

Application of Laparoscopy in Upper Urinary Tract Surgery

By
Dr. Fariborz Bagheri, MD, FEBU

Doctoral (PhD) Thesis
Medical School, University of Pécs, Hungary



Pécs, 2017

Head of the Doctoral School: Prof. Dr. Gabor Kovacs
PhD Program Leader: Dr. Gabor Jancso
Thesis Supervisor: Prof. Dr. Laszlo Farkas
Honorary Advisor: Prof. Dr. Günter Janetschek

ABBREVIATIONS AND ACRONYMS

^{99m} Tc-DMSA	^{99m} Technetium-Dimercaptosuccinic Acid.....
AKI	Acute kidney injury.....
AMP	Adenosine Monophosphate.....
ANOVA	Analysis of Variance.....
ATN	Acute Tubular Necrosis.....
ATP	Adenosine Triphosphate.....
BMI	Body Mass Index (kg/m ²).....
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration...
CT	Computerized Tomography.....
EAU	European Association of Urology.....
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate.....
GFR	Glomerular Filtration Rate.....
IR	Ischemia-Reperfusion.....
LN	Laparoscopic Nephrectomy.....
LPN	Laparoscopic Partial Nephrectomy.....
LRN	Laparoscopic Radical Nephrectomy.....
MAG 3	Mercapto-Acetyltriglycine.....
NSS	Nephron-Sparing Surgery.....
OPN	Open Partial Nephrectomy.....
P-DRF	Partial Differential Renal Function.....
PN	Partial Nephrectomy.....
RCC	Renal Cell Carcinoma.....
RF	Renal Function.....
RN	Radical Nephrectomy.....
ROI	Region Of Interest.....
sCr	Serum Creatinine.....
T-DRF	Total Differential Renal Function.....
US	Ultrasound.....
WI	Warm Ischemia.....
WIT	Warm Ischemia Time.....

1. PARTIAL NEPHRECTOMY IN KIDNEY TUMOR

1.1 INTRODUCTION

Surgery remains the only curative treatment for renal cell cancer (RCC). The objective of surgical therapy is to excise the entire tumour with an adequate surgical margin. In 1969, Robson and colleagues established radical nephrectomy (RN) as the “gold standard” curative operation for localized RCC. In the past three decades, the increased use of imaging modalities such as ultrasound (US) and computerized tomography (CT) has led to increase the number of incidentally detected renal masses. Tumours detected by imaging techniques tend to be smaller, lower stage lesions that are typically amenable to partial nephrectomy (PN). The main aim of this surgical procedure is maximal preservation of unaffected renal parenchyma without sacrificing cancer control. During the last several years, refinements in the surgical technique of PN have made this procedure technically safe with acceptable complication rates. Long-term outcome data indicate that open partial nephrectomy (OPN) has cancer-free survival rates comparable to those of radical surgery with better preservation of renal function (RF), reduced frequency of cardiovascular events, and decreased overall mortality rate.

According to European Association of Urology (EAU) guidelines 2017, with grade of recommendation “A”, for T1a tumours, nephron sparing surgery (NSS) is recommended and for T1b tumours, NSS should be favoured over RN whenever feasible. RN is no longer the gold standard treatment in these cases. Recently, cases of elective indications for NSS of RCC have vastly increased. It has been proved that, in these cases, NSS for tumours limited in diameter to 4 cm (pT1a) provides recurrence-free and long-term survival rates similar to those observed after radical surgery. For larger tumours (pT1b), PN has demonstrated feasibility and oncological safety in carefully selected patients.

The impact of laparoscopy has increased rapidly within the last two decades, and as a result, laparoscopic radical nephrectomy has become a recognized standard surgical approach by the 2006 EAU guidelines. Many laparoscopic surgeons were confronted with the situation that they could offer radical nephrectomy by means of laparoscopy but they had difficulties to perform laparoscopic NSS for the small tumors. Thus, in the past few years, great efforts have been directed towards the

development of reliable and reproducible techniques for laparoscopic partial nephrectomy (LPN).

