

**Szemléletváltás a kolorektális májmetasztázisok
kezelésében, avagy az R1 reszekció már nem jelent
túlélésbeli hátrányt? A „spray” diatermia lehetséges
szerepe a májreszekciók során**

Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

Dr. Palkovics András

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola (D94)

Sebészet és a határterületi (B-1/2008)

Doktori iskola vezetője: Prof. Dr. Bogár Lajos

Programvezető: Prof. Dr. Vereczkei András

Témavezető: Dr. Papp András és Prof. Dr. Vereczkei
András



Pécsi Tudományegyetem

OGYDHT

Pécs

2020

1. Bevezetés

A WHO legfrissebb adatai szerint a kolorektális tumorok (CRC) világméretű előfordulási gyakorisága évente meghaladja az 1,4 milliót, Európában a harmadik leggyakrabban előforduló daganattípus, mely minden harmadik, rákkal összefüggő halálesetért felelős.

A CRC-ben szenvedő betegek több mint felénél májmetasztázisok (CRLM) alakulnak ki és minden negyedik páciensnél a szinkron májmetasztázisok már a CRC diagnosztizálásának idején jelen vannak, míg körülbelül a betegek 40-50 százalékánál a primer daganat kuratív reszekcióját követően metakrón alakul ki a betegség lefolyása során.

Epidemiológiai adatok szerint a kuratív májreszekció után a betegek 50-75 százalékában új vagy recidív májmetasztázis alakul ki, azonban ezen metasztázisoknak csak egyötöde reszekálható.

Kezelés nélkül a kolorektális májmetasztázisokban szenvedő betegeknél a becsült medián túlélés csak 5-8 hónap. Jelenleg a CRLM-ben szenvedő betegek leghatékonyabb terápiái a következők: májreszekció, multimodális kemoterápia és az ablációs technikák.

Ami a műtét radikalitását illeti, makroszkopikusan pozitív reszekciós felszín (R2) esetén a túlélés szignifikánsan rosszabb, mint a mikroszkopikusan pozitív sebész szél (R1) és mikroszkopikusan negatív sebész szél (R0) esetén. Az R1 és R0 reszekciók túlélésre gyakorolt hatását vizsgáló tanulmányok eredményei azonban ellentmondásosak.

Napjainkban a reszekciós szél minőségével és a parenchima spóroló technikákkal számos tanulmány foglalkozik. A CRLM esetében az 1980-as évektől kezdve az volt a konszenzus, hogy az optimális reszekciós szél több mint 1 cm. Ezzel szemben az elmúlt két évtizedben több publikáció is megjelent, melyek szerint a szubcentimétermentes reszekciós szélnek nincs szignifikáns hatása a túlélésre. 2008-ban Haas és munkatársai publikálták, hogy a modern, személyre szabott multimodális terápia és a modern sebészeti eszközök korában az R1 reszekció nincs negatív hatással a CRLM-ben szenvedő betegek túlélésére.

A sebészeti és onkológiai terápiák hatásosabbá válásával a CLRM-ben szenvedő páciensek 5 éves túlélési aránya növekszik, így az ismételt műtétek iránti igény egyre nagyobb.

A kemoterápia által kiváltott májparenhima károsodás és az alkalmazott kiterjesztett reszekciós technikák következtében az ismételt reszekciónak gyakran kontraindikációját képezi, hogy a betegeknek nem maradna elegendő májvolumene a műtétet követően.

Ezen megállapítások képezik a reszekciós szél csökkentésének és a parenhima spóroló nem anatómiai reszekciónak az alapját.

Egy 2500 CRLM-ben szenvedő beteget vizsgáló tanulmány szerint a parenhima spóroló reszekciós technikák biztonságosak és onkológiai kompromisszumok nélkül összehasonlíthatóak az anatómiai reszekciókkal. A reszekciós szél radikalitása az eltávolított specimen felszínének mikroszkópos vizsgálata alapján kerül megállapításra, de az R1 reszekció nem feltétlenül jelenti azt, hogy a maradék szerv reszekciós síkja is mikroszkopikusan pozitív, mivel a két felszín között jelentős, mérhető nagyságú távolság alakul ki. Ezt a távolságot az alkalmazott sebészeti technika határozza meg.

