

NYELŐCSŐ BETEGSÉGEK ETIOLÓGIÁJÁNAK
ÉS KEZELÉSÉNEK NÉHÁNY ÚJ KLINIKAI ÉS KÍSÉRLETES
ASPEKTUSA

Ph.D. értekezés tézisei

Dr. BOGNÁR Laura



Témavezetők:

Prof. emer. HORVÁTH Örs Péter Ph.D., D.Sc.

Dr. PAPP András Ph.D.

Pécsi Tudományegyetem

Sebészeti Oktató és Kutató Intézet

Sebészeti Klinika

2020

BEVEZETÉS

A nyelőcső a gastrointestinális traktus egyik legrejtélyesebb szerve, amely ennél fogva számtalanszor kihívás elé állítja a gasztroenterológusokat, sebészeket és a házi orvosokat is.

A nyelőcső komplexitása már abban is megmutatkozik, hogy milyen sokféle betegség tud kialakulni a gastroesophagealis reflux betegség (GERD) talaján. Érthetetlen, hogy a krónikus savas regurgitáció miért okoz reflux esophagitist egyes betegekben, míg ugyanez a savas expozíció más betegeknél a komoly panaszok ellenére sem okoz endoscopos vagy szövettani gyulladási jeleket. A reflux betegséggel összefüggésben számos funkcionális és strukturális nyelőcső betegséget írtak már le, de máig nem tisztázott, hogy ezek a szekunder elváltozások egyszerű következmények vagy némelyek közülük védekezési reakciók. Van-e célszerűség a kialakulásukban vagy pusztán véletlen egybeesések? Befolyásolják-e a feltételezett adaptív mechanizmusok a terápiás stratégiát? A GERD előfordulása világszerte egyre nőtt az elmúlt évtizedekben. Fontos lenne mihamarább megértenünk a krónikus savas regurgitáció hosszútávú hatásait a nyelőcsőre.

A gastroesophagealis reflux betegség standard műtéti megoldása a laparoscopos fundoplikáció. Rövid távon a fundoplikáció nagyon hatásos beavatkozásnak tekinthető, az első 1-2 évben a betegek több, mint 90%-a elégedett az eredménnyel. Idővel azonban a hatásosság csökken és késői szövődmények jelentkezhetnek, mint pl. a fundus mandzsetta migrációja vagy herniációja. Ezek az okok késztettek bennünket arra, hogy találjunk egy alternatív, az eddigieknél hatásosabb antireflux műtéti megoldást. Ilyen elvárással terveztünk meg egy új, reflux ellenes műtétet, amelynek a tesztelését egy állatkísérlet sorozatban végeztük el.

A gastroesophagealis reflux betegséghez hasonlóan a nyelőcsőrák körül is számos megválaszolatlan kérdés merül fel. A nyelőcsőrák világszerte egyike a leghalálosabb rosszindulatú daganatoknak a kifejezetten agresszív természete és rossz prognózisa miatt. A daganatkutatás terén elért jelentős eredmények ellenére a nyelőcső laphámrák etiológiája továbbra is viták tárgya. Máig nem sikerült választ találni arra, hogy a lokálisan előrehaladott nyelőcsőrákok miért reagálnak különbözően a neoadjuváns kezelésre. Miért érzékenyebbek a felső harmadi nyelőcsőrákok a multimodális terápiára, mint az alsó harmadi daganatok? A szájüreg közelsége és a változó szexuális szokások miatt felvetődik,

hogy a HPV szerepet játszhat a nyelöcsőrakok kialakulásában hasonlóan, mint a száj- és garatüregi daganatokban. Kevés és ellentmondásos eredményekről beszámoló közlemény jelent meg a HPV etiológiai szerepéről a nyelöcsőrakok kialakulásában. Hasonlóképpen arról sincsen egyértelmű adat, hogy hogyan befolyásolja a vírus fertőzöttség az onkológiai kezelésre adott választ. A prognózis javítása érdekében szükség lenne olyan prognosztikai markerekre, amelyek segítségével előre elkülöníthetők lennének az onkológiai kezelésre reagáló betegek azoktól, akik nem reagálnak, így a nem reagáló csoport tagjai elkerülhetnék a citosztatikumokkal történő szükségtelen túlkezelést. Nyelöcső laphámrákos betegek kezelés előtti daganat biopsziáinak retrospektív vizsgálatával kerestük a választ ezekre a megoldatlan problémákra.

Az elmúlt 25 évben a Pécsi Tudományegyetem Sebészeti Klinikáján közel kettőezer beteget kezeltünk és operáltunk különféle nyelöcső betegségek miatt. A disszertáció alapgondolata, a megfigyelések és a konklúziók ezeknek a betegeknek a kezelése során összegyűlt tapasztalatokra épült.

CÉLKITŰZÉSEK

Az alábbi kérdésekre kerestünk választ:

GASTROESOPHAGEALIS REFLUX BETEGSÉG NYELŐCSŐ SZÖVŐDMÉNYEI: KÖVETKEZMÉNYEK VAGY VÉDEKEZŐ REAKCIÓK?

- 1 Okozhat-e a gastroesophagealis reflux betegség adaptívnak gondolt változásokat a nyelőcsőben?
- 2 Befolyásolja-e a kezelési stratégiát, ha védekezési mechanizmus feltételezhető az adott nyelőcső betegség kialakulásának a hátterében?

ÁTÜLTETETT PYLORUS GYŰRŰ FUNKCIONÁLIS VIZSGÁLATA ANTIREFLUX SERTÉS MODELLEN: ALKALMAS KONTINENS ILEOSTOMA LÉTREHOZÁSÁRA?

- 3 Vajon technikailag kivitelezhető, biztonságos és elfogadható antireflux megoldás a nyelezett pylorus gyűrű átültetése a mesterségesen meggyengített gastroesophagealis junkció köré?
- 4 Megőrzi-e az átültetett pylorus sphincter a farmakológiai válaszkészségét az új, ektópiás pozícióban?
- 5 A nyeles pylorus gyűrű egyéb felhasználását is tanulmányoztuk. Ennek során azt vizsgáltuk, hogy vajon alkalmas-e a gyűrű, mandzsettaszerűen egy S-pouch ileostoma köré varrva, kontinens ileostoma képzésére?

HPV FERTŐZÉS PROGNOZTIKAI SZEREPE NYELŐCSŐ LAPHÁMRÁKBAN

- 6 Milyen a lokálisan előrehaladott nyelőcső laphámrákos betegekben a daganat HPV fertőzöttségének az előfordulási gyakorisága?
- 7 Milyen a HPV pozitivitás megoszlása a nyelőcső felső, középső és alsó harmadi daganatai között?
- 8 Célul tűztük ki, hogy összehasonlítsuk a HPV pozitív és negatív nyelőcső laphámrákos betegek onkológiai terápiára adott válaszát és átlagos túlélését.

- 9 Célul tűztük ki, hogy vizsgáljuk a daganat HPV státusza és onkológiai kezelés előtti Hsp 90, 27, 16.2, valamint GHRH-R expressziós mintázata közötti összefüggéseket. Célul tűztük ki továbbá, hogy vizsgáljuk ezeknek a betegeknek az onkológiai kezelésre adott válaszát a daganat Hsp 90, 27, 16.2 és GHRH-R expressziós mintázatának a függvényében.

1. FEJEZET

A GASTROESOPHAGEALIS REFLUX BETEGSÉG NYELŐCSŐ SZÖVŐDMÉNYEI: KÖVETKEZMÉNYEK VAGY VÉDEKEZŐ REAKCIÓK?

1.1 BEVEZETÉS

A GERD és bizonyos nyelőcső betegségek közötti ok-okozati összefüggésről már beszámoltak az irodalomban, de tudomásunk szerint ez az első tanulmány, amely a GERD etiológiai szerepét veti fel kilenc különböző nyelőcső betegség kialakulásában, amelyek végeredményben a savas regurgitáció csökkenéséhez, illetve a tünetek mérséklődéséhez vezetnek. Saját tapasztalataink és az irodalom áttekintése alapján feltételezzük, hogy bizonyos nyelőcső betegségek kialakulása hosszantartó GERD-et követően védekezési mechanizmusnak tekinthető, melynek célja a nyelőcső lumenének beszűkítésével az aspiráció elkerülése.