1.2. AIM OF THE STUDY

To learn the upper urinary tract laparoscopy from international leading urologists in the field, to overcome the learning phase and develop modifications of standard laparoscopic techniques.

To design a study to answer some challenging questions in relation to the impairment of renal function after partial nephrectomy:

- a. What is the minimal renal ischemia time which can lead to kidney damage?
- b. What is the maximum ischemia time which can be tolerated by the majority of kidneys?
- c. Are there other factors which may worsen the damage?
- d. Are there renoprotective substances which can prolong ischemia time?
- e. What is the impact of volume reduction on renal function outcome after partial nephrectomy?

In line with these questions, in patients with small renal mass (pT1a) operated with laparoscopic partial nephrectomy under warm ischemia, for determination of functional outcome, we designed a prospective randomized study to identify the role of renal parenchymal volume reduction distinguished from the ischemia-reperfusion injury.

1.3. ISCHEMIA IN PARTIAL NEPHRECTOMY

In PN operations, ischemia time is critical for renal function which is traditionally restricted to a maximum of 30 minutes. Ischemia time can be increased substantially by cooling of the renal parenchyma, which is easily induced during open surgery. When comparing laparoscopy with open surgery, ischemia time is longer even in the most experienced hands and hypothermia for protection of the renal function is difficult to achieve. Several attempts have been made to overcome the aforementioned problems in laparoscopic approaches.

Bloodless surgical field for optimal tumor excision can only be achieved by establishing renal ischemia, which can be applied by either cold ischemia or warm ischemia (WI). Cold ischemia is applied in cases where longer ischemic time is expected. The interest in laparoscopic partial nephrectomy resulted in an urgent need for clear data describing techniques to minimize the ischemic renal damage and also to understand the impact of other factors on renal functional outcome.

1.3.1. LAPAROSCOPIC PARTIAL NEPHRECTOMY IN COLD ISCHEMIA

Background

Günter Janetschek was one of the pioneers in performing and developing the techniques of PN for RCC by means of laparoscopy about two decades ago. The time available to complete the resection and repair of collecting system and parenchyma during warm ischemia is limited and the surgeon has to race against the clock. Renal cooling during ischemia protects the kidney and offers the surgeon extra time. The problem of renal cooling during ischemia when performing laparoscopic PN has not been solved yet. In 2003, we presented our first experience with renal cooling during laparoscopic surgery for small RCC by means of cold arterial perfusion.

Patients and methods

Between November 2001 and March 2003, we performed laparoscopic PN in cold ischemia in 17 patients. The indication was suspected RCC in 15 patients with a mean tumor size of 2.71 cm (range: 1.5 - 4 cm), and a pyelonephretic lower pole due to recurrent stone disease in 2 patients. In all patients, preoperative angio-MRI was performed to visualize the renal artery(s). Preoperative renal scintigraphy (DMSA) was done to have a baseline data about the renal function for follow-up.

Placement of an open tip ureteric catheter was done under fluoroscopy to be used later to check the integrity of the collecting system. Next, an angiocatheter was passed into the main renal artery through a femoral puncture on the ipsilateral side. This procedure was carried out by one of our interventional radiologists. Then the patient was brought to 45-degree lateral decubitus position. In this final position for laparoscopic surgery, the angiocatheter was checked again and advanced in the renal artery close to the origin of the segmental arteries if needed. Port placement varied

according to the tumor location. The renal artery was secured and later on occluded using a tourniquet.

