

A tüdőtuberkulózis aktuális diagnosztikai és terápiás kérdései

Doktori (Ph.D) értekezés tézisei

Készítette

Dr. Furák József
Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvosi Kar
Sebészeti Klinika

Programvezető

Prof. Dr. Róth Erzsébet
Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvosi Kar
Kísérletes Sebészeti Intézet

Pécs, 2003

1. BEVEZETÉS

"*Morbus Hungaricus*". Ezzel a jelzővel illették a XX. század fordulóján a tuberkulózist (TBC) Európában. Míg hazánkban, 1905-ben a TBC mortalitása 400%000 volt, addig 2001-ben a TBC incidencia Magyarországon 33%000-re csökkent, ami még így is az Európai Unió országaiban észlelt érték kétszerese. A WHO adatai alapján a föld lakosainak egyharmada fertőződik TBC-vel, és 3 millió ember meg is hal a betegségben évente. Egy TBC-s beteg minden hónapban megfertőz egy másik embert. A kórkép jelletőségét mutatja, hogy a TBC kutatás terén végzett munkájáért két kiemelkedő tudós is Nobel-díjat kapott: 1905-ben Robert Koch a *M. tuberculosis* kimutatásáért és a tuberkulin előállításáért, 1952-ben Selman Waksman a Streptomycin felfedezéséért. Napjainkban a TBC incidenciáját elemző tanulmányok szerint a megbetegedések száma növekszik és ezen belül a multidrug - rezisztens (MDR) TBC-s esetek gyakoribb előfordulása is megfigyelhető. A világtendenciák szerint számolnunk kell un. nem hagyományos, szokatlan kórlefolyású TBC-k megjelenésével, és a tüdő TBC miatt végzett sebészi beavatkozások számának növekedésével [1].

Tekintettel a TBC kezelésében és diagnosztikájában felmerülő nyitott kérdésekre, fontosnak tűnik a kórkép modern sebészi kezelésének és korszerű patológiájának tanulmányozása.

2. A VIZSGÁLAT CÉLKITŰZÉSEI

1. Befolyásolja-e a postoperatív szövődmények alakulását a műtét előtti antituberkulotikus kezelés megléte, illetve annak hiánya?
2. Melyek azok az indikációk melyek alapján napjainkban tudó TBC miatt műtétet végzünk?
3. Hogyan változott meg napjainkra a TBC miatt végzett műtétek típusa?
4. Milyen lehetőséget kap a videothoracoscopia mint egy új műtéti eljárás a TBC diagnosztikájában és műtéti kezelésében?
5. A TBC miatt végzett mediastinalis blockdissectio diagnosztikus és terápiás lehetőségének megítélése.
6. A klinikai tanulmányban tett megfigyelések szövettani háttérének tanulmányozása.
7. A TBC során kialakuló immunvédekezés sejtszintű tanulmányozása.
8. Hogyan befolyásolja az antituberkulotikus kezelés a sejtvesztést és a granuloma szerkezetét?
9. Megvizsgálni, hogy az antituberkulotikus kezelésre, illetve a gyulladás akut és krónikus szakaszában, hogyan változik a granulómát alkotó sejtek száma, és heat-shock protein 70-nel mérhető funkciója.
10. Új diagnosztikai eljárással, a *M. tuberculosis* fali antigénjeire alapozott immunhisztokémiai módszerrel, a TBC kimutathatóságának vizsgálata.

3. A TŰDŐTUBERKULÓZIS SEBÉSZI KEZELÉSE: DIAGNOSZTIKUS ÉS TERÁPIÁS RESZEKCIÓK

3.1. Bevezetés

A TBC sebészi kezelését illetően, a 60-as - 70-es években jelentős számban (17,7 %) elvégzett "collapsusos therapia" [2] napjainkban gyakorlatilag eltűnt a sebészi palettáról, és az említett időszakban csak 66 %-ban végzett reszekciós műtétek a 80-as 90-es évekre 92 %-ra emelkedtek [3]. A 90-es évek második felében gyakorlattá váltak TBC igazolására elvégzett diagnosztikus műtétek [4]. Ismert TBC-s folyamat miatt végzendő sebészi beavatkozás előtt hónapokig tartó antituberkulotikus kezelést javasol az irodalom [3,5,6], mely által csökkenthető a pozitív köpeket, és így a postoperatív szövödmények száma.

3.2. Beteganyag és módszer

3.2.1. Betegek

Retrospektív tanulmányunkban 144 beteg, 32 nő:112 férfi; átlagéletkor: 40.2 év (19-68) perioperatív adatait dolgoztuk fel, akiknél 1980 és 1997 között mellkasebészeti beavatkozást végeztünk tüdő, vagy pleura TBC miatt.

A betegeket 2 csoportba soroltuk annak alapján, hogy történt-e náluk műtét előtti antituberkulotikus kezelés, azaz a TBC diagnosztizálva volt-e műtét előtt (terápiás reszekciós: I csoport), vagy a sebészi beavatkozás preoperatív antituberkulotikus kezelés nélkül történt, azaz a műtét során nyert szövettani anyagból igazolódott a tuberkulózis (diagnosztikus reszekciós: II csoport).

I. csoport, vagy terápiás reszekciós csoportba 80 beteg tartozik: 16 nő, 64 férfi, átlagéletkor 47.3 év (19-68). A betegek átlagos TBC-s anamnézise 5.4-év (2 - 360 hónap).

A műtéti indikáció, a 2 - 18 hónapig tartó rifampin and isoniazid alapú kombinált antituberkulotikus kezelése után 13 esetben (16,3 %) a tüdőben látott radiológiai kép progressziója, 32 esetben (40 %) a radiológiai kép stationer állapota, 35 esetben (43,7 %) a korábbi TBC-s folyamat gyógyulása után 3-30 évvel kialakult recidív vagy szövödménye volt. A radiológiai elváltozás 49 esetben tuberkulóma, 28 esetben kaverna és 3 alkalommal post-TBC-s bronchiectasia volt.

II. csoport, vagy diagnosztikus reszekciós csoportba 64 beteget soroltunk; 16 nő, 48 férfi, átlag életkor 45,5 év (32-67). A betegek anamnesisében, illetve közvetlen környezetében TBC-s betegség nem szerepelt, TBC gyanú nem merült fel. Preoperatív antituberkulotikus kezelésben a betegek nem részesültek. A műtéti indikáció a következőképpen alakult: 49 feltételezett malignitás, 6 kaverna haemoptoeval, 7 multiplex nodularis elváltozás, 2 recidív hydrothorax.

3.2.2. Az elvégzett műtéti típusokat az 1. táblázat mutatja:

1. táblázat. A TBC miatt végzett műtéti reszekciók típusai

	I. csoport	II. csoport
	n=80	n=64
Pulmonektómia	0	5 (7,8%)
Lobektómia	32 (40%)	29 (45,3%)
Gépi ékreszekció	48 (60%)	20 (31,3%)
VATS* biopszia	0	9 (14,0%)
Hilusi limfadenektómia	0	1 (1,6%)

*VATS: Video-assisted thoracic surgery

3.3. Eredmények

Λ postoperatív időszakban 2 beteg halt meg 5 és 10 nappal a műtét után. Az egyik betegünkél – aki akut rapidan progresszív pneumóniában halt meg - VATS biopsziával miliáris tuberkulózist igazoltunk. A beteg a műtét előtt hetekig tartó steroid kezelésben részesült, feltételezhető idiopátiás tüdőfibrosis miatt. A másik beteg roncslebeny miatt végzett lobektómia után fellépő masszív vérzésben halt meg. Mindkét beteg a II. csoportba tartozott. TBC-s folyamatuk nem volt ismert, anti-tuberkulotikus előkezelést nem kaptak. Így a mortalitás az összes TBC miatt műtétet tekintve 1,39 %, míg csak a diagnosztikus reszekciós csoportot nézve 3,14 %. Az összes morbiditás 45,8 %.