1.2 MEGFIGYELÉSEK ÉS ELMÉLETEK

1.2.1 Hipertenzív alsó nyelőcső sphincter

Napjainkig a nyelőcső leginkább bizonyítottan tűnő védekező mechanizmusa a reflux és következményei ellen a hipertenzív alsó nyelőcső sphincter (HLES) kifejlődése. A HLES-es betegek háromnegyedének van regurgitációs panasza és szegycsont mögötti égő érzése, míg a betegek negyedének van kóros értéke a 24 órás pH monitorozáson. A gastroesophagealis reflux betegség miatt vizsgált betegek 1,6-2,7%-ánál észleltek HLES-t manometriával. A legerősebb érv amellet, hogy a HLES másodlagosan alakul ki savas reflux hatására az, hogy Nissen fundoplikáció után a sphincter nyomás és a pH értékek normalizálódnak és megszűnnek a refluxos tünetek. Tamhankar és mtsai arról számoltak be, hogy GERD-el vagy III. típusú hiatus herniával társult HLES miatt elvégzett Nissen fundoplikáció mérsékeli a diszfágiát és a mellkasi fájdalmat, és felvetik a reflux etiológiai szerepét a HLES kialakulásában. Katzka és mtsai 9 olyan betegről számoltak be, akiknél

HLES és GERD egyidejűleg álltak fenn és a fiziológiás LES nyomást savcsökkentő gyógyszeres terápiával, míg további három betegnél gyógyszeres terápiával kiegészített fundoplikációval rendezték. Osztályunkon 1999 és 2006 között 6 olyan beteg került műtetre, akiknél egyidejűleg volt jelen kóros savas nyelőcső expozíció és manometriával igazolt HLES. Mindegyik betegnél laparoscopos Nissen fundoplicatiót végeztünk. Műtét után minden betegnél normalizálódott a DeMeester érték és ezzel egyidejűleg jelentősen csökkent a gastroesophagealis junkció nyomása is. Elmondható, hogy a hipertenzív alsó nyelőcső sphincter az esetek egy részében savas reflux hatására alakul ki és az emelkedett nyomás úgy fogható fel, mint a LES védekezése, amivel gátolni próbálja a gastroesophagealis refluxot. A nyelőcső túlzott sav expozíciójának, akár egy egyszerű fundoplikációval történő megszüntetése után a LES védekezésére már nincs szükség és az alsó nyelőcső záróizom nyomása a normal tartományba tér vissza.

1.2.2 Achalasia

Számos tény és megfigyelés támasztja alá azt az elméletet, miszerint ok-okozati összefüggés van a hosszú ideje fennálló reflux betegség és az achalasia között. Ezt elsőként Smart és mtsai vetették fel 1986-ban, akik 5 olyan betegről számoltak be, akiknél kezdetben gastroesophagealis reflux betegség jelentkezett, majd az évek alatt fokozatosan achalasia alakult ki. Azóta számos közlemény jelent meg, melyekben arról számoltak be, hogy az achalasia kialakulása előtt a betegeknek dokumentáltan hosszan tartó gastroesophagealis reflux betegségük volt. A reflux indukálta súlyos esophagitis károsíthatja a nyelőcső ganglion sejtjeit, amiből később egy autoimmun reakció is kifejlődhet, ami pedig a nyelőcső plexus myentericusának krónikus gyulladásához, az inhibitoros idegvégződések degenerációjához és ezáltal achalasiához vezethet. Ezt a feltételezést támasztják alá Altörjay és mtsai-nak a megfigyelései is, akik refluxos betegek alsó nyelőcső záróizmaiból vett izommintáknak a morfológiai és metabolikus változásait hasonlították össze nem refluxos betegekből vett hasonló mintákkal. Más közlemények arról számoltak be, hogy kezeletlen achalasiás betegek 10-20%-ában kóros nyelőcső sav expozíció volt kimutatható pH monitorozás során. Jelent meg közlemény kezeletlen achalasiás betegekben kialakult Barrett nyelőcsőről, sőt nyelőcső adenocarcinomáról is, amelyek korábban hosszabb ideig fennálló reflux betegségre utalnak, és feltételezhető, hogy a reflux magának az achala-

siának a kialakulásában is szerepet játszhatott. Számos esetet írtak le, ahol az achalasia hiatus herniával együtt fordult elő. Jól ismert tény, hogy a hiatus hernia elősegíti a GERD kialakulását. Összegezve megállapítható, hogy a gastroesophagealis reflux és az achalasia közötti lehetséges kapcsolat egyelőre nem tisztázott, de okunk van azt hinni, hogy a kapcsolat létezik. Az elmúlt 15 évben 40 beteget operáltunk pécsi sebészeti osztályunkon achalasia miatt és ezen betegek 10%-ában az achalasia gastroesophagealis reflux talaján fejlődött ki. Véleményünk szerint ezekben az esetekben a nyelőcső tágítást kerülni kell és sebészi megoldást kell választani. Ennek során a laparoscopos Heller cardiomyotomiát 360 fokos Nissen fundoplikációval javasoljuk kiegészíteni azért, hogy csökkenjen a posztoperatív reflux kockázata.

1.2.3 Diffúz nyelőcső spasmus

A diffúz vagy distalis nyelőcső spasmus (DES) egy ritka nyelőcső motilitás zavar. Bár több, mint egy évszázada ismert a betegség, az oka egyelőre ismeretlen. Számos megfigyelés alapján merült fel, hogy a gastroesophagealis refluxnak szerepe lehet a DES kialakulásában. Az 1960-as évek óta több alkalommal írtak le sav perfúzióval kiváltott nyelőcső motilitási zavarokat. A DES betegek 38-60%-ánál számoltak be egyidejűleg fennálló gastroesophagealis reflux betegségről. A DES kezelése máig nem megoldott, alapvetően azért, mert nem ismerjük pontosan a betegség okát és patofiziológiáját. Bár nincs hivatalos konszenzus a savas reflux és a DES összefüggéséről, mégis azoknál a betegeknél, akiknél DES mellett GERD is jelen van, savcsökkentő kezelést javasolnak izomlazító gyógyszerek helyett, ez utóbbi ugyanis a reflux tüneteit súlyosbíthatja. Úgy gondoljuk, hogy azoknál a betegeknél, akiknél a DES-re jellemző szinkron nyelőcső kontrakciók GERD talaján alakultak ki, a DES a nyelőcső védekezési reakciójának tekinthető, mivel a kontrakciók végeredményben gátolják a gyomortartalom nyelőcsőbe vagy afölé jutását.

1.2.4 Hipertenzív felső nyelőcső sphincter

Több tanulmány számolt be arról, hogy egészséges embereknél savas oldatnak a nyelőcső alsó szakaszába történő fecskendezését követően a felső nyelőcső sphincter (UES) nyomása hirtelen emelkedni kezdett. Tokashiki és mtsai ezt a reflexes UES

nyomásemelkedést “légúti védekező mechanizmusnak” nevezték. Feltételezésünk szerint a nyelőcső krónikus savas expozíciója hipertóniás UES kialakulásához vezethet, amelyet a nyelőcső alkalmazkodási reakciójának tekinthetünk. Reflux talaján kialakult HUES esetén a kezelési stratégiának minden esetben magában kell foglalnia a hosszú távú savcsökkentő kezelést a nyelőcső tágítás után.