Results and Discussion

Laparoscopic PN with our technique could be performed successfully in all patients with no conversion. The mean intraoperative blood loss was 145 ml (30 – 650). Only one patient required intraoperative blood transfusion. Mean total ischemia time was 41 minutes (27 - 101 min). Entry to the collecting system happened in 7 patients and was repaired intraoperatively. Mean amount of perfusate was 1,600 ml (1,150-2,800). Mean decrease of body temperature during cold perfusion was 0.66°C (0.5-1.1). Mean operative time was 176 minutes (135-220). Urethral and ureteric catheters were removed on the second postoperative day. Mean hospital stay was 9.4 days (7- 14 days). Bleeding occurred in one case in the first postoperative day due to parenchymal tear from the sutures. This was managed laparoscopically by bipolar coagulation and application of a strip of Tachocomb. No urinary fistula or urinoma were encountered. The histopathological examination revealed RCC in 13 patients, angiomyolipoma in 2, and pyelonephretic renal tissue in another 2. The resection margins were negative in 14 patients. In one patient, negative margin was not described where the tumor was in direct contact with the renal vein. During resection the vein was entered and repaired. Postoperative renal function was evaluated in 8 patients. In 5 patients the reduction in renal function was 1%, 1%, 2%, 3%, and 8%, respectively by renal scintigraphy (DMSA). In the other 3 patients, CT scan showed undisturbed perfusion of the renal parenchyma. We concluded that the reduction in renal function was most probably attributed to reduction in the total renal volume after wedge resection.

In our series, we didn't encounter any problem regarding the renal function or the amount of perfusate used. This is probably because all the patients were with a normal contralateral kidney and diuresis was induced prior, during and after ischemia. However in a solitary kidney, one should be aware of the risk of volume overload resulting from the non-excretion of the perfusate during temporary renal ischemia. In this case excretion of the perfusate will depend on the fast recovery of the kidney after ischemia.

1.3.2. LAPAROSCOPIC PARTIAL NEPHRECTOMY IN WARM ISCHEMIA AND IMPACT OF RENAL PARENCHYMAL MASS REDUCTION IN KIDNEY FUNCTION

Partial nephrectomy (PN) has become a standard of care for treatment of small renal masses. Hilar occlusion is commonly performed for a precise tumour resection and renal reconstruction. The above surgical manoeuvre results in warm ischemia (WI) of the remaining renal tissue and has been associated with ischemic-reperfusion injury (RI) to the organ. Current evidence showed that the length of the warm ischemia time (WIT) and the subsequent reperfusion injury may result in permanent renal damage (Becker et al 2009; Simmons et al 2008). Moreover, the resection of the renal tumour and the suturing of the parenchyma resulted in additional reduction of the functional renal tissue (Simmons et al 2012; Song et al 2011). Thus, two mechanisms of renal function damage during PN could be proposed. Nevertheless, the importance of the mechanisms for the decline of the postoperative renal function has not been investigated. The current prospective study evaluated the split renal function and elucidated the role of renal parenchymal loss in patients with small renal mass who were treated by LPN with WI.

Patients and methods

Thirty five patients were enrolled in a prospective study. The procedures were performed by two experienced laparoscopists. The exact location and dimensions of the tumour was identified by three-dimensional CT scan prior to the operation. Only patients with a single exophytic mass of ≤ 4 cm in diameter located in either lower or upper pole of the kidney with normal contralateral kidney were enrolled.

The recorded parameters included the time for tumour resection, calyceal closure, haemostatic sutures and the total WIT. Serum creatinine (sCr) was recorded and estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated. The above measurements were performed preoperatively (baseline), 5-6 hours after the surgery, on the 1st, 3rd and 7th postoperative days and at the end of 1st, 3rd, 6th, and 12th postoperative months.

In order to distinguish the impact of parenchymal loss from WI effect on the operated kidney, we planned a novel method of investigation with renal scan as follow. All patients in LPN group underwent 99m Technetium-Dimercaptosuccinic

Acid (^{99m}Tc -DMSA) renal scintigraphy for the determination of split renal function preoperatively and at the end of 1st, 3rd, 6th, and 12th postoperative months. Since ^{99m}Tc -DMSA scan provides relative functional percentage of the two kidneys and the contralateral kidney served as a control for comparison after LPN, we selected patients with solitary small polar mass (T1a), otherwise normal ipsilateral kidney, and normal contralateral kidney.

Before the operation, all patients underwent radionuclide isotope examination performed by ^{99m}Tc -DMSA. Renal scans were performed in supine position. Individual kidney uptake and differential renal function (DRF) percentage of left-to-right kidneys were determined by the Patlak-Rutland method. The region of interest (ROI) of each kidney was determined with the use of an automated computer program drawing the ROI around the whole kidney. This assessment which is a customary method of evaluating a static renal scan was called a “Total-DRF” (T-DRF) in our study (Figure 1A).