3.3.1. A morbiditási és mortalitási adatokat a 2. táblázat foglalja össze.

2. táblázat. Reszekciós műtétek utáni mortalitási és morbiditási adatok

	I. csoport	II. csoport	I+II. csoport
	n=80	n=64	n=144
BPF*	1 (1,25%)	0	1 (0,69%)
Folyadék	32 (40,0%)	19 (29,7%)	51 (35,4%)
PTX**	9 (11,2%)	3 (4,60%)	12 (8,30%)
Sebfertőzés	1 (1,35%)	1 (1,56%)	2 (1,39%)
Morbiditás	43 (53,7%)	23 (35,9%)	66 (45,8%)
Mortalitás	0	2 (3,10%)	2 (1,39%)

*BPF: Bronchopleuralis fistula

** PTX: Pneumothorax

A diagnosztikus reszekciók csoportjában elvégzett pulmonektómia indikációja egy esetben cytológiával igazolt laphámrák, négy esetben tumorgyanú volt. Mind az öt beteg köpetének direkt festése és tenyésztése TBC irányába negatív volt, és az anamnesis alapján sem merült fel specifikus folyamat gyanúja. Így a "tumorgyanú" műtéti indikációt a mellkas CT, bronchoscopos és a cytológiai lelet alapján állítottuk fel.

Két esetben bal oldali, 3 betegnél jobb oldali felső lebeny hörgőszájadékból jött el bronchoscopia endobronchialis terjedő hörgőszűkületet okozó, egyenetlen nyálkahártyafelszínű tumort. Ennek megfelelő helyen a CT képen centrális "tűdő tumor" látszott. A műtét során a felső lebeny hilusában a főhörgőt és az arteria pulmonalis infiltráló nyirokcsomó conglomeratumot találtunk, melyet technikailag csak pulmonektómia szinten tudtunk eltávolítani. Az intraoperatív fagyasztásos vizsgálat minden esetben jelezte a TBC-t és a beágyazódott szövettani lelet fibrocaseosus endobronchialis TBC-t igazolt, malignitást nem. Egy esetben sikerült saválló baktériumot kimutatni. Az 5 pulmonektómia után sem bronchopleuralis fistulát, sem empyemat nem észleltünk.

A diagnosztikus csoportban (II. csoport) jelzett mediastinalis lymphadenektómia eset klinikai és eszközös vizsgálati képe teljesen megegyezett az 5 endobronchialis TBC miatt pulmonektómizált beteg leleteivel. Műtét során azonban azt észleltük, hogy a centrális tumornak jelzett nyirokcsomó conglomeratum nem infiltrálta a környezetét, így a főhörgőről és az arteria pulmonalisról le lehetett preparálni és tűdő reszekciót nem kellett végezni. Ebben az esetben is fibrocaseosus TBC-t igazolt a szövettan. Antituberkulotikus kezelésre az endobronchialis kép jelentős szűkület nélkül gyógyult.

Az össz TBC-s esetet nézve (I+II csoport) a műtétek 34 %-a, összesen 49 eset malignus folyamat gyanúja miatt történt. A végleges szövettani feldolgozás 9 esetben (6.25%) jelzett malignitást.

3.4. Megbeszélés

3.4.1. Műtéti indikációk:

1. TBC szövődmények - haemoptysis, empyema, bronchiectasia, aspergillomával járó üregképzés, adenopathia fistulával, endobronchialis TBC.
2. Gyógyszeres kezelésre nem megfelelő reakcióval gyógyuló eset, melyben a klinikai és radiológiai kép változatlan vagy progressziót jelez (üreg, tuberkulóma).
3. Három hónapos kezelés után észlelt köpet saválló pozitívítás, körülhatárolt radiomorfológiai elváltozással.
4. Malignus tumor gyanúja.

3.4.2. Morbiditás, mortalitás

A TBC-s betegeken végzett tüdőreszekciók utáni morbiditás 45.8 %. Rizzi [3] anyagában az átlagos morbiditás 29.1 %, de ez a sputum pozitív esetekben 30 %-a. Reed [7] munkájában a morbiditás 46 %, míg Pomerantz [5] a poli-rezisztens és atipikus TBC-s esetekben 45 %.

3.4.3. A TBC és a PTX valamint az óriás bulla kapcsolata

A TBC és a PTX együttes előfordulására hívja fel a figyelmet Major [8]. Szűcs munkájában [9] 3 PTX-es - előrehaladott TBC-s - betegük közül kettő meghalt.

Gyakorlatunkban egy betegnél recidív PTX miatt végeztünk VATS műtétet. A műtét előtt készített CT felvételen sem bulla vagy bleb, sem TBC-re utaló jelet nem láttunk, és így gyakorlatunknak megfelelően a felső lebeny csúcsi területének ún. vak gépi reszekcióját elvégeztük. A reszekátum szövettani feldolgozása TBC-t jelzett. Így megállapíthatjuk, hogy a PTX-t, a TBC talaján létrejövő tüdőkárosodás okozta. A beteg a műtétet követően gátlószeres kezelést kapott. Mint azt a PTX miatt végeztünk un. "vak csúcsi reszekció"-val foglalkozó cikkünkben ismertettük, a primer PTX esetén az eltávolított minta szövettani feldolgozását követően, az esetek 18%-ában találtunk gylladásos folyamatot, köztük a jelzett TBC-t.

Videothoracoscopos műteteink egyik indikációs köre az óriás bullák reszekciója. 14 betegnél végeztünk óriás bulla miatt VATS reszekciót. 2 esetben (14,3%) a bullában TBC igazolódott, ami a műtét előtt nem volt kimutatva, és képalakító eljárásokkal a tüdőben az óriás bullán kívül más eltérés nem volt látható. A betegek szövödmény nélkül meggyógyultak, de ezen esetek is erősítik a TBC megjelenésének szokatlan formáját.

3.4.4. Videothoracoscopia

Diagnosztikus beavatkozásaink 14 %-át videothoracoscopos módon végeztük. A pleurán, ill. a parenchymában látható helyen levő elváltozás mintavételére alkalmasnak tartjuk az eljárást. Meg kell azonban említenünk, hogy az egyik halálesetünk éppen VATS tüdőbiopszia után fordult elő. A gylladásos folyamat ellenére konverzióra nem kényszerültünk, a mintavétel minden esetben kivitelezhető volt thorakotómia nélkül.

3.5. Következtetés

Praeoperatív antituberkulotikus kezelés nélkül elvégzett tüdőreszekció esetén a szövödmények számának emelkedését nem észleltük. Hónapokig előkezelt, vagy recidív TBC-s betegek esetén viszont a komplikációk emelkedését találtuk. Postoperatív halálozás viszont csak praeoperatív antituberkulotikus kezelés nélkül operált betegeknél fordult elő. Mindezek ellenére a TBC miatti diagnosztikus reszekciók, VATS biopsziák és mediastinalis nyirokcsomó dissectio létjogosultsága nem vitatott. A diagnosztikus célból végzett reszekciók esetén lényegesen nagyobb

tüdőparenchyma eltávolítás történt, mely akadályozhatja a későbbi tüdőreszekciók megvalósíthatóságát.

4. TÜDŐ TUBERKULOTIKUS GRANULOMA SZÖVETTANI ÉS IMMUNHISZTOKÉMIAI SZERKEZETE ANTITUBERKULOTIKUMMAL KEZELT ÉS KEZELETLEN ESETEKBEN.

4.1 Bevezetés

Antituberkulotikus kezelés és a szervezetben kialakult immunvédekezés hatására a TBC-s megbetegedés az esetek 95%-ában meggyógyul [1]. Krónikussá váló esetekben, a friss fertőzéshez viszonyítva a granulómát alkotó sejtféleségekben szerkezeti és működésbeli változások jönnek létre.

A CD4(+) T-helper lymphocytákról már régóta ismert volt, hogy központi szerepet töltenek be a TBC elleni védekezésben, de csak az utóbbi időben igazolódott ugyanez a CD8(+) cytotoxicus T-lymphocytákról és a CD20(+) B-lymphocytákról [10,11,12]

A heat shock proteinek (HSP) vagy stressz proteinek egyrésze normál működés során is jelen van a sejtekben, más részük az eukarióta és a prokarióta sejteket érő különböző inzultusok hatására termelődik. A HSP70 család - ami a M. tuberculosisban és az emberi szervezetben is előfordul - egyes tagjainak termelődése stressz hatásra, (pl. bakteriális fertőzés) jön létre, és a termelés mértéke arányos a szervezetet ért stressz nagyságával [13].

A M. tuberculosis Ziehl-Neelsen festéssel történő kimutatása mellett, a M. tuberculosis sejtfal antigénje ellen termelt antitestekkel történő immunhisztokémiai meghatározását végeztük.