1.2.5 Zenker diverticulum

Rengeteg adat támasztja alá, hogy összefüggés van a GERD és a Zenker diverticulum kifejlődése között. Ennek a hypopharynx diverticulumnak a kialakulása a cricopharyngealis izom hipertenziójának a következménye, amit legnagyobb valószínűséggel krónikus savas expozíció okoz, és a nyelőcső aspirációt akadályozó védekező mechanizmusának tekinthető. A Zenker diverticulum kialakulása a cricopharyngealis izom védekező tónus fokozódásának egy nem kívánatos, közvetett következménye. Morales és mtsai a Zenker diverticulumos betegek több, mint 72%-ában észleltek extraesophagealis refluxot. Ugyanez a munkacsoport írta le, hogy a Zenker diverticulumos betegek 39%-ának volt hiatus herniája, míg a kontroll csoportban ez az arány csak 16% volt. Az antireflux műtéten áteső betegek kb. 10%-ának van rövid nyelőcsöve. Sasaki és mtsai feltételezik, hogy a savas reflux a nyelőcső hosszirányú rövidülését idézi elő, ez a rövidülés pedig megnöveli a pharyngealis constrictorok és a cricopharyngealis izom közötti sérv kialakulás, Zenker diverticulum kifejlődésének kockázatát. Javasoljuk, hogy Zenker diverticulum diagnosztizálásakor minden esetben történjen meg a GERD kizárása. Ha igazolható a reflux, akkor a kezelés a diverticulum cricopharyngealis myotomiával kiegészített endoscopos vagy sebészi ellátásából és tartós savcsökkentő gyógyszeres kezeléssel kell álljon.

1.2.6 Schatzki gyűrű

A Schatzki gyűrű a nyelőcső alsó szakaszán, az esophagogastricus junkció felett kialakuló gyűrűszerű képződmény. Jól ismert tény, hogy a Schatzki gyűrűs betegek 31-66%-ában észlelhető kóros esophagogastricus reflux a 24 órás pH monitorozáson és szinte mindegyik betegnek van egyidejűleg hiatus herniája is. Néhány retrospektív tanulmányban leírták, hogy hosszabb tünetmentes időszakot és kevesebb recidívát eredményezett, ha a Schatzki gyűrűs betegek alsó nyelőcső gyűrű tágítását vagy behasítását a

reflux akár gyógyszeres, akár sebészi kezelése követte. Ezt az eredményt Sgouros és mtsai egy meggyőző prospektív tanulmányban is megerősítették. Mindezek a megfigyelések azt támasztják alá, hogy a gyűrű kialakulásában a savas refluxnak szerepe lehet. A Schatzki gyűrű kialakulását nem tekintjük alkalmazkodási reakciónak a refluxos betegekben, bár nyilvánvaló, hogy a gyűrű csökkenti a nyelőcső proximalis részének sav expozícióját. Mitre és mtsai vizsgálatában a Barrett nyelőcső előfordulási gyakorisága alacsonyabb volt a Schatzki gyűrűs betegekben, mint a gyűrű nélküliekben (0,73% vs. 1,8%). Ez a megfigyelés is azt az elméletet támasztja alá, hogy a Schatzki gyűrű védi a gyűrűtől proximalis nyelőcső szakaszt a túlzott sav expozíciótól.

1.2.7 Nyelőcső web

A nyelőcső web egy vékony, sima felületű, mucosát és submucosát is tartalmazó körkörös nyálkahártya betüremkedés, amely a nyelőcső bármely szakaszán elhelyezkedhet. A Schatzki gyűrűhöz hasonlóan a nyelőcső web is GERD okozta másodlagos elváltozásnak tekinthető, amely csökkenti a beteg panaszait, de ez a képződmény sem tekinthető valódi alkalmazkodási mechanizmusnak.

1.2.8 Barrett nyelőcső

A Barrett nyelőcső kialakulása a refluxszal szembeni alkalmazkodás egy speciális formájának tekinthető. A Barrett nyelőcsövet jellemző metaplasticus hengerhám hosszan tartó GERD talaján alakul ki, feltehetően a sav által károsított laphám pótlására. A metaplasticus hengerhám savval szemben ellenállóbb, mint a laphám, ennél fogva a kedvezőtlen luminalis környezettel szemben egyfajta “adaptív védekezést” jelent. Ennek eredményeként a Barrett nyelőcső kialakulása után a hosszú ideje fennálló mellkasi égő érzés és más reflux tünetek enyhülhetnek. Ezt a megfigyelést a szövettani leletek is alátámasztják, a metaplasticus hengerhámból vett szövettani minták ugyanis alig mutatnak gyulladásszerű jelet.

1.2.9 Nyelőcső strictura

A GERD jól ismert, súlyos szövődménye a nyelőcső strictura, ami kezeletlen erozív esophagitis esetén az esetek kb. 10%-ában fordul elő. Nyelőcső stricturát leírtak hipotenzív alsó nyelőcső sphincter, hiatus hernia, motilitási rendellenesség és epés reflux kapcsán is. Strictura általában a nyelőcső alsó szakaszán fordul elő, de érintheti a nyelőcső teljes mellkasi szakaszát is. Ahogy a nyelőcső lumene 1,5-2 cm-re beszűkül, a folyamat általában nem romlik tovább. Ez a közel teljes lumen elzáródás gátolja a gyomor tartalom proximalis nyelőcsőbe és afelé jutását. Saját betegeinken megfigyeltük, hogy a pepticus szűkület kialakulását követően a nyelőcsőben mérséklődik az esophagitis. Úgy gondoljuk, hogy reflux indukálta nyelőcső stricturák esetén a szűkület maga nem egy alkalmazkodási reakció, hanem egy strukturális következménye a savas expozíciónak, ami aztán végül a pulmonalis aspiráció kockázatának csökkenését eredményezi.

1.2.10 Subglotticus trachea stenosis

Számos tanulmány jelent meg az extraesophagealis reflux (EER) és a subglotticus trachea stenosis (STS) között megfigyelt szoros összefüggésről. A STS nem nyelőcső betegség, ennél fogva kakukktójásnak is tekinthető a dolgozatban, azonban a felső légutak savas refluxra adott válaszként kialakult szűkülete mindenképpen az aspirációval szembeni védekezés egy formájának tekinthető. Az elmúlt néhány évtized során felmerült az EER oki szerepe a felső aerodigestív traktus gyulladásos elváltozásainak létrejöttében. Koufman és mtsai 32 LTS betegről számoltak be, akik 78%-ánál volt laryngopharyngealis reflux kimutatható 24 órás pH-metria során. Egy prospektív tanulmányban Toohill és mtsai azt a következtetést vonták le, hogy a pharynx, a larynx és a trachea területére regurgitált sav az intubált vagy sérült légutak további inzultusát jelentheti és későbbi szűkületek kialakulását segítheti elő. A szerzők azt is megállapították, hogy GER diagnosztizálása és kezelése javítja a LTS kezelését, így javasolták, hogy minden LTS beteg részesüljön savcsökkentő terápiában. Jindall és mtsai 7 idiopathiás subglotticus stenosisos (iSGS) beteget tanulmányoztak barium esophagogrammal, pH monitorozással és figyelték a reflux ellenes kezelésre adott választ, és azt a következtetést vonták le, hogy az iSGS valószínű oka GER volt. Meggyőző eredményeket közöltek Blumin és mtsai EER jelenlétéről iSGS

betegekben. A munkacsoport 22 iSGS beteg subglotticus hegéből és a postcricoid területről vett biopsziát és pepszin jelenlétét vizsgálták. A betegek felében észleltek a gége és a subglotticus heg szöveteibe ágyazott pepszint. Ez a meggyőző eredmény alátámasztotta azt a nézetet, miszerint ez az állapot valóban regurgitált és mikrospirált gyomortartalom következtében alakult ki. Az EER talaján kialakult subglotticus trachea stenosis tehát csökkenti az aspiráció kockázatát az alsó légutakba. Véleményünk szerint ez is egy reflux által előidézett strukturális következménynek tekinthető.

