

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

ELMÉLETI ÉS GYAKORLATI INNOVÁCIÓK A HASNYÁLMIRIGY BETEGSÉGEK KEZELÉSÉBEN: PACAP ÉS PAC1 RECEPTOR EXPRESSZIÓ VIZSGÁLATA, POSZTOPERATÍV SZÖVŐDMÉNYEK ALAKULÁSA.

Dr. Ferencz Sándor

TÉMAVEZETŐ: PROF. DR. Kelemen Dezső egyetemi tanár

DOKTORI ISKOLAVEZETŐ (Elméleti Orvostudományok): Prof. Dr. Reglódi Dóra

PROGRAMVEZETŐ (Neuroendokrinológia és neurohisztológia): Prof. Dr. Reglódi Dóra



PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM ÁOK ANATÓMIAI INTÉZET
PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM KK SEBÉSZETI KLINIKA

PÉCS, 2022

Bevezetés

A hasnyálmirigy az emberi szervezet egyik talán legösszetettebb szerve. Egyaránt rendelkezik endokrin és exokrin funkciókkal, melyek az emésztési folyamatokban és a szervezet hormonális működésében sok ponton részt vesznek, szabályoznak. Az exokrin pancreas a számos általa termelt enzim révén a szervezet megfelelően működő anyagcseréje szempontjából szinte létfontosságú, az endokrin hasnyálmirigy többféle termelt hormonja révén mind önmagára visszaható, mind a szervezet több más szervét is szabályozó működéssel bír. Ennek a sérülékeny és finom egyensúlynak a megbomlása igen komoly következményeket vonhat maga után. A heveny gyulladás súlyos esetben akár életet veszélyeztető kórképhez is vezethet, az idült hasnyálmirigy gyulladás egyre több embert érintő, gyakran malabsorptio-t okozó, vagy éppen cukorbetegség kiindulási pontját képező kórkép. A chronicus hasnyálmirigy gyulladás rizikófaktor szerepű a pancreas daganatos megbetegedéseinek kialakulásában is. A hasnyálmirigy rák a 12. leggyakoribb daganatos betegség a világon, jelenleg a 4. leggyakoribb halálok, mely előreláthatólag 2030-ra a 2. leggyakoribb halálokot fogja képviselni. A felfedezésekor már igen gyakran előrehaladott stádium, a betegek már kezdettől fogva gyengébb fizikai állapota, és a sokszor késői felfedezés miatt a pancreas tumoros betegek öt éves túlélési esélye igen csekély (5% körüli). A diagnosztikát nehezíti a gyulladás és a daganat hasonló tünettana, emellett a mai napig nem áll rendelkezésre kellően specifikus és szenzitív tumor marker, mely az esetek szűrésére alkalmas lenne.

A PACAP (Pituitary Adenylate-Cyclase Activating Polypeptid) és receptorainak tumorigenezisben játszott serkentő, vagy éppen gátló szerepe igen sok szerv esetében már leírásra került. Az endokrin és exokrin hasnyálmirigy daganatok esetében ez még nem tisztázott. A dolgozatomban egyik részében ennek vizsgálatát tűztem ki célul.

A hasnyálmirigy műtétei a beteg számára igen megterhelő, az operatőr számára gyakran nagy szakmai kihívást jelentő beavatkozások. A műtétek utáni szövődmények kialakulása, és a kialakulást befolyásoló tényezők (hasnyálmirigy szöveti minősége, a hasnyálmirigy anasztomózis típusának megválasztása, hasi drain használata) még részben tisztázottak csak, a dolgozat másik részében ezeknek a tényezőknek a vizsgálatát tűztem ki célul.

Az exokrin hasnyálmirigy daganat

A hasnyálmirigy rák (PC) a 12. leggyakoribb daganatos megbetegedés a világon. Szövettanilag a PC az esetek nagyjából 90%-át kitevő exokrin tumorokra és a körülbelül 10%-ban fellépő endokrin tumorokra osztható fel. Az exokrin tumorok döntő többsége (90%) ductalis adenocarcinoma (PDAC), kisebb arányban fordul elő cystosus daganat is: IPMN (Intraductal Papillary Mucinosus Neoplasm), SPT (Solid Pseudopapillary Tumor), serosus cystadenoma (benignus elváltozás), és mucinosus cysticus neoplasia (malignizálódásra hajlamos elváltozás). PC esetében a várható öt éves túlélés 5% alatti, a betegek több mint 80%-ánál a diagnóziskor már regionális nyirokcsomó érintettség, vagy távoli metastasis észlelhető. A WHO adatai szerint a PC a 13. helyen áll az összesített halálokok között Magyarországon, 2018-as adatok szerint az összes éves halálozás 1,89%-a PC miatti.

A hasnyálmirigy fejében elhelyezkedő elváltozás esetében pancreatoduodenectomia (hagyományos Kausch-Whipple műtét, vagy pylorus megtartásos pancreatoduodenectomia), a farki régió esetén ún. distalis pancreas resectio (lép eltávolítással, vagy a nélkül), centralis elhelyezkedés esetében teljes hasnyálmirigy eltávolítás szükséges. Nem resecabilis esetekben a passage biztosítása, vagy a beteg icterus-ának megszüntetése a cél (biliodigestiv anasztomózis). A lokálisan előrehaladott, illetve a metastaticus PC esetében szisztémás (chemo) terápia szükséges: monoterápiában Gemcitabin vagy kombinálva albuminhoz kötött (Nab) Paclitaxellel, vagy cisplatinnal. Metastaticus, lokálisan előrehaladott, illetve nem resecabilis PC esetén a FOLFIRINOX kezelési kombináció jó eredményeket mutat. Ezek a kombinációk a neoadjuvans (indukciós) kezelés formájában is használatosak. A szisztémás kezelésben az immunterápia is jó eredményekkel kecsegtet: PD-1/PDL-1 gátló pembrolizumab alkalmazása mikroszatellita instabil esetekben, avagy áttétet képző, BRCA mutációt hordozó daganat, és hatástalan platina alapú terápia esetében PARP gátló olapanib fenntartó kezelés is adható.

Az endokrin hasnyálmirigy daganata

Az ún. neuroendokrin tumorok (NET) klinikai szempontból főleg az általuk termelt hormon hatása, és a tumor által termelt hormon mennyisége alapján kerülnek besorolásra. A hasnyálmirigyben elhelyezkedő neuroendokrin tumorokat szigetsejt tumorként, vagy pancreas neuroendokrin tumorként (PNET) említik. A szigetsejt tumorok az összes hasnyálmirigy daganatnak csak mintegy 3%-át teszik ki, és a várható prognózis is kedvezőbb, mint az exokrin hasnyálmirigy daganatok esetében. A PNET betegek 40-50%-a mutat klinikai tüneteket, ezeket az eseteket nevezik hormonálisan aktív daganatoknak, a betegcsoport másik fele az ún. nem-funkcionáló tumoros csoport. Valamennyi NET, így a PNET gyakorisága és összesített előfordulása évről évre emelkedik.

A vércukor háztartás egyensúlyának megbomlása világszerte sok embert érintő kórkép, ennek hátterében sokszor az inzulin termelésével vagy hatásával kapcsolatos megbetegedések állnak. Az inzulin termelő daganat (insulinoma) a funkcionáló PNET daganatok egyik csoportja, ritkán előforduló (incidencia 0,4% körüli), a többi szigetsejt daganathoz hasonlóan benignus morfológiájú elváltozás, mely sebészileg enucleatioval a legtöbb esetben gyógyítható (az ún. malignus insulinoma esetében kiterjesztett pancreas resectiora is szükség lehet, súlyos esetekben akár szimultán onkológiai terápiával). Az insulinoma a magas endogen insulin szinthez kötődő hypoglycaemia leggyakoribb oka, bizonyos esetekben MEN-1 (Multiple Endocrine Neoplasia) syndroma részeként. A diagnosztikus triád (Whipple triád) jellegzetes: éhezéssel provokálható hypoglycaemia, 50 mg/dl alatti vércukorszint a tünetek megjelenésekor és cukor adását követően a fenti tünetek csökkennek.