4.2.Módszer

Az előzőekben részletezett klinikai tanulmányunkban szereplő két betegcsoportból 20-20 főt választottunk ki jelen munkánkhoz.

4.2.1. Betegek

Az I. csoportba 20 beteg (17 férfi, 3 nő) tartozott, átlagéletkoruk 45,5 (19-78) év, akik a műtét előtt átlagosan 12,8 (0,5-156) hónapig kombinált antituberkulotikus kezelésben részesültek. Műteti indikáció a következő volt: 5 esetben tumor gyanú, 6 tuberkulóma, 9 kaverna és haemoptoe. 9 betegnél lobektómia, 9 esetben gépi ékreszekció, 2 betegnél videóthoroscopos gépi ékreszekció történt (az előzőekben említett klinikai anyag kiegészítése).

A II. csoportba is 20 beteget soroltunk, (12 férfit és 8 nőt). Átlagéletkoruk 45,3 (33-67) év. Műtét előtt a TBC nem volt igazolva, a betegek antituberkulotikus kezelést nem kaptak, és a

műtétet 16 esetben feltételezett tumor, 1 esetben feltételezett metasztázis, 1 alkalommal kaverna, 1 esetben lázas állapottal járó disszemináció, 1 betegnél pedig feltételezett, de nem igazolt TBC miatt végeztük. 4 betegnél pulmonektómiát, 8 betegnél lobektómiát, 6 esetben gépi ékreszekciót és 2 alkalommal videothoracoscopos Klassen biopsziát végeztünk.

4.2.2. Szöveti minta és vizsgálatok

A hagyományos haematoxylin-eosin és Ziehl-Neelsen festésen túl immunhisztokémiai vizsgálatot végeztünk.

A lymphocyták kvalitatív megoszlását a CD4(+) T helper, a CD8(+) T-cytotoxicus, és a CD20(+) B lymphocyták felszíni fehérjék ellen tennelt immunsavóval vizsgáltuk. (Lyophilised Monoclonal (NCL-CD4) Clone Edu-2, (NCL-CD8) Clone UHC-T4, (NCL-CD20-L26) Clone L26 Novocastra Laboratois Ltd.) A M. tuberculosis felszínén levő 38-kD-os antigén ellen termelt antitest segítségével néztük a baktérium jelenlétét (Mycobacterium tuberculosis (Species-Specific) Lyophilised Monoclonal (NCL-MTSS) Clone 11.4/3/1/1; Novocastra Laboratois Ltd). A HSP70 festődését immunhisztokémiai módszerrel vizsgáltuk (Lyophilised Monoclonal (NCL-HSP70) Clone 8B11; Novocastra Laboratois Ltd). A vizsgált sejtek vagy jelenségek előfordulását illetve az immunreakció erősségét 0-4-es skálán osztályoztuk, és ezekből átlagértéket számítottunk. Az adatok statisztikai feldolgozását SPSS9 számítógépes programmal végeztük.

4.3. Eredmények

4.3.1. A tuberkulóma és granulóma sejtjei

A tuberkulómát vagy a TBC-s granulómát alkotó sejtek megoszlását a 3. táblázat mutatja.

3. táblázat. A tuberkulómát alkotó sejtek jelenlétének gyakorisága, haematoxylin - eosin festés alapján.

	I. csoport (n=20) kezelt	II. csoport (n=20) nem kezelt
Lymphocyták	20	20
Epitheloid sejtek	18	20
Langhans sejtek	17	19
Eosinophil sejtek	4	0
Plasmasejtek	5	2

Lymphocyták mindkét csoport minden esetében jelen vannak a TBC-s elváltozásban. Nem minden granulómában, de magas részvételi arányban találtunk a TBC-re kórjelző epitheloid

sejteket és Langhans sejteket, haematoxylin-eosin festéssel. Az I csoport granulómáiban az epitheloid sejtek 90%-ban, a Langhans sejtek 85%-ban fordultak elő. Ezen értékek a friss fertőzés esetében 100% illetve 95%.

A specifikus gyulladás környezetére történő terjedése, illetve a környező tüdőrészek érintettsége jelentős eltérést mutat a két csoportban. (4. táblázat).

4. táblázat. A tuberkuloma környezetében levő anatómiai képletek TBC-s érintettsége

	I. csoport (n=20) kezelt	II. csoport (n=20) nem kezelt
Vasculitis	4	14
Bronchus érintettség	9	16
Pleura érintettség	2	4
Satellit léziók	17	19

A TBC-s granulómához társuló egyéb tüdőbetegségeket a 5. táblázat foglalja össze. A gyulladás következtében igen gyakran találunk fibrosist és emphysemát, ami a posztoperatív időszak szövödményeinek egy részéért, főleg az expanziós problémákért felelős.

5. táblázat: A TBC-hez társuló tüdőelváltozások

	I. csoport (n=20) kezelt	II. csoport (n=20) nem kezelt
BALT	19	19
Anthraxis	11	0
BOOP	2	2
Fibrosis	13	18
Calcificatio	1	0
Tumor	2	0
Chronicus bronchitis	19	15
Emphysema	19	7
Nyirokcsomó TBC	2	5

BALT: Bronchus-associated lymphoid tissue

BOOP: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia

A fõ TBC-s granuloma mellett az I. csoportban 85%-ban, a II. csoportban 95%-ban satellit laesiókat találunk .

4.3.2. A lymphocyták kvalitatív megoszlása

Immunhisztokémiai vizsgálattal legerõsebb festõdést a T-helper sejtek mutattak a granulómában, ami egybevág a TBC során kialakult immunválasz mechanizmusával: a fertõzés korai szakában

a szervezet védekezését a T-helper lymphocyták irányítják. A CD4 (+) lymphocyták immunreakció erőssége a kezeletlen II csoportban magasabb volt (2,8) mint az I csoportban (2,6), de significans eltérést nem találtunk ($p=0.516$). A CD8(+) T-cytotoxikus lymphocyták vizsgálatánál sem találtunk significans eltérést a két csoportban ($p=0.679$), de az I csoportban kapott kissé magasabb érték (2,05) arra utal, hogy a krónikus fertőzés esetén már felépült a jelentős védekező szerepet betöltő cytotoxikus rendszer. A CD20(+) B-lymphocyták mindkét csoportban alacsonyabb értékben jelentek meg, mint a T lymphocyták (6.táblázat).

6. táblázat. A T- és B-lymphocyták kvalitatív megoszlása, immunhisztokémiai reakcióval

	I. csoport – kezelt	II. csoport nem kezelt	Significantia
CD4 (T-helper lymph.)	2,6	2,8	0,516
CD8 (T-cytotox. lymph.)	2,05	1,9	0,679
CD20 (B lymphocyták)	0,8	0,6	0,784

4.3.3. HSP70

Ugyan a lymphocyták kvalitatív immunhisztokémiai vizsgálata significans eltérést nem mutatott a két csoportban, tehát számszerint állandónak tekinthető a jelenlétük, de érdekes különbséget találtunk a HSP70 szint meghatározásnál, azaz a fertőzésre létrejövő aktivitásuk mérésénél. A lymphocyták kvalitatív bontás nélküli vizsgálata esetén, az összes lymphocytában talált HSP70 termelés significans különbséget mutatott a két csoportban. (7.táblázat). Az akut fertőzés csoportban (II. csoport) a összes lymphocytá HSP70 termelése 2,5, ami significansan magasabb ($p=0.008$) mint az I csoportban (1,6). Ebből az adatból a lymphocyták fokozott működésére, a fokozott virulenciára, és így a HSP70-nek a fertőzés virulenciáját tükröző tulajdonságára következtethetünk.

7. táblázat. A tuberkulomát alkotó és környezetében levő sejtek HSP 70 értékei.

	I. csoport	II. csoport	significancia ($p<0.05$)
Langhans sejtek	2,0	2,7	0,27
Lymphocytá	1,6	2,5	0,008 sign
Epitheloid sejtek	1,6	2,4	0,023 sign
Normál tüdő sejtek	1,5	2,2	0,015 sign
HSP 70 átlagérték	1,5	2,5	0,003 sign

Akut fertőzés esetén a HSP70 átlagértéke (2,5) significansan nagyobb ($p=0,003$) mint az I csoportban mért 1,5, tehát kezeletlen esetekben a szervezetet ért shockhatás magasabb szintű védekezést vált ki.