1.3 KÖVETKEZTETÉSEK

Összességében elmondhatjuk, hogy a nyelőcső és a légutak változatos módon képesek reagálni a krónikus savas expozícióra. Progresszív, gyógyszeres kezelésre nem reagáló GERD-s betegeken különféle strukturális és funkcionális nyelőcső eltérések alakulhatnak ki. A funkcionális eltérések (HLES, HUES, achalasia, DES) adaptív reakcióknak tartathatóak, melyek célja a kellemetlen tünetek enyhítése és a savas regurgitáció csökkentése. A Barrett nyelőcső kialakulása is adaptív elváltozásnak tekinthető, mivel ez is refluxos tünetek csökkenésével jár. A strukturális változások (Schatzki gyűrű, web, nyelőcső strictura, subglotticus trachea stenosis) szintén a savas regurgitáció csökkenését eredményezik, de ezeket inkább a GERD másodlagos következményének tekintjük, mint adaptív mechanizmusnak. Javasoljuk, hogy funkcionális nyelőcső betegségek diagnosztizálásakor minden alkalommal történjen meg a GERD-s eredet kizárása, mivel ez megváltoztathatja a kezelési stratégiát. Ha igazolható a reflux jelenléte, akkor a kezelésnek elsősorban a savas regurgitáció megszüntetésére kell irányulnia.

2. FEJEZET

ÁTÜLTETETT PYLORUS GYŰRŰ FUNKCIONÁLIS VIZSGÁLATA ANTI-REFLUX SERTÉS MODELLEN: ALKALMAS KONTINENS ILEOSTOMA LÉTREHOZÁSÁRA?

2.1 BEVEZETÉS

Kísérletünkben a pylorus sphincter ektópiás helyzetben való felhasználhatóságát kívántuk vizsgálni egy kétlépcsős állatkísérletben. Kísérletünk elsődleges célja az volt, hogy megállapítsuk vajon átültethető-e a bal artéria gastroepiploicára nyelezett pylorus gyűrű az előzetesen körkörös cardiomyectomiával mesterségesen meggyengített gastroesophagealis junkció köré. Vizsgáltuk, hogy a pylorus gyűrű által képzett mandzsetta lehetséges alternatívája-e a fundoplikációnak. A technikai kivitelezhetőségen túl tanulmányoztuk azt is, hogy a gyűrű megőrzi-e farmakológiai válaszkészségét az új, ektópiás pozícióban. A kísérletsorozat második részében, a nyelezett pylorus gyűrű felhasználhatóságát vizsgáltuk kontinens ileostoma készítésénél oly módon, hogy a pylorus sphincter a vékonybél rezervoár elvezető szárát fogta körül gyűrűszerűen.

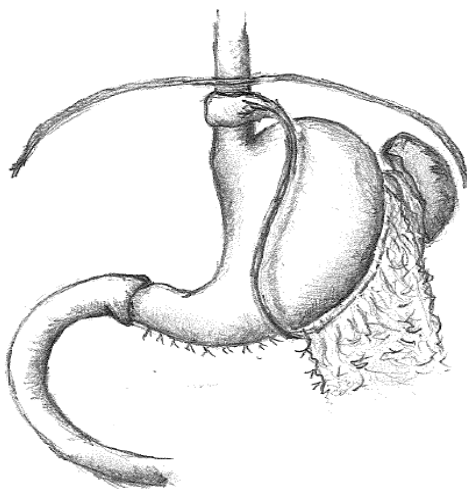
2.2 MÓDSZEREK

2.2.1 Antireflux modell

A kísérlet első részében 6 sertésen végeztük el a nyelezett pylorus gyűrű transzpozícióját a gastroesophagealis junkció köré, amelyet ezt megelőzően körkörös cardiomyectomiával mesterségesen meggyengítettünk, gastroesophagealis reflux betegséget utánozva. Középső laparotomiából történt behatolást követően a nagycsepleszt leválasztottuk a vastagbélről. A gastroepiploicus árkád mobilizálása a pylorus felső szélétől a nagygörbület feléig, kétharmadáig történt. A jobb artéria gastroepiploicát a pylorus alatt átvágtuk és lekötöttük. A gyűrű antrális és duodenalis oldalának átvágását követően a gyűrű vérellátását kizárólag a bal artéria gastroepiploicát magában foglaló nyél biztosította. A gastroduodenalis folytonosságot gastroduodenostomiával állítottuk helyre. (1. ábra)

Ezt követően az alsó nyelőcső sphincter területén az izomzatot eltávolítottuk. A pylorus gyűrűt a kismagbületi oldalon átvágtuk, majd a károsított distalis nyelőcső köré varrtuk. Minden állatban a transzpozíció előtt és után lézer Doppler áramlásmérővel mértük a mikrocirkulációt a gyűrűben. Ezzel párhuzamosan mértük az intraesophagealis nyomásokat a cardiomyectomia előtt, után és a pylorus gyűrű cardia köré történő átültetését követően is. Ezután az állatok fele paraszimpatomimetikumot (*neostigmine* 0.2 mg),

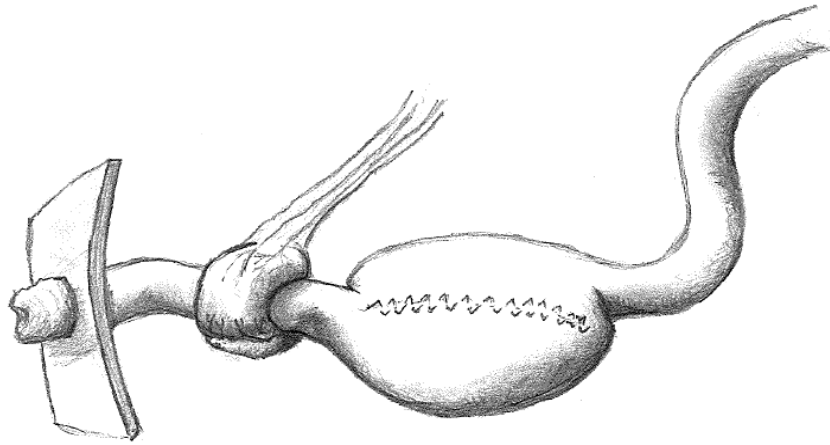
míg a másik fele vazodilatátort (*glycerin-trinitrát* 4 mg) kapott szisztémásan, majd ismét megmértük az intraesophagealis nyomást és az átültetett pylorus mikrocirkulációját.



1. ábra: Meggyengített gastroesophagealis junkció köré ültetett, bal artéria gastroepiploicára nyelezett pylorus gyűrű

2.2.2 Kontinens ileostoma modell

Állatkísérletünk második sorozatában, kontinens ileostomát próbáltunk meg kialakítani sertés modellben ileum S-pouch elvezető szára köré varrt nyelezett pylorus gyűrű felhasználásával (2. ábra). Két sertésen végeztük el a kísérletet. Középső laparotomiás behatolás után mindkét állatban S-pouch-al vég ileostomát alakítottunk ki. A bal artéria gastroepiploicára nyelezett pylorus gyűrű kialakítása a korábban leírtak szerint történt, majd azt a kispörcbületi oldalon történő felhasítása után gyűrűszerűen az ileum köré varrtuk a hasfal és az S-pouch között. Ezekon az állatokon nem vizsgáltuk az átültetett pylorus farmakológiai válaszkésztségét.