A daganat lokalizációja és az egyéb daganatsebészeti irányelvek hasonló módon határozzák meg a műtét technikáját és a kiterjesztettség mértékét, mint az exokrin és a többi endokrin pancreas tumorok esetében: benignus, környezetet nem infiltráló esetekben enucleation elégséges. A malignus insulinoma kezelésében a vérnyomáscsökkentő gyógyszerként is alkalmazott diazoxide volt az 1950-es évekig vezető. Az 1990-es években a hangsúly a plasma inzulin koncentrációját csökkentő SS-analóg Octreotide-ra terelődött, az utóbbi évtizedben az Octreotide klinikai tüneteket gyorsan mérséklő hatása mellé, azzal kombinálva a cytoreductiv terápia (temozolomide + capecitabine, vagy cisplatin/carboplatin + etoposide) is felsorakozott. Előrehaladott esetekben mTOR inhibitor everolimus hosszabb progresszió mentes túlélést mutat, a túlzott hormontermelés jobban kontrollálható. Hasonlóan eredményesnek mutatkozik a tirozin-kináz inhibitor sunitinib is.

A hasnyálmirigy műtétei, szövődmények

A hasnyálmirigy műtétei során a nyitott exploratio céljából leggyakrabban felső ívelt (subcostalis) metszés az ajánlott, azonban, ha a betegnél korábban hosszanti irányú metszésből végeztek operációt, a median laparotomiás metszés típus is jól használható, szükség esetén akár egy köldök felett vezetett kiegészítő haránt metszést alkalmazva. Minden esetben a pancreas fej korrekt áttapintásához a duodenum Kocher-szerinti mobilizálása elengedhetetlen. A pancreas elülső felszínének feltárására a ligamentum gastrocolicum átvágása után nyílik lehetőség. A pancreatoduodenectomia (fej és test műtétei) esetében az epehólyag eltávolítása és a közös epevezeték átvágása (valamint exploratioja) gyakorlatilag elengedhetetlen része a beavatkozásnak, a bal oldali (test-farok) resectiók, illetve a teljes hasnyálmirigy eltávolítás esetén gyakran szükségessé válik a lép eltávolítása (splenectomia) is. A már korábban leírt patológiai és onkológiai elvek alapján a megfelelő radikalitás elengedhetetlen a pancreas műtétek esetében, a szerv-, vagy szövétkímélő technika csak az igazolt nem malinus esetekben megengedhető.

A pancreasműtéteknek széles a tárháza melyeket indikációs körük alapján lehet csoportosítani:

1. Drainage műtétek

a. pseudocysta decompressio

- cystojejunostomia
- cystogastrostomia anterior (Jurasz)
- cystogastrostomia posterior
- cystoduodenostomia

b. epe-, hasnyálmirigy vezeték-, vagy duodenum szűkület áthidalása

- Wirsungo-jejunostomia (Partington-Rochelle)
- Wirsungo-gastrostomia
- Hepatico-jejunostomia
- GEA (gastroenteroanastomosis)
- duodeno-jejunostomia Roux kaccsal
- kettős bypass (hepatico-jejunostomia + GEA)

2. Hagyományos resectios, illetve szervmegtartó műtétek

a. proximalis (jobb oldali) resectio

- Hagyományos Kausch-Whipple műtét

- pylorus megtartásos pancreatoduodenectomia (PPPD)
 - pancreatojejunostomiával (Traverso-Longmire)
 - pancreatogastrostomiával (Flautner)
- b. distalis (bal oldali) resectio
 - pancreas farok resectio
 - pancreas test és farok csonkolása
 - subtotalis resectio (near totalis, vagy Fry-Child resectio)
- c. enucleatio
- d. ampullectomia
- e. pancreatectomia totalis
- f. új típusú, szerv megtartó műtétek
 - duodenum megtartásos pancreas fej resectio (Beger)
 - pancreas nyak átvágása nélküli fej resectio és hosszanti pancreas vezeték felhasítás utáni anasztomózis (Frey műtét)
 - pancreas fej resectio pancreas nyak átvágás és hosszanti pancreas vezeték felhasítás nélkül (Berni, vagy Büchler-Farkas műtét)
 - lép megtartásos distalis pancreas resectio
 - centralis (segmentalis) pancreatectomia
- 3. Egyéb, ritkábban alkalmazott műtétek
 - necrectomia
 - fistulojejunostomia.

A hasnyálmirigy sérülékeny szöveti szerkezete, és a külső behatásokkal szembeni jelentős érzékenysége miatt a pancreas műtéteket követő szövődmények veszélye is magas lehet. A magasabb arányú morbiditás, mortalitás és szövődmény arány mindezek mellett visszavezethető arra is, hogy a műtét idején a betegeknél gyakran malnutritio észlelhető, számos ko-morbiditás áll fenn, sokszor alkohol abúzással, a cardiovascularis megbetegedések mellett a májfunkciós zavarok szintén gyakoribbak. Ezek a tényezők a szövődmények rizikóját és a gyulladás hosszát is növelhetik. A szövődmény-rizikót tovább fokozza a pancreas műtétek komplex volta, amikor is többféle anasztomózis készül (epeút, hasnyálmirigy, illetve gyomor-bél huzam). Ugyan az elmúlt időszakban a specializált centrumokban a pancreatoduodenectomiák mortalitása 5% alatti értékre mérséklődött, a pancreas resectio utáni morbiditás 50% körüli (18-54%). A leggyakoribb korai szövődmények az elhúzódó gyomor

ürülés (DGE) és a posztoperatív hasnyálmirigy sipoly (POPF), ritkábbak az epeúti sipoly és a posztoperatív vérzés. Később anasztomózis szűkület, epés gastritis, bélösszenövések, és fekélyképződés léphet fel.

A DGE pontos definíciója és a kialakulásának okai sokáig vita tárgyát képezték, definiáltan DGE-ről akkor beszéltünk, ha a hetedik napon túl is a nasogastricus (NG) szondán át elhúzódóan nagy mennyiségű gyomortartalom ürült, és a DGE megoldódása előtt prokinetikum adására, vagy parenteralis táplálásra volt szükség.

A POPF definícióját a heidelbergi és a Johns Hopkins egyetemi centrumok egyöntetűen úgy határozták meg, hogy POPF esetén magas amiláz tartalmú váladék ürül a hasi drain-en át a tizedik, vagy azt követő műtéti napon. A POPF kialakulására a puha állományú, törékeny szerkezetű hasnyálmirigy szövet és a szűk kivezető cső rizikófaktorok hatásúak. Konszenzus jött létre a definíciót illetően, amikor 2005-ben, majd 2016-ban az ISGPF (International Study Group for Pancreatic Fistula) három csoportra osztotta fel a serum amiláz emelkedés, a drainage hossza, intervenció szükségessége, reoperáció és intenzív terápiás kezelési igény és ez által a súlyosság alapján (POPF A/B/C)

Az elmúlt időkből a sipoly képződés mérséklésére rizikóbecslő táblázatokat dolgoztak ki, mely figyelembe veszi a hasnyálmirigy puha, vagy fibroticus voltát, az elváltozás kórszövettani minőségét, hasnyálmirigy vezeték átmérőjét, és a műtét közbeni vérvesztést is. A sipolyok kialakulásának esélyét a műtéti technika, a pancreas anasztomózis technikája, stentek esetleges használata (external vagy internal), hasúri drain használata, Octreotide adása is befolyásolhatja. Az Octreotide POPF rizikócsökkentő hatásáról több vizsgálatot is végeztek, egyes szerzők a POPF előfordulásának csökkenését írták le, más vizsgálatok nem találtak direkt összefüggést, rizikó mérséklő hatást. A pancreas emésztő enzimeinek elvezetése az anasztomózis gyógyulását segítheti. Erre a célra külső (az anasztomózist egy, a testfelszínre kivezetett stent tehermentesíti, melyet a későbbiekben el kell távolítani), vagy belső (a stent a bél és a hasnyálmirigy vezeték lumenében van, ez későbbiekben a bélhuzamon keresztül távozik) stent alkalmazását vizsgálták. A stent használatát támogatja az anasztomózis könnyebb gyógyulásának lehetősége, mivel a pancreas nedv elvezetése ilyen esetekben hatékonyabb, azonban ekkor fennáll a lehetősége a stent-tel összefüggő szövődményeknek, fokozott emésztő enzim veszteségnek, és a következményes emésztési és felszívódási zavar veszélyének. A stent használata ugyanakkor az eddig közzétett vizsgálatok szerint nem csökkenti szignifikánsan a POPF előfordulását.

