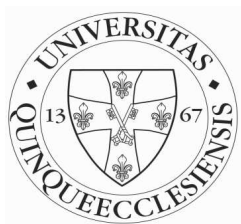


# Pancreastumorok komplex kezelése

Doktori (PhD) –értekezés tézisei

**Dr. Papp Róbert**

Doktori iskola vezetője: Prof. Dr. Komoly Sámuel  
Programvezető: Prof. Dr. Horváth Örs Péter  
Témavezető: Dr. Kelemen Dezső



**Pécsi Tudományegyetem  
Általános Orvostudományi Kar  
Sebészeti Klinika**

**Pécs**

**2011.**

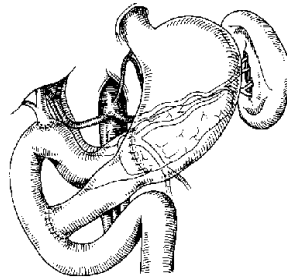
## 1. Bevezetés

A pancreastumorok gyakorisága növekvő tendenciát mutat. Az általuk okozott halálozás a 4.-5. helyen áll a daganatos mortalitások között. Ennek háttérében a tumor agresszív viselkedése és a szegényes klinikai kép okozta viszonylagos késői felismerés áll, emiatt a resecabilitás aránya is csupán 10 % körüli, de a radicalis műtéten átesett betegek 5 éves túlélése sem kedvező, kb. 20%. Mindazonáltal a beteg számára az egyetlen lehetőség a hosszú távú túlélésre a curativ resectio adjuváns chemoterapiával kiegészítve.

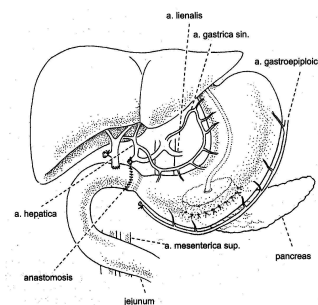
A pancreas daganatai között histológiailag leggyakoribb az exocrin állományból kiinduló ductalis adenocarcinoma, mely az esetek kb. 90 %-át jelenti. Jóval ritkábbak a cystosus tumorok, az acinaris tumor, valamint az endocrin daganatok.

Az adenocarcinoma leggyakrabban a pancreasfej területére localisálódik. A diagnostica a hasi ultrahang (UH) vizsgálattal kezdődik, a pontosabb megítélés, staging, operabilitás eldöntésében viszont a computer tomographiás (CT) vizsgálata a vezető szerep. Endoscopos retrograd cholangiopancreatographiás (ERCP) vizsgálatra és epeúti stentelésre is gyakran kerül sor, bár ennek javallata vita tárgya.

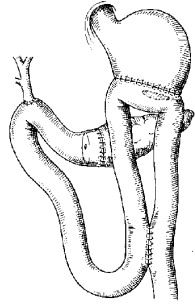
Proximalis elhelyezkedésű daganatoknál pylorus-megtartásos pancreatoduodenectomia (PPPD, Traverso-Longmire műtét), szükség esetén - ha a daganat a pylorust megközelíti - a gyomor antrumának eltávolításával történő hagyományos Whipple műtét a választandó módszer regionalis lymphadenectomiával (1-3. ábra).



1. ábra: Pylorus-megtartásos pancreatoduodenectomia pancreatojejunosztonomiával



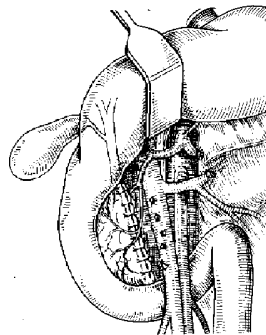
2. ábra: Pylorus-megtartásos pancreatoduodenectomia pancreatogasztonomiával



3. ábra: Hagyományos Whipple műtét

A pancreatodigestiv reconstructio készíthető a jejunummal vagy a gyomorral is. Egy meta-analysis szerint hasonló eredményt ad mindkét módszer és a sebész preferenciáján múlhat, hogy melyiket végzi. A biliodigestiv anastomosis (hepaticojejunostomia) minden esetben end-to-side módon jejunummal készül. A tápcsatorna folytonosságának helyreállítása ( duodenojejunostomia PPPD során ill. gastrojejunostomia hagyományos Whipple-műtét esetén) számos variációban készülhet (csomós, tova futó, ill. antecolicus vagy retrocolicus gastro- illetve duodenojejunostomia).

Distalis daganatok esetében bal oldali resectio splenectomiával, lymphadenectomiával a követendő eljárás (4. ábra).



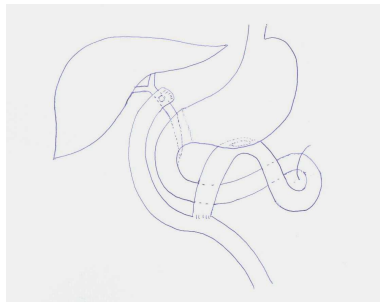
4. ábra: Distalis pancreas resectio splenectomiával

Total pancreatectomia akkor indicált, ha a tumor multicentricus. Újabban kezdi reneszánszát élni más esetekben is, mert így a pancreasfistula kockázata kiiktatható, ugyanakkor az apancreaticus állapot belgyógyászati kezelése sokat javult.

Bár az operatív mortalitás specializált centrumokban 5 % alá csökkent, a postoperatív morbiditási ráta 30-40% körüli, ami azt mutatja, hogy a pancreas resectiók számos kockázati tényezővel járhatnak. A leggyakoribb postoperatív complicatiók a meglassult gyomorürülés (19-23%), a postoperatív pancreasfistula (9-18%), az intraabdominalis tályog (9-10 %) és a gastrointestinalis vagy intraabdominalis vérzés (1-8%). Az International Study Group on Pancreatic Fistula Definition (ISGPF) 2005-ben alkotott definíciója értelmében bármely mérhető mennyiségű, a 3. postoperatív napon, vagy ezt követően a hasi drainen ürülő váladék fistulát jelez, ha annak amylase tartalma a normál serum amylase tartalom felső határának minimum háromszorosa. Az International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) által 2007-ben megalkotott definíció értelmében elhúzódó a gyomorürülés (delayed gastric emptying, DGE), ha a nasogastricus szonda használata a műtét után 3 napnál tovább szükséges, vagy persistáló hányás miatt a szondát a

postoperatív 3. nap után ismételtelen le kell helyezni. Ugyancsak elhúzódó a gyomor ürülése, ha a beteg a szilárd táplálékfelvételt a 7. postoperatív napig nem tolerálja. Az elhúzódó gyomorürülés oka nem teljesen ismert, localis szövődményt, beidegzési vagy vérellátási zavart, következményes pylorus spasmust (pylorus-megtartásos pancreatoduodenectomia esetén) tételeznek fel. A funkciózavar általában spontán oldódik.

Ha a tumor localisan irresecabilis, akkor megkísérlendő az oncológiai kezelés (primer chemoradiotherapia), mely által bekövetkezhet olyan fokú regressio, hogy a daganat eltávolítható lesz. Inoperabilis a pancreastumor, ha távoli áttéteket (máj, tüdő), carcinosist okoz és/vagy ha localisan infiltrálja a visceralis arteriákat. A vena resectio ugyanakkor elterjedtté vált. Ugyancsak le kell mondani a radicalis műtétről, ha a beteg általános állapota nem engedi meg resectio végzését. Ha a várható élettartam kb. fél év, akkor maximálisan a nonoperatív módszerek kerülnek előtérbe, mint pl. icterus esetén epeúti stentelés, vagy ha ez már technikailag nem kivitelezhető, akkor percutan transhepaticus drainage (PTD). Ha a beteg jobb állapotban van, akkor sebészi kettős bypass (biliodigestiv anastomosis + GEA) ajánlott proximalis elhelyezkedésű tumoroknál (5. ábra).

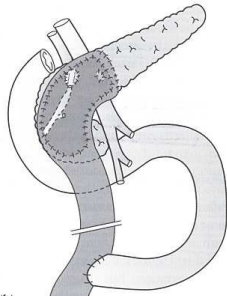


5. ábra: Palliatív kettős bypass

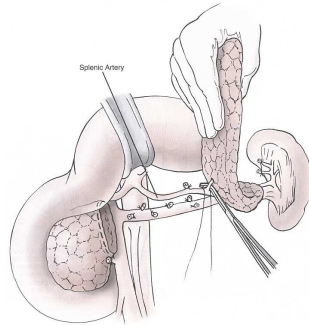
Bal oldali localisationál a daganat okozta elzáródás a duodenojejunalis átmenetnél várható, ezért GEA helyett duodenojejunostomia végzése célszerűbb.