2. ábra: S-pouch efferens kacsza köré varrt, bal artéria gastroepiploicára nyelezett pylorus gyűrű

2.3 EREDMÉNYEK

A nyelezett pylorus gyűrű átültetése a károsított cardia köré technikailag kivitelezhető volt, a pylorus lebeny a műtét során végig megőrizte életképességét. A megvarrt gyűrű lumene azonban túlságosan szűknek bizonyult ahhoz, hogy megfelelően vegye körül a nyelőcsövet és nagy valószínűséggel diszfágiát okozott volna. Az ektópiás pozícióban lévő gyűrű farmakológiai válaszkészsége azonban nagyon jól vizsgálható volt. Az artéria gastroepiploicára nyelezett sphincter mikrocirkulációja szinte semmit nem változott azután, hogy el lett távolítva az eredeti gastroduodenalis helyzetéből (33 BFU vs. 32 BFU). Miután a károsított cardia köré varrtuk a pylorus mandzsettát, 3 sertés *glicerin-trinitrát* 4 mg-ot (A csoport), 3 sertés *neostigmin* 0.2 mg-ot (B csoport) kapott intravénásan. Három perccel később a lézer Doppler áramlásmérés azt mutatta, hogy a gyűrűben a mikrocirkuláció mértéke megnőtt az A csoportban (40 BFU) és lecsökkent a B csoportban (28 BFU). Ezzel párhuzamosan mértük az intraesophagealis nyomásokat is a műtét különböző szakaszaiban. Az intakt cardia átlagos alapnyomása 42 Hgmm volt, ami 26 Hgmm-re csökkent a cardiomyectomy után. Miután az átvágott pylorus gyűrűt az eredeti átmérőjével a károsított cardia köré varrtuk, az intraesophagealis nyomás átlagosan 72 Hgmm-re emelkedett. Ez az érték azt sugallta, hogy a pylorus sphincter túlságosan szűk ahhoz, hogy gyűrűként a nyelőcső körül használhassuk és minden bizonnyal nyelési nehézséget okozna az állatnak. Az A csoportban 3 perccel a *glicerin-trinitrát* injekció beadását követően a nyelőcsőben mért nyomás átlagosan 65 Hgmm-re csökkent. A B

csoporthoz a *neostigmin* injekció a nyelőcsőben lévő nyomás emelkedését eredményezte (84 Hgmm).

A kontinens ileostoma modell technikailag szintén kivitelezhetőnek bizonyult. A bal artéria gastroepiploica nyél elég hosszú volt ahhoz, hogy elérje az ileostomát és a pylorus gyűrű a kísérleti időszak végéig megőrizte életképességét.

2.4 MEGBESZÉLÉS

Károsodott alsó nyelőcső sphincter kezelésében a fundoplikáció a “gold standard” sebészi megoldás, bár népszerűsége valamelyest csökkent a mandzsetta tartósságával és a szövődeményekkel kapcsolatos aggodalmak miatt. Ezek az okok készítették bennünket arra, hogy olyan alternatív, új antireflux sebészi megoldást találjunk, amely esetleg kiküszöböli ezeket a nem kívánatos szövődeményeket. A pylorus sphincter analis régióba történő transzpozíciójáról megjelent közlemények adták az ötletet, hogy nyelezett pylorus gyűrű felhasználásával próbáljuk meg helyreállítani a nyomást a meggyengült alsó nyelőcső sphincter területén. Az átvágott pylorus gyűrűt az eredeti átmérőjével varrtuk a károsodott gastroesophagealis junkció köré. A nyomásmérés azt mutatta, hogy a distalis intraesophagealis nyomás ekkor 26 Hgmm-ről 72 Hgmm-re emelkedett. Ez egyértelműen azt jelenti, hogy antireflux barriernek a pylorus gyűrű túlságosan szoros és minden bizonnyal nyelési nehézséget okozna az állatnak. Így végül azt a következtetést vontuk le, hogy bár a műtét technikailag kivitelezhető, a pylorus gyűrű nem lenne alkalmas károsodott alsó esophagealis sphincter külső megerősítésére a szűk lumen és magas nyugalmi nyomás miatt. Ezen megállapítás ellenére folytattuk a kísérletet, hogy megvizsgáljuk az áthelyezett gyűrű válaszkészségét különböző gyógyszerekre. *Neostigmin* injekció hatására mind a gyűrű simaizomzatában, mind a gyűrű ereiben kontrakció jött létre. Ezzel szemben *glicerín-trinitrát* injekció a gyűrű simaizomzatának és ereinek a relaxációját okozta. Ezek a mérési eredmények igazolták, hogy az átvágott, majd újra összevarrt nyelezett pylorus gyűrű az új, ektópiás helyzetében izomösszehúzódnással vagy elernyedéssel, és mikrocirkulációs változásokkal reagál a beadott gyógyszerekre.

Az állatkísérlet második részében kontinens ileostomát kívántunk létrehozni úgy, hogy az ileum rezervoár elvezető szára köré külső szorító erőként egy nyelezett pylorus gyűrűt varrtunk, amely azután gyógyszeres ellazítással szándékosan megnyitható lenne. A pylo-

rus gyűrű átmérőjét a bél átmérőjéhez igazítottuk úgy, hogy elkerüljük a bél ischaemizálódását. A műtét technikailag kivitelezhető volt és a második posztoperatív napon történt reoperáció során a pylorus gyűrű életképes volt és nem okozott bél ischaemiát. Egy ilyen típusú ileostoma folyamatos kontinenciát biztosíthatna a betegeknek, az S-pouch billentyűjéhez társult komplikációk nélkül. Vitathatatlan, hogy ez a megoldás nem teszi lehetővé a pouch akaratlagos ürítését és a betegeknek továbbra is katéterezniük kellene a rezervoárjukat, azonban a billentyű diszfunkcióival kapcsolatos problémák kiiktatása a módszer előnyének tekinthető.

3. FEJEZET

HPV FERTŐZÉS PROGNOZTIKAI SZEREPE NYELŐCSŐ LAPHÁMRÁKBAN

3.1 BEVEZETÉS

A nyelvcsőrák a nyolcadik leggyakrabban előforduló rosszindulatú daganat és a hatodik vezető halálok világszerte. A nyelvcsőrák prognózisa rossz, az átlagos 5 éves túlélés 15-20% közötti, ami alapvetően a korai tünetek hiányára és ezáltal előrehaladott stádiumban történő diagnosztizálásra vezethető vissza. A nyelvcső laphámrák incidenciája földrajzi régióként jelentős eltérést mutat, ami a környezeti tényezők etiológiában játszott meghatározó szerepére utal. Elsőként Syrjänen és mtsai vetették fel 1982-ben, hogy a HPV szerepet játszhat a nyelvcső rosszindulatú betegségeinek patogenezisében. Azóta számos közlemény jelent meg, melyekben szoros összefüggést mutattak ki a HPV fertőzöttség és a nyelvcső laphámrák gyakorisága között. A feltételezett HPV indukálta onkogén mechanizmusokat azonban alig ismerjük és a Nemzetközi Rákkutató Ügynökség a mai napig nem foglalt egyértelműen állást a HPV és a nyelvcső laphámrák közötti lehetséges etiológiai kapcsolatáról. Nem teljesen tisztázott az sem, hogy hogyan befolyásolhatja a HPV fertőzöttség az onkológiai kezelésre adott választ és a túlélést. Jól ismert, hogy a lokálisan előrehaladott nyelvcső laphámrákos betegek különbözően reagálnak a neoadjuváns kezelésre. Ennek az oka máig ismeretlen és mindeddig nem sikerült olyan markert találni, ami

előre tudná jelezni a preoperatív onkológiai kezelésre adott válaszkészséget. Tanulmányunkban nyelőcső laphámrákos betegeknél vizsgáltuk a daganat HPV státuszának összefüggését a prognózissal és a kemoradioterápiára adott válasszal. Vizsgáltuk továbbá a daganat hősokk protein (90, 27, 16.2) és GHRH-R expressziói, valamint a kezelésre adott válasz és a túlélés közötti kapcsolatokat is.