By this means, in the tumorous kidney, the postoperative decline in percentage ratio, reflecting decrease in renal function, was considered as a consequence of both factors: 1). IR injury caused by length of WIT. 2). The kidney parenchymal volume reduction caused by removal of the tumour, and excision and suturing of the surrounding healthy tissues.

In an attempt to distinguish the impact of each of these two factors, we introduced a novel method which is referred as “Partial-DRF” (P-DRF). For this reason, in the preoperative renal scans, the exact location of the tumour was determined and only small polar masses (either upper or lower pole mass) were selected for the study. In the tumorous kidney, a region in the tumour-free pole was selected and manually a ROI was drawn in that pole. Identical ROI was selected in the same pole of the contralateral kidney (Figure 1B). The same ROI drawing was used in all follow-up studies of a given patient. Accordingly, P-DRF which reflects DRF of the intact pole of the operated kidney, which is affected only by the IR injury, was compared with the same pole on the contralateral kidney. The same processing was applied for all patients in all isotope scan examinations. As a result, in the postoperative isotope scans, with the P-DRF, we could compare an intact part of the operated kidney which was impacted by WI but not affected by parenchymal volume reduction with an identical segment of the normal contralateral kidney.

Any postoperative decline in the P-DRF of the operated kidney was considered as the renal functional loss resulted from IR injury only. All renal isotope tests were evaluated and reported by same specialist doctor in nuclear medicine.

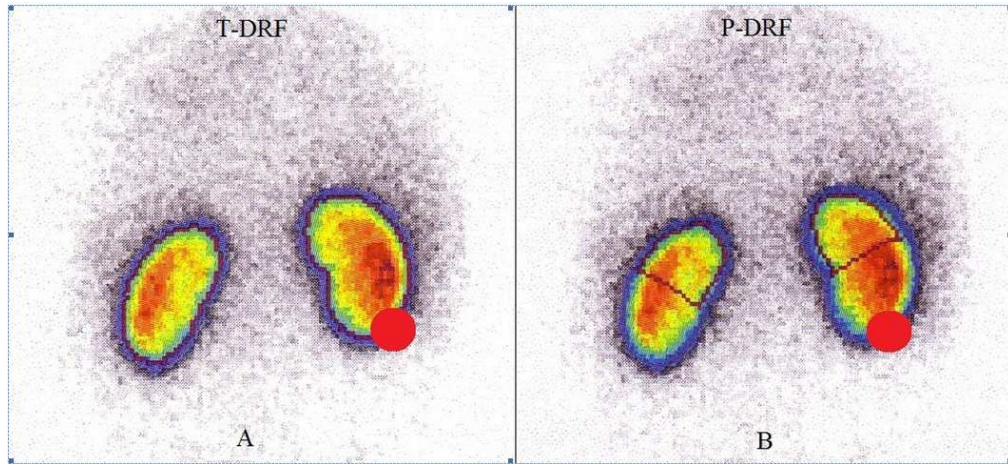


Figure 1: Renal scintigraphy is shown with an imaginary tumour in the lower pole of one kidney (red circle). **A:** The ROI is selected (purple line) to demonstrate and compare the T-DRF of both kidneys. **B:** The ROI is selected in the nontumorous pole of the involved kidney and compared with the same ROI in the contralateral kidney.

Results

Twenty eight patients with small renal mass successfully underwent LPN and completed one year follow up according to our protocol. We didn't have any significant bleeding, necessitate hilar re-occlusion.

The mean preoperative or baseline eGFR of patients treated with LPN was 97 ± 17 (range: 55-122) which decreased to 81 ± 21 (range: 44-114) in the 1st postoperative day (p -value = 0.0069). This shows a 16% decline in average eGFR which was the largest postoperative drop within one year of follow up. Conventionally, we call it “transient-state” of kidney function deterioration. In the 3rd postoperative day, we observed a 7% recovery in the average eGFR comparing to the 1st day. Although, due to the large deviations in the values, this tendency toward recovery was statistically insignificant (p -value = 0.3821).