A pancreasrák adjuváns oncológiai kezelésében jelenleg a gemcitabin (Gemzar) monoterápia az általánosan használt elsővonalbeli chemoterapiás szer, korábban 5-fluorouracilt (5-FU) alkalmaztak. Jó általános állapot esetén a két szer kombinálható, illetve kiegészíthető cisplattinnal. A localisan előrehaladott hasnyálmirigyrák oncológiai kezelésében szintén a gemcitabin monoterápia az elsővonalbeli chemoterapiás szer. A radiotherápia hasnyálmirigy-daganatok esetén a sebészi resectio utáni adjuváns kezelésben, illetve localisan előrehaladott daganatok esetében is használatos. Az adjuváns kezeléseket döntő többsége azonban ma csak chemoterapiás kezelés. Localisan előrehaladott daganat esetén a radio-chemoterápia nem biztosít hosszabb túlélést, mint az egyedüli chemoterápia, és magasabb a toxicitása.

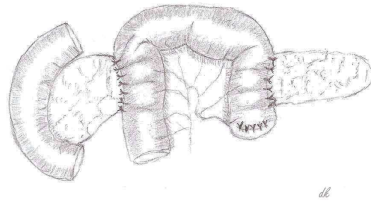
Míg a malignomáknál a radicalitás fontos (akár vena resectióval kiegészítve), addig a ritkábban előforduló benignus és alacsony malignitású folyamatoknál az ún. szervmegtartó műtétek terjedtek el (enucleatio, duodenum-megtartásos pancreasfejt resectio, lépemegtartásos distalis resectio, centralis pancreatectomia, papillectomia) (6-8. ábra).



6. ábra: Duodenum-megtartásos pancreasfej resectio



7. ábra: Lépmegtartásos distalis resectio



8. ábra: Centralis pancreatectomia

## 2. Célkitűzéseink

A Pécsi Tudományegyetem Sebészeti Klinikáján - 1998. januártól 2011. januárig - pancreas vagy periampullaris daganatok miatt végzett gyógyítómunka retrospectív elemzésével a következőkre keressük a választ:

1. Vannak-e olyan tünetek, amelyek prognosztizálhatják az operabilitást, ill. inoperabilitást?
2. Vizsgálni fogjuk az általunk kifejlesztett implantációs pancreatojejunostomiával elért eredményeket a teljes 13 éves periódusra vonatkozóan, összehasonlítva az egyéb technikákkal.
3. Vizsgálni szándékozunk az utóbbi időben a pancreatoduodenectomia során alkalmazott antecolicus duodeno- ill. gastrojejunostomia hatását a postoperatív gyomorürülésre, összehasonlítva a korábban végzett retrocolicus módszerrel.
4. A ritkább, alacsony malignitású daganatok kezelésében melyek a legcélravezetőbb műtéti technikák, vagyis a szervkímélő resectiókból profitál-e a beteg?
5. Az adjuváns kezelés mennyiben javítja a hosszú távú túlélést?

6. A neoadjuváns therapia milyen mértékben eredményezhet downstaging-et, ill. operabilissá válást?
7. Az irresecabilis esetekben mi a leginkább javasolható sebészi palliatio?
8. Egy a hasnyálmirigy-daganat korai diagnosisát lehetővé tevő, kevésbé invazív szűrőmódszer, aminek a kezelésben is szerepe lehet mindenképpen kívánatos lenne és óriási jelentőséggel bírna. A K-ras, vagy a micro-RNS-ek szolgálhatnak-e biomarkerként ?

### 3. Saját klinikai eredmények ismertetése

#### 3.1. Betegek és módszerek

##### 3.1.1. Resecabilis daganatok

1998. január és 2011. január között a Pécsi Tudományegyetem Sebészeti Klinikáján 251 radicalis műtét történt pancreas vagy periampullaris malignus tumor miatt. Az I. táblázat mutatja a 251 operabilis beteg praeoperativ adatait, melyek jellegzetesek.

#### I. Táblázat: Az operabilis esetek praeoperativ adatai

	férfi: 122	nő: 129	átlagos életkor: 60 év (9-80)
daganat kiindulási helye:			
		pancreasfej (choledochus)	175 (70%)
		test-farok	24 (10%)
		Vater papilla	44 (17%)
		duodenum	8 (3%)
klinikai tünetek:			
		icterus	158 (63%)
		fájdalom	139 (55%)
		fogyás	91 (36%)
		hányás	15 (6%)

A beavatkozások típusát a II. táblázat mutatja.

#### II. Táblázat: A curativ műtétek fajtái

műtéti típusok:		
	pylorus-megtartásos	
	pancreatoduodenectomia	186
	hagyományos Whipple műtét	31
	bal oldali resectio	26
	totalis pancreatectomia	8
a fentiek mellett elvégzett egyéb beavatkozások:		
	vena portae resectio	8
	metastasectomia hepatis	5
	colon resectio	2
	gyomor, ill. vékonybél resectio	1-1
	adrenalectomia	1
	nephrectomia	1

Leggyakrabban pylorus-megtartásos pancreatoduodenectomiára került sor. Akkor választottuk a hagyományos Whipple műtétet, ha a pylorust megközelítette a daganat. Totalis pancreatectomiát végeztünk, ha a resectiós szélben daganat volt az ismételt excisiókat követően is. Malignus folyamatnál a regionalis lymphadenectomia is része volt a műtétnek, ill. distalis pancreas resectiónál splenectomiát is végeztünk.

Pancreatoduodenectomia során a maradék pancreast legtöbbször a jejunummal anastomosáltuk, összesen 183 esetben. Ebből 143 anastomosis egyrétegben, 40 pedig kétrétegben készült. A gyomorba ültetésre 34 betegnél került sor. 2003 óta end-to-side pancreatojejunalis anastomosist készítünk csomós, egyrétegű implantációs technikával (4/0-s polydioxanone (PDS), Ethicon, Skócia). A kétrétegű pancreatojejunostomia szintén 4/0-s PDS, míg a pancreatogastrostomia 3/0-s Ethibond (Ethicon, Skócia) felhasználásával készült csomós varrattal. A hasnyálmirigy parenchymája 43%-ban puha volt, ilyenkor a postoperatív szövödmények csökkentésére octreotidot (Sandostatin, Novartis Hungária Kft., Budapest) adtunk subcutan, 3x0,1 mg dózisban 5 napig.

A pancreatojejunostoma és a hepaticojejunostoma retrocolicusan felhúzott jejunummal készült. Ha az epeút a cholestasis miatt dilatált volt, akkor a biliodigestiv anastomosisokat egyrétegben, általában tova futó varrattal készítettük (4/0-s PDS), akárcsak a duodeno-, ill. a gastrojejunostomiát (3/0-s PDS). Az utóbbi varratokat 2008 óta nem retrocolicusan, hanem antecolicusan végezzük Braun anastomosissal kiegészítve, abból az elvi megfontolásból, hogy az afferens kacs pangásának kockázatát tovább csökkentjük. Ha az epeút nem volt dilatált, akkor a biliodigestiv anastomosis csomós varrattal készült.

Néhány esetben multivisceralis csonkolásra is sor került, így pl. öt betegnél eltávolítottuk a solitaer májajátétet. Nyolc betegnél a vena portae segmentalis vagy tangentialis resectióját is elvégeztük az ér daganatos infiltrációja miatt.

### 3.1.2. Centralis pancreatectomia

2002 és 2009 között a Pécsi Tudományegyetem Sebészeti Klinikáján 7 centralis pancreatectomia, vagy más néven középső segmentalis pancreas resectio (middle segmental pancreatic resection, MSPR) történt benignus és alacsony malignitású pancreas daganat (2 esetben insulinoma, 5 esetben gyanított cystosus, vagy endocrin tumor) miatt, mivel az a pancreasnyak-test területén helyezkedett el. A laesio átlag nagysága 30 mm (10-80) volt. Rutinszerű intraoperatív fagyasztásos szövettani vizsgálat történt a tumormentes resectiós szél igazolása céljából.