A „Kelly-clamp crashing” technika során a parenhima egy peannal zúzásra kerül, ami a reszekció vonalában 2-4 mm parenchyma roncsolást eredményez. Ezen technika egy

gold-standard májreszekciós eljárás, mellyel a kis erek és az epeutak szabaddá preparálhatók, majd bipoláris elektrokauterrel vagy modern vágó-koaguláló eszközzel ligálhatók.

Napjainkban egy lépésben is végrehajtható a preparálás, valamint az erek-epeutak átvágása vágó-koaguláló eszközök használatával [pl.: „Harmonic Scalpel” (Ethicon Endo-Surgery, Cincinnati, OH, USA) vagy „Ligasure Vessel Sealing System” (Covidien, Mansfield, MA, USA)]. Ezen eszközök alkalmazásával szintén 2-4 mm májszövet pusztulása érhető el a reszekciós vonalban.

A reszekció során az érrendszeri beáramlás (Pringle manőver, extra hepaticus szelektív leszorítás és Glisson tokon belüli lefogás) és/vagy kiáramlás (véna hepatica, teljes érrendszeri kizárás) nagyobb vérzés esetén blokkolható.

A vérzéskontroll biztosítása céljából a reszekciós felszín koagulálni lehet monopoláris elektrokauterrel „spray módban”, mely több milliméteres szövetpusztulást idézhet elő a reszekciós felszínen, amellyel növelhető a tumor clearance. Egy ex vivo állatkísérlet alapján a „spray” diathermia akár 3-4 mm mély szövetkárosodást idézhet elő a reszekciós felszínen.

2. Célkitűzések

2.1. Kolorektális májmetasztázisos betegek túlélésének vizsgálata

A PTE KK Sebészeti Klinikán 2005 és 2015 között operált kolorektális májmetasztázisos betegek túlélését befolyásoló faktorok retrospektív vizsgálata, különös tekintettel a reszekció radikalitására.

2.2. „Spray” diatermia hatása a reszekciós felszínre

A mikroszkópiusan pozitív (R1) reszekciós felszín túlélést szignifikánsan nem befolyásoló hatására, valamint a vizsgált beteganyagon rutinszerűen alkalmazott monopoláris „spray” diatermia hatására kialakuló termikus májszöveti károsodás reverz transzkripció vizsgálatát in vivo állatmodellben.

3. Anyagok és módszerek

3.1. Kolorektális májmetasztázisos betegek túlélésének vizsgálata

Jelen retrospektív analitikai vizsgálat a 2005 januárja és 2014 decembere között májműtéten átesett kolorektális májmetasztázisban szenvedő betegek adataira épült. Minden műtét a Pécsi Tudományegyetem Sebészeti Klinikáján történt. Az adatgyűjtésre a kórház orvosi adatbázisából került sor, a betegek jogainak sérülése nélkül. A nem CRC metasztázisban szenvedő páciensek és bármely más rosszindulatú daganatos megbetegedésben szenvedő betegek kizárásra kerültek.

A végső adatbázis a következő paramétereket tartalmazta: kor, nem, az elsődleges tumor T és N stádiuma, a májreszekció reszekció típusa, a májmetasztázisok diagnózisának ideje, a májmetasztázisok reszekciója, a legnagyobb eltávolított májmetasztázis átmérője és a halál időpontja.

Minden beteg primer daganata kuratíván eltávolításra került és nem volt korábban semmilyen sebészeti/onkológiai kezelés extrahepatikus metasztázisok miatt.

A reszekció típusok a következők voltak: klasszikus lobektómia vagy parenhima spóroló szegmentektómia vagy nem anatómiai metasztazektómia.

A májparenhima transzekció „Kelly clamp-crashing” technikával, ultrahangos disszektórral és elektromos késsel történt. Néhány esetben súlyos vérzés jelentkezett, ezért intermittáló Pringle manőver került alkalmazásra a vérzés csökkentésére. A reszekció végeztével a reszekciós felszín minden esetben a posztoperatív vérzés megelőzése céljából elektromos késsel „spray diathermiával” koaguláltuk.

Minden eltávolított szövet kórszövettani vizsgálaton esett át, mely során a metasztázisok száma, mérete, szövettani típusa és a reszekció radikalitása rögzítésre került.