A hasnyálmirigy anasztomózis technika is befolyásolhatja a szövődmények (főként a POPF) rizikóját. A leggyakrabban alkalmazott két hasnyálmirigy anasztomózis technika a

pancreatogastrotomia (PG), és a pancreatojejunostomia (PJ). Mind a két technika használata elterjedt, a POPF kialakulása szempontjából szignifikáns különbséget köztük nem írtak le, de PG esetében multicentrikus vizsgálatok magasabb arányú postpancreatectomiás vérzést találtak. A PJ képzésére többféle technikát dolgoztak ki: end-to-side invagináció, duct-to-mucosa technika, binding anasztomózis technika, a Blumgart anasztomózis, pancreatojejunostomia izolált jejunum kaccsal, illetve a binding technikához hasonló dohányzacskó varrattal. A POPF rizikó szempontjából nem egyöntetű a vélemény: egyes szerzők az invaginációs technikát találták kedvezőbbnek, más szerzők a konvencionális (duct-to-mucosa) és binding technika között nem találtak szignifikáns különbséget POPF, DGE, és egyéb szövődmények tekintetében. Puha hasnyálmirigy szövet esetében a PJ-t dohányzacskó öltéssel készítve kisebb arányú POPF előfordulást írtak le, míg mások a hosszabb jejunum kacs és a duct-to-mucosa PJ képzés esetén észleltek ritkábban pancreas nedv csorgást. Az ISGPS nemzetközi konferencia keretében viszont azt állapította meg, hogy nincs egyértelmű bizonyíték, hogy bármelyik technika lényegesen jobb lenne a másiknál.

A hasüregi műtéteket követően az operatőr igen gyakran drain csövet hagy vissza a korai szövődmények (vérzés, anasztomózis elégtelenség) mielőbbi felismerése érdekében. Számos vizsgálat és metaanalízis kimutatta azonban, hogy a posztoperatív komplikációk számát, gyakoriságát rutin hasi műtétek (appendectomia, hepatectomia, colectomia) esetében a hasi drain alkalmazása nem mérsékli, ezzel szemben pancreatoduodenectomia után a rutin hasi drainage szükségességét a hasüregi tályog kialakulásának és a mortalitás növekedésének a kockázata miatt a mai napig nem vetik el. Egyes szerzők a POPF gyakorisága és a hozzájuk kapcsolódó szövődmények előfordulási gyakorisága alapján a rutin profilaktikus hasüri drainage-t nem javasolták, más szerzők a hasi drain elhagyásakor a műtét utáni DGE és hasüri tályog előfordulási gyakoriságának és súlyosságának emelkedését, elnyúló hospitalizációs időhosszt észleltek. Mindezek alapján leszűrhető, hogy önmagában a hasüregi drain használata is kérdéses és nagy vita tárgya. Továbbiakban az is megválaszolendő, hogy a posztoperatív drainage mennyi ideig tartson, mikor távolítsuk el a draint? Az alacsony POPF rizikójú betegeknél (az első napon mért drain váladék amiláz szintje 5 000 U/l alatti) kimutatták, hogy a pancreas resectios műtét utáni 3. napon a hasi drain biztonságosan eltávolítható (korai drain eltávolítás), de ha ez az 5. napon történik, akkor a POPF aránya jelentősen megemelkedik. Ehhez hasonlóan a drain váladékban a műtét utáni első napon mért 5 000 U/l amiláz szint esetében a korai drain eltávolítás javasolt, azonban ennek negatív prediktív értéke alacsony. Amennyiben a harmadik posztoperatív napon a drain váladék amiláz szintje 350 U/l értéket nem haladja meg, a drain korai eltávolítása biztonságosnak mutatkozik.

A PACAP

A PACAP (Pituitary Adenilate-Cyclase Activating Polypeptid) egy 38 aminosavból álló neuropeptid (PACAP38), mely a secretin/glucagon/VIP család tagja (N-terminális szakasza 68%-ban homológ a VIP-del). Rendkívül fontos élettani szerepét az is bizonyítja, hogy a filogenezis során az aktív N-terminális régió erősen konzerválódott, a PACAP-tartalmú neuronok kimutathatók emlős és nem emlős gerincesekben is: madarakban, halakban, kétélűekben. A PACAP eloszlása az egész szervezetben megfigyelhető ugyan, mégis legmagasabb koncentrációja a központi idegrendszerben és a belső elválasztású mirigyekben tapasztalható. A szervezetben sok helyen fejt ki hatást a szív-érrendszertől kezdve, a gyomor-bélrendszeren és a genito-urinalis traktuson keresztül, a külső elválasztású mirigyekig.

A gyomor-bél rendszerben mind élettani, mind kóros állapotok esetében is fontos regulátorhatást fejt ki: emésztőenzimek elválasztását, simaizom összehúzódását, és szervek helyi keringését serkenti. Emellett szerepet játszhat a bélrendszerben a gyulladásos elváltozások (ileitis, colitis) mérséklésében, illetve egyes colon tumor sejtvonalakban csökkent PACAP immunoreaktivitás észlelhető.

A PACAP hatását G-protein-kötött receptorain keresztül (PAC1, VPAC1, és VPAC2 receptorok) fejt ki. A PAC1 receptor PACAP kötése specifikus, a VPAC1 és VPAC2 receptorok a PACAP-ot és VIP-et egyforma affinitással kötik meg a felszínükön. A PAC1 receptor aktivációja adenilát cikláz (AC), foszfolipáz C (PLC) és protein kináz C (PKC) aktivációt vált ki, a VPAC1 és VPAC2 receptorok a ciklikus adenzin monofoszfát (cAMP) és ciklikus guanozin monofoszfát (cGMP) szintjét növelik. A receptorok megoszlása a szervezetben változatos: PAC1 receptor található a nagyagy és a kisagy különböző részein, a VPAC1 receptor a központi idegrendszer több területén fellelhető (cortex, hippocampus, thalamus, hypothalamus), a VPAC2 receptor ezzel szemben a thalamusban, amygdalában és a hídban mutatható ki nagyobb arányban. A központi idegrendszeren kívüli is kimutathatók a PACAP receptorai: PAC1 található a retinában, a vesében, a májban és a hasnyálmirigyben, VPAC1 receptor a tüdőben, májban, thymusban és a gastrointestinalis rendszerben, VPAC2 receptor mRNS-t leírtak a herében, a gyomorban, a pancreas β -sejtjeiben és a mellékvesében is.

A PACAP sokrétű hatással bír, sejtvédő hatásait sok szervben leírták már. Cardio-, neuro-, és renoprotectiv hatását számtalan tanulmány bizonyította. A PACAP szereppel bír a Parkinson kór kórélettanában, újabb kutatások a migrén, illetve a cluster típusú fejfájás esetén a PACAP provokáló hatását vizsgálják. Fontos szerepet játszik a cardiovascularis rendszer és a gyomor-

bél traktus területén is, védő hatása bizonyított bél ischaemia esetén. Szintén védő hatású endotoxin indukálta léguti gyulladásban is. PACAP hiányában zavart szenved a spermatogenezis, szerepe van az öregedési folyamatok számos területén is.

