben BE miatt (II. csoport) végeztünk laparoscopos Nissen szerinti antireflux műtétet. A I. vizsgálat során a fenti két csoport betegeinek műtét előtti kivizsgálási eredményeit hasonlítottuk össze.

3.2. A BE KIALAKULÁSÁNAK KLINIKAI RIZIKÓFAKTORAI

A I. vizsgálat folytatásaként a BE csoport 78 betegét további három alcsoportba soroltuk a műtét előtti endoszkópia során vett szövettani eredmények alapján: non-intestinalis csoport (NI, 53 beteg) fundus- (FM) és cardia metaplasiával (CM), intestinalis csoport (I, 18 beteg) intestinalis metaplasiával (IM), és dysplasiát mutató csoport (D, 7 beteg) LGD-val. Short-segment BE (< 3 cm, SSBE) 67 esetben (85,9%), míg long-segment BE (> 3 cm, LSBE) 11 esetben (14.1%) volt megfigyelhető. E három alcsoport preoperatív kivizsgálásának eredményeit hasonlítottuk össze.

3.3. PREOPERATÍV KIVIZSGÁLÁS ELEMEL

3.3.1. Endoszkópia

A műtét előtti gasztroenterológiai kivizsgálás során elvégzett nyelőcső – gyomor endoszkópia a reflux betegség igazolására a standard vizsgálat első lépése volt, melynek során a gastro-oesophagealis junctiot vizsgáltuk. A reflux betegség leírása a Los Angeles klasszifikáció alapján történt. Barrett metaplasia igazolása vagy kizárása céljából biopszia történt (mind a négy quadránsban, 2 cm-es távolságokban) (Seattle protokoll). A Barrett nyelőcső a prágai C&M kritériumok alapján került jellemzésre, mely a folyamat körkörös, valamint az oesophago-gastricus junctiotól való kiterjedését és távolságát is megadja. A kiterjedt 3 cm-t meghaladó BE esetén hosszú un. long-segment BE (LSBE), míg az ennél kisebb kiterjedésű kórforma esetén rövid short-segment BE-ről (SSBE) beszélhetünk.

3.3.2. Szövetteni feldolgozás

A formalinban fixált, majd paraffinba ágyazott szövetteni mintákban hematoxylin-eosin, illetve immunohisztokémiai “festést” követően került meghatározásra az esetleges Barrett metaplasia vagy dysplasia. A szövetteni vizsgálat során leírt LGD-t mutató BE esetén két gyakorlott patológus is véleményezte a metszeteket.

3.3.3. Funkcionális vizsgálatok

A funkcionális vizsgálatok közül a 24 órás pH-metria minden esetben megtörtént. A manometria során a nyelőcső motoros működését az orron keresztül a nyelőcsőben levezetett standard desztillált vízzel végzett perfúziós módszerrel vizsgáltuk, feltérképezve a teljes nyelőcsőtest, a pharyngo-oesophagealis junctio, valamint az alsó nyelőcső sphincter (LES) funkcióját: a sphincter hosszát (iLES), átlagnyomását (pLES), relaxációját (rLES), a nyelőcsőtest kontrakcióinak amplitúdóját, időtartamát és opcionális esetben a garat motilitását is. Bilitec vizsgálat mindkét csoportban csak azon az esetekben került elvégzésre, ahol az endoszkópia során epés regurgitáció gyanúja felmerült. Az orron át levezetett katétert a LES fölött 5 cm magasságban pozícionálva száloptikás spektrofotométerrel detektáltuk a nyelőcsőbe jutó epesavak fotoabszorpcióját (450 nm).

3.4. SEBÉSZI KEZELÉS, MŰTÉTI TECHNIKA

A GERB és BE betegek gasztroenterológiai kivizsgálását követően elektív műtétre kerültek. Mindkét csoport betegein laparoszko-pos antireflux műtétet végeztünk 360°-os Nissen funduplicatióval.

3.5. POSZTOPERATÍV UTÁNKÖVETÉS (II. VIZSGÁLAT)

A II. vizsgálat során a GERB és BE miatt végzett műtétek eredményességét hasonlítottuk össze a szubjektív mutatók (Visick score), valamint a korai funkcionális vizsgálatok eredményei alapján.

A műtét szubjektív eredményességét a Visick score (a betegek korai posztoperatív szakban rögzített panaszai) alapján értékeltük, ahol a műtét előtti állapothoz képest teljes panaszmentességet (Grade I); részleges javulást (Grade II); változatlan állapotot (Grade III); vagy állapotromlást (Grade IV) különböztettünk meg.

A műtétet követően a betegek kontroll funkcionális vizsgálatokon (nyelőcső manometria, 24 órás pH-metria és válogatott esetekben Bilitec vizsgálaton) estek át. Az átlagos utánkövetési idő az GERB csoportban $13,8 \pm 19,31$, míg a BE csoportban $16,7 \pm 17,00$ hónap volt.

3.6. BE MIATT LAPAROSCOPOS ANTIREFLUX MŰTÉTEN ÁTESETT BETEGEK ENDOSCOPOS ÉS SZÖVETTANI UTÁNKÖVETÉSE (III. VIZSGÁLAT)

A BE alcsoportban a késői utánkövetés során a BE metaplasia – dysplasia ellenőrzése céljából kontroll oesophago-gastrosco-pia történt szövettani mintavétellel. Az átlagos utánkövetési idő $42 \pm 16,19$ hónap volt (3–61 hónap).

3.7. AZ ANTIREFLUX MŰTÉT SZÖVŐDMÉNYEINEK VIZSGÁLATA (IV. VIZSGÁLAT)

A laparoszkópos antireflux műtét *korai* szövődményei között a *vérzés, perforatio, subcutan emphysaema, pneumothorax, a vagus* rostok *sérülése* miatti következményes gyomorürülési zavar szerepel. A műtėti kezelés *késői* szövődményei között a *dysphagia, a nagy hiatus herniák* esetén pedig beültetett háló okozta nyelöcsőfal *usuratio* említhető, utóbbi súlyos, akár életveszélyes állapotot is jelenthet.

3.8. BE SZÖVŐDMÉNYEI (V. VIZSGÁLAT)

A szövődmények közül jól ismertek a Barrett fekély talaján kialakuló *szűkület, vérzés, perforáció* és végső soron a *malignus transzformáció*. A Barrett fekély vagy strictura talaján kialakuló perforáció leggyakrabban iatrogén. A spontán perforatio rendkívül ritka, életveszélyes állapot. Egy eset kapcsán mutatjuk be ezen ritka szövődmény sikeres endoszkópos kezelését.