A statisztikai elemzést az „IBM SPSS Statistics for Windows Version 22” (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) programmal végeztük. A túlélés és a lehetséges prognosztikai tényezők közötti összefüggéseket a Kaplan–Meier módszer, a log rank test, az ANOVA regressziós teszt és a Cox többszörös regressziós modell segítségével vizsgáltuk. Minden esetben a 0,05-nél alacsonyabb p-értékeket statisztikailag szignifikánsnak tekintettünk.

3.2. A „spray” diatermia hatása a reszekciós felszínre

A vizsgálatban tizennyolc 510 és 690 g közötti tömegű, hím Wistar patkányt (Charles River Breeding Laboratories, Isaszeg, Magyarország) használtunk. A jelenlegi kísérlet megfelelt a „The Guide for the Care and Use of Laboratory Animals published by the US National Institutes of Health” által kiadott, a laboratóriumi állatok gondozásáról és használatáról szóló útmutatónak, azt a Pécsi Tudományegyetem Helyi Állatkutató Intézményi Bizottsága jóváhagyta (BA02/2000-29/2001).

Az állatok altatását követően medián laparotómia, majd a máj jobb és bal mediális lebenyének izolálása történt. A standardizált reszekciókat követően a bal mediális lebenyt az összes állatban Pringle manőver alkalmazása nélkül, míg az összes jobb mediális lebenyt Pringle manőver alkalmazása mellett koaguláltuk (a máj artériát és a portális vénát időszakosan elzártuk). A koagulálást 120 W-os energiabeállítással monopoláris elektrokauterrel hajtottuk végre „spray” üzemmódban.

A patkányokat három csoportra osztottuk, minden csoportban hat-hat patkánnyal.

Az első csoportban a májreszekciós felszín mintákat közvetlenül a műtét után, a második csoportban 1 héttel a műtét után, míg a harmadik csoportban 3 héttel a műtét után gyűjtöttük.

A szövettani vizsgálat célja a termikus hatás által előidézett szövettani változások kimutatása, valamint a csoportok közötti változások összehasonlítása volt. Minden reszekciós felszín mintából tíz szövettani metszetet készítettünk.

A szövettani szeletek értékeléséhez Panoramic Viewer szoftvert használtunk, és 200× nagyítás alatt megmértük a koagulációs, a nekrotikus és a fibrotikus zónák vastagságát.

A statisztikai elemzést az „IBM SPSS Statistics for Windows Version 22” (IBM, Armonk, NY, USA) program segítségével végeztük. A kapott adatokat független mintás t próba és páros t próba segítségével hasonlítottuk össze. A 0,05-nél alacsonyabb p-értékekkel rendelkező különbségeket statisztikailag szignifikánsnak tekintettük.

4. Eredmény

4.1. Kolorektális májmetasztázisban szenvedő betegek túlélése

Klinikánkon 2005 januárja és 2014 decembere között 528 beteg esett át máj másodlagos daganata miatti műtéten.

A vizsgálatból 209 beteg került kizárásra a következők miatt: az elsődleges rák nem CRC volt, szinkron extrahepatikus májmetasztázisok voltak jelen, a kórtörténetben egyéb rosszindulatú daganatos megbetegedés szerepelt.

Végül 319 beteg adatait elemeztük [123 (36,6%) nő és 196 (61,4%) férfi] akik a vizsgált időintervallumban kolorektális daganat májmetasztázisa miatt műtéten estek át klinikánkon. 53 (16.7%) betegnél második és közülük 8-nál (2,5%) egy harmadik májműtetre is sor került. A medián után követes 47 hónap volt.

Az első májműtétől az átlagos teljes túlélése 51, 5 hónap volt, 39 hónapos medián értékkel. Az 1-, 3- és 5 éves teljes túlélési arány az első májműtét időpontjától 85,9%, 51,2% és 29% volt.

A betegek átlagos életkora a primer tumor műtét időpontjában $60 \pm 0,67$ év (range= 27-84 év) és $62 \pm 0,57$ év (range=28-85 év) volt az első májreszekció idején.

A primer tumor reszekció és az első májműtét között eltelt átlagos idő $18,63 \pm 0,97$ hónap volt (range=1-104 hónap).

A primer tumor eredete 72 esetben (22,6%) a vastagbél jobb oldala volt, 114 esetben (35,7%) a bal kolonfél, míg a fennmaradó 133 esetben (41,7%) a végbélre lokalizálódott.