4.3.4. M. tuberculosis immunhisztokémiai vizsgálata

Ziehl-Neelsen saválló festéssel az I. csoport preparátumából az esetek 30%-ában, a II. csoport szövettani mintájából 50%-ában tudunk kimutatni M. tuberculosisist. Ezzel szemben a M. tuberculosis fali antigénjének immunhisztokémiai vizsgálatával az I csoportban a 20 közül 14 esetben (70%), a II csoportban mind a 20 esetben (100%) igazolódott a baktérium jelenlétét. Míg az össz Ziehl-Neelsen pozitív (40%) és negatív (60%) eset között significans eltérést nem találtunk ($p=0,33$), addig az immunhisztokémiai vizsgálattal (IH) pozitív (85%) és negatív (15%) esetszámok között significans eltérés mutatkozik ($p=0,02$).

4.4. Megbeszélés

4.4.1. Lymphocyták HSP 70 termelése anyagunkban

Fontos megállapítást tehetünk a lymphocyták aktivitására vonatkozóan, a fertőzés által kiváltott HSP70 termelés alapján. A lymphocyták számszerinti megoszlásban lényegesen nem térnek el a két csoportban, ugyanakkor a HSP 70 termelés alapján akut fertőzés csoportban az összes lymphocytá HSP70 termelése 2,5, ami significansan magasabb ($p=0,008$) mint az I. csoportban levő lymphocyták stressz protein termelésének mértéke (1,6). Tehát az I csoportban számos lymphocytá készenléti-védő funkcióban van, azaz aktív védekezést csökkentett mértékben végez.

4.4.2 Langhans sejtek és epitheloid sejtek HSP70 termelése

Kezelt esetekben (I. csoport) eltérést találunk a Langhans sejtek és az epitheloid sejtek HSP70 termelése között. A Langhans sejtek sokkal kisebb arányban mutatnak HSP70 festődést, mint az epitheloid sejtek. Az epitheloid sejtek HSP 70 termelésének a gyakorisága viszont nagyon közel áll a kezeletlen csoportban talált arányokhoz, tehát állandónak tekinthető.

Abból a tényből hogy a kezelt, Ziehl-Neelsen negatív festődésű esetekben az epitheloid sejtek igen magas arányban (78,6%) termelnek HSP70-t, ellentétben a Langhans sejtek 7,1%-os termelésével, arra következtethetünk, hogy ezekben a nem fertőzőnek jelzett esetekben az epitheloid sejtek nagy számú jelenléte szükséges a M. tuberculosis lokalizálására, ami bakteriális aktivitásra utalhat.

4.4.3. Az antituberkulotikus kezelés hatásosságának mérése HSP70 alapján

Az antituberkulotikus kezelés hatékonyságát és egyben a kezelésre létrejövő TBC baktérium virulenciájának csökkenését jelzi az a tény, hogy a nem kezelt II. csoportban significansan

magasabb HSP70 értékeket találunk a lymphocytákban, az epitheloid sejtekben, a normál tüdőt alkotó granuloma körüli szövetekben, mint a kezelt I. csoport hasonló sejteinél (7.táblázat).

4.4.4. A TBC endobronchialis terjedése

Klinikai anyagunkban beszámoltunk 5 endobronchialis TBC-s betegünkről, akik szintén a kezeletlen csoportba tartoztak. Mostani vizsgálatunk igazolja ezen kórkép pathomechanizmusát. Meglepő gyakorisággal a II. csoportba tartozó 20 beteg 80%-ában találunk TBC-s bronchus érintettséget, ami egyrészt az endobronchialis TBC kialakulásának, másrészt a fertőzés légutakon át történő terjedésének mechanizmusát mutatja. Az endobronchialis terjedés megakadályozására utal az, hogy mindkét csoportban 95%-ban találtunk BALT (brochus-associated lymphoid tissue) hyperplasiát. Ez a bronchus nyálkahártyában levő lymphoid szövet felszaporodás a légúton történő fertőzés helyben történő megakadályozására irányul. Teoretikusan elképzelhetőnek tűnik, hogy az endobronchialis TBC egy ilyen BALT területen kifejlődő specifikus folyamat eredménye lenne. Ebben az esetben az endobronchialis TBC kialakulási mechanizmusának egy újabb lehetőségét vethetjük fel.

4.4.5. A TBC diagnosztikája

A klinikai és radiológiai kép alapján felmerülő tüdő TBC diagnosztát a bakteriológiai tesztek pozitivitása alapján igazolhatjuk. A régóta használt Ziehl-Neelsen saválló festés szenzitivitása, különböző irodalmi cikkekben a baktériumszámtól függően 4,3-74% közötti, ugyanis a pozitív saválló festéshez 6-10 ezer baktérium/ml koncentrációban kell a kórokozónak jelen lenni. [14,15]. A baktérium tenyésztés szenzitivitása 73%, specificitása 100% [16], de időtartama Löweinstein-Jensen táptalajon 6-8 hét, míg a BACTEC módszerrel folyékony táptalajon 2 hét. A nukleinsav amplifikációs (NAA) módszer alkalmas a mikobaktérium DNS vagy RNS szekvencia meghatározására. Ismert a PCR (polimerase chain reaction) módszer, az E-MTD (Enhanced Mycobacterium tuberculosis direct test). Az előbbi technikát felhasználó Amplicor módszer szenzitivitása 42-95% a fertőzés súlyosságától függően, míg specificitása 98-100% körüli. A kivitelezés 3,5-6,5 órát vesz igénybe [17]. Munkánkban a M. tuberculosis kimutatására egy egyszerű módszerrel kivitelezhető immunhisztokémiai eljárást mutattunk be. Mint láttuk, significansan gyakrabban kaptunk pozitív eredményt a szövettanilag igazolt TBC-s esetekben, mint negatívát. Minden akut esetben, és a krónikus esetek 70%-ában, azaz a vizsgált összes eset 85%-ában immunhisztokémiai módszerrel igazoltuk a TBC baktériumot. Ebből azt a következtetést tudjuk levonni, hogy gyógyszeres kezelés ellenére a műtetre került TBC-s folyamatok 70%-a TBC baktériumot tartalmazott, továbbá a gyógyszeres kezelésre a baktériumok száma significansan nem csökkent, de a HSP 70 szint alapján feltételezett - virulenciájuk igen.

4.4.6. A TBC és a malignitás

A tüdőrák és a TBC megközelítőleg 5%-ban együttesen fordul elő [18]. A pontos pathomechanizmus nem tisztázott, de a tumor kialakulásának mechanizmusára utalhat az a tény, hogy több helyen a TBC mellett bronchiolo-alveolaris dysplasiát találtunk, és mindkét TBC mellett észlelt tumor szövettana bronchiolo-alveolaris carcinoma (BAC) volt. Tehát a 40 TBC-s folyamatunk jözetlen közelében az esetek 5%-ában, az össz klinikai anyagot tekintve pedig 6,25%-ban találtunk tüdőrákot. Így az említett gondolatmenet arra enged következtetni, hogy az alveolaris szinten kialakult specifikus gyulladás olyan szöveti izgalmat hoz létre a bronchiolo-alveolaris sejtekben, ami tumoros átalakuláshoz vezethet.

5. TBC és a bronchioloalveolaris carcinoma (BAC)

Tekintettel a TBC-vel párhuzamosan előforduló BAC eseteinkre, osztályunk anyagában megvizsgálatuk a BAC miatt végzett tüdőreszekciók klinikó-pathológiai jellemzőit.

A tüdő adenocarcinoma csoportjába tartozó BAC előfordulása és így a kórkép jelentősége az utóbbi években növekedett. Míg az 1950-es években az összes tüdőráknak csak 5%-a volt BAC, addig az 1990-es években ez az érték 24%-ra emelkedett [19]. A BAC-t a nemdohányzó, középkorú nők tüdőrákjának is említik [20,21], az esetek 50-94%-ában aerogen úton, endobronchialisán is terjed, de az N pozitívitas 10% körüli [20,22]. Előrehaladt stádiumban a betegek 64%-ában bilaterális, multiplex formákat találhatunk. Míg a nem-BAC tüdőrákok előszeretettel adnak agyi metasztatizist (20%), addig a BAC esetében ez igen ritka terjedési mód (8%) [23]. Általános megállapítás, hogy a BAC miatt operált betegek 5 éves túlélése (overall survival) (55-58%) jobb mint az egyéb tüdőrákok (17-47%) utáni túlélés [23,24,25].