From the 3rd postoperative day to end of the study in 12th month, the average eGFR remained roughly the same. In these time points, comparing the lowest with the highest values, which were in the 7th postoperative day and 3rd month respectively, showed insignificant alteration in the eGFR (p -value = 0.4483).

Accordingly, for simplicity, average of all postoperative eGFR mean values after the transient-state (after the 1st day) were calculated and considered as the “steady-state” of renal function deterioration. This was 87 ml/min/1.73 m² which demonstrates ~10% decrease in renal function comparing to the baseline (p -value = 0.0757).

As seen in Figure 2, the mean preoperative or baseline T-DRF of the operated kidneys was 49% which is decreased to 42% on the 1st postoperative month (p -value = 0.001). This value remained almost the same in the following time points. Accordingly, average of all postoperative T-DRF which was 42% was considered as the final postoperative result. On the other hand, the mean preoperative P-DRF of the intact pole of the operated kidney was 50% which decreased to 47% on the 1st postoperative month (p -value = 0.0727). Average of all postoperative P-DRF was also 47% without any significant alteration among the time periods (p -value = > 0.1).

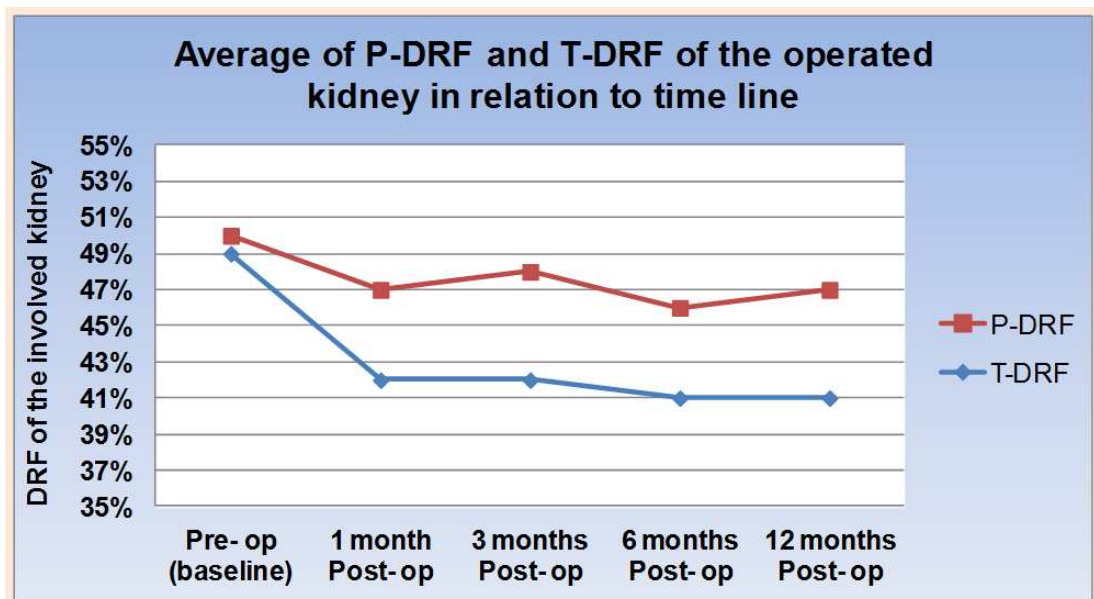


Figure 2. The graph shows the mean decline of both P-DRF and T-DRF of the operated kidney (LPN) in the studied time intervals.