4. EREDMÉNYEK

4.1. GERB ÉS BE MIATT MŰTÉTRE KERÜLŐ BETEGEK ÖSSZEHASONLÍTÁSA (I. VIZSGÁLAT)

Az I. vizsgálat eredményei szerint a két betegcsoport nemek szerinti megoszlása GERB esetén női túlsúlyt mutatott (112 nő, 64 férfi), a Barrett nyelöcsővel szövődött esetekben ez az arány kiegyenlítettebb (40 nő, 38 férfi) volt, de az irodalmi adatokkal ellentétben, még itt sem dominált a jellemző férfi túlsúly. A betegek átlagéletkora a két csoportban nem különbözött (I. csoport: $53,87 \pm 12,04$ év vs. II. csoport $53 \pm 12,7$ év, $p=0,495$), a BMI átlagértéke sem tért el (I. csoportban $26,91 \pm 4,54$ vs. II. csoportban $28,31 \pm 5,46$, $p=0,451$). Ugyanakkor elmondható, hogy mindkét csoportban a betegek többsége túlsúlyos volt, mely a reflux betegség egyik ismert potenciális rizikófaktora.

A műtét előtti kivizsgálások eredményeit összehasonlítva – a feltételezésünkkel ellentétben – a két csoport között nem különbözött a panaszok kezdetétől a műtézig eltelt átlagos idő ($p=0,653$). Viszonylag hosszú anamnesztikus idő volt megfigyelhető (az I. csoportban $68,86 \pm$

32,63 hónap, a II. csoportban $68,98 \pm 60,89$ hónap) mindkét betegcsoportban. A betegek panaszai között mindkét csoportban többségében gyomorégés, epigastriális vagy mellkasi fájdalom, savas illetve epés felbőfögés, dysphagia, étvágytalanság, hányinger, hányás szerepelt.

Minden esetben eredménytelen savcsökkentő gyógyszeres terápiát követően (átlagosan I. csoport: $19,87 \pm 25,17$ hónap, II. csoport: $19,20 \pm 27,31$ hónap) végeztünk műtétet. Várakozásaink szerint a hiatus hernia gyakran (az I. csoportban 75,42 %-ban (133 eset), a II. csoportban 64,10 %-ban (50 eset)) volt megfigyelhető. Átlagos nagysága azonban mindkét csoportban közel azonos ($3,48 \pm 1,59$ vs. $3,73 \pm 1,71$ cm ($p=0,296$)) volt. Nagyméretű hiatus hernia miatt háló beültetése az I. csoportban 10 (5,7 %), a II. csoportban 4 esetben (5,1 %) történt.

4.1.1. Preoperatív funkcionális eredmények

Manometria

Bár elmondhatjuk, hogy a manometria során mért LES funkció mindkét csoportban károsodott, és ezzel utat engedett a kóros savas, illetve epés refluxnak, azonban a két csoport esetén mért LES nyomás ($12,10 \pm 7,93$ Hgmm vs. $12,57 \pm 9,03$ Hgmm ($p=0,892$)), relaxációs idő ($10,39 \pm 2,99$ sec vs. $10,36 \pm 2,81$ sec ($p=0,773$)) vagy hossz átlagértékei között ($3,30 \pm 1,84$ cm vs. $3,17 \pm 1,45$ cm ($p=0,377$)) nem észleltünk eltérést (1. táblázat).

MŰTÉT ELŐTTI FUNKCIONÁLIS VIZSG. EREDMÉNYEI	GERB	BE	p érték
LES	mean±SD	mean±SD	
Nyomás (mmHg)	12.10±7.93	12.58±9.03	NS
pH-metria			
24 óra alatt mért savas expozíció <pH 4	65.62±69.39	123.11±134.71	<0.001
Állva mért savas expozíció <pH 4	55.37±58.21	97.84±112.53	<0.001
Fekve mért savas expozíció <pH 4	11.00±23.21	25.49±36.68	<0.001
Étkezés után mért savas expozíció <pH 4	31.34±34.42	55.55±57.77	<0.001
5 percnél hosszabb savas expozíció <pH 4	2.20±3.64	4.55±6.72	<0.001
Leghosszabb savas expozíció <pH 4	12.04±17.50	25.96±49.80	<0.001
DeMeester score	18.85±21.39	41.93±51.15	<0.001
Bilitec			
24 óra alatt mért epés expozíció	10.50±17.72	26.97±28.79	<0.001
5 percnél hosszabb epés expozíció	2.00±4.24	6.69±9.53	<0.001
Leghosszabb epés expozíció	16.17±20.44	82.96±105.14	<0.001

1. táblázat: A GERB és BE betegek preoperatív funkcionális eredményeinek összehasonlítása

pH-metria

A betegség pathomechanizmusával összhangban a pH-metria eredményei alapján a Barrett-nyelőcső miatt műtétre kerülő betegeknél súlyosabb savas refluxot észleltünk, mint a kizárólag reflux betegségben szenvedők esetén. A cardia felett 5 cm magasságban végzett pH-metria során mind a teljes (24 óra alatt mért refluxos epizódok száma, az ébrenléti refluxos epizódok száma, a fekvő helyzetben mért savas epizódok száma, a posztprandiális refluxos epizódok száma, az 5 percnél hosszabb refluxos epizódok száma, a leghosszabb savas epizód értéke a II. csoportban szignifikánsan magasabbnak bizonyult ($p<0,001$). A DeMeester score is magasabb volt a II. csoportban (18,9 versus 41,9, $p<0,001$ (1. táblázat).

Bilitec

A Bilitec vizsgálat GERB esetén csak korlátozott esetszámban, elsődlegesen az endoszkópia során felmerült epés reflux gyanúja esetén történt meg. A szelektált esetszám miatt statisztikai következtetés a két csoport között nem vonható le, mindazonáltal a Bilitec eredmények

tükrében elmondható az a tendencia, hogy a teljes epés reflux idejében, az 5 percnél hosszabb, ill. a leghosszabb epés refluxepizódban magasabb értékeket, illetve gyakoribb epés reflux előfordulást figyelhettünk meg a Barrett nyelőcső miatt műtétre kerülő betegek esetében (1. táblázat).