A BAC előfordulásának emelkedéséből a carcinogenesis etiológiai tényezőinek változására következtethetünk. Természetesen a dohányzás fontos etiológiai szerepet tölt be, de a scarcarcinoma, vagy hegrák elmélet szerint a BAC egy korábban hegesedett tüdőterületen is kialakulhat, így a lezajlott gyulladásoknak fontos szerepet tulajdoníthatunk. A napjainkban észlelt BAC emelkedés magyarázata lehet az, hogy évtizedekkel korábban világszerte TBC-s megbetegedési hulláma zajlott le, gyógyulása során hegeket hagyva maga után, melyekből mára carcinoma fejlődhetett ki [15].

5.1..Módszer

Betegek: 1992 és 2001 között 272 esetben végeztünk tüdőreszekciót adenocarcinoma miatt. A 272 adenocarcinomból 101 bizonyult a végleges pathológiai feldolgozás szerint bronchioloalveolaris carcinomának (BAC). A 101 beteg nem szerinti megoszlása: 55 férfi és 46

nő. Átlagéletkor: 59,6 év (41-79). A betegek 47%-ánál a panaszok alapján igazolódott a kórkép, míg 53%-ban rutin RTG vizsgálat alapján vették észre a betegséget, tehát a beteg panaszmentes volt.

69 (68,3%) beteg dohányzott rendszeresen a műtét előtt. A dohányosok között a férfiak aránya 63,7%, a nők aránya 36,6% volt. A 32 (31,7%) nemdohányzó között a férfiak aránya 31,2%, míg a nőké 68,75%. A tumor az esetek 64,3%-ában jobb oldalon, 35,6%-ában bal oldalon helyezkedett el. Lebény szerinti elhelyezkedése a következő: 62,3%-ban felső lebeny, 32,6% alsó lebeny, 4,9% középlebény.

Műtét

Egy multiplex, kétoldali megjelenésű tumor miatt egy betegünk kapott neoadjuvans kezelést.

A műtéti beavatkozásokat a 8. táblázat mutatja.

8. táblázat. Bronchioloalveolaris carcinoma miatti végzett műtétek.

<i>Műtéti típusok</i>	<i>Soliter tumor</i>	<i>Multiplex tumor</i>	<i>Összes műtét</i>
Lobektómia	69	4	73
Bilobektómia	0	1	1
Lobektómia + ékreszekció	0	1	1
Lobektómia + másik oldali ékreszekció	0	1	1
Ékreszekció	8	3	11
Pneumonektómia	10	2	12
Exploratív thorakotómia	1	1	2
Összes	88	13	101

Szövettan

BAC-nak tartottuk az elváltozást az irodalmi adatoknak megfelelően, ha (1) nem volt extrathorakális primer adenocarcinoma, (2) nem volt centralis hörgőcarcinoma, (3) az elváltozás perifériás helyzetű volt, (4) a szövettani szerkezetben nem volt destruált a tüdő intersticiuma, és (5) a tumorsejtek az alveolaris szeptum mentén növekedtek. A BAC-ot 4 szövettani típusba soroltuk: (1) nem mucinosus vagy tiszta BAC, (2) mucinosus, (3) sclerotizáló, és (4) kevert - BAC+egyéb nem adenocarcinoma típus [24]. (Az irodalomban ismertetett másik kritériumoknak megfelelően is elvégeztük a BAC csoportosítását: ér-, pleura-, nyirokér-invazivitással járó BAC-os esetet kizártuk, és a BAC-ot mucinosus, nemmucinosus, valamint kevert csoportba soroltuk. Így a betegek száma 67-re csökkent, de a végleges következtetéseken ez lényeges változás nem

eredményezett (26). A tumor stádium beosztását a nemzetközi standardnak megfelelően végeztük (27).

5.2. Eredmények

Egy beteget veszítettünk el a postoperatív időszakban, aki pulmonektómia után acut myocardialis infarctusban halt meg, így a mortalitás 0.99%.

Tumor jellemzői és stádium megoszlása

A tumor átlagos átmérője 3,1 (0.9-17) cm. Nyirokér inváziót 20 betegnél (19,8%), vérér inváziót 6 esetben (5,9%) észleltünk. 23 (22,7%) nem-mucinosus, 23 (22,7) mucinosus, 43 (42,5%) sclerotizáló, és 12 (11,8%) kevert BAC-t találtunk. A kevert tumorok között a BAC-adenocarcinoma komponens mellett 7 esetben laphámcarcinomát, 3 esetben nagysejtes carcinomát, 1 esetben kissejtes carcinomát és 1 esetben carcinoidot tartalmazott a tumor. 2 betegnél a BAC mellett chronicus fibrocaceosus TBC-t találtunk.

A tumor pathológiai stádiummegoszlást a 9. táblázat, a szövettani megoszlást pedig a 10. táblázatban látható. Kiemeljük, hogy a dohányosok között a leggyakrabban előforduló szövettani típus a sclerotizáló carcinoma, ami a hegráknak felel meg.

9. táblázat: A tumor pathológiai TNM stádium megoszlása.

Tumor stadium	Teljes szám	%-os megoszlás
IA	34	33.6
IB	27	26.7
IIA	8	7.9
IIB	14	13.8
III A	14	13.8
III B	2	1.9
IV	2	1.9

10. táblázat. A tumor szövettani megoszlása a dohányosok és nemdohányzók csoportjaiban

	Nemdohányzók (n=32)	Dohányzók (n=69)
Mucinosus tumor	13 (40.6%)	10 (14.5%)
Nem mucinosus (Pure BAC)	10 (31.2%)	13 (18.8%)
Kevert tumor	2 (6.3%)	10 (14.5%)
Sclerotizáló tumor	7 (21.9%)	36 (52.2%)

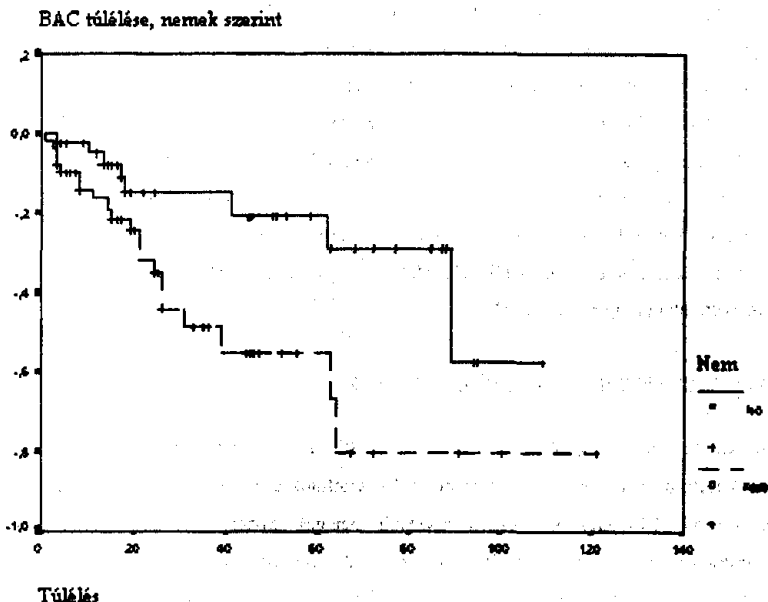
Túlélés

Az átlagos 5 éves túlélés 64,3%, 79,8 hónap. A túlélés nemek szerinti megoszlását vizsgálva significans különbséget észleltünk. A nők 5 éves átlagos túlélése 75%, (85.6 hónap), a férfiaknál ez 51% (69.9 hónap), a significantia $p=0.045$. (1. ábra). A panaszos betegek 5 éves túlélése 55% (59 hó), a panaszmenteseké 67% (91.2 hónap), mely különbség még éppen nem significans ($p=0.07$), de a határértéket jelentősen megközelíti.

A BAC szövettani típus szerinti megoszlásának túlélésében nem észleltünk significans különbséget. Az 5 éves túlélés tiszta BAC (nem mucinosus) esetén 60%, mucinosus tumornál 50%, sclerotizáló tumorál 66%, és kevert tumoroknál 63%. A 6 multiplex tumor 5 éves túlélése 60% (64.7hónap), míg a nem multiplex tumorok túlélése 65% (80,3 hónap). A különbség ($p=0.62$) nem significans.