A primer daganat felfedezésekor összességében 167 beteg (52,4%) 60 évnél idősebb volt. Összesen 106 betegnél (33,2%) volt kimutatható a CRC-vel egyidőben szinkron májmetasztázis, míg 213 páciens (66,8%) esetében a betegség lefolyása alatt metakrón alakult ki.

Az első májműtét előtt 228 beteg (71,5%) részesült neoadjuváns kemoterápiában. Közülük 96 főnél (30,1%) biológiai terápiát is alkalmaztak, míg 152 páciens (64,7%) részesült adjuváns terápiában, beleértve azt az 51-páciens (16%) akiket biológiai terápiával is kezeltek.

A leggyakrabban használt reszekció típus a nem anatómiai reszekció (43%) volt, mely során akár 5-6 metasztázis is eltávolításra került. Az esetek 19,7 százalékban egy szegment reszekció, 27,1 százalékban pedig két vagy több

szegment reszekció történt. A fennmaradó 10,2 százalékban hepatolobectomiát végeztünk.

Nem találtunk szignifikáns különbséget a túlélésben a nem ($p=0,667$), az életkor ($p=0,241$), az elsődleges tumor lokalizációja ($p=0,566$), a májmetasztázisok diagnosztizálásának ideje ($p=0,298$) és a reszekció típusa ($p=0,257$) között.

A nem reszekálható CRC májmetasztázisban szenvedő betegek túlélése szignifikánsan rosszabb ($p<0,001$), mint ahogyan a nagyobb metasztázisszámmal és nagyobb metasztázis mérettel rendelkező betegek túlélése is szignifikánsan rövidebb ($p=0,016$) volt.

Az első májreszekciót követően a szövettani vizsgálat 207 (70,2%) beteg esetében mikroszkopikusan negatívnak (R0), 54 (18,3%) esetben mikroszkopikusan pozitívnak (R1), míg a fennmaradó 34 (11,5%) beteg esetében makroszkopikusan pozitívnak (R2) értékelte a reszekciós felszínt. Az R0 és R1 csoportok túlélésében nem találtunk szignifikáns különbséget ($p=0,490$) az első májreszekció és a halál időpontja közötti intervallumok tekintetében. Az R0 és az R1 csoportok 1 éves túlélése 90,5 százalék volt, szemben a 87,9 százalékkal, a 2 éves túlélés 58,4 százalék vs. 56,4 százalék volt, az 5 éves túlélés pedig 35,8 százalék

vs. 23,2 százalék volt. Az R1 vs. R2 ($p=0,037$) és R0 vs. R2 ($p=0,002$) csoportok között szignifikánsan rosszabb túlélést találtunk, amennyiben a reszekciós szél makroszkóposan pozitívnak bizonyult.

A multivariáció analízis szerint sem volt a túlélésben szignifikáns különbség az R0 és R1 ($p=0,473$) csoport között, míg az R0 és R2 ($p=0,031$) és az R1 és az R2 ($p=0,042$) reszekciók szignifikáns túlélési különbségeket mutattak.

4.2. A „spray” diatermia hatása a reszekció felületére

1. Csoport – nulladik nap: Közvetlen termikus hatásként a máj reszekciós felszínén egy koagulációs károsodási zóna jelent meg, melyben az egész májszövet megsemmisült. Ennek a rétegnek az átlagos mélysége szignifikánsan ($p<0,001$) nagyobb volt a Pringle manőveres jobb lebenyben, mint a nem Pringle manőveres bal lebenyben.

2. Csoport - 1 héttel a reszekció után: A második csoportban 1 héttel a műtét után, három különböző zónát találtuk mind a nem Pringle, mind a Pringle esetekben. Az első réteg, amelyben az egész májszövet elpusztult, a

koagulációs zóna volt. Ez a sáv Pringle esetekben szignifikánsan ($p < 0,001$) szélesebb volt, mint a nem Pringle esetekben, továbbá ez a réteg szignifikánsan ($p < 0,001$) mélyebb volt műtét után 1 héttel, mint a műtét utáni azonnali csoportban.

A második zóna egy nekrotikus zóna volt, melyben inkomplett koagulációs nekrozis volt látható, a fiziológiás mikroszkopikus szerkezet felismerhető volt, de a kontúrok fokozatosan elmosódottá váltak. Ez a réteg Pringle manőver esetén szignifikánsan ($p = 0,034$) szélesebb volt, mint a nem Pringle esetekben.