4.1.2. BE miatt operált betegek funkcionális vizsgálatainak összehasonlítása a BE szövettani súlyosságának alapján

Várakozásunkkal ellentétben az IM és a LGD esetében sem volt hosszabb az anamnesztikus idő, mint a NI alcsoportban A gyógyszeres terápia hossza sem mutatott különbséget egyik alcsoportban sem. Bár mindhárom csoport betegek túlsúlyosak voltak az átlagos BMI értékekben nem észleltünk eltérést. A rekeszsérv is közel azonos gyakorisággal fordult elő mindhárom csoportban. Nem láttunk statisztikai különbséget az alcsoportok között sem a LES működésében (LES nyomása, hossza, relaxációs idő), sem a DeMeester score alapján. A Bilitec vizsgálatok alapján ugyanakkor kijelenthetjük, hogy a LGD mutató alcsoportban a másik két alcsoporthoz képest súlyosabb és hosszabb epés reflux volt kimutatható (2. táblázat).

4.2. POSZTOPERATÍV EREDMÉNYEK (II. VIZSGÁLAT)

A Vizsgálat II. fejezetében az antireflux műtét eredményességét vizsgáltuk a posztoperatív eredmények tükrében.

4.2.1. SZUBJEKTÍV PANASZOK ÉRTÉKELÉSE

A műtét után a korai (3 hónapos) sebészi kontroll vizsgálatokon a Visick score alapján az I. csoportban a betegek 73 %-ának szűntek meg, vagy mérséklődtek a panaszai, 15 %-ukban változatlanok maradtak és 12 %-ában romlásról számoltak be, melynek vezető tünete elsődlegesen a dysphagia volt. A II. csoportban a betegek 81 %-a panaszmentes, illetve mérsékelt panaszokról számolt be, 15 % panasza változatlanul megmaradt, míg 4 %-ban romlást észleltünk. Itt is elsősorban a dysphagia dominált.

	Csoportok	Mean	SD	p érték	
Bilitec	24 óra alatt mért epés expozíció	NI	22.38	22.90	p=0.025
		I	23.33	30.53	
		D*	70.75	32.52	
	Állva mért epés expozíció	NI	13.88	17.64	p=0.027
		I	16.60	15.77	
		D*	48.75	28.36	
	Fekve mért epés expozíció	NI	8.66	12.16	p=0.017
		I	6.80	19.04	
		D*	23.00	14.90	
	Étkezés után mért epés expozíció	NI	6.78	9.30	p=0.087
		I	8.00	7.85	
		D	20.50	16.84	
	5 percnél hosszabb epés expozíció	NI	6.97	10.27	p=0.021
		I	3.00	2.90	
		D*	17.50	14.39	
	Leghosszabb epés expozíció	NI	87.16	107.20	p=0.195
		I	38.60	63.72	
		D	111.25	37.95	

2. táblázat: A BE három alcsoportjában végzett preoperatív funkcionális vizsgálatok (Bilitec) összehasonlítása, (* D csoport a másik két csoporthoz képest súlyosabb és hosszabb epés refluxot mutat) (78 beteg)

4.2.2. Posztoperatív funkcionális eredmények

A műtétet követően a betegek kontroll funkcionális vizsgálaton és endoszkópián estek át, az átlagos utánkövetési idő az I. csoportban $13,8 \pm 19,31$, míg a II. csoportban $16,7 \pm 17,00$ hónap volt. A manometria során a LES átlagos nyomásértéke mindkét csoportban szignifikánsan emelkedett (I. csoport $17,58 \pm 7,60$ Hgmm, illetve II. csoport $18,70 \pm 6,74$ Hgmm) a preoperatív értékekhez képest. A LES hosszában és relaxációs idejében a műtétet követően statisztikailag mérhető különbség nem jelentkezett a preoperatív értékekhez képest. A kontroll pH-metria mérései szerint mindkét csoportban szignifikánsan csökkent a savas refluxepizódok száma és ideje. A posztoperatív DeMeester score értékek a normál tartományba kerültek: az I. csoportban $7,7 \pm 17,41$, a II. csoportban $12,7 \pm 30,74$ átlagértékre mérséklődtek. A műtét előtt Bilitec vizsgálaton átesett betegek utánkövetésekor az epés reflux gyakoriságának csökkenését is észleltük (3. táblázat).

	GERB			BE		
	Preop	Postop	p érték	Preop	Postop	p érték
<i>LES</i>	mean ± SD	mean ± SD		mean ± SD	mean ± SD	
Nyomás (mmHg)	12.10±7.93	17.58±7.60	<0.001	12.58±9.03	18.70±6.74	<0.001
<i>pH-metria</i>						
DeMeester score	18.85±21.39	7.73±17.41	<0.001	41.93±51.15	12.72±30.74	<0.001
<i>Bilitec</i>						
24 óra alatt mért epés expozíció	10.50±17.72	17.00±22.24	NS	26.97±28.79	22.08±30.57	<0.001

3. táblázat: GERB and BE csoport betegeinek pre- és posztoperatív funkcionális vizsgálatainak összehasonlítása.

4.3. POSZTOPERATÍV EREDMÉNYEK A BE ALCSORORTOK SZERINT (III. VIZSGÁLAT)

A III. vizsgálatban a BE regresszió előfordulását értékeltük a laparoszkoós antireflux műtét függvényében. A BE három alcsoportjában a korai posztoperatív funkcionális vizsgálatok és a hosszútávú endoszkópos utánkövetés eredményeit foglaltuk össze.

4.3.1. Posztoperatív funkcionális eredmények

A korai posztoperatív funkcionális vizsgálatok (manometria, 24 órás pH-metria és Bilitec) eredményei a három BE alcsoport között nem mutattak statisztikailag szignifikáns különbséget. Ugyanakkor mindhárom csoportban a műtétet követően a LES nyomása növekedett a műtét előtti átlagértékekhez képest megátolva ezzel mind a savas, mind az epés refluxot. Sem a LES relaxációs ideje, sem a hossza nem változott a preoperatív értékekhez képest egyik alcsoportban sem. Utóbbit a Nissen fundoplicatio során képzett laza és keskeny mandzsetta magyarázza. A pH-metria alapján számított DeMeester score átlagértékei mindhárom csoportban csökkenést mutattak a műtétet követően, hasonló összefüggést észleltünk a Bilitec eredményekben is, bár ez utóbbi összefüggést statisztikailag a multivariancia analízis nem erősítette meg.