A PACAP-ot és receptorait is kimutatták az egész szervezetben, szinte minden mirigyben. Mind az endokrin, mind az exokrin mirigyek szabályozásában számos helyen részt vesz. Jelen dolgozatban az exokrin mirigyként is működő hasnyálmirigy a vizsgálat tárgya, így az egyéb külső elválasztású mirigy, mint a könnyemirigy, verejtékmirigy, nyálmirigyek, emlőmirigy kutatásai jó összehasonlítást adhatnak. A könnyemirigy gazdag PACAP-erg plexus idegzi be, PAC1 receptorok felelnek a könnyelválasztás aktiválásáért. Szintén PACAP-erg idegek hálózják be a nyálmirigyeket és az emlőmirigyeket, a PACAP szekréciót fokozó és kalciumcsatornák gátlásán keresztül fehérje termelést fokozó hatású. A PACAP szintén fokozza a verejtékmirigyek funkcióját. A PACAP kimutatható több emlős faj tejében is. Az exokrin hasnyálmirigyre kifejtett PACAP hatás a nyálmirigyeknél leírtakkal analóg, hatására az acinaris sejtekben fokozódik a lipáz szekréciója. Ezek mellett a polipeptid szabályozó szerepű az inzulin és glukagon szekrecióban, és a β -sejt proliferációban.

A PACAP és receptorainak elengedhetetlen szerepe van a sejt proliferáció, és - differenciáció területén fiziológiás és patológiás körülmények között (gyulladás, malignus transzformáció) is. A PACAP és receptorai bizonyos tumoros elváltozásokban növekedési faktorként, más esetekben gátló faktorként működnek. A PACAP in vitro fokozza az AR4-2J patkány PC sejtvonalban a sejtek proliferációját G-protein-kötött VPAC1 receptoron keresztül, PC-ban leírták a PACAP-génhez kötött proliferációt és stressz választ, de a PC sejteken a direkt növekedés fokozó hatása még nem tisztázott. A PACAP és PAC1 expresszió megváltozik számos daganat esetében, például pajzsmirigy papillaris carcinoma és here rák, továbbá PAC1, VPAC1 és VPAC2 mRNS-t mutattak ki β -, és insulinoma sejtekben is.

Célkitűzések

- 1) A PACAP és receptorainak szerepét számos daganat típusban igen széleskörűen vizsgálták, az eredmények tumor progressziót fokozó és gátló hatást is mutattak ki különféle tumoroknál. A tumorigenezisben játszott szerepe mellett szinte minden exokrin és endokrin mirigy szabályozásában is van a PACAP-nak, vagy receptorainak szerepe.

A részletes és alapos kutatások ellenére sem tisztázott az, hogyan változik a PACAP és receptorai expressziója endokrin és exokrin hasnyálmirigy daganatok esetében.

PhD munkám első részében a PACAP és PAC1 receptor expressziójának vizsgálatát tűztem ki célul PDAC, insulinoma, és CP miatt operált betegek szövettani mintáiban.

- 2) A hasnyálmirigyen végzett műtétek a mai napig a beteg számára igen megterhelő, az operatőr számára pedig sokszor komoly szakmai kihívásokkal járó beavatkozások. Bár a mortalitás csökkenő tendenciájú, de még mindig magas, 30-50%. A minimálisan invazív elvek szem előtt tartása ellenére is a pancreas műtétek utáni szövődmények és a morbiditás aránya nem mutat olyan jelentősen csökkenő tendenciát, mint a sebészet más területén.

PhD munkám második részében célul tűztem ki annak elemzését, hogyan lehetne csökkenteni a nagy pancreas centrumokban is problémát jelentő posztoperatív szövődmények (különös tekintettel a POPF) előfordulása.

A PACAP és PAC1 receptor expressziójának vizsgálata pancreas ductalis adenocarcinoma, insulinoma, illetve chronicus pancreatitis miatt operált betegek szövettani mintáiban

Anyag és módszer

Vizsgálatunk során hatéves (2012. szeptember és 2018. augusztus közötti) periódusból gyűjtöttünk betegeket. A retrospektív vizsgálat során a fenti időszakban a Pécsi Tudományegyetem Sebészeti Klinikán PDAC, finomtű aspirációs biopsziával (FTAB) igazolt insulinoma, illetve CP miatt (a műtét előtti vizsgálatok malignitás gyanúját vetették fel) operált betegek műtéti preparátumaiból származó szövettani mintáit, és összegyűjtött adataikat („PTE/83069/2018” iktatószámú statisztikai és adatgyűjtési engedély alapján) elemeztük. A hatéves vizsgálati periódus során pancreatoduodenectomiás, vagy enucleatios műtétre került 55 páciens szövettani mintáját vizsgáltuk.

A betegek adatainak összegyűjtésekor külön kitértünk a műtéti típus, a rutin szövettani vizsgálat eredményének, a daganat grádusának és a resectio megítélésének elemzésére is.

A műtét során eltávolított szövettani preparátumból új metszetek készültek, ezek kerültek a PACAP és PAC1 receptor expresszió immunhisztokémiai (IHC) vizsgálatához felhasználásra. 2 µm vastagságú metszetek készültek, melyeket 4%-os pufferelt formalinban fixáltunk.

Az IHC vizsgálatra előkészítés során új metszetek készültek a korábbi műtéti preparátumból, majd ezeket a metszeteket standard 1:200 hígítású human anti-PACAP antitestekkel (Peninsula CA, USA), illetve 1:200 hígítású human PAC1 receptor antitestekkel (Sigma-Aldrich, Budapest, Magyarország) kezeltük. Az IHC vizsgálat EnVision FLEX vizualizációs rendszerrel, DAKO IHC automatával (Dako, Dánia) zajlott. Folyékony fast-red szubsztrátumot (Abcam, Egyesült Királyság) alkalmaztunk a festés során.

Az IHC vizsgálat eredményeit semi-kvantitatív módon elemeztük tapasztalt patológus közreműködésével a következők szerint: nincs festődés, gyenge, közepes, vagy erős festődés. Az elsődleges anti-serumot használva negatív (nem festődő) kontrollt képeztünk. Pozitív kontrollként jól azonosítható elemek (sziget sejtek, idegelemek) szolgálták. Ugyanazon hasnyálmirigy szövet daganatos és daganat-mentes részének festődési erősségét elemeztük a fent leírt semi-kvantitatív módszerrel.

Eredmények

Az 55 páciens közül 50 beteg esetében CP, pancreas cysta, illetve szövettanilag igazolt PDAC, 5 betegnél insulinoma miatt történt műtéti beavatkozás.

A PDAC miatt operált betegek esetében 14 betegnél szövettani mintavétel eredménye (FTAB, vagy kefe cytologia) bizonyította műtét előtt a malignitást (egy betegnél neoadjuvans chemotherapia is történt), 36 beteg cystosus pancreas elváltozás, vagy nem differenciálható hasnyálmirigy térfoglalás (CP vs. tumor) alapján került műtéti ellátásra. Utóbbi betegek esetében az eltávolított műtéti specimen 6 esetben mutatott ki malignus elfajulást. Az 50 betegből végső eredményként 20 betegnél igazolódott adenocarcinoma.