Érdekes különbséget találtunk a dohányzók és a nemdohányzók túlélését összehasonlítva. A nemdohányzók 5 éves túlélése 48% (63,2 hónap), míg a dohányosok 5 éves túlélése 65% (84,9 hónap). A különbség ugyan nem significans ($p=0.37$), de a megfigyelést fontosnak tartjuk.

1. ábra. BAC túlélése nemek szerinti megoszlásban



5.3. Megbeszélés

A stadium szerinti 5 éves túlélés adatai (I/A 77%, I/B 71%, II/A 30%, II/B 25%; III/A 18%) alapján megállapíthatjuk, hogy az I stádiumban valóban jobb a BAC túlélése, de a nyirokcsomó érintettségű esetekben viszont rosszabb. Az átlagos 5 éves túlélés az irodalmi adatok szerint 48-69% [20,22], anyagunkban pedig 64,3%. Az átlagosnál lényegesen jobb túlélési eredményt találtunk nők esetében, ahol az 5 éves átlagos túlélés 75% volt, viszont a férfiaknál a túlélés az átlag alatti, 51%. Tehát a női adottságok talaján kialakult tumor jobb kórlefolyású.

A hegrák elméletet megerősítő vagy cáfolandó vizsgáltuk a sclerotizáló tumorok előfordulását. A dohányosok között inagasan a leggyakoribb szövettani típus (52,2%) volt a scleritizáló BAC azaz a hegrák, míg a nemdohányzók között csak 21,9%-ban fordult elő. Ebből arra következtethetünk, hogy a dohányzás során nemcsak a felszabaduló carcinogének hatásával kell számolnunk, hanem a folyamatosan kialakuló és gyógyuló gyulladások utáni hegesedéssel, és a következményes hámproliferációval is. A BAC közvetlen környezetében 2 betegnél észleltünk tuberkulózist, ami szintén a hámproliferációnak a tumorképzésben betöltött szerepére utalhat. Korábban lezajlott TBC fertőzést követően visszamaradt heg szolgálhat esetlegesen a malignus folyamat kialakulásának alapjául. Ha figyelembe vesszük a carcinoma kifejlődésének idejét, azt a tényt, hogy napjainkban az adenocarcinomán belül a BAC aránya 30-50%, és ezek döntő többsége sclerotizáló típus, továbbá azt, hogy 1-2 évtizede a TBC igen elterjedt betegség volt, kapcsolatot feltételezhetünk a lezajlott TBC és a jelenleg észlelt sclerotizáló BAC előfordulása között. (A BAC-os betegek invasivitást kizáró csoportosítása szerint a BAC és a TBC együttes előfordulása igen gyakori volt. 15-betegnél (22%) találtunk TBC előfordulását az anamnézisben. 4 betegnél a tüdőtumor és a TBC együttesen fordult elő a reszekátumban (2 parenchyma granuloma és 2 nyirokcsomó TBC) . 4 esetben a pozitív Mantoux próba, 3 betegnél korábbi antituberkulotikus kezelés, 3 betegnél a CT lelet, 1 betegnél pedig TBC miatt korábban elvégzett tüdőreszekció alapján igazoltuk a TBC-t.)

6. KÖVETKEZTETÉSEK ÉS ÚJ EREDMÉNYEK

1.: Klinikai tanulmányunkból igazolódott, hogy TBC miatt végzett tüdőműtét után, csak az antituberkulotikummal nem előkezelt csoportból veszítettünk el beteget. A mortalitás 3,1%, ami a preoperatív gátlószeres kezelésben részesült betegek között 0% volt. Ezek alapján megállapíthatjuk, hogy nem verifikált folyamat miatt tervezett tüdőműtét előtt, ha felmerül a TBC lehetősége, gátlószeres kezelés javasolt. Patológiai tanulmányunk igazolja, hogy az

antituberkulotikus kezelés hatására - TBC esetén - jelentősen csökken a szervezet immunológiai és sejtműködési terheltsége. A postoperatív morbiditást a preoperatív antituberkulotikus kezelés elmaradása nem befolyásolta.

2.: A TBC-s granulóma szövettani vizsgálata igazolta, hogy a specifikus gyulladás fibrosissal, emphysemával és krónikus bronchitissel társul. Ez magyarázza a posztoperatív szakban észlelt magas morbiditást (45,8%). Az emlekedett stressz protein szint a szervezetet ért általános megterhelést jelzi.

3.: Az irodalomban először vizsgáltuk az immunvédekezésben résztvevő lymphocyták kvalitatív megoszlását, antituberkulotikummal kezelt és kezeletlen stádiumú TBC-s folyamatokat összehasonlítva. A sejt immunválaszért felelős CD4 és CD8 T lymphocyták jól ismert szerepén túl, igazoltuk a humoralis immunválaszért felelős CD20 B lymphocyták jelenlétét a granulómában. Az eltérő stádiumú TBC-s granulómákban, a lymphocyták száma állandó volt, nem találtunk significans eltérést. Ezek alapján megállapíthatjuk, hogy az immunválaszért felelős sejtek mindvégig a granulómában vannak, de a HSP70 szintjük alapján mért funkciójuk változó: Acut fertőzés esetén fokozott aktivitást mutatnak, míg gyógyszeresen gyengített baktérium környezetben aktivitásuk csökken.

4.: Kimutattuk, hogy az antituberkulotikus kezelés hatására a granulóma sejt szerkezetében lényeges változás nem jön létre: nem változik a lymphocyták megoszlása és száma, állandóan tekinthető a Langhans sejtek, az epitheloid sejtek jelenlétére. A TBC-s folyamat a gátlószeres kezelés hatására a granulómára koncentrálódik, a környezeti struktúrák (pl. hörgő, mellhártya) specifikus érintettsége csökken.

5.: A sejtek védekező működése - azaz a fertőzés okozta stresszre adott védekező válasza - antituberkulotikus kezelés után csökken. Ebből arra következtethetünk, hogy a gátlószeres kezelés csökkenti a *M. tuberculosis* virulenciáját, viszont **szignifikánsan nem változtatja meg** a baktériumok számát. Így a HSP70 szint mérése (pl. bronchoscopos mintából, vagy fehérvérsejtekben) az antituberkulotikus kezelés hatásosságának **előjele lehetne**.

6.: A *M. tuberculosis* fali antigénje ellen termelt antitesttel végzett immunhisztokémiai vizsgálattal baktérium gyors kimutathatóságát igazoltuk. Az összes gátlószeresen nem kezelt esetben igazoltuk a baktériumot, míg a gyógyszeres kezelést követően az esetek 70%-ában tudtuk detektálni a kórokozót. Ez az eljárás sokkal szenzitívebb mint a Ziehl-Neelsen festés. Ebből kettős következtetést tudunk levonni: (a) gátlószeres kezelés ellenére az esetek majdnem kétharmadában ép baktérium sejtali struktúra mutatható ki, ami életképes kórokozó jelenlétének valószínűségét veti fel. Pontosán nem tisztázott, hogy a gazdaszervezet miért nem tudja elpusztítani a

TBC baktériumot, de feltételezzük, hogy a baktérium által vagy a gazdaszervezet által termelt HSP70 apoptosist gátló hatása fontos szerepet játszik a baktérium túlélésében; (b) feltételezésünk alapján - mely szerint életképes baktériumok találhatóak a gátlószerepen kezelt TBC-s struktúrákban - nem csak a progrediáló TBC-s granulóma, hanem a stagnáló és reziduális elváltozások sebészi eltávolítása is indokolt. Ezt erősíti meg az a megfigyelés is, hogy a TBC és a malignus tumor együttes előfordulása anyagunkban 6,25%, és a bronchioloalveolaris carcinomák több mint fele ún. hegrák, mely etiológiájában korábbi TBC-s folyamat és dohányzás következtében kialakult krónikus gyulladás feltételezhető. Bronchioloalveolaris carcinomák esetén a nők 5 éves túlélése significansan jobb a férfiak túlélésénél.