	Teljes regresszió	Részleges regresszió	Változatlan állapot	Progresszió
SSBE (n=56)	10 (17.9%)	5 (8.9%)	30 (53.6%)	11 (19.6%)
LSBE (n=8)	0	4 (50%)	4 (50%)	0
NI (n=44)	6 (13.6%)	4 (9.1%)	23 (52.3%)	11 (25%)
IM (n=15)	3 (20%)	3 (20%)	9 (60%)	0
LGD (n=5)	1 (20%)	2 (40%)	2 (40%)	0
Összes (n=64)	10 (15.6%)	9 (14.1%)	34 (53.1%)	11 (17.2%)

4. táblázat: Endoszkópos és szövettani változások (regresszió) a BE csoportban a laparoszkópos antireflux műtét után (64 beteg)

4.3.2. A BE Alcsoportok endoszkópos utánkövetésének eredményei

Az átlagos endoszkópos utánkövetési idő $42 \pm 16,19$ hónap volt. Posztoperatív endoszkópia és biopszia csak 64 beteg esetében történt meg (64/78, 82%). Azt a 14 beteget, akik esetében elmaradt a posztoperatív endoszkópia és mintavétel, kizártuk a hosszútávú utánkövetésünkből és értékelésünkből.

Az antireflux műtét előtt 56 beteg esetében SSBE, 8 beteg esetében LSBE volt jelen. A preoperatív szövettani eredmények FM-t 11 esetben, CM-t 33 esetben, IM-t 15 esetben és LGD-t 5 betegben mutattak. A késői posztoperatív kontroll endoszkópia és ennek során vett biopsziák alapján a BE teljes regresszióját 10 beteg esetén (15,6%), részleges regressziót 9 esetben (14,1%), változatlan állapotot (progresszió hiányát) 34 betegben (53,1%), és progressziót FM-ből CM-ba 4 esetben (6,2%), míg CM-ből IM-ba 7 betegben (11%) figyeltünk meg. Malignus transzformáció vagy dysplasia újonnan megjelenését egyetlen esetben sem észleltük. A LGD-t mutató betegcsoportban (5 beteg) további progresszió nem volt észlelhető és 3 esetben a LGD helyén már csak IM maradt vissza (4. táblázat). Nem volt különbség az utánkövetési idő hosszában a regressziót mutató csoportok és a többi csoport között, ugyanakkor a regressziót mutató betegcsoportban a korai posztoperatív funkcionális vizsgálatok (manometria, 24 órás pH-metria) eredményei szignifikánsan jobbnak bizonyultak a többi csoporthoz képest. A posztoperatív Bilitex vizsgálatok eredményei csak a leghosszabb expozíció idejét tekintve mutattak szignifikáns különbséget a regressziót mutató csoport javára (5. táblázat).

Manometria		Regresszió (SD)	Változatlan áll. (SD)	Progresszió (SD)	p érték
	pLES (mmHg)	18.04 (±6.405)	9 (±7.735)	11.02 (±7.815)	0.003
	rLES (s)	10.04 (±1.613)	10.03 (±2.831)	9.89 (±4.285)	0.988
	ILES (cm)	3.21 (±0.699)	3.14 (±1.424)	2.89 (±1.269)	0.571
pH-metria	24 óra alatt mért savas expozíció <pH 4	23.77 (±25.21)	105.29 (±89.191)	112.2 (±82.974)	<0.001
	Állva mért savas expozíció <pH 4	21.23 (±24.1229)	79.79 (±67.776)	87.9 (±74.929)	0.002
	Fekve mért savas expozíció <pH 4	2.62 (±3.595)	25.75 (±33.216)	24.6 (±21.798)	0.002
	Étkezés után mért savas expozíció <pH 4	12.42 (±16.649)	48.63 (±46.04)	61.3 (±53.506)	0.009
	5 percnél hosszabb savas expozíció <pH 4	0 (±0)	5.46 (±8.495)	5.1 (±5.607)	<0.001
	Leghosszabb savas expozíció <pH 4	1.38 (±1.557)	19.33 (±27.223)	19.6 (±15.82)	<0.001
	DeMeester score	3.52 (±3.617)	40.88 (±51.37)	43.089 (±6.094)	<0.001
Bilitec	24 óra alatt mért epés expozíció	4.75 (±6.292)	32.05 (±34.861)	23 (±28.605)	0.097
	Állva mért epés expozíció	4 (±4.83)	19.21 (±22.062)	15.89 (±18.395)	0.143
	Fekve mért epés expozíció	0.75 (±1.5)	13.05 (±19.478)	7.44 (±12.69)	0.295
	Étkezés után mért epés expozíció	1 (±1.414)	8.11 (±10.954)	7.89 (±10.55)	0.117
	5 percnél hosszabb epés expozíció	0.75 (±1.5)	9.05 (±13.206)	6.33 (±9.206)	0.138
	Leghosszabb epés expozíció	3.25 (±5.188)	81.72 (±99.8)	72.78 (±93.641)	0.050

5. táblázat: A BE három (regressziót mutató, stagnáló, illetve progrediáló) alcsoportjában végzett posztoperatív funkcionális vizsgálatok eredményeinek összehasonlítása (64 beteg)

4.4. A MINIMÁLISAN INVAZÍV ANTIREFLUX MŰTÉTEK SZÖVŐDMÉNYEI ÉS ELLÁTÁSUK (IV. VIZSGÁLAT)

Vizsgálatunk IV. fejezetében a sebészi kezelés kockázatát értékeltük. Feldolgoztuk egyrészt a 2001-2008. közötti időszakban GERB és BE miatt műtetre kerülő betegek sebészi szövődményeit. Ezen belül részletesen foglalkoztunk az intraoperatív komplikációkkal, valamint a 30 napon belüli korai és az ezen túli késői szövődményekkel.

4.4.1. Intraoperatív és korai sebészi szövődmények

Conversiora a GERB miatt kezelt csoportban 1 esetben összenövés miatt kényszerültünk. A BE csoportban lépvérzés miatt 1 esetben nyitott splenectomia történt, melynek posztoperatív transzfúzió igénye is volt. A GERB műtét során 1 esetben bal oldali ptx miatt intraoperatív mellkascsővezést végeztünk. A korai posztoperatív időszakban reoperáció egyik csoportban sem történt. A GERB csoportban vérzés miatt 2 betegnél összesen 6 E vvt cc transzfúziója történt, és 1 esetben subcutan emphysema-t észleltünk, mely további ellátást nem igényelt.