A harmadik azonosított zóna egy reparatív, fibrotikus réteg volt, melyben újonnan képződő szövetelemek, hipercelluláris kötőszövet és granulációs szövet volt látható. Ez a fibrotikus réteg is szignifikánsan ($p = 0,003$) szélesebb volt Pringle manőver esetén, mint a nem Pringle esetekben.

A három zóna összvastagságát vizsgálva megállapítottuk, hogy a Pringle manőver esetében a termikus hatás által okozott teljes károsodás szignifikánsan ($p < 0,001$) vastagabb volt a nem Pringle-esetekhez képest. E három zóna alatt megtartott szerkezetű, élő májszövetet találtunk.

3. Csoport - 3 héttel a reszekció után: Három héttel a műtét után három különböző zónát azonosítottunk. Ezek a sávok azonban különböztek az előző két csoportban leírt rétegektől.

Az első zóna egy fiatal fibrotikus hipercelluláris réteg volt, alacsony kollagén tartalommal. Ez a sáv Pringle manőver esetében szignifikánsan ($p < 0,001$) szélesebb volt, mint a manőver nélküli esetekben.

A második zóna egy nekrotikus réteg volt, amelyet vastagon körülvelt a fiatal granulációs szövet. Ebben a sávban szétesett májszerkezetű nekrotikus területeket voltak felfedezhetők. A fenti zóna Pringle manőver esetében szignifikánsan ($p < 0,001$) szélesebb volt, mint a nem Pringle esetekben, azonban 3 hét után jelentősen ($p < 0,001$) keskenyebb volt, mint 1 hét után.

A harmadik zóna egy idősödés jeleit mutató, hipercelluláris, magas kollagén tartalommal rendelkező újonnan alakult epevezetékeket, és ereket tartalmazó, enyhe krónikus gyulladáshoz infiltrációt mutató fibrotikus réteg volt. Ez szignifikánsan ($p = 0,034$) szélesebb volt a nem Pringle esetekben, mint a Pringle esetekben. 3 hét elteltével ezek a zónák szignifikánsan ($p < 0,001$)

kiterjedtebbek voltak, mint az 1 héttel a műtét után, mind a nem Pringle, mind a Pringle esetekben.

5. Megbeszélés

Számtalan tanulmány bizonyította már, hogy a májreszekció a legjobb kezelési lehetőség a kolorektális eredetű májmetasztázisban szenvedő betegek számára.

A vastagbél-daganatos betegek több mint 50 százalékának májmetasztázisa alakul ki a betegség lefolyása során, míg körülbelül 50-75 százalékánál recidíva, vagy új góc keletkezik a kuratív reszekciót követően is, mely metasztázisok egyötöde kezelhető csak sebészeti úton.

Az utóbbi évtizedekben több, az optimális sebészi szél vizsgáló tanulmány jelent meg.

1986-ban Ekberg és munkatársai azt javasolták, hogy a szignifikánsan jobb túlélés érdekében az optimális sebészi szélnek nagyobbnak kell lennie 1 cm-nél. Tizenkét évvel később Elias és munkatársai arra a következtetésre jutottak, hogy a szubcentiméteres reszekciós távolság is elegendő a szignifikánsan jobb túléléshez. A 2000-es évek elején Kokudo és munkatársai, valamint Pawlik és munkatársai úgy vélték, hogy még a 2-5 mm és az 1-4 mm

is elegendő a túlélés javításához. 2008-ban Haas és munkatársai elsőként tettek közzé egy 500 CRLM reszekált beteget vizsgáló tanulmányt, mely szerint nem mutatkozott jelentős – 5 éves betegségmentes – túlélési különbség az R1 és R0 csoportok között.

Haas és munkatársai eredményével korrelálva beteganyagunkon végzett elemzés alapján az R1 májreszekción átesett betegeknél nem volt szignifikánsan rosszabb az 5 éves túlélés, mint az R0 reszekciók esetében. Ez a következő tényezőkkel magyarázható:

1. Multimodális neoadjuváns kemoterápia és adjuváns kemoterápia májmetasztázis eltávolítása után: a preoperatív kemoterápia nem csak a kezdetben irreszekábilis esetek reszekábilissé alakításában játszik szerepet (downstaging-downsizing), hanem javítja a komplett reszekciós arányt, és növeli a betegségmentes túlélést reszekábilis CRLM esetén. Egyértelmű bizonyíték van arra, hogy az adjuváns terápia a májmetasztázis reszekció után képes csökkenteni a recidíva előfordulását és növelni a túlélést.