Discussion

We planned a prospective study in order to distinguish the impact of parenchymal loss and effect of warm ischemia on the function of operated kidney. In our study, ^{99m}Tc-DMSA isotope was used which is a static renal agent and allows accurate calculation of DRF. This was measured preoperatively and completed in

different postoperative intervals in 28 patients with solitary small polar renal mass and no any other abnormality in that kidney. Since ^{99m}Tc -DMSA scan provides relative functional percentage of the two kidneys and the contralateral kidney served as a control for comparison after LPN, we selected patients with normal contralateral kidney. Such selections have resulted in a young cohort of patients with mean age of 50.5 ± 11.9 years old in our study. The T-DRF was measured in all isotope studies. Any postoperative decline in T-DRF in the operated kidney was considered as a result of warm ischemia and ischemia-reperfusion injury combined with parenchymal loss. In nearly all postoperative studies, mean decline of T-DRF in the operated kidney was 7%. In order to distinguish the effect of warm ischemia from the parenchymal loss, we introduced the so-called P-DRF in which a region of interest was selected on nontumorous pole of the involved kidney and it was compared with the same region in the contralateral kidney.

For this reason, we selected only patients with tumor mass of ≤ 4 cm in diameter which were located on either upper or lower pole of the kidney so that the region selected in the intact nontumorous pole of the operated kidney was not affected by parenchymal loss and suturing. Any postoperative functional decline in this intact pole of the operated kidney was considered to be as a result of warm ischemia and ischemia-reperfusion injury only. In our study, mean postoperative decline in the P-DRF of the operated kidney was only 3% which was found to be statistically insignificant (p -value = 0.0727). In agreement with the previous studies, we believe that within certain time limits of warm ischemia, which was 22 ± 5.3 minutes in our study, the ischemia-reperfusion insult may be negligible or reversible. On the other hand, deliberate parenchymal loss plays a major role in kidney function deterioration.

Warm ischemia and the IR injury to the kidney have been considered for a long time as the main factor related with postoperative renal function deterioration in patients undergoing PN under WI. Several technically challenging techniques have been introduced for the reduction of WI. Nevertheless, the impact of renal parenchymal mass reduction was not distinguished from the effects of WI and IR in the above literature. Parenchymal loss after PN occurs as a result of intentional tumor excision, some normal parenchyma resection and suturing. Thus, the mass or volume of the parenchymal loss should be considered and differentiated from IR injury when evaluating the renal functional outcome after PN.

The current prospective study aimed in distinguishing the impact of parenchymal loss from the WI effect on the operated kidney. The ^{99m}Tc -DMSA isotope was used for the purpose due to the fact that it allows accurate calculation of DRF⁵⁴. The latter parameter was measured preoperatively and in different postoperative intervals in 28 patients with solitary small polar tumours. Since ^{99m}Tc -DMSA scan provided relative functional percentage of the two kidneys, the contralateral kidney served as the control for the comparison after LPN. Consequently, only patients with normal contralateral kidney were selected and a young patient population with mean age of 50.5 ± 11.9 years was eventually included in the study. Any postoperative decline in the T-DRF of the operated kidney was considered as a result of WI and WI combined with parenchymal loss. In nearly all postoperative studies, a mean decline of 7% in the T-DRF was noted. In an attempt to distinguish the effect of WI from the parenchymal loss, the P-DRF was introduced. A ROI was selected on the non-tumorous pole of the involved kidney and was compared with the same ROI on the contralateral kidney. Any interference of the excision area to the ROI was prevented by including only patients with tumour mass of ≤ 4 cm in diameter located on either upper or lower pole of the kidney. Any postoperative functional decline in this intact pole of the operated kidney was considered to be as a result of WI only. The mean postoperative decline in the P-DRF of the operated kidney was only 3% which was found to be statistically insignificant (p -value = 0.072). In agreement with the previous studies, it could be suggested that WI may result in negligible or reversible renal damage within certain time limits of WIT such as a mean WIT of the current study. In addition, the parenchymal loss seemed to play a more important role in kidney function deterioration than WI. Considering the above, it could be advocated that the LPN surgical technique could probably focus on the precise tumour excision and suturing rather than to the minimization of WIT. Nevertheless, additional studies are necessary for the confirmation of the above hypothesis.

Conclusion

In LPN, the parenchymal loss caused by the resection of the tumor and the suturing of the surrounding normal tissues resulted in kidney function deterioration which should be distinguished from WI effects. An average WIT of 22 minutes for a

mean tumor diameter of 2.6 cm resulted in a 7% kidney function decline. 4% could be attributed to the parenchymal loss and 3% to WI.