4.4.2. Késői sebészi szövődmények 2001-2008 között

A GERB csoportban a korai és kései utánkövetés során dysphagiás panaszok, stenosis miatt 3 esetben történt intézeti észlelés: 1 esetben spontán oldódtak a beteg panaszai, 1 esetben falatelakadás miatt endoszkópos idegentest eltávolítás (korai szakban), míg 1 esetben endoszkópos ballontágítás (késői szakban) történt. A tágítás általában kielégítő eredménnyel járt, reoperációra eddigi gyakorlatunkban nem kényszerültünk. Az endoszkópos utánkövetés a GERB csoportban 2 esetben ulcus megjelenését írta le, és 2 esetben BE alakult ki! 1 esetben a beültetett háló által okozott usuratio miatt cardia resectiora kényszerültünk a primer műtétet követően 7 hónappal. A BE csoportban dysphagiás panaszok miatt 2 esetben történt nyelőcsőtágítás. Halálozás egyik csoportban sem volt.

4.5. BE TALAJÁN KIALAKULT SZÖVŐDMÉNY, A SPONTAN NYELŐCSŐ RUPTURA ENDOSCOPOS KEZELÉSE

Az alábbiakban bemutatjuk egy ritka kórkép a BE fekély talaján spontán nyelőcsőperforáció (Boerhaave szindróma) minimálisan invazív ellátás stratégiáját. 53 éves férfi beteg alsó harmadi rectum daganat (pT2N1) miatt került felvételre intézetünkbe. Társbetegségei között reflux betegség és Barrett nyelőcső (IM talaján kialakult LGD) szerepelt. Anterior rectum resectio utáni második posztoperatív napon jelentkező erőltetett hányást követően mellkasi fájdalom háttérében mellkas röntgen vizsgálat jobb oldalon mellkasi folyadékot igazolt. 12 órával később végzett kontroll röntgen a mellkas folyadék mennyiségének szaporodását, illetve hydropneumothorax megjelenését mutatta. Vízoldékony kontrasztanyaggal végzett nyelésröntgen vizsgálat transzpleurális nyelőcső rupturát igazolt. Az azonnal elvégzett endoszkópia a nyelőcső mellkasi szakaszán, a hátsó falon a cardia felett 4 cm-rel 5-7 mm nagyságú perforációs nyílást észlelt. A perforációs nyílást 3 endoszkópos klippel (Olympus quick clip 2) zártuk. Az endoszkópos zárást követően jobb oldali mellkascsővezést végeztünk, illetve tehermentesítő gastrostoma és tápláló katéter jejunostoma készült. Nyolc nappal később végzett nyelésröntgen vizsgálat nem mutatott kilépést, szájon át a beteg táplálását fokozatosan felépítettük. További szövődményt nem észleltünk és az endoszkópos intervenciót követően 14 nappal a beteget otthonába bocsátottuk. Kontroll endoszkópia lokális nyálkahártya hegesedést és a LGD mutató BE igazolt.

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. BARRETT NYELŐCSŐ KIALAKULÁSA ÉS KOCKÁZATI TÉNYEZŐI

Vizsgálatunkban sikerült igazolnunk, hogy a Barrett metaplasiát mutató betegcsoportban súlyosabb és hosszabb a savas reflux expozíció, mint a csak refluxos betegcsoportban. Ugyanakkor saját beteganyagunkban a panaszok időtartamában és a LES károsodásában nem találtunk a két csoport között különbséget. Az átlagosan 5,6 éves anamnesis azonban összhangban áll Öberg (1997) megfigyelésével, miszerint közel ennyi idő (6.2 év) szükséges, hogy a fokozott savas expozíció hatásra a hengerhám metaplasia megjelenhessen. Ezek alapján leszögezhető, hogy a laphám – hengerhám átalakulás egyik legfontosabb tényezője maga a sav megjelenése a nyelőcsőben.

A hengerhámon belüli átalakulás, intestinalis metaplasia és dysplasia megjelenésének mozgató rugója a savhoz keveredő epés reflux. Az epe azonban nemcsak a carcinogenesis elindításában, hanem az adenocarcinoma irányába történő differenciálódásban is szerepet játszhat (DeMeester és mtsai, 2001).

Valós potenciális malignitás kockázatát az IM megjelenéséhez kapcsolják. Ugyanakkor ismert tény, hogy a non-intestinalis hám malignus elfajulása sem zárható ki, bár ennek kockázatát jelentősen kisebbnek becsülik (0.07 % évente), mintha az intestinalis metaplasia is jelen van (0.38% évente) (Fitzgerald és mtsai, 2013). Mindazonáltal fontosnak tartjuk, hogy Barrett nyelőcső megjelenése esetén ne csak – a bizonyítottan malignus transzformáció képességét magában hordozó – intestinalis metaplasiákra koncentráljunk, hanem a non-intestinalis metaplasiákat (fundus és cardia metaplasiákat) illetve egyéb hisztológiai fenotípusokat is kövessük, mivel az endoszkópos mintavétel csak egy kis terület feltérképezésére alkalmas és nem kizárt az egyes metaplasticus kórformák egymásba alakulása sem.

Bár a nagy meta-analízisek csak a tendenciát támasztották alá, a LSBE nyelőcső esetén az adenocarcinoma megjelenésének az éves kockázata magasabbnak tűnik, mint SSBE esetén (Desai és mtsai, 2011). A BE hossza alapján a két betegpopulációt összevetve azokban a betegekben, ahol adenocarcinoma alakult ki, szignifikánsan hosszabb BE szegmenetet mutattak ki (Thomas és mtsai, 2007).