A CP/PDAC miatt operált betegek átlag életkora a műtétkor 57 év (25-79 éves kor közötti betegek) volt, 19 nőbeteg és 31 férfibeteg került műtétre. A végső szövettani eredmény alapján elválasztva a tumoros és nem tumoros betegeket, a daganatos betegek esetében női túlsúly (12 nő, 8 férfi), a CP eseteknél jelentős férfi túlsúly (7 nőbeteg, 23 férfibeteg) volt észlelhető. A 20 tumoros beteg közül a műtéti ellátás idejében 15 betegnél volt észlelhető icterus. A tumoros betegcsoportnál 5 esetben Kausch-Whipple műtét, 15 esetben PPPD történt. A 30 CP beteg esetében döntően Frey műtét történt (20 eset), 3-3 betegnél Kausch-Whipple műtét, illetve pancreato-cysto-jejunostomia, 1-1 esetben Wirsungojejunostomia, illetve distalis pancreas resectio, 2 betegnél pedig Beger műtét történt. A műtét előtti kivizsgálás 7 betegnél Grade 2, 13 betegnél Grade 3 adenocarcinoma-t véleményezett. Ezeknél a betegeknél az eltávolított műtéti specimen patológiai vizsgálata utólagosan 11 beteg esetében igazolt Grade 2, 7 esetben Grade 3 adenocarcinoma-t, 1 beteg esetében a végleges szövettani lelet mucinosus adenocarcinoma lett. Valamennyi esetben a tumor stádiuma pT3 volt, pN0 5 esetben, pN1 15 esetben került leírásra. A resectios felszín épségét elemezve 1 minta esetében perineuralis inváziót írt le a patológus, 1 esetben véna fali tumoros infiltrációt látott, 9 esetben teljes R0 resectiot írtak le, a többi esetben a resectios felszínét keskenynek (0,25-1 mm) ítélték meg. 1 beteg szövettani mintája R2 resectiot mutatott, a tumor az arteria hepatica propria-t és a vena portae-t is involválta. A többi 30 beteg esetében a szövettani vizsgálat a CP-t bizonyította, kiterjedt, súlyosan előrehaladott hegeképződéssel.

Az 5 insulinoma miatt operált beteg közül 1 betegnél szövettan igazolta az insulinomát, a többi 4 beteg esetében az eszméletvesztések, vegetatív tüneteket okozó hypoglycaemia mellett képalkotó vizsgálat (EUS, CT, MR, MR cholangiographia) vezette fel insulinoma alapos gyanúját. Az 5 beteg átlag életkora 38 év (23-48 éves életkor) volt a műtéti ellátás idején, 2 nőbeteg, 3 férfibeteg került műtétre. 3 esetben enucleatio, 1-1 esetben distalis pancreas resectio,

illetve Kausch-Whipple műtét történt. 3 esetben az elváltozás a pancreas fejre, 1-1 esetben a farokra, illetve a processus uncinatusra lokalizálódott. A végleges szövettani vizsgálat 4 esetben Grade 1 insulinoma-t igazolt, Grade 2 insulinoma igazolódott 1 beteg szövettani mintájában. 3 esetben pT1, pT2 2 esetben került leírásra, a 2 Whipple műtött beteg mintájában tumorosan érintett nyirokcsomó nem volt (pN0), az enuclealt esetekben a műtéti típusból következőleg a minta nem tartalmazott semmilyen nyirokcsomót. 3 szövettani minta resectios szélé nem volt érintett (R0 resectio), 2 specimenben a szél érintett volt (R1 resectio), de nem mutatkozott sem perineuralis, sem perivascularis invasio.

A PDAC betegek szövettani metszeteiben az IHC vizsgálat során mind az exokrin, mind az endokrin hasnyálmirigy részletekben is megfigyelhető volt PAC1 receptor expresszió. Erős festődés mutatkozott a Langerhans-szigetek területén is. A pancreas adenocarcinomát tartalmazó szövettani metszet részletekben a nem tumoros szövetekhez képest a receptor-festődés jelentősen gyengébb volt. A különböző erősségű PAC1 receptor festődés jól látható határt képzett a normál és tumoros pancreas szövet között. A metszetekben idegelemek is fellelhetők voltak, melyek PAC1 pozitivitást nem mutattak.

Az insulinomás betegek szövettani mintáiban a PAC1 receptor IHC festődése a PDAC betegek mintáihoz hasonlóan erős volt a Langerhans-szigetek területén, ugyanígy az egészséges exokrin részek is jelentős festődést mutattak. Az insulinoma sejtek PAC1 receptor pozitivitása jól megfigyelhető volt ugyan, de a normál szigetsejtekhez képest ez gyengébbnek mutatkozott.

A CP betegek mintáiban jól látható volt az előrehaladott fibrosis és idült gyulladás mellett az exokrin részek, valamint a szigetsejt struktúrák csökkenése, a szigetsejtes részekben erős, a chronicusan gyulladt területeken hiányzó PAC1 festődéssel.

A PACAP IHC vizsgálata az exokrin PDAC minta-részletekben gyenge festődést mutatott, ezzel szemben az endokrin részletek igen erősen pozitívnak bizonyultak. A tumort tartalmazó területek PACAP-festődése gyengének mutatkozott, az idegelemek festődése erős volt. Hasonlóan erős PACAP pozitívítás volt látható a duodenum részletek idegelemeiben is (ez a terület a műtéti technika alapján a pancreatoduodenectomia során szintén eltávolításra kerül). A myentericus és submucosalis plexus PACAP festődésének erőssége markáns volt.

Az insulinomából származó metszetekben a PACAP expresszió jól megfigyelhető volt, de a normál szigetsejtekhez képest gyengébben.

A CP mintákban erős PACAP IHC festődés volt látható, a már korábban is leírt fibrosis és idült gyulladás jeleivel, megőrzött szigetsejt-struktúrákkal és elvesztett exokrin képletekkel.

Megbeszélés

Vizsgálataink során a PACAP és receptorának (PAC1 receptor) expresszióját elemeztük normál pancreas szövetet, PDAC, CP és insulinoma részeket tartalmazó szövettani mintákban. 55 betegnél végzett resectios műtét metszeteit választottuk ki, IHC vizsgálattal elemezve a különböző elváltozások festődési mintázatát, a festődés erősségét. Mivel a műtét során a tumoros (tumor gyanús) elváltozás eltávolítása ép szövetet is tartalmazó környezettel történt, a kóros és ép szövet festődésének vizsgálata egyazon metszetben történhetett, mely a mintázat még pontosabb összehasonlíthatóságát is lehetővé tette.

A mintákat összehasonlítva jól szembevető volt, hogy függetlenül a tumoros elváltozás stádiumától mind a PACAP, mind a PAC1 receptor festődésének erőssége jóval gyengébb volt a PDAC-t összevetve a normál hasnyálmirigy szövetekkel.

Korábban számos növekedési faktorról nyert bizonyítást a tumorigenezisben betöltött szerepe. Az FGF (fibroblast növekedési factor) esetében összefüggést írtak le a pancreas tumor sejtek növekedésének és differenciációjának irányításában, mely ismertén erősen befolyásolja a tumor stádiumát, gyógyíthatóságát. Ezzel egybehangzóan a TGF- β (Transforming Growth Factor beta) tumor növekedésben való részvétele pancreas esetében sem kétséges, az NGF (Nerve Growth Factor) erősebb expressziója rosszabb prognózist, erősebb gyulladást és fájdalmat jelezhet. Hasonlóan rosszabb prognosztikát sejtet PDAC esetében az emelkedett EGF (Epidermal Growth factor) expresszió, az IGF (Insulin-like Growth Factor) és emelkedett PC rizikó között jelentős összefüggést láttak. A PACAP is képes növekedési faktorként hatni, azonban az expresszió és a gátló, vagy stimuláló hatás igen változatos. A PACAP hatása mellett annak receptorai is fontos szerepet játszanak számos daganattípus (emlő, prostata, tüdő, máj) kialakulásában. PDAC páciensek VIP-receptor szcintigráfiája túlexpressziót mutatott ki. Az in vivo vizsgálatok eredményei némely pontokban ellentmondásosak, utóbbi kivételével eddig csak in vitro vizsgálatok állnak rendelkezésre, mely egy esetleges (kellően szenzitív és specifikus) tumor marker kidolgozásához még nem elégséges, in vitro a VPAC1 túlzott expressziója nem nyert bizonyítást.

Korábbi kutatások a pancreas ductalis sejtjeiben nem láttak FGF expressziót, míg a szigetsejtben igen magas expresszió volt megfigyelhető. Vizsgálataink során a PDAC és insulinomát tartalmazó szövettani mintáink PACAP IHC festődése ezzel azonos eredményeket hozott: a tumoros ductusok gyakorlatilag nem festődtek, az endokrin területek erős pozitivitást mutattak, a normál exokrin részek festődése gyengének mutatkozott. A tumort tartalmazó minták vizsgálata jelentősen csökkent PACAP és PAC1 receptor expressziót mutatott ki. Ugyan

eddig vizsgálatunk nem tisztázta, hogy a PACAP és PAC1 receptor expresszió csökkenése a tumorigenezis következménye, vagy a csökkent PACAP/PAC1 receptor jelátvitel tumor generáló hatású-e, de az eddigi eredmények is alátámasztják a csökkent/hiányzó PACAP/PAC1 jelátvitel szerepét a tumor növekedésben, illetve differenciálódásban.