The ultimate renal function after partial nephrectomy is primarily driven by parenchymal preservation with ischemia playing a secondary role as long as it is within a limited time period. One of the major implications of our study is that creating a bloodless field by clamping the renal pedicle within certain time limits, and consequently precision of excision and renorrhaphy, should be a primary objective during any partial nephrectomy. This may result in more kidney function preservation than putting all efforts to decrease WI time to zero while accepting all potential complications.

2. NEW TOOL FOR LAPAROSCOPIC ANTEGRADE URETERAL STENTING

We have developed a new method for intraoperative antegrade ureteral stenting. The same instrument can be used in any type of laparoscopic ureteric operations necessitating ureteral stenting. We have applied the new technique for laparoscopic transperitoneal repair with transection and reanastomosis of the ureter anterior to the IVC in patients with circumcaval ureters and in several laparoscopic pyeloplasty and ureterotomy cases.

For stenting, we attempted to avoid any retrograde procedure. We applied antegrade stenting using a ureteral stenting cannula, which was developed by our group and used routinely in laparoscopic pyeloplastic operation in our institute. We developed two sets of ureteric stenting cannula which can be used for intraoperative antegrade ureteric stenting. Each cannula has a length of 28cm to be long enough to pass through the standard laparoscopic trocars and easily reach to the ureteric stump. It is 3mm in diameter so can be easily inserted into any standard trocar or directly into the abdomen by a small percutaneous puncture. The lumen of the cannulas can easily accept stents of up to 7 French.

The cannula in the upper portion of the picture has a mild curvature at the tip. This can be inserted through any standard laparoscopic trocar. The tip of the cannula can be directed to the lower ureteric stump to facilitate insertion of the stent or guidewire into the ureter. The other two parts form a separate kit. The one with a

sharp straight tip works as a trocar. It is inserted into the straight cannula for percutaneous puncture from any site of the abdomen. After insertion into the abdomen, the inner trocar can be removed and the cannula can be used for stenting. At the top of each cannula, appropriate sealing cap can be used for insertion of stent and pusher or a guidewire without any leakage of CO₂. After insertion of the stent into the distal ureteric stump, the cannula can be removed. After the first few anastomotic sutures, the upper part of the stent can be pushed into the upper ureteric stump or renal pelvis.

3. LIGATION OF A WIDE RENAL VEIN DURING LAPAROSCOPIC NEPHRECTOMY: AN EFFECTIVE METHOD

The crucial step during laparoscopic nephrectomy is the dissection and control of renal pedicle. Application of the endovascular gastrointestinal anastomosis (GIA) stapler has been a standard procedure to control renal vein during laparoscopic nephrectomy. The complications due to device malfunctioning has led several surgeons to find another secure method for renal vein ligation. Accordingly, the so called Hem-o-lok clips were introduced. However, some renal veins may be so wide that cannot be occluded safely by even the largest available clip. This fact inspired us to find a simple, secure and cost-effective technique to ligate wide renal veins.

After renal pedicle dissection, the renal artery is occluded with Hem-o-lok clips and divided when appropriate. A right angle dissector is passed posterior to the renal vein. A 2-zero 70 cm monofilament suture is fed to the dissector, which is withdrawn and pulled out. The other end of the suture is also grasped and drawn out through the same trocar, so that the suture is placed around the vein. Extracorporally one end of the suture is inserted into the convex side of a specially designed, round eyed knot pusher. It is then grasped by a mosquito and fixed under minimal tension by the assistant in the line of the trocar, while ensuring that there is no kinking or twisting in whole length of the thread. The knot pusher is held by one hand and the free end of the suture is held with the other hand to form a loop around the fixed part, as in open surgery. By maintaining minimal tension on each end of the thread, the loop is gently pushed down by the knot pusher to the level of the renal vein and then slightly tightened. This maneuver can be repeated 3 to 5 times to shrivel the

vein. The whole procedure requires about 2 minutes and it can be easily mastered even by an inexperienced laparoscopist.