A dysplasia megjelenése és BE hossza tovább fokozza a carcinoma kialakulásának a kockázatát. A LGD jelenléte 5-6-szorosára emeli a malignus transzformáció (HGD és adenocarcinoma) megjelenésének az esélyét a non-dysplasticus BE populációhoz képest (Fitzgerald és mtsai, 2013). A dysplasia kialakulásában a fentiek alapján feltételeztük a

súlyosabb savas-epés reflux kóroki szerepét. Vizsgálatunk alátámasztotta, hogy a BE betegek között a low-grade dysplasiát (LGD) mutató csoportban szignifikánsan gyakoribb és súlyosabb volt az epés reflux, mint a nem dysplasticus metaplasiát mutató csoportokban. Nem igazolódott ugyanakkor az a feltételezésünk, hogy a gastro-oesophagealis junctio anatómiájának megváltozása: a nagyobb méretű hiatus hernia, vagy a csökkent LES nyomás, a csökkent LES relaxációs idő, a rövidebb LES gyakrabban fordulna elő a LGD eseteiben.

5.2. SEBÉSZI KEZELÉS HELYE A REFLUX ÉS A BARRETT NYELŐCSŐ KEZELÉSÉBEN

A fenti pathofiziológia tükrében logikusnak tűnik, hogy a károsodott funkciójú gastro-oesophagealis junctio helyreállítása jelentheti a kórkép legeredményesebb kezelését. A minimál invazív sebészet hétköznapi gyakorlattá válásával elmondhatjuk, hogy a laparoszkópos antireflux műtét morbiditási kockázata csekélynek mondható a betegek számára nyújtott előnyökkel szemben (Bálint és mtsai, 2001). A laparoszkópos antireflux műtét előnye a konzervatív kezeléssel szemben, hogy a korábbi anatómiai helyzetet törekszik helyreállítani, azaz a hátsó rekeszszár rekonstrukcióval megszünteti a hiatus herniát, a nyelőcső alsó szakaszának hasüregbe történő visszahúzásával helyreállítja a His szöveget, a funduplicatióval pedig a LES működését normalizálja. A proton pumpa gátlókkal ellentétben nemcsak a savas, hanem az epés refluxot is képes megszüntetni. A tartós, élethosszig tartó gyógyszeres kezeléssel szemben költséghatékonyan tartható. A LOTUS trial alapján pedig kijelenthetjük, hogy hosszútávú eredményességét tekintve a laparoszkópos antireflux műtét a gyógyszeres kezeléssel legalább azonos hatékonyságú. Beteganyagunk műtéti indikációja heterogénnek mondható, de többségében sikertelen konzervatív kezelést követően végeztünk műtétet. Vizsgálatunkban a betegek mindkét csoportban átlagosan 19-20 hónapos eredménytelen gyógyszeres kezelést követően kerültek műtétre. A korai posztoperatív funkcionális vizsgálataink bizonyították, hogy a laparoszkópos antireflux műtét ebben a feltehetően szelektált, rosszabb prognózisú, a konzervatív kezelésre rosszul reagáló betegcsoportokban is képes volt javulást, azaz jó reflux kontrollt eredményezni.

Az antireflux műtétet követően mindkét csoportban a LES nyomása a fiziológias tartományba került, a savas refluxot legjobban jellemző DeMeester score pedig a normál értékekre csökkent. A sebészi kezelés tehát további előnyt is hordozhat a gyógyszeres kezeléssel szemben. Azonban eredményeinket korlátozott értékűnek kell tekintenünk a funkcionális

vizsgálatok rövid távú utánkövetése miatt. Átlagos hossza egyik csoportban sem haladta meg a másfél évet.

Hosszútávon a 360 fokos (Nissen) fundoplicatio biztosíthatja a legjobb reflux kontrollt, szemben az elülső, illetve részleges fundoplicatióval (Broeders és mtsai, 2012). A laparoszkópos antireflux műtét további előnye, hogy standardizálható, ezáltal a későbbiekben bármikor rekonstruálhatóak a műtét lépései, illetve összehasonlíthatóak a különböző intézetek eredményei (LOTUS trial).

5.3. AZ ANTIREFLUX MŰTÉT SZEREPE A BARRETT NYELŐCSŐ KEZELÉSÉBEN

Brand és munkatársai (1980) első megfigyelése óta általánosan elfogadott tényé vált, hogy az antireflux műtét lehetőséget teremt a BE regressziójára is. Az eddigi randomizált és retrospektív vizsgálatok eredményei alapján elmondható, hogy az antireflux műtét hatékonyabb a BE progressziójának a megakadályozásában, mint a gyógyszeres terápia (Gurski és mtsai, 2003, Parrilla és mtsai, 2003, Rossi és mtsai, 2006, DeMeester és mtsai, 1998, Desai és mtsai, 2003, Abbas és mtsai, 2004, Biertho és mtsai, 2007, Csendes és mtsai, 2009). Egyes meta-analízisek szerint, az antireflux műtét egyértelműen kedvező hatással bír a BE, illetve a dysplasia regressziójára (Chang és mtsai, 2007, Maret-Ouda és mtsai, 2016). Más vizsgálatok szerint a műtét nem csökkenti egyértelműen az adenocarcinoma előfordulását, annak ellenére, hogy számos intézet közölt kitűnő eredményeket a laparoszkópos fundoplicatio jótékony hatásáról a reflux betegség kezelésében (Fein és mtsai, 2008, Dallemagne és mtsai, 2006). Egy újabb svéd tanulmány szerint a GERB-es betegek egy részénél az antireflux műtét nem akadályozza meg a nyelőcső vagy cardia adenocarcinoma kialakulását. (Lagergren és mtsai, 2010).

Az antireflux műtét preventív szerepét az irodalom azonban továbbra is igen ellentmondásosan ítéli meg. A műtét preventív hatását alátámasztani hivatott meta-analízis (Maret-Ouda és mtsai, 2016) korlátozott értékei mellett is csak az adenocarcinoma gyakoriságának csökkenő tendenciáját mutatta az operált betegek körében a gyógyszeresen kezelt betegekhez képest, ugyanakkor nem várható, hogy a műtét után a prevalencia az egészséges populáció szintjére csökkenjen. További nagy betegszámú prospektív vizsgálatok a közel jövőben sem várhatóak a speciális és kisszámú betegpopuláció miatt.