Az első vizsgálatok eredményeit felhasználva elemeztük az insulinoma, illetve CP miatt műtött betegek szövettani metszeteinek festődését.

A PACAP változatos szerepe a tumor növekedésben és differenciációban ismert (növekedést fokozhat antiapoptotikus hatása révén, tumor sejt migrációt gátolhat). Ugyanakkor a hatása kevésbé ismert jóindulatú tumoros megbetegedésekben, a PACAP és receptorainak hatása endokrin tumorokban pedig alig ismert, holott az endokrin szervekben a PACAP expresszió rendkívül fokozott. A PACAP gátolja a humán hypophysis adenoma sejtvonalak apoptózisát, megtalálható a legtöbb human pheochromocytoma-ban, míg pajzsmirigy tumorokban a PACAP és PAC1 receptor expresszió alternál. A különböző növekedési faktorok hatása a hasnyálmirigy endokrin részén is jól megfigyelhető, NGF immunfluoreszcens jelölődése gyenge, EGF, vitronectin és fibronectin adása után a JNK út fokozódása megfigyelhető insulinoma sejteken.

Az előző vizsgálatok eredményeivel egybehangzó festődési mintázatot találtunk a vizsgált mintáinkban: a normál exokrin hasnyálmirigy szövetek festődése erős volt, a PACAP/PAC1 receptor expresszió jelentősen csökkent, vagy hiányzott az insulinomás részekben. A CP mintákban a PACAP festődése erős volt, hiányzó PAC1 receptor festődéssel. A normál szigetsejtet tartalmazó és insulinomás részek festődési erősségét összehasonlítva az insulinomás részek festődése jelentősen gyengébb volt az egészségeshez képest. Ezek az eredmények is alátámasztják a PDAC mintáknál már felvetett hipotézist, miszerint a malignus transzformációban, a tumorigenezisben és a tumor progresszióban a PACAP/PAC1 receptor jelátvitelnek befolyásoló hatása lehet.

Pancreas resectiók szövődményeinek alakulása a posztoperatív nyomonkövetés tükrében

Anyag és módszer

2013. január és 2020. március közötti időszakban a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Sebészeti Klinikán döntően hasnyálmirigy daganatos elváltozása, epehólyag, epeúti és duodenum malignus elváltozása miatt pancreatoduodenectomián átesett 130 beteg adatait elemeztük.

A műtét során az elváltozás radikális eltávolítása és regionális lymphadectomia után vég az oldalhoz PJ készült dohányzacskó öltéses módszerrel. A műtétek során a resectált hasnyálmirigy csonkot mobilizáltuk, majd a lezárt jejunum végétől 2-3 cm távolságra az anti-mesenterialis oldalon megfelelő nagyságú nyílást készítettünk, mely körül 2/0 monofil nem felszívódó fonállal dohányzacskó öltést helyeztünk be. A pancreascsonk cranialis és caudalis sarkánál egy-egy U-öltést raktunk be 3/0 monofil felszívódó öltéssel, melyekkel behúztuk a pancreast a bél lumenébe, majd ezeket megcsomóztuk. Végül a bél mucosájának befordítása után megcsomóztuk a dohányzacskó öltést is. Az anasztomózis elé egy puha szilikon drain csövet helyeztünk, melyet a cseplesszel fedtünk.

A drain váladékából amiláz szintet mérettünk a műtét utáni napokon és közvetlenül a drain eltávolítása előtt. A drain eltávolítás menete a Verona csoport elvei szerint történt, Octreotide adás csak kimutatható POPF esetén történt. Vizsgált eseteinkben a műtét során behelyezett hasi drain-t a drain váladék amiláz tartalmának függvényében (5 000 U/l határ) távolítottuk el. Két csoportra osztottuk a betegeket: az első csoportban átlagosan 2 137 U/l volt a drain amiláz szint az első posztoperatív napon, ez a negyedik napra átlagosan 264 U/l értékre csökkent, a drain eltávolításra került, pancreas sipoly nem alakult ki. A másik betegcsoportnál a drain amiláz átlagos szintje jóval magasabb volt (19 550 U/l), itt hosszabb drainage mellett döntöttünk. A drain eltávolítása a váladék amiláz szintjének megfelelő mértékű csökkenése, a fistula záródása után történt meg. Vizsgáltuk a perioperatív mortalitást, a reoperációk arányát, a műtét utáni összesített morbiditást, illetve külön elemeztük a már korábban kifejtett két leggyakoribb komplikáció (DGE, POPF) előfordulását. A műtét során behelyezett hasi drain-en ürülő váladék amiláz szintjét (amennyiben az adat hozzáférhető volt) összehasonlítottuk, ez alapján két csoportot hozva létre a betegekből (nincs fistula, klinikailag releváns pancreas fistula - Grade B/C - fistula).

Eredmények

A nemek szerinti megoszlás közel azonos volt (67 nő-, 63 férfibeteg), az átlag életkor 60 év (23-81) volt a műtét idején. Az operált 130 páciens közül 81 betegnél PC, 24 esetben Vater papilla daganat, 12 betegnél distalis epeúti malignitas, 5 esetben CP, 4 esetben duodenum, másik 4 esetben epehólyag tumor volt a műtétet indokló diagnózis. 56 betegnél pylorus megtartásos technikával történt pancreas resectios műtét, 74 beteg esetében részleges antrum resectio is történt.

A műtét során 66 esetben normál, 64 esetben fibroticus volt a maradék pancreas.

A műtétet általánosságban 2-3 napos intenzív osztályos kezelés követte, az átlagos kórházi kezelés 13 napig (7-75 nap) tartott. Az operatív mortalitás 0,7% volt (1 beteg; halál oka nem sebészi szövödmény volt), 7 esetben (5,3%) vált szükségessé reoperáció (2 betegnél műtétet igénylő hasfali disruptio alakult ki, 2 betegnél hasüregi tályog feltárása történt, 1 beteg esetében a pancreatectomiát komplettálni kellett, 1-1 betegnél a hepatico-jejunostomia szűkülete, illetve a hasnyálmirigy resectios felszínének vérzése miatt vált szükségessé újabb műtét). A nem sebészi komplikációk az egyéb esetekben is észlelhető komplikációk (tüdőgyulladás, szívritmus zavar, uroinfekció, mellúri folyadékgyülem) voltak. A teljes morbiditási ráta 43,8% volt, a klinikailag releváns posztoperatív pancreas fistula 6,9%-ban fordult elő (9 eset), 4%-os DGE rátát (5 eset) lehetett megfigyelni.

84 beteg esetében került sor az első műtét utáni napon a drain folyadék amiláz szintjének meghatározására. Ezeket a betegeket két csoportra osztottuk:

1. csoport (75 beteg): nem alakult ki pancreas fistula
2. csoport (9 beteg): klinikailag releváns posztoperatív pancreas fistula (CR-POPF) alakult ki.

Az 1. csoportnál (75 beteg a vizsgált 84 esetből) az esetek döntő részében a drain váladék amiláz szintje 5 000 U/l alatt maradt (átlagosan 2 137 U/l, range 6-46 000 U/l), ez alól 9 eset jelentett kivételt, akiknél viszont a későbbi napokon az amiláz szint rapidan lecsökkent. Ennél a csoportnál a drain átlagosan a negyedik (2-6) műtét utáni napon került eltávolításra, ekkor az amiláz szint átlagosan 264 U/l (3-3 370 U/l) szintre csökkent. Az 1. csoport egyik betegénél sem volt CR-POPF megfigyelhető.