7. IRODALOM

- Magyar P.; Tüdőgümőkór. In Légzőszervi betegségek. Szerk.: Magyar-Vastag. Magyar Hivatalos Közlönyiroda/Lajosmizse. Budapest, 1999.205-230.
- Neptune W.B, Kim S, Bookwalter J. Current Surgical Management of Pulmonary Tuberculosis. J Thorac Cardiovasc Surg 1970;60:384-91.
- Rizzi A, Rocco G, Robustellini M, Rossi G, Pona C.D, Massera F. Results of Surgical Management of Tuberculosis: Experience in 206 Patients Undergoing Operation. Ann Thorac Surg 1995;59:896-900.
- Mouroux J, Maalouf J, Padovani B, Rotomondo C, Richelme H. Surgical Management of Pleuropulmonary Tuberculosis. J Thorac Cardiovasc Surg 1996;111:662-70.
- Pomerantz M, Madsen L, Goble M, Iseman M. Surgical Management of Resistant Mycobacterial Tuberculosis and Other Mycobacterial Pulmonary Infections. Ann Thorac Surg 1991;52:1108-12.
- Treasure R.L, Seaworth B.J. Current Role of Surgery in Mycobacterium Tuberculosis. Ann Thorac Surg 1995;59:1405-9.
- Reed C.E, Parker E.F, Crawford F.A Jr. Surgical Resection for Complications fo Pulmonary Tuberculosis. Ann Thorac Surg 1989;48:165-7.
- Major L., Rigler A., Kas J., Svastics E.: PTX és aktív tüdőtuberkulózis. A tbc "új" arca. Medicina Thoracalis 47:299-306.1994.
- Szücs G., Almássy S., Hanyik J., Gyáni K.: Tüdő tuberkulózis miatt végzett 166 műtét tanulságai. Medicina Thoracalis 51;118-123.1998.
- Shigenaga T., Dannenberg A.M., Lowrie D.B., Said W. et al. Immune responses in tuberculosis: antibodies and CD4-CD8 lymphocytes with vascular adhesion molecules and

- cytokines (chemokines) cause a rapid antigen-specific cell infiltration at site of bacillus Calmette-Guérin reinfection. *Immunology* 102;466-479.2001.
11. Canaday D.H., Wilkinson R.J., Li Q., et al.: CD4+ and CD8+ T Cell Kill Intracellular M tuberculosis by a Perforin and Fas/Fas Ligand-Independent Mechanism. *J Immunol* 167;2734-2742.2001.
12. Serbina N.V. Flynn J. CD8+ T Cells Participate in the Memory Immune Response to Mycobacterium tuberculosis. *Infect Immun* 69;4320-4328.
13. Csermely P. Stresszféhérjék. Sejtjeink ősi védekező mechanizmusa. Vince kiadó, 2001. Budapest
- 14 Gordin F., Slutkin G. The validity of acid-fast smear in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Arch Pathol Lab Med* 114;10-25.1990.
15. Clarridge J.E., Shawar R.M., Shinnick T.M., and Blumberg P.M.: Evaluation of Polymerase Chain Reaction for Detection of Mycobacterium tuberculosis in Sputum. Mycobacteriology Laboratory. *J Clin Microbiol* 31, 2044-2048, 1993.
16. Al Zahrani A., Al Jahdali A.H., Poirier L et al.: Accuracy and utility of conventional, available amplification and serologic tests for the diagnosis of minimal pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 162 (4Pt1);1323-9 .2000.
17. Sioni H., Musser J.M. Molecular Diagnosis of Mycobacteria. *Clin Chest Med* 1999; 8:14.2001.
18. Mok C.K., Nandi P., Ong G.B.É: Coexistent bronchial carcinoma and pulmonary tuberculosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;76:469-472
19. Barkley J.E, Green M.R. Bronchioloalveolar Carcinoma. *J Clin Oncol* 1996;14:2577-88.
20. Okubo K, Mark E.J, Flieder D, Wain J.C, Wright C.D, Monture A.C, Grillo H.C, Mathisen D.J. Bronchoalveolar Carcinoma: Clinical, Pathologic, and Pathologic Features and Survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:702-9.
21. Kwiatkowski D.J, Harpole D.H, Godwin J, Herndon J.E, Sliem D-B, Richard W, Blasco R, Xu H-J, Strauss G.M, Sugarbaker D.J. Molecular Pathologic Substaging in 244 Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer Patients: Clinical Implication. *J Clin Oncol* 1998;16:2458-77.
22. Dumont P, Gasser B, Rouge C, Mandard G, Wilain J-M. Bronchoalveolar carcinoma. Histopathologic Study of Evolution in a Series of 105 Surgically Treated Patients. *CHEST* 1998;113:391-95.

23. Breathnach O.S, Ishibe N, Williams J, Linnoila R.I, Caporaso N, Johnson B.E. Clinical Features of Patients with Stage IIIB and IV Bronchioloalveolar Carcinoma of the Lung. *Cancer* 1999;86:1165-73.
24. Breathnach O.S, Kwiatkowski D.J, Finkelstein D.M, Godleski J, Sugarbaker D.J, Johnson B.E, Mentzer S. Bronchioloalveolar Carcinoma of the Lung: Recurrence and Survival in Patients with Stage I Disease. *J Thorac cardiovasc Surg* 2001;121:42-7.
25. Grover F.L, Piantadosi S, and the Lung Cancer Study Group. Recurrence and Survival Following Resection of Bronchioloalveolar Carcinoma of the Lung-The Lung Cancer Study Group Experience. *Ann Surg* 1989;209:779-90.
26. Travis W.D, Colby T.V, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E.: Histological typing of lung and pleural tumours. In: World Health Organization Pathology Panel, editor, World Health Organization. International Histological Classification of Tumours. Berlin: Springer Verlag. 1995:5.
27. Mountain C.F., Dresler C.M. Regional Lymph Node Classification for Lung Cancer Staging. *CHEST* 1997;111:1718-23.

8 KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mély tiszteletemet, köszönetemet és hálámat fejezem ki **Dr. Róth Erzsébet Professzornőnek**, hogy tudományos elképzelésemet felkarolta és munkámat irányította. Általam nagyrabecsült szakmai tudásával és odafigyelésével segítette dolgozatom elkészítésének minden lépését. Köszönöm szépen.

Köszönetet mondok **Dr Troján Imre Főorvos Úrnak**, főnökömnek, mert megtanított a mellkassebészetre. Köszönöm, hogy lehetőséget adott a PhD dolgozatom alapjául szolgáló cikkeim elkészítésére, melyben felhasználhattam az osztályán operált betegek adatait.

Külön hálával tartozom **Dr Balogh Ádám Professor Úrnak**, akitől a tudomány szeretetét, és művelésének igényét tanulhattam meg. Köszönöm a munkám elkészítéséhez adott támogatását, és a lehetőséget, hogy a mellkassebészeten dolgozhatom.

Köszönöm **Dr Tiszlavicz László Adjunktus Úrnak** a pathologiai munka elkészítése során nyújtott segítségét. Nélküle lehetetlen lett volna feldolgozni az anyagot. Nagyon hálás vagyok.

Az adatok statisztikai feldolgozása során nyújtott segítségéért köszönetet mondok **Dr Boda Krisztina** Tudományos Főmunkatársnak.

Köszönettel tartozom **Dr Szőke Tamás** Adjunktus Úrnak, munkatársamnak, a klinikai tanulmány elkészítéséhez nyújtott segítségéért.

9. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK NEMZETKÖZI ÉS HAZAI FOLYÓIRATOKBAN

9.1. A témával kapcsolatos közlemények

1. J. Furák, I. Troján, T. Szőke, L. Tiszlavicz, Z. Morvay, E. Csada, Á. Balogh. Surgical intervention for pulmonary tuberculosis: analysis of indications and perioperative data relating to diagnostic and therapeutic resections. *Eur. J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 320-323.
2. Furák J, Troján I, Szőke T, Tiszlavicz L. *Magyarországi tüdőrák előfordulása, terjedése, kezelése és túlélése*. Cancer: Occurrence, Surgical Treatment and Survival. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 24: 1016-1017.
3. Furák J, Troján I, Tiszlavicz L, Micsik T, Puskás L. Development of brain metastases before the appearance of the primary lung cancer: Messenger metachronous metastasis. *Thorac Surg* 2003; 75: 1016-1017.
4. József Furák, Imre Troján, Tamás Szőke, László Tiszlavicz. *Immunológiai és molekuláris biológiai vizsgálatok a tüdőrák immunvédelmének és hősokk fehérje 70 kDa-ja szerepéről*. *Magyar Onkológia* 2002; 48: 159-160.
5. Furák József, Troján Imre, Szőke Tamás, Tiszlavicz László, Boda Krisztina, Balogh Ádám, Róth Erzsébet. *Tüdő tuberkulotikus granuloma szűrése és kezelése*. *Magyar Onkológia* 2002; 48: 159-160.
6. Furák J, Troján I., Szőke T.: Video-Assisted Thoracic Surgery (VATS) for the treatment of primary pneumothorax (PTX): early indication and " blind resection". *Acta Chirurgica Hungarica* 1999; 38 (2) 151-154.
7. Furák József, Troján Imre, Szőke Tamás, Tiszlavicz László, Morvay Zita, Balogh Ádám. *Bronchioloalveolaris tüdőrák előfordulása klinikai anyagunkban*. *Magyar Onkológia*. (megjelenés alatt).
8. Kardos Lilla dr., Nagy Endre dr., Morvay Zita dr., Püzesi Edit dr., Furák József dr., Tiszlavicz László dr., Horváth István dr. és Palkó András dr.: CT-vezérelt szövethenger biopszia jelentősége

gócos tüdőelváltozások diagnosztikájában- átvilágítás ellenőrzésével végzett transzthoracalis biopsziával és bronchoscopos mintavétellel összehasonlítva. Orvosi Hetilap 1999, 140(17),931-933.

9.2. A témával kapcsolatos, lektorált folyóiratban megjelent absztraktok

1. Furák J., Trojan I, Szőke T, Tiszlavicz L, Balogh Á, Róth E.: Occurrence of Heat-shock protein 70 in the various stage of tuberculosis CHEST 2002;122; (4) Suppl. 131S. **IF:2,41**
2. J. Furák, I. Trojan, T. Szoke, L. Tiszlavicz, The Treatment and Results of Primary pneumothorax and Giant Bullae by Video-Assisted Thoracic Surgery. CHEST 1999;116. (4) Suppl 2. 372S. **IF:2,41**
3. J.Furák, I. Troján, T. Szőke, L. Tiszlavicz, Á. Balogh.: Changes in immune defence and heat-shock protein 70 level in the various stages of tuberculosis. Eur Surg Res. .2002; 34 (Suppl):52
4. Furák József, Troján Imre, Szőke Tamás, Tiszlavicz László.: Tüdőtuberkulózisban kialakuló granuloma szövettani szerkezete antituberkulotikummal kezelt és kezeletlen esetekben. Medicina Thoracalis 2002;55;K36.
5. J. Furák, I. Troján, T. Szoke.: Thoracic Surgical Interventions for Pulmonary Tuberculosis. Acta Chir. Austriaca. Supplement 1999;153;105.
6. Furák J., Troján I., Szoke T., Tiszlavicz L.: A pneumothorax és a bullosus emphysema videothoracoscopos kezelése és eredményei. Magyar Sebészet 1999;52. 206.
7. Furák J., Troján I., Szoke T., Tiszlavicz L., Kardos L., Balogh Á.: Az óriás bullák videothoracoscopos kezelése és eredményei. Magyar Sebészet. 2000;53.11.
8. Furák J.-Troján I.-Balogh Á. Video-Assisted Thoracic Surgery (VATS) for the treatment of primery pneumothorax (PTX): early indication and " blind resection" Editrice Compositori Current Contents , Bologna. International Congress of Thorax Surgery, 1998.
9. Z. Morvay, E.Szabó, L.Tiszlavicz, J.Furák, I.Troján: US-Guided Core Needle Biopsy for the Histological Diagnosis of the Thoracic Lesions. Ultrasound in Medicine and Biology. 2000;26 (4) (Suppl.) 224. **IF:2.124**
10. L.Kardos, Z.Morvay, E.Nagy, A. Palkó, J.Furák, L. Tiszlavicz, E. Füzesi: The value of CT-guided core biopsy in the diagnosis of pulmonary nodules in comparision with fluoroscopically guided biopsy and bronchoscopic sampling European Radiology . 2000;10 (2): 382. **IF: 0.897**

9.3. A témával kapcsolatosan elhangzott előadások

1. J. Furák, I Troján, E. Csada, L. Tiszlavicz: Endobronchial Tuberculosis: As a rare disease with possibility for mistakes. 6th International Thoracic Surgery Congress Prague 1998.

2. J. Furák, I. Troján, T. Szöke, E. Csada, L. Tiszlavicz: A rare disease with diagnostic and therapeutic problems: endobronchial tuberculosis. 1st Congress of the IUATLD, Europe Region April 12. 2000. Budapest, Hungary.

3. Furák J., Troján I., Szöke T.: Video-Assisted Thoracic Surgery (VATS) for the Treatment of Pneumothorax (PTX). 5th International Thoracic Surgery Congress 1997. Bratislava, Slovak Republic.

4. J. Furák, I. Troján, T. Szöke.: Thoracic Surgical Interventions for Pulmonary Tuberculosis. 40th Tagung der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgie 1999. Linz, Austria.

5. J. Furák, I. Troján, T. Szöke, L. Tiszlavicz, Á. Balogh: The Treatment of Primary pneumothorax and Giant Bullae by Video-Assisted Thoracic Surgery. 65th Congress of the American College of Chest Physicians. 1999. Chicago, USA.

6. J. Furák, I. Troján, T. Szöke, L. Tiszlavicz, L. Kardos, Á. Balogh: The Treatment and Results of Primary pneumothorax and Giant Bullae by Video-Assisted Thoracic Surgery. 14th Annual Meeting of the European Association for Endothoracic Surgery. 2000. Frankfurt, Germany.

7. J. Furák, I. Troján, T. Szöke, L. Tiszlavicz: Video-Assisted Thoracic Surgery as an intervention for pulmonary tuberculosis: analysis of indications and postoperative data relating to diagnostic and therapeutic resections. 14th Annual Meeting of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2000. Frankfurt, Germany.

8. József Furák, Imre Troján, Tamás Szöke, László Tiszlavicz: The Role of Heat-shock protein 70 level in the immune defence and heat-shock protein 70 level in the treatment of tuberculosis. 14th Annual Meeting of the European Society for Surgical Research. 2000. Frankfurt, Germany.

9. Furák József, Troján Imre, Szöke Tamás, Tiszlavicz László: Tuberculosis granuloma kialakulásának granuloma szövettani szerkezete antituberkulotikummal kezelt és nem kezelt betegekben. Magyar Tüdőgyógyász Társaság 52. Kongresszusa. 2002. Április 12-14. Budapest, Hungary.

10. Furák J., Troján I., Szöke T., Tiszlavicz L., Balogh Á.: The Role of Heat-shock protein 70 in the various stage of tuberculosis. 67th Congress of the American College of Chest Physicians. 2002. November, San Diego, USA.

9. 4 A munkában fel nem használt közlemények

1. Furák J. - Troján I. - Szöke T. - Modok Sz. Acut ellátást igénylő sternumtumor. Medicina Thoracalis 1997;50. 624-628.

2. Furák J., Szendrényi V., Oláh T., Horváth Ö. P., Balogh Á. Recidív nyelőcsőtumor által okozott oesophago-pericardialis fistula Magyar Sebészet 1999. 52. 89-91.

3. Furák J., Vattay P., Balogh Á., Subtotalis duodenum elhalás, mint műtéti szövődmény (Többszakaszos műtéttel kezelt gyógyult eset). Magyar sebészet 1999. 52. 93-96.
4. Zita Morvay, Endre Szabó, László Tiszlavicz, József Furák, Imre Troján, András Palkó.: Thoracic Core Biopsy Using Ultrasound Guidance. Ultrasound Quarterly 2001;17:113-121.
5. Troján I., Szőke T., Furák J., A videothorakoszkópia szerepe a jóindulatú mediastinalis tér-foglaló folyamatok kezelésében. Magyar Sebészet 1999;52. 145.
6. Gy. Lázár, T. Oláh, V. Szendrényi, K. Szentpáli, I. Szántó, Zs. Palásthy, J. Furák, Á. Balogh: Successful videothoracoscopic surgical treatment of oesophageal cyst and leiomyoma. Magyar Sebészet 1999; 52. 113-116.
7. Román Eszter Tímea dr., Furák József dr., Bede Olga dr., Szénási Zsuzsanna dr. és Tiszlavicz László dr. A tüdő echinococcus cystája gyermekkorban. Gyermekgyógyászat.1999. 2. 106-111.