A betegség kórélettana felől megközelítve a kérdést a műtéti kezelés egyértelmű előnye, hogy a gyógyszeres kezeléssel szemben nemcsak a metaplasia megjelenésében fontos savas, hanem a dysplasia kiváltásában oly lényeges epés refluxot is képes megszüntetni. Ezt a feltevést látszik igazolni, hogy a Barrett nyelőcső miatt műtetre került betegek 42 hónapos endoszkópos utánkövetése során az esetek 52 %-ban változatlan állapotot észleltünk, további 30 %-ban pedig regresszió volt megfigyelhető. Progresszió csupán 17 %-ban jelentkezett, és ez mind a non-intestinalis metaplasziát mutató csoportban volt megfigyelhető. Az intestinalis metaplasziát mutató betegek csoportjában dysplasia nem alakult ki, a low-grade dysplasia csoportban pedig további progresszió (high-grade dysplasia, carcinoma) nem jelentkezett a vizsgált időszakban.

A regressziót mutató betegcsoportban a posztoperatív funkcionális eredményeink szignifikánsan jobbak voltak a regressziót nem mutató csoportokhoz képest. Ugyanakkor fontosnak tartjuk, hogy eseteink többségében short-segment BE-ről volt szó. Ezek alapján megállapíthatjuk, hogy a BE bizonyos – feltehetően korai – eseteiben az eredményes reflux kontrollt biztosító laparoszkópos antireflux műtét képes regressziót előidézni a gyógyszeres kezelésre nem reagáló betegek esetében is.

Eredményeinkhez hasonló megállapítást közölnek Csentes és mtsai (2009). Megfigyelésük szerint a laparoszkópos antireflux műtét alacsony morbiditás mellett képes hosszútávon a short-segment BE betegek szubjektív panaszait csökkenteni (Visick grade I és II a betegek 86.3 %-100%), a betegek kétharmadában az IM regresszióját eredményezi, miközben IM-ból nem alakult ki LGD, HGD vagy adenocarcinoma. BE esetén a sebészi kezelést tartják megfontolandónak DeMeester és mtsai (2001) is, mivel az antireflux műtét után a LGD gyakori regresszióját figyelték meg. A gyógyszeres kezeléssel összehasonlítva az IM regressziója gyakrabban következik be a sebészileg kezelt betegek csoportjában. Randomizált vizsgálat igazolja, hogy a gyógyszeres és sebészi kezelést összevetve a jól kivitelezett antireflux műtét esetén szignifikánsan csökken a reflux oesophagitis és strictura gyakorisága, és a műtét után a BE szegmentális hossza is szignifikánsan rövidül (Biertho és mtsai, 2007). A sebészi csoportban az újonnan megjelenő dysplasia gyakorisága statisztikailag mérhető módon különbözött a gyógyszeresen kezelt csoporttól (2% vs. 20%) (Parrilla és mtsai, 2003, You-Ming Li és mtsai, 2008). Ugyanakkor a gyógyszeres csoporthoz képest nem csökkent a malignus transzformáció kockázata (Corey és mtsai, 2003, Tran és mtsai, 2005). Azonban a két csoportban a carcinoma kialakulásának azonos incidenciáját befolyásolhatja az a tény, hogy a sebészi kezelésre – az eredménytelen gyógyszeres kezelést követően – a súlyosabb refluxot mutató betegek kerülnek. Lagergren és mtsai (2010) által közölt svéd cohort study sem igazolta a laparoszkópos antireflux műtét preventív hatását az adenocarcinoma

kialakulásában, azt azonban le kell szögeznünk, hogy utóbbi vizsgálat az adenocarcinoma gyakoriságát az egészséges és a nem a reflux betegek populációjához viszonyította.

Az antireflux műtétet követően „újjonnan” kialakuló BE esetében feltételezhetjük a már meglévő BE progresszióját vagy az eredménytelen műtétet (DeMeester és mtsai, 2001), illetve valószínű magyarázat lehet a mintavétel korlátozottsága is, azaz a GERB esetén „vakon vett” quadráns biopsziák csak egy kis területről adtak szövettani képet, de ez nem zárja ki, hogy más területen már korábban is ott perzisztálhatott a Barrett metaplasia, mely csak a második mintavételnél került felismerésre.

BE bizonyos betegcsoportjában az eredményes reflux kontrollt biztosító műtét képes regressziót előidézni (primer prevenció), ugyanakkor a BE egy másik betegcsoportjában a műtétet követően változatlanul észleltük a Barrett metaplasziát, és a betegek egy kisebb hányadában a progresszió sem kizárt. Ezen betegcsoport felismerése és fokozott követése a szekunder prevenció, azaz a korai carcinoma felismerése és sikeres kezelése szempontjából elengedhetetlen.

A carcinogenesis szempontjából tehát bizonyos BE betegcsoportban az időben elvégzett eredményes antireflux műtét preventív hatású lehet. Ugyanakkor a betegség lassú progressziója, a BE nagyfokú heterogenitása miatt a rendszeres endoszkópos utánkövetés és mintavétel – azaz a betegek tartós gondozásba vétele – elengedhetetlen a reflux betegség és a Barrett nyelőcső sikeres kezelése érdekében. Annak igazolására, hogy a laparoszkópos antireflux műtét hosszútávon képes-e megakadályozni a Barrett nyelőcső progresszióját, a carcinoma kialakulását – az endoszkópos utánkövetésen túl – az antireflux barrier eredményes működésének ellenőrzésére az ismételt funkcionális vizsgálatok elvégzése is szükséges.

5.4. AZ ANTIREFLUX MŰTÉT MORBIDITÁSA ÉS BARRETT NYELŐCSŐ SZÖVŐDMÉNYEINEK KEZELÉSE

A centrumban végzett minimálisan invazív sebészi kezelés beteganyagunkban halálozás nélkül, alacsony morbiditás mellett eredményes kezelési alternatívát jelentett az eredménytelen gyógyszeres terápiával szemben. A 0,6-1,3 %-os conversiós arány alacsonynak tartható. A késői szövődmények közül a Nissen funduplicatio “eredményességének” tartható és kórházi felvételt igénylő dysphagia a leggyakoribb (1.7-2.6%). A legsúlyosabb késői szövődmény a háló beültetés esetén jelentkező nyelőcsőfal usuratio (1,3%). Ez bár ritkának tűnik, azonban a csak hálóbeültetésen átesett betegekhez viszonyított 7,1 %-os gyakorisága magas. Gyakorlatunkban ezért a háló anyagának (teflon

vagy composite háló) megválasztásán túl, kerüljük a nyelőcső teljes körbeölelését. Az usuratiot megelőzendő néhány esetben a hálót cseplesz lebennyel fedtük.