3.2 BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

3.2.1 Beteganyag

Lokálisan előrehaladott nyelőcső laphámrákos betegek onkológiai kezelés előtt vett daganatszövet mintáin végeztünk el retrospektív szövettani vizsgálatokat. Az összes beteg kemoradioterápiás kezelése a Pécsi Tudományegyetem Onkoterápiás Intézetében történt 2006 és 2016 között. Az onkológiai kezelést követően a betegek vagy műtétre kerültek vagy definitív kemoradioterápiát kaptak. Összesen 74 beteget vontunk be a tanulmányba. Minden betegnek cT3-4, cN0-2, cM0-1 stádiumú nyelőcső laphámrákja volt. Hat héttel az onkológiai kezelés befejezése után ismételt stádium meghatározás történt a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kritériumok alapján. Az értékelés egyszerűbb tétele érdekében a betegeket két csoportba osztottuk: *responder* betegekre, akik teljes vagy részleges regressziót mutattak és *non-responder* betegekre, akiknek a betegsége változatlan maradt vagy progrediált.

3.2.2 HPV kimutatás

Az onkológiai kezeléseik megkezdése előtt vett daganat szövetmintákból a HPV jelenlétét chromogen in situ hibridizációs (CISH) módszerrel ZytoFast Plus Implementation Kits felhasználásával mutattuk ki. Ez a rendszer a HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51 és 82 típusokat mutatja ki.

3.2.3 Hsp 90, 27, 16.2 és GHRH-R immunhisztokémiai festése

Az immunhisztokémiai reakciókat LEICA BOND automata festőgéppel végeztük el human Hsp 90, 27, 16.2 és GHRH-R elleni poliklonális nyúl antitest felhasználásával. Az

immunfestést a szövettanász “vakon”, a kezelési eredmények ismerete nélkül értékelte. A Hsp és GHRH-R pozitivitás feltétele a citoplazma festődés volt sejtmag festődéssel vagy anélkül. A festődés intenzitása alapján a mintákat két csoportba osztottuk: *magas intenzitású* és *alacsony intenzitású* csoportba.

3.3 EREDMÉNYEK

3.3.1 Klinikai és beteg adatok

A vizsgálatba vont 74 betegből 22 beteg (30%) kapott neoadjuváns kemoradioterápiát, míg 52 beteg (70%) az általános állapota és/vagy a betegség előrehaladott állapota miatt definitív kemoradioterápiát kapott. 38 beteg (51%) reagált jól a kezelésre. A 22 eredetileg neoadjuváns kezelésben részesült betegből végül 14-en kerültek sebészi rezekcióra. A műtét elmaradása különböző okoknak volt betudható. Öt beteg nem reagált megfelelően a preoperatív onkológiai kezelésre, 2 beteg nem egyezett bele a műtétbe és 1 beteg meghalt.

A 74 vizsgálatba került nyelöcső laphámrákos betegből 14 beteg (19%) bizonyult HPV pozitívnak CISH módszerrel. A nemek eloszlását és a daganat lokalizációját tekintve a HPV pozitív csoportban a férfi:nő arány 8:6 volt, és 4 betegnek volt a nyelöcső felső harmadában, 6 betegnek a középső harmadban, 4 betegnek pedig az alsó harmadban tumora. A HPV negatív csoportban a férfi:nő arány 5:1 volt, és 8 betegnek volt felső, 35 betegnek középső és 17 betegnek az alsó nyelöcső harmadban daganata.

3.3.2 A HPV státusz szerepe az onkológiai terápiára adott válaszra és a prognózisra

A HPV státusz és a kemoradioterápiára adott klinikai válasz összevetése során megállapítottuk, hogy a HPV pozitív betegek között magasabb volt a *non-responderek* aránya (71.4% *non-responder* vs. 28.6% *responder*), ez a különbség azonban nem volt szignifikáns (Chi-négyzet $p=0.058$).

A HPV pozitív betegek teljes túlélési mutatói rövidebbek voltak, mint a HPV negatív betegeké (átlagos túlélés 8 hónap vs. 11 hónap), de ez a különbség sem volt szignifikáns (log-rank $p=0.898$).

3.3.3 A HPV státusz és Hsp 16.2, 27, 90 és GHRH-R expressziók közötti kapcsolat

A HPV pozitív daganatok szignifikánsan nagyobb arányban mutattak magas intenzitású Hsp 90 és 16.2 expressziót, mint alacsony intenzitásút (Chi-négyzet $p=0.019$ és $p=0.031$). A HPV negatív daganatokban a magas és alacsony intenzitású Hsp festődések aránya közel egyenlő volt. Nem találtunk szignifikáns összefüggést a Hsp 27 és GHRH-R expressziós minták és a HPV státusz között.

3.3.4 A Hsp expresszió hatása az onkológiai kezelésre adott válaszra

A *non-responder* betegeknél szignifikánsan magasabb volt a Hsp 90 és 16.2-t magas intenzitással expresszáló daganatok aránya (Chi-négyzet $p<0.001$ and $p<0.01$). Hasonló tendencia volt megfigyelhető a Hsp 27 expresszióknál is, de a különbség nem volt szignifikáns. Megállapítottuk azt is, hogy a magas intenzitású Hsp expressziót mutató betegek túlélése szignifikánsan alacsonyabb, mint az alacsony intenzitásúaké.

3.4 MEGBESZÉLÉS

Az elmúlt években számos tanulmány vizsgálta a HPV fertőzés és a nyelvőcső laphámrák közötti kapcsolatot, vegyes eredményekkel. Mind a HPV, mind a nyelvőcső laphámrák előfordulási gyakorisága világszerte nagy változatosságot mutat. Vizsgálatunkban a nyelvőcső laphámrákos betegek 19%-a volt HPV pozitív. Nyelvőcsőrákos betegekben a HPV fertőzöttség, mint lehetséges prediktív faktor a neoadjuváns kezelés megkezdése előtt, jelenleg is viták tárgyát képezi. Tanulmányunkban megállapítottuk, hogy a HPV pozitív betegek rosszabbul reagáltak a kemoradioterápiára és rosszabbak voltak a túlélési mutatóik is, mint a HPV negatív betegeké. Ez alapján a HPV pozitivitás negatív prognosztikai tényezőnek tekinthető a multimodális kezelés és a túlélés kapcsán, azonban a különbségek nem voltak szignifikánsak. Vizsgáltuk az anti-apoptotikus hatású Hsp 90, 27 és 16.2 expressziós mintákat is a kezelés megkezdése előtt vett daganat biopsziás mintákban. Vizsgáltuk, hogy a HPV fertőzés, mint egyfajta környezeti ártalom, befolyásolja-e a nyelvőcső laphámrákos betegek Hsp expresszióját. A HPV pozitív mintákban a HPV negatív mintákhoz képest emelkedett Hsp 90 és 16.2 expressziós szinteket észleltünk. Az

emelkedett szintű Hsp 90 és 16.2 expressziók szignifikánsan rosszabb kezelésre adott válasszal és túléléssel társultak. Egyelőre nem tisztázott, hogy a nyelőcső laphámrákos betegekben a HPV pozitivitás miért negatív prognosztikai tényező a világ egyik részén, míg pozitív prognosztikai tényező egy másik részén. Egy hipotézist állítottunk fel ennek magyarázatára. Azokon a földrajzi területeken, ahol a nyelőcső tumorokban a HPV pozitivitás aránya magas, pozitív összefüggés figyelhető meg a HPV pozitivitás és a kezelésre adott válasz között. Feltételezzük, hogy ezekben az esetekben a vírus fertőzés magában a carcinogenezis folyamatában játszik kulcsfontosságú szerepet, szemben az alacsony HPV fertőzöttségű régiókkal, ahol a daganat kialakulásában alapvetően más tényezőknek van szerepe – mint például alacsony szocioökonómiai környezet, túlzott alkohol és dohány fogyasztás- és a HPV csak felülfertőzi a nyelőcső laphámrákot. HPV fertőzésben a p16 biomarker értékelése is jelentőséggel bír a nyelőcsőrák prognózisának megítélésékor. Nyelőcsőrákos sejtekben kimutatott p16 expresszió aktív HPV fertőzést jelent és vannak adatok arra vonatkozóan, hogy ezeknél a betegeknél magasabb a patológiai komplett remisszió neoadjuváns kemoterápiát követően, mint a p16 negatív, de HPV DNS-t hordozó betegeknél. Feltételezésünk szerint ez annak tulajdonítható, hogy a p16 pozitív betegekben a vírus maga indukálta a carcinogenezist, míg a p16 negatív, de HPV DNS pozitív betegeknél a HPV jelenléte csak a daganatos sejtek felülfertőződését jelenti. Ez a felülfertőződés, mint egy káros környezeti hatás, fokozott Hsp termelést eredményezhet és következményesen ezek a daganatok rosszabbul reagálnak a daganatellenes kezelésekre.