A distalis pancreas resectiós felszínnel Roux-kacs felhasználásával pancreatojejunalis anastomosis készült, melyet 2003 óta, 6 betegnél egyrétegű end-to-side implantációs technikával végeztünk (4/0 PDS). Az első operációnál még kétrétegű anastomosist varrtunk. A proximalis resectiós felszín egy esetben géppel került lezárásra. A többi 6 esetben, a Vater papilla felé szabadon szondázható Wirsung-vezeték külön zárása, majd a halszáj formára képzett metszlap széleinek kézi varrata történt (4/0 PDS). A proximalis varratsort az utolsó 4 esetben, a felhúzott Roux-kaccsal is fedtük.

### 3.1.3. Irresecabilis daganatok

Egy 10 éves periódus alatt, 1998. január és 2008. január között, a Pécsi Tudományegyetem Sebészeti Klinikáján 188 betegnél radicalis műtét nem volt végezhető, csak palliatív sebészi megoldás történt. Az incurabilitás ténye vagy a műtét alatt derült ki, vagy már a műtét előtt ismert volt (pl. távoli áttétek, localis érinvasio), de a nonoperatív biliaris drainage-t nem sikerült elvégezni, vagy a beteg viszonylag jó általános állapota miatt a palliatio sebészi módját gondoltuk célszerűbbnek.

Az irresecabilis daganatokkal kapcsolatos praeoperatív adatok a III. táblázaton láthatók. A leggyakrabban végzett palliatív beavatkozás a kettős bypass volt, az IV. táblázat mutatja a részleteket.

III. Táblázat: Az irresecabilis daganatokkal kapcsolatos praeoperatív adatok

	férfi: 109	nő:79	átlagos életkor: 63 év (28-84)
daganat kiindulási helye:			
		pancreasfej (choledochus)	138 (73,4%)
		test-farok	40 (21,3%)
		Vater papilla	8 (4,2%)
		duodenum	2 (1,1%)
klinikai tünetek:			
		icterus	113 (60%)
		fájdalom	104 (55%)
		fogyás	100 (53%)
		hányás	37 (19%)

IV. Táblázat: Palliatív beavatkozások típusai

	kettős bypass	131
	biliodigestív anastomosis	21
	duodenojejunosztomia	13
	GEA	11
	exploratio	12

Kettős bypass során biliodigestív anastomosisként hepatico (cholecho-) jejunostomiát készítettünk Roux-kacccsal és egyidejűleg retrocolicus hátsófali gastrojejunostomiát (GEA) a Treitz-szalag felőli jejunummal. Az általunk 1998 óta alkalmazott kettős bypass irodalmi közlése először 2002-ben történt Büchler és munkacsoportja által. Általában nem rendelkezünk pozitív szövettani lelettel, ezért a műtét során vettünk mintát a daganatból Travenol tüvel, lehetőség szerint transduodenalisan, hogy ne alakuljon ki pancreasfistula.

### 3.1.4 Oncológiai kezelés

Mind radicalis, mind palliatív műtét után sor került oncológiai konzíliumra annak eldöntésére, hogy történjen-e, ill. milyen módozatban oncológiai kezelés? Tekintettel arra, hogy az adott 13 év során változtak a lehetőségek, a daganatellenes kezelési módszerek szerteágazóak voltak, daganattípusonként is. Emellett a Baranya megyén kívül élő betegek chemoterápiája nagyrészt nem Pécsen történt, így róluk alig volt információ. Továbbá voltak betegek, akiknél elmaradt a chemoterapia vagy egy elhúzódó szövödmény miatt, vagy a beteg nem egyezett bele a kezelésbe, vagy azt az oncológus nem tartotta szükségesnek a szövettani lelet (R0 resectio) miatt, vagy nem látta kivitelezhetőnek a beteg állapota miatt. A túlélés számításakor sem



tudtunk mindenkiről adatot szerezni és ez is magyarázhatja a rendelkezésre álló kisebb betegszámot.

2000 előtt a betegek 5-fluorouracilt (5-FU) (425 mg/m<sup>2</sup> iv. 5 egymást követő napon 28 napos ciklusokban) kaptak adjuváns kezelésként, ezután pedig gemcitabint (1000 mg/m<sup>2</sup> iv. 3 vagy 5 hétig hetente, majd 1 hét szünet). Ha a beteg jó általános állapotban volt, akkor a gemcitabint kiegészítették 5-FU-val, és ha emellett recidíva lépett fel, akkor cisplatinnal. R0 resectio esetén sok esetben csak observatio történt.

Localisan előrehaladott tumoroknál, vagy palliatív céllal jelentős fájdalom, compressió tünetek mellett, ill. R1/R2 resectio esetén válogatott esetben radio-chemoterapia is szóba jött 1,8 Gy fractiókkal 45 Gy összesített dosisig. Ezalatt a beteg 500 mg/m<sup>2</sup> 5-FU-t kapott 5 hétig hetente. Metastasisok jelenlétekor palliatív chemoterapia történt.

A betegek nyomonkövetése klinikai állapotfelméréssel, rendszeres CT és laboratóriumi vizsgálattal történt.

### 3.2. Eredmények

#### 3.2.1. Resecabilis daganatok sebészi és oncológiai kezelésének eredményei

A radicalis műtét alatt átlagban 2 E (0-26) vvt. massa transfusiojára volt szükség. Az intenzív osztályos ápolási napok száma átlagban 2 nap (0-29), a postoperatív ápolási napok száma pedig átlagosan 13 nap (6-55) volt.

A histológiai feldolgozás során túlnyomórészt adenocarcinoma igazolódott. A resectio R0 volt 232 esetben, 14 betegnél R1, ill. 5 esetben R2.

Radicalis műtét után 39%-ban alakult ki szövődmény, melyeket az V. táblázat ismertet a gyakorisági sorrend szerint.

V. Táblázat: Radicalis műtéteket követő szövődmények (98 eset)

pancreasfistula	22
sebfertőzés	21
lassult gyomorürülés	18
intraabdominalis abscessus	7
epefistula	6
légzési elégtelenség	5
nyirokcsorgás	4
GI vérzés, intraabdominalis vérzés	3-3
cardialis elégtelenség, veseelégtelenség,	
májtyúg, hasfali disruptio	2-2
vékonybél perforatio	1

Legtöbbször pancreasfistula fordult elő, mely szövődményt részletesebben taglaljuk a VI. táblázatban.

Táblázat: Pancreasfistula előfordulása 22 esetben (8,7%)

---

34 pancreatogastrostomiánál 6 fistula (17%), 3 reoperatio, 2 exit
143 egyrétegű (implantációs) pancreatojejunostomiánál 9 fistula (6,2%), conservativ th.
40 kétrétegű pancreatojejunostomiánál 5 fistula (12,5%), conservativ th
26 distalis resectiónál 2 fistula (7,7%), conservativ th.

---

Az eredmények kiértékelése során statisztikai számításokat végeztünk.

A Fisher-féle exact teszt alkalmazásával egyrétegű pancreatojejunostomia esetén significansan kevesebb fistula alakult ki a pancreatogastrostomiához képest ( $p=0,044$ ). Az egyrétegű pancreatojejunostomiánál talált 6,2 %-os fistula gyakoriság és a kétrétegű pancreatojejunostomiánál talált 12,5 %-os fistula gyakoriság között significans eltérés nem volt kimutatható, de a százalékos arány figyelemfelkeltő.

Pancreasfistula esetén a conservativ kezelése – megfelelő drainage, somatostatin analóg octreotid adása - minden esetben gyógyuláshoz vezetett, reoperációra nem volt szükség. A pancreatogastrostomia elégtelensége lényegesen súlyosabb klinikai tünetekkel, olykor septicus állapottal járt. Az esetek felében reoperatio volt szükséges, a betegek harmada meghalt. Az ismételt műtétnél az anastomosis lebontása, a maradék pancreascsonk eltávolítása történt.