2. „Kelly-clamp crashing” technika: ezen módszerrel a reszekciós síkban egy peannal a máj parenhima 2-4 mm-es roncsolása végezhető el.

3. A napjainkban használt ultrahangos dissektorok és más elven működő modern parenhima dissektorok (mint például a CUSA) szintén elpusztítanak több milliméteres szövetsávot a reszekciós síkban.

4. A klinikánkon a vérzés megelőzésére rendszeresen alkalmazott reszekció felszín koagulálás „spray” üzemmódban, maximális energiával.

Az irodalomban csak egy tanulmány található, mely a „spray” diatermia hatását vizsgálja a máj reszekciós felszínén. 2005-ben Gananadha és munkatársai azt találták, hogy a „spray” diatermia 3-4 mm mély májszövet pusztulást okoz ex vivo modellben.

Tanulmányunk fő megállapítása, hogy a „spray” diatermia 3-4 mm mély szövetelhalást okoz az in vivo modellben, melyek mélységi kiterjedése Pringle manőver alkalmazása esetén szignifikánsan nagyobb. Azonnali hatásként egy koagulációs zóna jelenik meg a májreszekció felületén a termikus hatás miatt. A krónikus modellben néhány nap múlva széles nekrotikus zóna alakul ki a koagulációs sáv alatt, amely jelentősen mélyebb, ha a felszín koagulálását Pringle manőver alatt végezzük.

A Pringle manőver eredményeképpen a portális véna és a májartéria szakaszos és reverzibilis elzárása csökkenti a

vérzést a parenhima transzekció során. A Pringle manőver alkalmazásának egy másik pozitív hozadéka, hogy csökkenti az úgynevezett „hűtőborda” hatást is. Ennek a hűtésnek a kórélettani hátterét a helyi erek által biztosított perfúzió-mediált hűtés biztosítja. Ez ugyanaz a hatás, mint ami csökkenti a májdaganatok termikus ablációjának eredményességét. Ha a hűtőborda hatása blokkolva van a reszekciós felszín „spray” diatermiával történő koagulálása alatt, azzal növelhető a tumor clearance parenhimaspóroló májreszekció során.

Meg kell jegyezni, hogy a CRLM-ben szenvedő betegek körülbelül 50-75 százalékánál alakul ki recidíva vagy nívum metasztázis kuratív májreszekciót követően is, de ezeknek a betegeknek csak egyötöde alkalmas ismételt reszekcióra, gyakran azért, mert a reszekció után nem maradna elegendő májvolumen.

Bár a májszövet képes a regenerálódásra, a funkcionális regeneráció nem olyan mértékű, mint a térfogat regenerálódása. A regenerációt csökkentő tényezők a műtéti idő, az intraoperatív vérveszteség, a véráramlás blokkolásának ideje, a beteg általános állapota és végül, az egyik legfontosabb tényező a kemoterápia.

A CRLM-ben szenvedő betegek várható túlélése növekszik, ezáltal a második műtét esélye is, következésképpen a parenhima spóroló technikáknak is egyre nagyobb a létjogosultsága.

Az irodalomban számos tanulmány lehető fel, melyek alapján a parenhima spóroló májreszekciók nem kívánnak onkológiai kompromisszumot, nem jelentenek különbséget az 5 éves teljes túlélésben, de lehetőséget adnak az ismételt reszekcióra.

A korábbi eredmények és a saját vizsgálatunk alapján a „spray” diatermiának a reszekció felszíni koagulálásához történő használata növelheti az onkológiailag elfogadható „tumorclearance”-t a parenhima spóroló májreszekció során. Ezekkel a vizsgálatokkal egyetértésben a beteganyagunkon végzett elemzések sem igazoltak szignifikáns túlélésbeli különbséget a reszekció típusok (nem anatómiai májreszekció, szegment reszekció vagy lobectomy) függvényében.

Vizsgálati eredményeink alapján megállapítható, hogy a modern kemoterápiás szerek és a modern sebésztechnikai eszközök korában az 5 éves túlélés hasonló az R0 és R1 reszekció esetében és nincs szignifikáns különbség az anatómiai és nem anatómiai májreszekció között.