Jelenleg az Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) a 11-12 éves fiúk és lányok rutin HPV elleni védőoltását javasolja annak érdekében, hogy megelőzze az olyan HPV törzsekkel való fertőződést, amelyeket összefüggésbe hoznak bizonyos daganatos betegségek kialakulásával (pl. méhnyakrák, analis laphámrák, oropharyngealis rákok, pénisz rák). Az ajánlás nem foglalja magában a HPV-hez társuló nyelőcsőrák megelőzésének lehetőségét, miközben egyre nagyobb számú közlemény foglal állást, miszerint a vírusnak szerepe van a nyelőcső laphámrák kifejlődésében, illetve ront annak prognózisában. Véleményünk szerint a profilaktikus immunizálás indikációs körének kibővítése feltétlenül szükséges lenne.

Tanulmányunkban nem találtunk összefüggést sem a GHRH-R expresszió és a HPV státusz, sem pedig a GHRH-R expresszió és a kezelésre adott válasz között.

Összegezve eredményeinket a témában a következő megállapításokat tettük. A dél-magyarországi régióban a nyelvcső laphámrákos betegek egyötödének volt HPV pozitív a daganata. A HPV pozitívitas szignifikánsan emelkedett Hsp 90 és 16.2 expressziós szintekkel társult. A HPV pozitív betegek és a magas intenzitású Hsp 90 és 16.2-t expresszáló betegek szignifikánsan rosszabbul reagáltak az onkológiai kezelésekre és rosszabb volt a túlélésük is. Az alacsony esetszám miatt eredményeinket kellő óvatossággal kell kezelni.

ÚJ EREDMÉNYEK

GASTROESOPHAGEALIS REFLUX BETEGSÉG NYELŐCSŐ SZÖVŐDMÉNYEI:

KÖVETKEZMÉNYEK VAGY VÉDEKEZŐ REAKCIÓK?

- 1 Tanulmányunk volt az első, amely a gastroesophagealis reflux betegség potenciális szerepét vizsgálta kilenc különböző nyelőcső és egy légúti betegség kapcsán, melyek a refluxos tünetek mérséklődését és a savas regurgitáció csökkenését eredményezik, és ezáltal az aspiráció veszélyét is csökkentik. Azt a következtetést vontuk le, hogy azok a funkcionális nyelőcső elváltozások (HLES, HUES, achalasia, DES), amelyek hosszan fennálló GERD után fejlődnek ki, védekezési reakciók lehetnek, melyeknek az a célja, hogy a nyelőcső lumenének szűkítésével enyhítsék a kellemetlen refluxos tüneteket és csökkentsék a savas regurgitációt. A Barrett nyelőcső kialakulása is egyfajta adaptív változásnak tekinthető, mivel ehhez is a refluxos tünetek csökkenése társul. A strukturális változások (Schatzki gyűrű, nyelőcső web, nyelőcső strictura, subglotticus trachea stenosis) szintén csökkent sav regurgitációval járnak, azonban ezeket inkább a GERD másodlagos szövődményeinek és nem valódi adaptív mechanizmusoknak gondoljuk.
- 2 Saját tapasztalataink és az irodalom áttekintése alapján úgy gondoljuk, hogy azokban a funkcionális nyelőcső betegségekben, ahol a GERD etiológiai szerepe felmerül, a kezelési stratégia más kell legyen, mint a hasonló, de elsődlegesen kialakult nyelőcső motilitási zavaroknál. Minden ilyen esetben a terápiának elsődlegesen a GERD kezelésére kell fókuszálnia. Kezelési javaslatunk az egyes GERD talaján kialakult nyelőcső betegségek esetén a következők:
 - HLES: laparoscopos Nissen 360 fokos fundoplikáció
(*nem javasolt: LES myotomia + fundoplikáció*)
 - HUES: nyelőcső tágítás + savcsökkentő gyógyszeres kezelés hosszú távon
(*nem javasolt: UES myotomia*)
 - Zenker diverticulum: a diverticulum sebészi vagy endoscopos ellátása + cricopharyngealis myotomia + savcsökkentő gyógyszeres kezelés hosszú távon
 - achalasia: laparoscopos Heller-féle cardiomyotomia és Nissen 360 fokos fundoplikáció.

(nem javasolt: ballonos tágítás)

- DES: savcsökkentő gyógyszeres kezelés hosszú távon

(nem javasolt: simaizom relaxáns gyógyszerek adása)

ÁTÜLTETETT PYLORUS GYŰRŰ FUNKCIONÁLIS VIZSGÁLATA ANTIREFLUX SERTÉS MODELEN: ALKALMAS KONTINENS ILEOSTOMA LÉTREHOZÁSÁRA?

- 3 A nyelezett pylorus sphincter átültetése a károsított gastroesophagealis sphincter köré technikailag lehetséges, azonban antireflux megoldásként nem javasolható, mivel a pylorus gyűrű lumene túl szűknek, nyugalmi alapnyomása pedig túl magasnak bizonyult, így ebben a pozícióban nyelési nehézséget okozna.
- 4 Állatkísérletünk bizonyította, hogy a nyelezett pylorus gyűrű megőrzi a gyógyszerekre való válaszkészségét az ectopiás pozícióban. *Neostigmin* injekció adása az izomgyűrű és ereinek az összehúzódását eredményezte. *Glicerin-trinitrát* injekció az izomgyűrű relaxációjával és a gyűrű mikrocirkulációjának a fokozódásával járt.
- 5 Előkísérletünkben a kontinens ileostoma kialakítására tervezett újszerű műtéti megoldásunk, amely során a bal artéria gastroepiploicára nyelezett pylorus gyűrűt varrtuk mandzsettaként az S-pouch ileostomához vezető vékonybél köré, technikailag kivitelezhetőnek bizonyult. A tervezett reoperáció során nem észleltünk ischaemiás károsodást sem a gyűrűn, sem pedig a vékonybélben.

HPV FERTŐZÉS PROGNOZTIKAI SZEREPE NYELŐCSŐ LAPHÁMRÁKBAN

- 6 Vizsgálatunkban a HPV pozitivitás aránya a magyarországi nyelvőcső laphámrákos betegekben hasonló volt az alacsony kockázatú országokéhoz, a betegek 19%-a bizonyult HPV pozitívnek CISH módszerrel.
- 7 Tanulmányunkban a HPV pozitivitás megoszlása a nyelvőcső felső, középső és alsó harmadaiban 28.6%, 42.8% és 28.6% volt. A felső harmadi rosszindulatú daganatokban a HPV jelenléte nem volt olyan magas arányú, mint amilyenre a szájüreg közelsége alapján számítani lehetett volna.

- 8 Tanulmányunkban azt találtuk, hogy a nyelvőcső laphámrák HPV fertőzöttsége az onkológiai kezelésre adott rosszabb válasszal és rövidebb túléléssel társult és emiatt negatív prognosztikai tényezőnek bizonyult.
- 9 Tanulmányunkban megállapítottuk, hogy a HPV pozitívítás magas Hsp 90 és 16.2 expressziós szintekkel társult. A magas Hsp 90 és 16.2 expressziós szintek rosszabb prognózissal jártak. Nem találtunk összefüggést sem a Hsp 27 vagy GHRH-R expressziós szintek és a HPV státusz, sem pedig a Hsp 27 vagy GHRH-R expressziós szintek és a kezelésre adott válasz között.