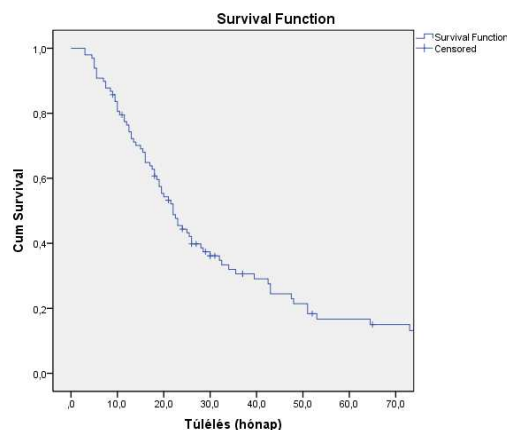
A 225 pancreatoduodenectomiát követően 18 betegnél alakult ki elhúzódo gyomorürülés, ami 8,0 %-os gyakoriságot jelent. 2008 előtt a 156 radicalis műtétet követően 16 esetben alakult ki ezen szövődmény (10,2 %), míg 2008 után a 69 radicalis resectiót követően csak két esetben jelentkezett DGE (2,9 %). Ennél a két betegnél már antecolicusan történt a duodeno-, ill. gastrojejunalis anastomosis készítése. Chi-négyzet próbával a meglassult gyomorürülés significans mértékben ritkábban fordult elő antecolicus reconstructio esetén ( $p=0,079$ , alfa (döntési szint)= 0,1) összehasonlítva a retrocolicus reconstructióval.

Reoperációra 5,9%-ban került sor. A 15 eset közül 3-3 betegnél a pancreatogastrostomia elégtelensége, ill. intraabdominalis vérzés miatt, 2-2 esetben hasi tályog, hasfali disruptio, májtályog, valamint biliodigestiv anastomosis elégtelenség volt az ok, míg 1 betegnél vékonybél perforatio miatt történt ismételt műtét. A korai postoperativ mortalitás 3,9% (10 eset) volt, 6 betegnél cardiopulmonalis elégtelenség, 1 betegnél veseelégtelenség, 3-nál pedig sebészi ok miatt.

A 251 radicalis műtéten átesett beteg közül 3 esetben, 1-1 totalis pancreatoduodenectomia, Whipple műtét, ill. pylorus-megtartásos pancreatoduodenectomia kapcsán ritka szövődmény, az arteria hepatica communis pseudoaneurysmából eredő és a hepaticojejunalis anastomosisba törő vérzés kialakulását tapasztaltuk 2-3 hónappal a resectió műtét után. Az endoscopia egy esetben sem fedte fel a vérzés forrását. Két betegnél történt angiographia, mely mindkét esetben diagnosishoz vezetett. Angiographiás interventio egy esetben volt elvégezhető, de nem hozott eredményt. Mindhárom betegnél műtét történt, mely során a pseudoaneurysma eltávolítása, valamint az arteria hepatica communis direct varrata történt 5/0-s polypropylene (Prolene, Ethicon, Skócia) segítségével. A biliodigestiv anastomosis mindhárom esetben reconstructióra szorult. Újrávérzés, ill. biliaris fistula egy esetben sem alakult ki. Egy beteg halt meg sepsishez társuló többszervi elégtelenség következtében, a másik két beteg hazabocsátható lett.

Az adjuváns oncológiai kezelésre többnyire a Pécsi Tudományegyetem Onkoterápiás Intézetében került sor. A pancreas adenocarcinoma adjuváns Gemzar-5-FU kezelésének eredményeiről 52 beteg kapcsán tudunk beszámolni. A betegségmentes túlélés átlagban 18,6 hónap, medián 17 hónap volt. Az össz túlélés (az utolsó megjelenésig vagy a halálig) ideje átlagban 26,5 hónap, median 24 hónap volt.

Az operabilis daganatok között leggyakrabban a pancreas adenocarcinoma fordult elő (176 beteg), és mint említettük, az adjuváns kezelés módoszata szerteágazó volt, sokszor a beteg lakhelye szerint más oncológiai osztályon került rá sor, illetve időnként el is maradt. A 13 év adatai alapján túlélést 98 pancreas adenocarcinoma miatt curatív műtéten átesett betegnél tudtunk számolni, ez átlagban 35,1 hónap, median 22 hónap, az 5 éves kumulatív túlélés pedig 15% volt. Ez utóbbi alakulását a Kaplan-Meier görbe mutatja az 9. ábrán.



9. ábra: Kaplan-Meier túlélési görbe

### 3.2.2. Centralis pancreatectomia eredményei

Centralis pancreatectomia során az intraoperatív transfúziós szükséglet átlag 1 E (0-2), a postoperatív kórházi tartózkodási idő átlag 15 nap (7-51), az intenzív osztályos kezelési idő átlagban 2 nap (0-8) volt.

A histológiai eredményeket a VII. táblázat mutatja.

#### VII. Táblázat: Histológiai eredmények

insulinoma	2
benignus cystadenoma	3
solid pseudopapillaris tumor	1
alacsony malignitású endocrin neoplasia	1

A 7 esetből háromnál lépett fel szövődmény (37%). Egy betegnél pneumonia, egynél centralis vena kanül behelyezése után pneumothorax, ill. egynél pancreas fistula miatt peripancreaticus tályog alakult ki. Ez utóbbi sebészi szövődmény (12 %) miatt percutan drainage történt. Reoperatio, ill. halálos kimenetel nem fordul elő. Az átlag utánkövetési idő 28 hónap (1-84) volt, mely során mind az endocrin, mind az exocrin hasnyálmirigy functio normális maradt. Minden beteg elégedett volt a postoperatív eredménnyel, tumor recidíva nem alakult ki.

### 3.2.3. Irresecabilis daganatok sebészi és oncológiai kezelésének eredményei

A klinikai tünetek tekintetében elmondható, hogy chi-négyzet próbával a fogyás és a hányás significansan gyakrabban fordult elő az irresecabilis betegek között ( $p < 0,001$ ).

Az inoperabilis esetek után szövődmény 36 betegnél fordult elő, ez 19,1%. A szövődmények megoszlása azonos volt a kettős bypass és a csak epe vagy duodenum passage-t biztosító egyéb palliatív műtétek esetén.

A reoperatio aránya 1,6%, ez 3 esetet jelent, 1-1 gastrointestinalis vérzés, hasi tályog, ill. duodenum perforatio állt a háttérben. Korai postoperatív halálozás 13 betegnél történt, ami 6,9%, 11 cardiopulmonalis elégtelenség és 2 sebészi ok miatt. Az intraoperatív transfúziós igény alacsony volt, átlagban 1 E (0-8). A postoperatív ápolási napok száma átlagosan 9 nap (1-34) volt.

34 localisan előrehaladott tumoros beteg chemoterapiája mono-Gemzar vagy Gemzar-5FU séma szerint történt, szimultán radiotherapiával kiegészítve. A kezelési eredmények a következők: a progressióig eltelt átlag idő 8 hónap, median 7 hónap volt, míg az össz túlélés átlagban 12 hónapnak, median 10 hónapnak bizonyult. Resecabilissá egyik daganat sem vált, kivéve az alábbi esetet. Ekkor egy localisan inoperabilis pancreasfeji laphámrák miatt systemás chemoterapia (mitomycin, epirubicin, carboplatin), illetve ugyanezen szerekkel selectiv chemoterapia történt a truncus coeliacuson keresztül. Ezután radiotherapia kezdődött 40 Gy összesített dosisig 1,6 Gy frakciókban, majd gemcitabin monoterapiát kezdtek. A neoadjuváns kezelést követő hasi CT alapján regressio volt valószínűsíthető, ezért 14 hónappal a diagnosis felállítása után a Pécsi Tudományegyetem Sebészeti Klinikáján reexploratio és pylorus-megtartásos pancreatoduodenectomia történt. A postoperatív szak eseménytelenül zajlott. A szövettani feldolgozás teljes tumor regressiót, chronicus pancreatitist, reaktív nyirokcsomókat véleményezett.

### 3.3. Következtetés

#### 3.3.1. Resecabilis daganatok sebészi és oncológiai kezelésének következtetései

Saját anyagunkban leggyakrabban a pancreasfejben foglalt helyet a tumor icterust és fájdalmat okozva, histológiailag pedig adenocarcinoma volt és főként pylorus-megtartásos pancreatoduodenectomiát végeztünk.

Anyagunkban a radicalis beavatkozás utáni korai postoperatív mortalitás 3,9% volt, a morbiditás pedig 39%, ami megfelel a pancreas centrumokkal szemben támasztott követelményeknek.

A 13 év során számos tapasztalattal gazdagodtunk. Így pl. proximalis resectiónál egyre inkább áttértünk a reconstructio során a pancreatogastrostomiáról a pancreatojejunalis anastomosis készítésére, 2003 óta pedig annak egyrétegű módosítására. Ezzel jobb eredményeket értünk el, a pancreasfistula aránya significans mértékben lecsökkent 6,2%-ra.