A 2. csoport (9 beteg a vizsgált 84 esetből) esetében az amiláz szint az 5 000 U/l értéket messze meghaladta (átlag érték 19 550 U/l volt, range 28-63 690 U/l). Ebben a csoportban egy eset volt kivétel, ahol az amiláz szint 5 000 U/l alatti értéket mutatott, de később jelentősen megemelkedett. Ennél a csoportnál a draint huzamosabb ideig hagytuk bent. A 2. csoport betegeinél Octreotide adása mellett döntöttünk, illetve két betegnél ismételt műtétre volt szükség, sikertelen intervenciós (radiológiai) drainage után, hasüregi tályog miatt.

Megbeszélés

A betegadatok elemzése során a hasnyálmirigy műtétek után előforduló leggyakoribb szövődmények közül a POPF rizikójának csökkentésére irányuló módszereket vizsgáltuk.

A hétéves vizsgálati időszak 130 betegének perioperatív eredményeit és posztoperatív szövődményeinek előfordulását elemeztük.

A betegek nem és kor szerinti megoszlása nemzetközileg is leírt trendeket tükrözött, az esetek nagyobbik része pancreas tumor volt, ez az előfordulás egybehangzó a pancreas régióban leírt daganatok előfordulási arányával. A műtét során közel azonos arányban (66 vs. 64 eset) észleltünk puha, illetve fibroticus hasnyálmirigy csonkot. A műtéthez köthető morbiditási és mortalitási arányok a világ más részein működő nagy pancreas centrumok mutatóihoz hasonlónak bizonyultak. A reoperációk előfordulásának csökkentésére jó lehetőség a posztoperatív folyadékgyülemek UH-vezérelt drainage-a, aspiratio-ja, ennek sikere azonban függ a beteg alkatától, a vizsgáló gyakorlatától is.

Tapasztalataink alapján, más szerzők eredményeivel egybehangzóan, a DGE előfordulási aránya az antecolicus gastro-entero anasztomózzal (kombinálva Braun enetero-entero anasztomózzal) hatékonyan csökkenthető.

Anasztomózis képzési módszerünk módosítása egy eredetileg binding anasztomózisnak nevezett technikának, illetve a dohányzacskóöltéses PJ-nak. Ezek során is az volt a vezérlő elv, hogy a hasüreg felé ne kerüljön szűracsatorna, ami mentén pancreas fistula alakulhat ki. Ez a dohányzacskó öltéses módszerünk esetén is megvalósul. Az öltés megcsomósításakor azonban fontos a jejunum mucosának a bél lumenébe történő befordítása, melyre fokozott figyelmet kell fordítani (ismert, hogy a serosa rétegek minden anasztomózis esetében jobban gyógyulnak). A POPF előfordulása a vizsgált beteganyag esetében az irodalomban (ISGPS adatok) szerepeltetett 14,5%-nál kevesebbnek mutatkozott. Az eddigi eredmények azt mutatják, hogy

ez a módszer egyszerűen és gyorsan kivitelezhető (csak három öltésre van szükség) és kellően biztonságosnak mutatkozik.

A mai napig nincs egyértelmű konszenzus a hasnyálmirigy műtétek utáni hasúri drainage tekintetében. Egyes szerzők a hasi sebészet számos más területén is egyre széleskörűbben elterjedő nézetet vallják: nincs szükség hasüregi drainage-ra, elhagyásuk nem növeli a posztoperatív szövődmények arányát. A hasnyálmirigy műtétek esetében ez a szövődmény leggyakrabban a POPF. Amennyiben drainage-ra kerülne sor, akkor annak korai vagy késői eltávolítása a kérdés. A vizsgált műtétek során a beavatkozás végén hasi drain visszahagyása történt, az eltávolítás időpontja a betegeknél alapvetően a Verona-kritériumok alapján került meghatározásra. Eredményeink alátámasztják azt az ajánlást, miszerint az első posztoperatív napon mért drain amiláz szint, de legfőképp a későbbi napokon észlelt tendencia jól tükrözi az esetleges POPF kialakulásának rizikóját, jó támpontot adva a drain eltávolítás megfelelő idejének kiválasztásához. A tendencia fontosságát bizonyítják a mindkét csoportban észlelt kivételek (amikor az első napon az amiláz szint 5 000 U/l feletti, illetve alatti volt), amikor is a magas első napi érték, de rapid csökkenés esetén a drain eltávolítható, míg alacsony szint fokozatos emelkedése pancreas fistulára utal és hosszabb drainage-ra van szükség. Ez alapján a drain eltávolítás előtt ajánlatos a drain amiláz szint meghatározása és annak összehasonlítása az első posztoperatív nap eredményével: ha az első napi érték 5 000 U/l alatti és 350 U/l alatti a harmadik posztoperatív napon, a korai drain eltávolítás biztonságosnak tűnik.

A puha szilikon drain a pancreas anasztomózis közelében hagyva (nem érintkezhet a pancreatojejunostomával) tapasztalataink szerint szövődmény veszéllyel nem fenyeget, ugyanakkor lehetőséget nyújt a drain amiláz szint mérésére, mely segít a mielőbbi drain eltávolítást, ezáltal a POPF arányának csökkentését.

Új eredmények ismertetése

1. PACAP és PAC1 receptor expresszió vizsgálata humán, PDAC miatt műtéten átesett betegek szövettani mintáiban.

IHC vizsgálataink során kimutattuk, hogy a hasnyálmirigy daganatok döntő többségét kitevő tumor típusban, a ductalis adenocarcinoma-ban mind a PACAP, mind annak specifikus kötődéssel bíró receptora, a PAC1 receptor jelentősen gyengébb festődési mintát mutatott a daganatos sejteket körülvevő ép működésű exokrin pancreas sejtekhez képest. Jól szembetűnő volt az is, miszerint az észlelt festődési erősség teljes mértékben független volt az eltávolított tumor onkológiai szempontú stádiumától.

Ez a mintázat a csökkent PACAP/PAC1 receptor malignus transzformációt serkentő és daganatsejt túlélést segítő hatását sejteti. Az onkológiai stádiumtól független festődési erősség hipotézisünket tovább erősíti.

2. PACAP és PAC1 receptor expresszió insulinoma, vagy CP miatt operált betegek szövettani mintáiban.

Szintén IHC vizsgálatnak vetettük alá szövettanilag nem malignus, de gyakran igen súlyos klinikai tüneteket okozó hasnyálmirigy megbetegedésben szenvedő, emiatt operált betegek szövettani mintáit. Benignus tumort az insulinoma, nem tumoros állapotot az idült hasnyálmirigy gyulladás reprezentált.

Az insulinoma miatt operált betegek mintáiban a PACAP és a PAC1 receptor expressziója is jelentősen gyengébb volt összehasonlítva a környező exokrin hasnyálmirigy szövetekhez képest. Összevetve a normál működésű szigetsejtek festődési mintázatával, az insulinomás részek IHC festődése ezekben az esetekben is sokkal gyengébbnek mutatkozott. A CP minták esetében erős PACAP IHC festődést találtunk, melyet hiányzó PAC1 receptor festődés kísért. Eredményeink tovább erősítették a PACAP/PAC1 receptor vonal malignus transzformációban játszott szerepét. A normálisan működő és tumoros szigetsejtek összehasonlítása alapján gyanút vet fel a daganatos átalakulásban a PACAP/PAC1 receptor jelátvitel szerepe. Ezt alátámasztani látszik analóg módon a normál exokrin szövet-CP-PDAC összehasonlítás is.

3. Pancreas resectiók szövődményeinek alakulása a posztoperatív nyomonkövetés tükrében.

Az összegyűjtött retrospektív adatok alapján elmondható, hogy a nemzetközi irodalommal összehasonlítható betegpopuláció, daganattípus és műtéti módszer jellemzi klinikánkat is, más hasnyálmirigy sebészettel foglalkozó centrumokban is ismertetett posztoperatív eredményekkel, és perioperatív kimenetellel.