PUBLIKÁCIÓK ÉS ELŐADÁSOK JEGYZÉKE

ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK

ÖSSZESÍTETT IMPAKT FAKTOR 10.697

Bognar L, Vereczkei A, Papp A, Jancso G, Horvath OP. Gastroesophageal reflux disease might induce certain – supposedly adaptive – changes in the esophagus: a hypothesis. *Dig Dis Sci.* 2018 Oct;63(10):2529-2535. doi: 10.1007/s10620-018-5184-3.

IF 2.819 (Q1)

Bognar L, Hegedus I, Bellyei Sz, Pozsgai E, Zoltan L, Gombos K, Horvath OP, Vereczkei A, Papp A. Prognostic role of HPV infection in esophageal squamous cell carcinoma. *Infect Agent Cancer.* 2018; 13: 38. doi : 10.1186/s13027-018-0210-9.

IF 2.123 (Q2)

Bognar L, Vereczkei A, Horvath OP. Gastroesophageal reflux disease could progress to achalasia. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017 Oct; 23(4): 618. (Letter to the Editor)

IF 3.438 (Q2)

Bognar L, Horvath OP, Jancso G, Vereczkei A (2016). GERD: A debated background of achalasia. *J Gastrointest Dig Syst* 6:432. doi:10.4172/2161-069X.1000432.

Bognar L, Horváth OP, Solt J, Jancso G, Vereczkei A. Laparoszko­pos hiatus hernia rekonstrukciót követő intraoesophagealis hálómigráció. *Magy Seb.* 2015 Aug; 68(4): 176–80.

Vereczkei A, **Bognar L**, Papp A, Horváth OP. Achalasia following reflux disease: coincidence, consequence, or accommodation? An experience-based literature review. *Ther Clin Risk Manag.* 29 Dec 2017; 14: 39–45. IF 1.995 (Q1)

Horváth OP, **Bognar L**, Papp A, Vereczkei A. Esophageal complications of gastroesophageal reflux disease: consequences or defensive reactions? *Orv Hetil.* 2017 May; 158(20): 763–769. IF 0.322 (Q4)

Horváth OP, Varga G, Biro Z, Papp A, **Bognar L**, Vereczkei A. Complications and reoperations following laparoscopic antireflux surgery. *Magy Seb.* 2016 Sep; 69(3): 91–9.

ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLÓDÓ TUDOMÁNYOS ELŐADÁSOK

Bognár L, Horváth ÖP, Vereczkei A. GERD indukálta achalasia. Magyar Sebész Társaság Dunántúli Szekciójának Tudományos ülése. Veszprém, 2015. május 29–30.

Bognár L, Horváth ÖP, Papp A, Vereczkei A. GERD indukálta achalasia? FIGAMU XI. Kongresszusa, Balatonalmádi, 2016. április 15–17.

Bognár L, Horváth ÖP, Papp A, Vereczkei A. GERD: a debated background of achalasia. European Congress of Clinical Case Reports. 8-9 March, 2017 - Vienna, Austria

Bognár L, Bellyei Sz, Pozsgai É, Hegedüs I, László Z, Vereczkei A, Horváth ÖP, Papp A. A HPV státusz prediktív szerepe onkológiai kezelésben részesülő nyelőcső laphámrákos betegeknél. A Magyar Sebész Társaság Sebészeti Onkológiai Szekciójának 1. Kongresszusa. Szeged, 2017. március 23–25.

Bognár L, Bellyei Sz, Pozsgai É, Hegedüs I, László Z, Vereczkei A, Horváth ÖP, Papp A. A HPV státusz prediktív szerepe onkológiai kezelésben részesülő nyelőcső laphámrákos betegeknél. A Magyar Sebész Társaság 2018. évi kongresszusa. Debrecen, 2018. május 24–26.

Bognar L, Horvath OP, Tanczos B, Szabo B, Deak A, Nemeth N, Jancso G. Functional examination of the pyloric sphincter transposed around an impaired cardia: an experimental animal study. 53rd Congress of the European Society for Surgical Research. Madrid, Spain. 30 May–2 June 2018.

Bognar L, Bellyei Sz, Pozsgai E, Hegedus I, Laszlo Z, Vereczkei A, Horváth OP, Papp A. Prognostic role of HPV infection in esophageal squamous cell carcinoma. 16th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus, Vienna, Austria. 16–19 September 2018.

Bognár L, Bellyei Sz, Pozsgai É, Hegedűs I, László Z, Vereczkei A, Horváth ÖP, Papp A. Prognostic role of HPV infection in esophageal squamous cell carcinoma. 38th Congress of the European Society of Surgical Oncology, Budapest. 10–12 October 2018.

EGYÉB TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK

Petrovics L, Nagy T, Hardi P, **Bognár L**, Pavlovics G, Tizedes G, Takacs I, Jancso G. The effect of trimetazidine in reducing the ischemia-reperfusion injury in rat epigastric skin flaps. *Clin Hemorheol Microcirc.* 13 April 2018. **IF 1.914 (Q2)**

Zoltan L, Farkas R, Schally AV, Pozsgai E, Papp A, **Bognár L**, Tornoczki T, Mangel L, Bellyei S. Possible predictive markers of response to therapy in esophageal squamous cell cancer. *Pathol Oncol Res.* 4 November 2017. doi: 10.1007/s12253-017-0342-z. **IF 1.935 (Q2)**

EGYÉB TUDOMÁNYOS ELŐADÁSOK

Bognár L, Papp A, Kalmár NK, Vereczkei A. Sikeres májmetastasectomia biológiai terápiával kombinált neoadjuváns kemoterápiát követően. *Fiatal Sebészek Szekciójának II. Kongresszusa.* Balatonalmádi, 2014. április 4–6.

Bognár L, Jakab L, Benkő I, Szántó Z, Vereczkei A. Nyitott thoracotomia ritka szövődménye. *Fiatal Sebészek Szekciójának III. Kongresszusa.* Balatonalmádi, 2015. április 15–17.

Bognár L, Pavlovics G, Horváth OP. Szövődményes nyelőcső pótlás utáni antethoracalis rekonstrukció bőrcsővel és szabad jejunum átültetéssel. *Magyar Sebész Társaság Fiatal Sebészek Szekciójának V. Kongresszusa.* Balatonalmádi, 2017. április 7–9.

Bognár L, Pavlovics G, Horváth OP. Szövődményes nyelőcső pótlás utáni antethoracalis rekonstrukció bőrcsővel és szabad jejunum átültetéssel. *Magyar Plasztikai Helyreállító és Esztétikai Sebész Társaság.* Kecskemét, 2017. november 2–4.

ÖSSZES KÖZLEMÉNY ÖSSZESÍTETT IMPAKT FAKTORA: 14.546

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálás köszönettel tartozom Prof. Dr. Horváth Örs Péternek a PhD-s éveim során nyújtott nélkülözhetetlen segítségéért, folyamatos támogatásáért és magas szintű szakmai tanácsaiért.

Köszönetet szeretnék mondani Dr. Papp Andrásnak a folyamatos iránymutatásért, értékes szakmai tanácsaiért és biztató szavaiért.

Hálás vagyok Dr. Jancsó Gábornak a folyamatos, önzetlen szakmai és emberi támogatásáért.

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Vereczkei Andrásnak a szakmai tanácsaiért és hogy lehetőséget biztosított számomra, hogy a klinikai munka mellett a dolgozatommal is nyugodtan foglalkozhassak.

Szeretnék külön köszönetet mondani a Debreceni Egyetem Sebészeti Műtéttani Tanszékének valamennyi munkatársának, az állatkísérletes munkában nyújtott értékes segítségükért.

Köszönetemet szeretném kifejezni a Sebészeti Oktató és Kutató Intézet és a Sebészeti Klinika minden dolgozójának, akik vidám és pozitív hangulat megteremtésével a kezdetek óta megkönnyítik a mindennapi munkánkat.

Hálás köszönettel tartozom Családomnak, különösen Szüleimnek és Nagymamámnak szüntelen szeretetükért és bátorításukért.