A regionalis lymphadenectomia rutinszerűvé vált és adott esetben multivisceralis műtetet hajtottunk végre. Vascularis resectio inkább csak a vena portae tumoros infiltrációja esetében jön szóba szelektált esetben, ha ezzel R0 resectiót tudunk elérni.

Az ajánlások szerint újabban a duodeno-, ill. gastrojejunalis anastomosisok nem retrocolicusan, hanem antecolicusan készülnek, amit magunk Braun

anastomosissal is kiegészítünk annak érdekében, hogy az afferens kacs pangásának kockázatát tovább csökkentsük. Eredményeink alapján az antecolicus reconstructio mellett significansan ritkábban fordult elő meglassult gyomorürülés a retrocolicus reconstructióhoz képest. Az ante – és retrocolicus reconstructio meglassult gyomorürülésre gyakorolt hatását összehasonlító tanulmány eddig még nem került közlésre a hazai szakirodalomban.

A három biliodigestiv anastomosisba törő, arteria hepatica communis pseudoaneurysmából eredő, masszív gastrointestinalis vérzés kapcsán megállapíthattuk, hogy a vérzés forrásának felderítésében a CT angiographia bizonyult a leghasznosabb eszköznek. A sebészi kezelés mindhárom esetben szükséges volt, a direct érvarrat és a biliodigestiv anastomosis reconstructiója sikeres volt. Súlyos késői gastrointestinalis vérzés esetén e ritka szövődmény előfordulására is gondolni kell.

A curativ műtétet általában oncológiai kezelés és gondozás követte. Az évek során a pancreascarcinoma adjuváns therapiájában az 5-FU mellett újabb szerek is megjelentek, mint pl. a gemcitabin és a cisplatin. A „Betegek és módszerek” fejezetben ismertetett számos tényező miatt a leggyakoribb daganattípus, a pancreas adenocarcinoma esetében is csak kis betegcsoport chemoterapiás kezeléséről tudunk beszámolni. Érdekes, hogy a curativ resectióban, majd adjuváns kezelésben részesült 52 beteg átlag túlélése (26,5 hónap) rövidebb, mint annak a 98 curativ műtétben részesült betegnek az átlag túlélése (35,1 hónap), akik csoportja az előbb említett 52 betegon kívül tartalmaz még 46 olyan beteget, akiknél csak a túlélést tudtuk kideríteni, de azt nem, hogy kaptak-e oncológiai kezelést. Median túlélés tekintetében az 52 betegnél tapasztalt 24 hónap valamelyest kedvezőbb a 98 betegnél tapasztalt 22 hónaphoz képest. Ezek, valamint az 5 éves túlélési eredményeink hasonlóak az irodalomban találtakéhoz. Az irodalmi megfigyelésekkel egyet lehet érteni, vagyis a hosszú távú eredmények javulása hathatósabb adjuváns kezeléstől remélhető.

### 3.3.2. Centralis pancreatectomia eredményeiből levonható következtetések

A parenchyma kímélő segmentalis pancreas resectio megfelelő indicatio és sebészi technika mellett elfogadható morbiditási aránnyal végezhető. A pancreas középső részének benignus és alacsony malignitású daganatai jelentik a fő indicatiót, ahol a limitált resectio nem veszélyezteti az oncológiai radicalitást. Elkerülhető az egészséges szövetek (duodenum, distalis choledochus, pancreas fej és farok, lép) felesleges feláldozása, a mirigy endocrin és exocrin funkciója nem károsodik.

Az általunk preferált technika centralis pancreas resectio esetén Roux-kaccsal készített distalis implantatiós pancreatojejunostomia, majd proximalisan a Wirsung-vezeték külön elvarrása után a proximalis resectiós felszín kézi varrata és a felszín serosa borítása a felhúzott Roux-kaccsal.

### 3.3.3. Irresecabilis daganatok sebészi és oncológiai kezelésének következtetései

A fogyás és a hányás significansan gyakrabban fordult elő az irresecabilis betegek között. Az irresecabilis esetekben döntő többségben kettős bypasst készítettünk.

Localisan előrehaladott tumorok neoadjuváns kezelését követően - a leírt pancreas laphámcarcinoma esetét leszámítva - sajnos nem tapasztaltunk olyan mértékű regressiót, hogy a daganat operabilissá vált volna. Távoli áttétek esetén, szelektált esetben indicált lehet a palliatív chemoterapia.

Előrehaladott tumornál, ha a várható élettartam kb. fél év, ill. rossz általános állapotban maximálisan a nonoperatív módszerek kerülnek előtérbe, mint pl. icterus esetén epeúti stentelés, vagy ha ez már technikailag nem kivitelezhető, akkor percutan transhepaticus drainage (PTD). Igyekszünk az életminőséget a lehetőségek szerint javítani, melyben döntő fontosságú a megfelelő fájdalomcsillapítás.

#### **4. K-ras mutációk hasnyálmirigy–daganatos betegek daganatszövet- és perifériás vérmintáiban.**

##### 4.1. Bevezetés

Egy a hasnyálmirigy-daganat korai diagnosisát lehetővé tevő kevésbé invazív szűrőmódszer, mint például a perifériás vér- vagy székletminta vizsgálata, mindenképpen kívánatos lenne és óriási jelentőséggel bírna.

A 12. chromosoma p13 locusán elhelyezkedő K-ras gén proto-oncogen, mely a leggyakrabban mutálódott gén hasnyálmirigy-rák esetén. A K-ras proto-oncogen egy 21 kDa tömegű, sejtmembránhoz kötött guanin nucleotid kötő, guanosine triphosphatase (GTPáz) fehérjét kódol. Mutatio esetén ezen enzim állandóan GTP-t köt. A Ras fehérjék feladata az extracellularis növekedést serkentő jelzések továbbítása az osztódást és sejt differentiatiót biztosító intracellularis jelösvények felé. E fehérjék állandó aktivitása szabályozatlan sejtosztódást eredményez, fontos szereppel bír a carcinogenesisben. A K-ras mutatio előfordulása kapcsolatot mutat a dohányzással, táplálkozási szokásokkal, alkoholfogyasztással, bizonyos kémiai anyagok exposíciójával, a chronicus pancreatitis jelenlétével. Több vizsgálat sikeresen mutatta ki a K-ras gén mutációját a hasnyálmirigy-daganatos betegek vérének plasmájában és serumában, de voltak negatív eredményű vizsgálatok is. A vizsgálatok nem bizonyították egyértelműen, hogy a keringő DNS-ből kimutatható K-ras mutációk a hasnyálmirigy-daganat felhasználható biológiai markerei lennének.

##### 4.2. Betegek és módszer

A PTE Sebészeti Klinikán 2002 és 2005 között operált 28 hasnyálmirigy-daganatos beteg (17 férfi és 11 nőbeteg, életkor 37-76 év, átlagéletkor 57,71 év) K-ras mutációjának vizsgálata történt a PTE Orvosi Népegészségtani Intézetének közreműködésével.

A résztvevők az életkörülményekre, lakóhelyre, fizikai aktivitásra, rendszeres orvosi felülvizsgálatra, valamint a hasnyálmirigy-daganat ismert kockázati tényezőire (dohányzás, étkezési szokások) vonatkozó kérdőívet töltöttek ki önállóan, kérdező jelenléte nélkül.

Közvetlenül a műtét előtt vett vérből és a műtét alatt kivett daganatszövet-mintából DNS és cellularis RNS izolálás történt. A K-ras mutációk jelenlétét a gén 12-es, 13-as és 61-es codonjában mutáns allél-specificus PCR (polymerase chain reaction, polymerase láncreakció) segítségével, a K-ras gén 12-es, 13-as és 61-es codonjának expressióját kvantitatív real-time PCR (RT-PCR) segítségével vizsgáltuk. Összesen 8 minta volt hozzáférhető RT-PCR vizsgálatra. A különböző kockázati tényezők, a K-ras mutációk jelenléte és a K-ras gén expressiók közötti esetleges összefüggéseket logisticus regressióval vizsgáltuk.