6. Új megállapítások

- Az általunk használt túlélő állatmodellben jól vizsgálható a „spray” diatermia által okozott termikus károsodás, valamint az általa indukált nekrózis.
- A reszekciós felszínen „spray” diatermia alkalmazása esetén a reszekciós vonaltól az ép parenhima felé egy jelentős (kb. 3 mm-es) károsodási zóna alakul ki.
- Vizsgálatunk, valamint beteganyagunkon történt elemzések erősítik azt az irányzatot, amely alapján megdőlni látszik az a dogma, miszerint a kolorektális májmetasztázisok sebészeti kezelésében a túlélés szempontjából csak az R0 reszekció az egyetlen elfogadható megoldás.
- Az R0 reszekcióra kell törekedni, azonban, ha a műtét során R1 reszekció történik, az nem jelent szignifikáns túlélésbeli hátrányt a modern sebésztechnikai eszközök és kemoterapeutikumok mellett az irodalom és a saját vizsgálatunk alapján sem.

7. A szerző publikációi

Az értekezés alapjául szolgáló publikációk

1. Palkovics A, Vereczkei A, Kalmár KN, Fincsur A, Kiss I, Németh B and Papp A: The Issue of Survival After Colorectal Liver Metastasis Surgery: Parenchyma Sparing vs. Radicality. **Anticancer Research** 2018 38(11):6431-6438. **Q2, IF:1,935**
2. Palkovics A, Vereczkei A, Fincsur A, Kiss I, Németh B, Takács I, Papp A: Short- and Long-term Histological Changes in Liver Parenchyma After Different Resection Methods and Their Potential Role in Treatment of Colorectal Liver Metastasis. **Anticancer Research** 2020 40(3):1359-1365. **Q2, IF:1,935**

Az értekezés alapjául szolgáló absztraktok és előadások

1. Palkovics A, Kalmár NK, Horváth ÖP, Vereczkei A, Fincsur A, Takács I, Papp A: Impact of margin status on survival after liver resection for colorectal liver metastasis. **38th Congress of European Society of**

- Surgical Oncology** Budapest, Magyarország, 2018 október 12-18. **European Journal of Surgical Oncology** 2019 45(2), Pe130-e131. **Q1, IF: 3,349**
2. Palkovics A, Kalmár NK, Horváth ÖP, Vereczkei A, Fincsur A, Papp A: Prediktív faktorok colorectalis májmetasztázisok miatt végzett műtétek során: az R1 reszekció már nem jelent hátrányt? **A Magyar Sebész Társaság Sebészeti Onkológiai Szekciójának 1. Országos Kongresszusa**, Szeged, Magyarország, 2017. március 23–25. **Magyar Sebészet** 2017 70(2), pp. 159–194.
 3. Palkovics A, Kalmár NK, Horváth ÖP, Vereczkei A, Papp A: Prediktív faktorok vizsgálata colorectalis májmetasztázisok miatt végzett műtétek során: az R1 reszekció már nem jelent hátrányt? **A Magyar Sebész Társaság 2016. évi Kongresszusa**, Budapest, Magyarország, 2016. június 02-04.
 4. Palkovics A, Vereczkei A, Kalmár NK, Fincsur A, Takács I, Papp A: Kolorektális májmetasztázisok miatt végzett műtétek során az R1 reszekció már nem jelent túlélésbeli hátrányt? A „spray” diatermia lehetséges szerepe a májreszekciók során. **A Magyar**

- Sebész Társaság 2018. évi Kongresszusa**, Debrecen, Magyarország, 2018. május. 24-26.
5. Palkovics A, Papp A, Fincsur A, Kustán P, Ferencz S, Jancsó G, Vereczkei A, Takács I: termikus szövethárosodás vizsgálata szövettani modellben. **A Magyar Sebész Társaság Kísérletes Sebészeti Szekciójának XXVI. Kongresszusa Herceghalom**, Magyarország, 2017. szeptember 28–30. **Magyar Sebészet** 2017 70(3), pp. 255–291.
 6. Palkovics A, Vereczkei A, Kalmár NK, Takács I, Fincsur A, Papp A: A „spray” diatermia szerepe a májreszekciók során – az R1 reszekció már nem jelent túlélésbeli hátrányt? **A Magyar Sebész Társaság Sebészeti Onkológiai Szekciójának II. Kongresszusa**, Szeged, Magyarország, 2019. május 24–25. **Magyar Sebészet** 2019 72(3), pp. 115–140.
 7. Palkovics A, Vereczkei A, Horváth ÖP, Kalmár NK, Ferencz S, Jancsó G, Takács I, Fincsur A, Kustán P, Papp A: Az R1 reszekció már nem jelent hátrányt? Prediktív faktorok vizsgálata colorectalis májmetasztázisok miatt végzett műtétek során. **Doktoranduszok a Klinikai Kutatásokban Pécs**, Magyarország 2017. október 28. **DKK17-**