5.5. BE RITKA SZÖVŐDMÉNYE – SPONTÁN NYELŐCSŐ PERFORÁCIÓ

Az operatív endoszkópia fejlődésével a minimálisan invazív eljárások a BE súlyos szövődményeinek ellátásában is teret nyertek. Ritka súlyos szövődmény a BE fekély talaján keletkező spontán perforáció vagy más néven Boerhaave-szindróma. A kórkép Barrett által 1947-ben végzett, első sikeres sebészeti kezelésig, halálos megbetegedésnek számított. Napjainkban a hatékonyabb kezelési lehetőségek ellenére is a mediastinitis és a gyorsan kialakuló szeptikus állapot gyakran visszafordíthatatlan. A 24 órán túl műtetre kerülő esetekben a mortalitás meghaladja a 20-30 %-ot (Attar és mtsai, 1990). A nyelőcsőruptura kezelésének alapvető elemei a szepszis forrásának megszüntetése, a defektus operatív vagy nem operatív zárása valamint a mellkasi és a mediastinalis törmelék kitakarítása. Fontos része a terápiának a szepszis kezelése, az intenzív monitorizálás, célzott antibiotikus/antimycotikus kezelés, folyadék terápia és a szervezet ellenálló képességének növelése korai enterális táplálással. A kezelési taktikát több tényező határozza meg: a perforáció jellege (komplett, intramurális), mérete, fennálló társuló nyelőcső megbetegedés, a diagnózis felállításának ideje (késelem), a szeptikus szövődmények jelenléte és a beteg általános állapota. Az egyénre szabott terápia megválasztása nagy tapasztalatot és a különböző terápiás modalitások rendelkezésre állását igényli. Az irodalmi adatok szerint a mediastinalis és mellkasi drenázzsal kiegészített primer nyelőcsővarrat gyógyulása több mint 90 %-os azokban az esetekben, ahol a nyelőcső sérülése 24 órán belül került ellátásra, és nem szövődött egyéb nyelőcsőbetegséggel (daganat, strictura, stb.) (Lawrence és mtsai, 1999, Sabanath és mtsai, 1994).

Az elmúlt években több esettanulmány számolt be endoszkópos klipek és öntáguló sztentek sikeres alkalmazásáról a nyelőcső szakadásának kezelésében (Fischer és mtsai, 2006, Johnsson és mtsai, 2005, Bisgaard és mtsai 1997, Chambers és mtsai, 2005, Dormann és mtsai, 2001, Liedman és mtsai, 2001, Segalin és mtsai, 1996, Serna és mtsai, 2000). 1995-ben végezték először nyelőcsősérülés zárását endoszkóposan behelyezett kapsok segítségével, mely egy achalasiás beteg pneumatikus dilatációjakor jelentkezett (Wewalka és mtsai, 1995). Ezt követően több különböző etiológiájú nyelőcső-perforáció, többek között Boerhaave-szindróma esetén is alkalmazták a módszert (Cipolletta és mtsai, 2000, Raymer és mtsai, 2003, Shimizu, Kato és mtsai, 2004, Sriram és mtsai, 2006, Quadeer és mtsai, 2007). Jelenleg az eljárás kizárólag kisméretű sérülés (<1,5 cm) ellátásánál használható. A módszer alkalmas

idősült spontán nyelőcsőruptura és ennek következtében kialakult fisztula endoszkópos zárására is (Raymer és mtsai, 2003, Sriram és mtsai, 2006).

Betegünk kórtörténetében BE és reflux oesophagitis szerepelt. Voluminózus hányást követően 24 órán belül észleltük a komplett nyelőcső-perforációt: a nyelőcső falán és a mediastinális pleurán is szakadás volt. Mivel a látható nyelőcső folytonossághiány mindössze 5-7 mm-es volt, ezért sikeresen lehetett zárni endoszkópos klipek segítségével. A fertőzött mediastinum és mellűr műtéti úton vagy kevésbé invazív módszerekkel történő becsövezése, és a debridement a gyógyulás szempontjából itt is elengedhetetlen volt. Tudomásunk szerint a bemutatott betegünkönél alkalmazott, endoszkópos úton történő perforációs nyílás klipekkel történő zárása, az első dokumentált sikeres kezelt hazai eset.

Összefoglalva, a meglévő tapasztalatok alapján elmondhatjuk, hogy az endoszkópos és a minimálisan invazív sebészeti módszerek, megfelelő feltételek mellett, terápiás alternatívák lehetnek a BE talaján kialakuló Boerhaave-szindróma kezelésében.

ÖSSZEFOGLALÁS, LEGFONTOSABB EREDMÉNYEINK

- 1. A károsodott alsó nyelőcső záróizom incompetens működésével párhuzamosan kialakuló kóros savas reflux súlyossága potencirozza a nyelőcső alsó harmadában megjelenő gyulladáson túl, a metaplasticus folyamatok megindulását és végső soron a Barrett-nyelőcső kialakulását.*
- 2. A savas reflux talaján megjelenő metaplasticus hengerhámiban a társuló epés reflux hatására dysplasticus változások indulhatnak el.*
- 3. A gyógyszeres terápiára rezisztens szelektált GERB és BE betegek körében a megfelelően kivitelezett laparoszópos Nissen műtét alacsony morbiditás mellett eredményesen képes kontrollálni (megszüntetni vagy csökkenteni) a gastro-oesophagealis refluxot.*
- 4. Az antireflux műtét a betegek egy részében képes a Barrett nyelőcső progresszióját megállítani, és regressziót előidézni. Mindazonáltal további hosszútávú utánkövetés szükséges az antireflux műtétnek a carcinogenesis folyamatában feltételezett preventív hatásának igazolására.*
- 5. Az endoszkópos módszerek, megfelelő feltételek mellett, terápiás alternatívák lehetnek nyelőcső perforáció kezelésében.*

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

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

Köszönöm a szegedi Barrett munkacsoport minden tagjának a támogatását a példaértékű gasztroenterológus – sebész – patológus szoros együttműködésben.

Külön köszönettel tartozok Dr. Boda Krisztinának és Rárosi Ferencnek a biostatisztika kiértékelésében nyújtott segítségükért.

Szeretnék köszönetet mondani a Sebészeti Klinika fiatal orvosainak és orvostanhallgatóinak, akiknek munkája nagy segítséget jelentett a dolgozat elkészítéséhez.

Végül, de nem utolsósorban köszönettel tartozom családomnak a megértésükért és támogatásukért.