### 4.3. Eredmények

#### 4.3.1. Kockázati tényezők

Kockázati tényezők tekintetében elmondhatjuk, hogy a vizsgált 28 beteg közül - az önállóan kitöltött kérdőív alapján - 16 él megítélése szerint szennyezett környezetben, 17 közép- vagy felsőfokú végzettséggel rendelkezik, 17 jár rendszeres orvosi kontrollra, 13 folytat rendszeres fizikai aktivitást, 12 rendszeresen dohányzik, 13 passzív dohányos, 10 beteg fogyaszt rendszeresen alkoholt, 12 fogyaszt rendszeresen kávé, 4 fogyaszt naponta forró-fűszeres ételeket, 16 használ rendszeresen állati zsiradékot.

#### 4.3.2. Mutáns allél specificus PCR

Mutáns allél-specificus polymerase láncreakcióval a 28 hasnyálmirigy daganatos beteg közül 20 daganat mintában (71,5 %), és 21 vérmintában (75%) találtunk K-ras mutációt.

A 20 mutációt hordozó daganatos szövetminta közül 15 minta 61-es codon mutációt hordozott. A hozzájuk tartozó vérminták közül csak 13-ban volt jelen a K-ras mutatio. K-ras 61-es codon mutatio az összes vérminta közül 2-ben volt jelen anélkül, hogy a mutatio a daganatban is jelen lett volna.

A daganatos szövetminták közül 9-ben 12-es codon mutatio igazolódott. A hozzájuk tartozó vérminták közül 7-ben volt jelen a K-ras 12-es codon mutatio. K-ras 12-es codon mutatio az összes vérminta közül 3-ban volt jelen anélkül, hogy a mutatio a daganatban is jelen lett volna.

K-ras 13-as codon mutációt egyik daganat és vérmintában sem találtunk.

Három daganat és vérminta mind 61-es, mind 12-es codon mutációt is hordozott.

#### 4.3.3. Quantitativ RT-PCR

Quantitativ real-time PCR segítségével a vizsgált 8 hasnyálmirigy-daganatos szövetminta közül 2 mutatott K-ras gén overexpressiót. Az egyikben K-ras 61-es codon, a másikban K-ras 12-es codon mutációt találtunk.

A vizsgált 8 perifériás vérminta közül szintén 2 mutatott K-ras gén overexpressiót. Az egyikben K-ras 12-es codon, a másikban K-ras 12-es codon és 61-es codon mutatio egyaránt jelen volt.

#### 4.3.4. Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzés során, a nem szennyezett környezetben élők esetében significansan kevesebb volt a K-ras gén mutatio a gén bármely codonjában (OR=0.15, CI: 0.03-0.77).

A K-ras 61-es codon mutatio valószínűségét az alkoholfogyasztás significansan növelte (OR=28.38, CI: 1.04-772.55), viszont a húsfogyasztás protektív tényezőnek bizonyult a K-ras 61-es codon mutációjának tekintetében (OR=0.01, CI: 0.0002-0.99).

A K-ras 12-es codon mutatio significansan ritkábban fordult elő a kevesebb kávé fogyasztó betegek között (OR=0.1, CI: 0.01-0.97).

A K-ras gén mutációk jelenléte és a K-ras gén expressiójának mértéke között nem találtunk significans összefüggést.

#### 4.4. Következtetés

Az általunk vizsgált beteganyagban significans kapcsolatot találtunk a saját megítélés szerint szennyezett környezet és a K-ras mutációk bármely vizsgált codonban való jelenléte, a rendszeres alkoholfogyasztás és a K-ras 61-es codon mutációk jelenléte, valamint a rendszeres kávéfogyasztás és a K-ras 12-es codon mutációk jelenléte között. Ezek az eredmények összhangban állnak az irodalomban eddig közöltekkel.

A nagy mennyiségű hús- és zsiradék-fogyasztás emeli a hasnyálmirigy-daganat kialakulásának kockázatát. Vizsgálatunkban ugyanakkor a rendszeres hús-fogyasztás protektív tényezőnek bizonyult a K-ras 61-es codon mutációjának tekintetében. Ez azzal lehet magyarázható, hogy a húsok készítése és tartósítása (grillezés, füstölés, sütés) során keletkező N-nitroso vegyületek, hasonlóan a cigarettafüstben találhatóhoz, elsősorban a 12-es codonban okoznak mutációkat.

A vizsgált minták 71,4 %-ában az egy beteghez tartozó daganatszövet- és perifériás vérminta K-ras mutációs profilja megegyezett.

A real-time PCR analízis során vizsgált K-ras gén expressio tekintetében az alacsony mintaszám miatt következtetés nem vonható le, de meg kell jegyeznünk, hogy a K-ras gén mutáció jelenléte és a K-ras gén expressiója között nem volt significans összefüggés.

Megállapíthatjuk, hogy a hasnyálmirigy-daganatos betegek daganatszövet-mintáiban megtalálható K-ras mutációk gyakran kimutathatók a hasnyálmirigy-daganatos betegek perifériás vérmintáiban is, azonban mindenképpen további vizsgálatok szükségesek ezen jelenség klinikai jelentőségének, serum biomarkerként történő alkalmazhatóságának megállapításához.

### **5. Micro-RNS vizsgálat hasnyálmirigy–daganatos betegek daganatszövet-mintáiban.**

#### 5.1. Bevezetés

A kettős szálú DNS-ről a sejtmagban történő információ átírás (transcriptio) után, az egyszálú messenger RNS-re kerülő információt még a ribosomán történő fehérje-synthesis (translatio) előtt lehetőség van blokkolni. Ez a folyamat a messenger RNS-en keresztül ható posttranscriptiós génelcsendesítés (gene silencing). Ennek egyik formája az RNS interferencia, mely során rövid RNS-molekulák (micro-RNS, miRNS) gátolják a messenger RNS-ek működését. Az RNS interferencia (RNSi) felfedezéséért Andrew Z. Fire és Craig C. Mello amerikai kutatók megosztva Nobel-díjat kaptak 2006-ban. Felfedezésüket 1998-ban publikálták.

A micro-RNS által regulált géneket tekintve a micro-RNS-ek funkcionálhatnak oncogennékként (onkomir) és tumorsuppressor génekként is. A micro-RNS-ek nemcsak a daganatok kialakulásban, de a betegség progressiójában és a metastasis képződésben is szerepet játszanak. 2008 óta ismert, hogy micro-RNS-ek testnedvekben is detektálhatók. Ha sikerülne a micro-RNS-eket noninvasiv tumorbiomarkerként alkalmazni tünetmentes korai daganatok esetén, jelentősen javulhatna a betegek



életkilátása. A micro-RNS expressio befolyásolásával, ezáltal a daganat phenotípusának megváltoztatásával új molecularis biológiai lehetőség kínálkozik a daganatok kezelésében. Miután a K-ras a leggyakrabban mutálódott gén pancreas adenocarcinoma esetén (a pancreasrák kialakulásának több mint 90%-ában érintett), a K-ras micro-RNS által történő regulálása a pancreasrák szempontjából igen fontos kérdés.

Az Egyesült Államokban jelenleg a College of American Pathologists ajánlásai és útmutatója alapján az Asuragen Clinical Services Laboratory közreműködésével létezik egy micro-RNS diagnosticus panel, a miRInform ®Pancreas, ami a miR-196a és miR-217 expressió arány alapján – összehasonlítva a chronicus pancreatitisre és a normál pancreasra jellemző micro-RNS expressió aránnyal - megbízhatóan azonosítja a ductalis pancreas adenocarcinómát. A micro-RNS expressiót a hasnyálmirigyszövetből vett minta feldolgozása után kvantitatív real-time PCR segítségével vizsgálják.

## 5.2. Betegek és módszer

A Pécsi Tudományegyetem Orvosi Népegészségtani Intézetének segítségével pancreasrákos betegekből vett daganatszövet-minták micro-RNS vizsgálata történt kvantitatív real-time PCR segítségével. A cél a hasnyálmirigy-daganat miatt curatív műtéten átesett és K-ras 61-es codon mutációt hordozó betegek (8 beteg) micro-RNS expressió mintázatának meghatározása volt (10 micro-RNS expressióját vizsgáltuk). Kontroll szövetként normál pancreasból vettünk mintát. Micro-RNS izolálást, majd revers transcriptiót követően a 8 pancreas carcinomából és az egy normál szövetből nyert complementer DNS kvantitatív RT-PCR vizsgálatát végeztük. A PCR termékeket DNS-kötő fluorofor festék alkalmazásával mutattuk ki. A fluoreszcencia intenzitása jelezte a kialakult PCR termék mennyiségét. Az intenzitás eredményekből a LightCycler 480 software segítségével - a programban szereplő standard koncentrációs görbére vonatkoztatva- nyertük az expressió eredményeket, majd az U6 snRNS (small nuclear RNS, mely daganatos és normál szövetben is expressálódik és a messenger RNS magi érésében szerepet játszó komplex része) expressio arányában számoltuk ki és ábrázoltuk. Statisztikai értékelést a minták alacsony számára való tekintettel nem végeztünk.