Tapasztalataink alapján kedvező eredményeket hozott a minél kevesebb öltés használata, ami az általunk módosított dohányzacskóöltéses PJ használata során megvalósult. Lényeges, hogy a varrat és a fonal által képzett szűrcsatorna ne kommunikáljon a hasüreggel, így hasnyál arra nem szivároghat, ami tovább csökkentheti a szövődmények kockázatát.

Munkánk során a pancreatojejunosztomia utáni drainage-t preferáltuk. Ennek segítségével lehetőség nyílt a drain váladék amiláz szintjének monitorozására a posztoperatív időszakban, ami alapján szempont rendszert dolgoztunk ki a drain eltávolítás idejének a meghatározására. Megállapítottuk, hogy nemcsak az első napi érték a fontos, de a tendencia a perdöntő annak meghatározásához, hogy meddig van szükség drainage-ra. Megtudhatjuk, hogy mikor lehet már korán eltávolítani a draint (a fölöslegesen tovább bent hagyott drain valóban káros lehet a felülfertőződés és a lokális irritáció veszélye miatt). Ha viszont az amiláz szint alakulása pancreas fistula kialakulására utal, akkor a drainage fenntartásával a helyzet kezelhető. Drain hiányában az UH vezérelt drainage-ra lennének hagyatkozva, ami nem mindig sikeres és a behelyezett drain vastagsága sem hasonlítható a sebészi drainéhez. Elmondható, hogy a fenti megállapítások jól hasznosíthatónak és megbízhatónak bizonyultak a POPF rizikójának csökkentésében.

A dolgozat alapjául szolgáló közlemények

1. **Ferencz S**, Toth D, Kaszas B, Bardosi S, Vicena V, Karadi O, Reglodi D, Kelemen D: PACAP and PAC1 Receptor Expression in Human Insulinomas. *Int J Pept Res Ther* 2021; 27:1719-1728. doi: 10.1007/s10989-021-10204-0. (IF: 1,931; Q3)
2. **Ferencz S**, Bíró Zs, Vereczkei A, Kelemen D: Innovations in pancreatic anastomosis technique during pancreatoduodenectomies. *Langenbecks Arch Surg* 2020; 405: 1039-1044. (IF: 3,445; Q1)
3. **Ferencz S**, Reglodi D, Kaszas B, Bardosi A, Toth D, Vekony Z, Vicena V, Karadi O, Kelemen D: PACAP and PAC1 receptor expression in pancreatic ductal carcinoma. *Oncol Lett* 2019; 18: 5725-5730. (IF: 2,311; Q3)
4. Kelemen D, Lőcsei Z, Papp R, **Ferencz S**, Vereczkei A: Appleby-műtét – lehetőség truncus coeliacust infiltráló pancreastest tumor sebészi kezelésére. *Magy Seb* 2018; 71: 16-20. (Q4)

A dolgozat alapjául szolgáló közlemények összesített impakt faktora: 7,687

Egyéb közlemények

1. Mangel L, Lukács M, Hajnal A, Sarkany H, Forgacs-Menyhert M, Varga Zs, Herendi E, Papp E, Jeglne Illes Zs, Szigeti N, Almasi R, **Ferencz S**, Kanizsai P, Sebestyen A, Csikos A: Az első tapasztalatok a palliatív onkoteamrendszer működésével kapcsolatban a Pécsi Tudományegyetemen. Orv Hetil 2020; 161: 1423-1430. (IF: 0,497; Q3)
2. Miklós Z, Kürthy M, Degrell P, Ranczinger E, Vida M, Lantos J, Arató E, Sínay L, Hardi P, Balatonyi B, **Ferencz S**, Jávör Sz, Kovács V, Borsiczky B, Wéber Gy, Róth E, Jancsó G: Ischaemic postconditioning reduces serum and tubular TNF- α expression in ischaemic-reperfused kidney in healthy rats. Clin Hemorheol Microcirc 2012; 50: 167-178. (Q2)
3. Takács I, Wegmann J, Horváth Sz, Ferencz A, **Ferencz S**, Jávör Sz, Odermatt E, Róth E, Weber Gy: Efficacy of different hemostatic devices for severe liver bleeding: a randomized controlled animal study. Surg Innov 2010; 17: 346-52. (IF: 2.255; Q2)
4. Fuchs K-H, Breithaupt W, Schulz T, **Ferencz S**, Varga G, Weber G: Transgastric small bowel resection and anastomosis: a survival study. Surg Endosc 2011; 25: 1791-1796. (IF: 4,013; Q1)
5. Ferencz A, Takács I, Horváth S, **Ferencz S**, Jávör S, Fekecs T, Shanava S, Balatonyi B, Wéber G: Examination of protective effect of ischemic postconditioning after small bowel autotransplantation. Transplant Proc 2010; 42: 2287-2289. (IF: 0,993; Q2)

6. Horváth Sz, Gál I, Rákóczi I, Jávor Sz, Balatonyi B, Takács I, Ferencz A, **Ferencz S**, Wéber Gy: Transvaginalis cholecystectomy állatmodellen – kezdeti tapasztalataink. *Magy Seb* 2009; 62: 120-124. (Q4)
7. **Ferencz S**, Mangold V, Dérczy K, Takács I, Balatonyi B, Horváth Sz, Jávor Sz, Bránemark R, Horváth O P, Roth E, Wéber Gy: Alsóvégtag-amputált érbetegek új protézis lehetőség: kezdeti tapasztalataink az összeintegrációs technikával. *Magy Seb* 2009; 62: 293-297. (Q4)
8. Sínay L, Kürthy M, Horváth Sz, Arató E, Shafiei M, Lantos J, **Ferencz S**, Bátor A, Balatonyi B, Verzár Zs, Sütő B, Kollár L, Wéber Gy, Roth E, Jancsó G: Ischaemic postconditioning reduces peroxide formation, cytokine expression and leukocyte activation in reperfusion injury after abdominal aortic surgery in rat model. *Clin Hemorheol Microcirc* 2008; 40: 133-142. (IF: 1.814; Q2)
9. Arató E, Jancsó G, Sínay G, Kürthy M, Lantos J, **Ferencz S**, Horváth S, Shafiei M, Kasza G, Verzár Z, Kollár L, Roth E, Wéber G, Menyhei G: Reperfusion injury and inflammatory responses following acute lower limb revascularization surgery. *Clin Hemorheol Microcirc* 2008; 39: 79-85. (IF: 1.814; Q2)
10. Cserepes B, Jancsó G, Gasz B, Rác B, Ferencz A, Benkő L, Borsiczky B, Kürthy M, **Ferencz S**, Lantos J, Gál J, Arató E, Miseta A, Wéber Gy, Róth E: Cardioprotective action of urocortin in early pre- and postconditioning. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1095: 228-239. (IF: 1.731; Q1)

A tudományos közlemények összesített impakt faktora: 19,160

Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt köszönettel és hálával tartozom Édesanyámnak, aki minden lehetséges áldozat meghozása árán is, akadályokat nem ismerve nevelt fel és minden lehetséges segítséget megadott, hogy céljaimat és álmaimat elérhessem.

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Kelemen Dezső Professor Úrnak a hathatós irányításért és a szakmai segítségért.

Külön köszönetem Dr. Reglódi Dóra Professor Asszonynak az immunhisztokémiai vizsgálatok, azok elemzése, és a dolgozat elkészítése során nyújtott nagy szakmai és emberi segítségéért.

Hálámat szeretném kifejezni Dr. Tóth Dénes, Dr. Kaszás Bálint, és Vicena Viktória kollégáimnak, akik a szakmai anyagok összeállításában pótolhatatlan segítséget nyújtottak, és Dr. Vékony Zsófiának, aki orvostanhallgatóként a záróvizsga dolgozata révén tézisemet tovább inspirálta.

Köszönöm a Pécsi Tudományegyetem Sebészeti Klinika, Anatómiai Intézet és Patológiai Intézet munkatársainak a dolgozat létrejöttéhez nyújtott segítségét.