**Doktoranduszok a Klinikai Kutatásokban
absztraktkötet 2017 pp. 46.**

Az értekezéshez nem használt absztraktok és előadások

1. Palkovics A, Papp A: Hogyan befolyásolja a sebészeti gyakorlatban alkalmazott vágó-coaguláló eszközök hatékonyságát a thrombocyta aggregatio gátló kezelés? PTE ÁOK Tudományos Diákköri Konferencia 2014, Pécs, Magyarország, 2014.04.03.-2014.04.04 (Operatív klinikai orvostudomány I.)
2. Palkovics A, Papp A: Hogyan befolyásolja a sebészeti gyakorlatban alkalmazott vágó-coaguláló eszközök hatékonyságát a thrombocyta aggregatio gátló kezelés? Semmelweis Egyetem XXXII. Országos Tudományos Diákköri Konferencia, Orvos- és Egészségtudományi Szekció 2015. Budapest, Magyarország, 2015.03.31.-2015.04.03. A Graduális és Posztgraduális képzés folyóirata 2015 90(2), pp. 506)
3. Palkovics A, Szemes K, Kelemen D, Vereczkei A: gastrointestinalis vérzések interdiszciplináris ellátása – a sebész szemszögéből. A Magyar Sebész Társaság

- Fiatal Sebészek Szekciójának VI. Kongresszusa, Balatonalmádi, Magyarország, 2018. március 23–25. Magyar Sebészet 2018 71(2), pp. 63–93
4. Palkovics A, Ember Á, Kövér E, Tornóczki T, Finesur A, Hertelendy Á, Dr. Bálint M, Hernádi G: Ritka mesenchymalis daganat szokatlan lokalizációban. PTE ÁOK Tanulságos esetek Fóruma, Pécs, Magyarország, 2017. március 20.
 5. Palkovics A, Papp A, Hegedűs I, Farkas P: Egy gyakori hasi kórkép diagnosztikai nehézsége a várandósság következtében megváltozott anatómiai viszonyok miatt. PTE ÁOK Tanulságos esetek Fóruma, Pécs, Magyarország, 2019. február 04.

**Az értekezés alapját képező közlemények összesített
impakt faktora: 3,57**

**Az értekezés alapját szolgáló absztraktok összesített
impact faktora: 3,349**

A publikációk összesített impact faktora (2020): 6,919

8. Köszönetnyilvánítás

Őszinte hálámat szeretném kifejezni témavezetőmnek és mentoromnak Dr. Papp Andrásnak a folyamatos támogatásáért, türelméért, motivációjáért.

Hálás vagyok a Pécsi Tudományegyetem Sebészeti Klinika dolgozóinak, különösen Dr. Vereczkei András Professzor Úrnak, aki biztosította a kutatáshoz és a dolgozat megírásához szükséges időt és útmutatást.

Külön köszönet Dr. Fincsur Andrásnak a szövettani minták elkészítéséért és azok elemzésében nyújtott segítségéért, valamint Dr. Berényi Károlynak a statisztikai elemzésben nyújtott közreműködéséért.

Szeretnék köszönetet mondani Dr. Németh Balázsnak és Köntös Mihálynak a publikációk megírásában és idegen nyelvi lektorálásban nyújtott segítségért.

Szeretnék továbbá köszönetet mondani dr. Takács Ildikónak és a Pécsi Tudományegyetem Sebészeti Oktató és Kutató Intézet munkatársainak a kísérletek elvégzésében nyújtott közreműködésért.

Végül, de nem utolsósorban hálás vagyok a családomnak, akik támogattak a munka elvégzésében.