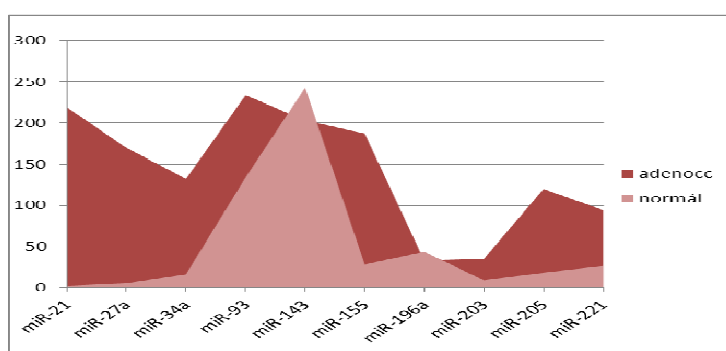
## 5.3. Eredmények

A pancreas adenocarcinomák micro-RNS expressiója a vizsgált 10 micro-RNS mindegyikében markáns eltérést mutatott a normál pancreaszövethez képest (10.ábra).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
miR21	104	500	500	500	167	34	162	3,42	2,24
miR27a	31,2	500	298	500	61,2	93	43	1,54	1,2
miR34a	92,3	137	385	135	73,4	110	202	39,2	16,4
miR93	500	138	366	500	53,5	127	191	95,5	134
miR143	60	121	500	500	97,1	96,3	196	16	243
miR155	136	194	125	204	93	249	500	156	28,2
miR196a	0,65	215	7,07	24,2	0,4	0,9	2,4	0,4	43,6
miR203	8,26	149	19,7	72,9	8,57	14,9	19,8	13,2	9,2
miR205	32	92,7	232	498	36,8	53,4	69,5	47,5	18,4
miR221	45,6	106	50,8	365	27,5	60,7	95	71,6	26,5

10. ábra: A 8 pancreas adenocarcinomára, ill. az egy normál pancreasra (9-es minta) jellemző micro-RNS expressiós értékek az U6 snRNS expressióhoz, mint egységhez viszonyítva

A 11. ábra a daganatos micro-RNS expressiók abszolút értékeinek átlagait hasonlítja össze a normál szövet micro-RNS expressiójával.



11. ábra: Micro-RNS expressio adenocarcinoma és normál pancreas esetén

Az ábra alapján a tumoros és normál szövetek közti micro-RNS expressiós eltérés a miR-21, a miR-27a, a miR34a, a miR-155, a miR-205 és a miR-221 esetében ábrázolódik kifejezetten.

#### 5.4. Következtetés

Eredményeink alapján a vizsgált 8 pancreas adenocarcinoma a kontroll szövetétől demonstratívan elkülöníthető micro-RNS expressiós eltérést mutatott. Számos az általunk használt (és általunk tervezett) micro-RNS panelen szereplő micro-RNS-ről ismert pancreas carcinoma molecularis differential-diagnosticájában alkalmazható szerepe. Ilyenek a miR-221, a miR-155, a miR-21, a miR-143, és a miR-93, melyek a Mark Bloomston és munkatársai által végzett pancreas adenocarcinoma, chronicus pancreatitis és normál pancreas szöveti micro-RNS expressiót detektáló vizsgálata során a pancreas adenocarcinómában a pancreatitishez képest specifikusan és jelentősen fokozott expressiót mutattak.

Vizsgálatunk alapján a miR-21, a miR-27a, a miR-34a, a miR-155, a miR-205 és a miR-221 bizonyult a tumoros szöveteket a normál szövetből legmarkánsabban elkülönítő micro-RNS-nek. Az adenocarcinomás minták közül csak egy esetben észleltünk fokozott miR-196a expressiót, mely micro-RNS-t a miRInform ®Pancreas diagnosticus panelen az Asuragen Klinikai laboratóriumban feldolgozott pancreas

tumorok esetében rutinszerűen detektálnak. A panel másik fix elemét a miR-217-et ugyan nem vizsgáltuk, de egy hasonló, vele ugyanazon micro-RNS clusterbe tartozó micro-RNS, a miR-27a a vizsgálataink során a pancreas adenocarcinomákban jelentős mértékű expressio emelkedést mutatott. Vizsgálatunk figyelemfelkeltő jelentőségű abból a szempontból, hogy ilyen kisszámú mintán végzett vizsgálat eredménye is jól szemlélteti a molecularis különbségeket malignus és normál szöveti entitás között.

Az itt bemutatott micro-RNS panelen vizsgálataink további folytatását tervezzük daganatos, illetve normál pancreaszövetből és chronicus pancreatitisből származó szövetmintákra is kiterjesztve a statisztikai significantia eléréséhez és klinikai körlefolyással együtt történő értelmezéséhez. Ismereteink szerint pancreas adenocarcinoma vonatkozásában ez az első micro-RNS expressió vizsgálat Magyarországon.

## **6. Összefoglalás, új megállapítások:**

1. Az általunk kifejlesztett implantatión, egyrétegű pancreatojejunalis anastomosis mellett a pancreasfistula aránya significans mértékben lecsökkent a pancreatogastrostomiához képest, de a kétrétegű pancreatojejunostomiánál is jobbnak bizonyult.
2. A maradék pancreasnak a táplálék útjából kirekesztett jejunumkacsba történő szájaztatása esetén, ha pancreasfistula alakult ki, akkor annak conservativ kezelése minden esetben sikeres volt.
3. Pancretaoduodenectomia során készített és általunk Braun anastomosissal kiegészített antecolicus duodeno-, ill. gastrojejunalis anastomosisoknál significansan ritkábban fordult elő meglassult gyomorürülés a retrocolicus restructióhoz képest. Az ante – és retrocolicus restructio gyomorürülésre gyakorolt hatását vizsgáló tanulmány eddig még nem került közlésre a hazai szakirodalomban.
4. Az eredményeinket hűen tükröző, radicalis műtétet követő 15%-os 5 éves túlélés (mely a curativ resectio mellett az adjuváns kezelésnek is köszönhető), valamint az elért korai morbiditási és mortalitási ráta jónak mondható és megfelel más pancreas centrumok által közölt irodalmi adatoknak.
5. Az adjuváns kezelés tekintetében is hasonlóak a túlélési eredményeink a többi központéhoz. Bár a szakirodalomban korábban tapasztalt deprimáló adatok után ezek bizonyos fokú optimizmusra adhatnak okot, azért egyet lehet érteni azon megállapításokkal, hogy a hosszú távú eredmények további javítására szükség van és ez hathatóssabb adjuváns kezeléstől remélhető.
6. A parenchyma kímélő segmentalis pancreas resectio megfelelő indicatio és sebészi technika mellett elfogadható morbiditási aránnyal végezhető, ugyanakkor a mirigy endocrin és exocrin funkciója nem károsodik. Az általunk preferált technika centralis pancreas resectio esetén Roux-kaccsal készített distalis implantatión pancreatojejunostomia, majd proximalisan a Wirsung-vezeték külön elvárrása után

a proximalis resectiós felszín kézi varrata és a felszín serosa borítása a felhúzott Roux-kacccsal.

7. Irresecabilis proximalis daganatoknál palliatív beavatkozásként a kettős bypass elvégzése javasolt, mert egyrészt nem növeli a morbiditást és mortalitást a csupán epepassage-t biztosító palliatív műtétekhez képest, ugyanakkor elkerülhetővé válik egy újabb műtét, amire az esetleg később kialakuló duodenum stenosis miatt kerülne sor egy tumorosan leromlott betegen. A kettős bypassnak általunk végzett módoszatát a nemzetközi szakirodalomban először 2002-ben publikálták, magunk viszont már 1998-ban rutinszerűen alkalmaztuk.
8. A nemzetközi irodalmi adatokkal ellentétben localisan előrehaladott pancreas adenocarcinoma neoadjuváns kezelését követően sajnos nem tapasztaltunk olyan mértékű regressziót, hogy a daganat operabilissá vált volna.
9. Az ismertetett pancreas laphámrák neoadjuváns kezelést követő komplett remissiója az oncológiai kezelés nem elhanyagolható szerepét hangsúlyozza.
10. A hasnyálmirigy-daganatos betegek daganatszövet-mintáiban megtalálható K-ras mutatók gyakran kimutathatók a hasnyálmirigy-daganatos betegek perifériás vérmintáiban is. A biztató eredmények mellett azonban további vizsgálatok szükségesek ezen jelenség klinikai jelentőségének, serum biomarkerként történő alkalmazhatóságának megállapításához.
11. A pancreasrákos betegekből vett daganatszövet-minták micro-RNS vizsgálata alapján a miR-21, a miR-27a, a miR-34a, a miR-155, a miR-205 és a miR-221 bizonyult a tumoros szöveteket a normál szövetből legmarkánsabban elkülönítő micro-RNS-eknek. Vizsgálatunk figyelemfelkeltő jelentőségű abból a szempontból, hogy ilyen kisszámú mintán végzett vizsgálat eredménye is jól szemlélteti a molecularis különbségeket malignus és normál szöveti entitás között. Ismereteink szerint pancreas adenocarcinoma vonatkozásában ez az első micro-RNS expressziós vizsgálat Magyarországon.

## Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet szeretném kifejezni

**Dr. Horváth Örs Péter professzor úrnak**, aki a szakmai – és tudományos munkámban támogatott, az értekezés elkészítéséhez értékes tanácsokkal ellátott,

**Dr. Kelemen Dezső docens úrnak**, témavezetőmnek, akinek támogatásával kezddtem el a pancreas sebészetével foglalkozni, aki erre méltónak tartott, türelmesen oktatott és tudományos munkámat irányította, mindvégig segítette, figyelemmel kísérte,

**Dr. Mangel László docens úrnak**, aki a pancreas műtéten átesett betegek oncológiai kezelésének kiértékelését lehetővé tette,

**Dr. Al-Farhat Yousuf főorvos úrnak**, aki az oncológiai eredmények kiértékelésében nagy segítséget nyújtott,

**Dr. Ember István professzor úrnak**, aki a K-ras és a micro-RNS vizsgálatokat a Pécsi Tudományegyetem Orvosi Népegészségtani Intézetében lehetővé tette.

**Dr. Nádasi Editnek**, a K-ras mutációk genetikai vizsgálatában nyújtott együttműködéséért,

**Dr. Gombos Katalin egyetemi tanársegédnek**, aki a micro-RNS vizsgálatok elvégzését segítette,

**Dr. Farkas Nelli egyetemi adjunktusnak**, aki a Pécsi Tudományegyetem Bioanalitikai Intézetében a sebészi kezelés eredményeinek statisztikai feldolgozásában nyújtott segítséget,

**Gombai Zsófia** orvostanhallgatónak, aki az oncológiai kezelésben részesült betegek adatgyűjtésében segédkezett,

**minden munkatársamnak**, akiktől tanulhattam és akik bármilyen módon segítettek eddigi munkámban.

Hálával tartozom szüleimnek, akik életem minden fontos lépésénél segítettek, támogattak, külön kiemelve édesapámat, **Dr. Papp Ferencet**, akivel még együtt dolgozhattam, és akitől rengeteget tanulhattam.

## Közlemények és előadások jegyzéke

A dolgozat témájához kapcsolódó közlemények jegyzéke

1. Kelemen Dezső, **Papp Róbert**, Baracs József, Káposztás Zsolt, Yousuf Al-Farhat, Horváth Örs Péter: Pancreas- és periampullaris tumorok kezelése az elmúlt 10 évben klinikánkon. Magyar Sebészet 62(5): 287-292, 2009.
2. Nádasi Edit, Varjas Tímea, Prantner Ida, Sándor János, Ghodrattollah Nowrasteh, **Papp Róbert**, Ember István, Kelemen Dezső: K-ras mutációk hasnyálmirigy daganatos betegek daganatszövet- és perifériás vérmintáiban. Laboratóriumi medicina 34: 67-72, 2009.
3. **R. Papp**, L. Cseke, Ö. P. Horváth, D. Kelemen: Middle segmental pancreatic resection – a single center experience. Hepato-Gastroenterology 58: 612-615, 2011.  
**Impact factor: 0,677**
4. **R. Papp**, Ö. P. Horváth, D. Kelemen: Rupture of pseudoaneurysm into hepaticojejunal anastomosis: Report of three cases. Accepted for publication in Hepato-Gastroenterology at June 15, 2011.  
**Impact factor: 0,677**
5. E. Nádasi, T. Varjas, I. Prantner, **R. Papp**, G. Nowrasteh, I. Ember, D. Kelemen: K-ras Mutations in Tumor Specimens and Peripheral Blood Samples of Hungarian Patients with Pancreatic Adenocarcinoma. Accepted for publication in European Journal of Oncology at August 5, 2011.  
**Impact factor: 0,697**
6. **Róbert Papp**, József Baracs, András Papp, Tamás Tornóczki, Áron Vince, Örs Péter Horváth, Dezső Kelemen: Ganglioneuroma in the papilla of Vater and neurofibromatosis type 1: Report of a case and review of the literature. Accepted for publication in Surgery Today at October 24, 2011.  
**Impact factor: 1,057**

A dolgozat témájához kapcsolódó közlemények  
**összesített impact factor: 3,108**

A dolgozat témájához kapcsolódó előadások jegyzéke

1. Kelemen D., Baracs J., **Papp R.**, Káposztás Zs., Y. Al-Farhat, Horváth Ö. P.: Pancreas és periampullaris tumorok kezelése klinikánkon az elmúlt 10 évben. Magyar Sebész Társaság 59. Kongresszusa, Debrecen, 2008. jún. 18-20.
2. **Papp R.**, Kelemen D., Cseke L., Horváth Ö. P.: A pancreas szegmentális resectiójával szerzett tapasztalatainkról. Magyar Sebész Társaság 60. Kongresszusa, Siófok, 2010. szept. 8-11.
3. D. Kelemen, **R. Papp**, J. Baracs, Zs. Gombai, Y. Al-Farhat, Ö. P. Horváth: Radical surgery for pancreatic and periampullary malignancies. 4th Central European Congress of Surgery, Budapest, 2011. ápr. 28-30.
4. **Papp R.**, Baracs J., Gombai Zs., Al-Farhat Y., Horváth Ö. P., Kelemen D.: Pancreas és periampullaris malignus tumorok radikális sebészi kezelése. Magyar Gastroenterológiai Társaság 53. Kongresszusa, Tihany, 2011. jún. 4-7.

## Idézhető abstractok jegyzéke

1. Baracs József, **Papp Róbert**, Kelemen Dezső, Yousuf Al-Farhat, Horváth Örs Péter: Pancreas- és periampullaris tumorok kezelése klinikánkon az elmúlt 10 évben. Magyar Sebészet 61: Suppl., p.147, 2008.
2. **Papp Róbert**, Kelemen Dezső, Cseke László, Horváth Örs Péter: A pancreas szegmentális resectiójával szerzett tapasztalatainkról. Magyar Sebészet 63: Suppl., p.196, 2010.

## A dolgozat témájához nem kapcsolódó közlemények jegyzéke

1. **Papp R.**, Wéber Gy.: Femoropoplitealis áthidalás PTFE-grafttal - perigraft reakció huszonhat évvel a beültetés után. Érbetegségek, XIII. évfolyam 4. szám, 2006/4, 135-38.
2. Kelemen Dezső, **Papp Róbert**, Horváth Örs Péter: Új típusú, retrográd dissectio pancreatoduodenectomia során – korai tapasztalataink. Magyar Sebészet 64(4): 189-192, 2011.
3. Rita Benkő, László Illényi, Dezső Kelemen, **Róbert Papp**, András Papp, Loránd Barthó: Use and limitations of three TRPV-1 receptor antagonists on smooth muscles of animals and man: a vote for BCTC. Accepted for publication in Eur J Pharmacol at October 3, 2011.

**Impact factor: 2,737**

A dolgozat témájához kapcsolódó és nem kapcsolódó közlemények  
**összesített impact factor: 5.845**