This approach can be used to ligate the renal vein without any morbidity or significant increase of operative time. The combined use of suture tied extracorporally and clips with locking mechanism allows a safe, rapid secure ligation and transection of a vein of any size and may replace the endovascular GIA stapler, which may lead to complications.

4. THESIS RELATED NEW OBSERVATIONS

In the past two decades, laparoscopic procedures have gained popularity among urologists. However, many of the laparoscopic procedures require standardization so all urologists can perform them safely and relatively easily. In our studies, we have tried to standardize some of the upper urinary tract laparoscopic techniques such as repair of circumcaval ureter, pyeloplasty, application of cold ischemia in partial nephrectomy and concerns related to warm ischemia time in nephron-sparing surgeries.

We have observed that in pyeloplasty and any type of upper urinary tract reconstructive laparoscopic procedures, antegrade ureteral stenting with the ureteral stenting cannula which is developed by our team facilitates the antegrade stenting and its application is safe, easy and quick.

We have proved in a prospective study that in partial nephrectomy operations, loss of renal parenchymal mass has an important impact on renal functional outcome. In nephron-sparing laparoscopic surgeries with an average warm ischemia time of 22 minutes, we observed a 7 % kidney function decline of which, 4% contributed to the parenchymal loss and only 3% to the ischemia. This research and findings can be of beneficial in future studies to consider the following points:

1. In any partial nephrectomy surgery, intentional resection and suturing of the renal parenchyma which results in loss of some renal mass, has a significant impact on kidney function. This fact should be taken into consideration and it should be distinguished from effects of warm ischemia time in future studies.
2. Probably, potentially unsafe and challenging techniques which advocate zero ischemia time in partial nephrectomy should not be promoted among urologists.

5. PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS

Foreign language publications related to the thesis

Janetschek G, **Bagheri F**, Abdelmaksoud A, Biyani CS, Leeb K, Jeschke S. Ligation of the renal vein during laparoscopic nephrectomy: An effective and reliable method to replace vascular staplers. Journal of Urology 2003;170:1295-

IF: 3.297 **cit: 37**

Janetschek G, Abdelmaksoud A, **Bagheri F**, Al-Zahrani H, Leeb K, Gschwendtner M. Laparoscopic partial nephrectomy in cold ischemia: renal artery perfusion. Journal of Urology, 2004;171:68-

IF: 3.713 **cit: 141**

Nambirajan T, **Bagheri F**, Abdelmaksoud A, Leeb K, Neumann H, Graubner UB, Janetschek G. Laparoscopic partial adrenalectomy for recurrent pheochromocytoma in a boy with von Hippel-Lindau disease. Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques, 2004;14:

IF: 0.862 **cit: 9**

Abdelmaksoud A, Biyani CS, **Bagheri F**, Janetschek G. Laparoscopic approaches in urology. BJU Int 2005;95:244-249.

IF: 2.247 **cit:19**

Bagheri F, Pusztai C, Szántó A, Holman E, Juhász Z, Beöthe T, Dániel B, Farkas L. Laparoscopic repair of circumcaval ureter: one-year follow-up of three patients and literature review. Urology 2009;74:148-153.

IF: 2.365 **cit: 11**

Bagheri F, Pusztai C, Farkas L, Kallidonis P, Burogany I, Szabo Z, Lantos J, Imre M, Farkas N, Szanto A. Impact of parenchymal loss on renal function after laparoscopic partial nephrectomy under warm ischemia. World J Urol 2016;34:1629-1634.

IF: 2.666 **cit:0**

Publications in Hungarian related to the thesis

Pusztai Csaba, **Bagheri Fariborz**, Jávornházy András, Bányai Dániel, Farkas László. Korai hilus ellátás bal oldali laparoszko-pos radikális nephrectomia során. Magyar urológia, 2008. /XX. Évfolyam / 2. szám

IF: 0

Pusztai Csaba, **Bagheri Fariborz**, Farkas László: Laparoszko-pos retroperitonealis lymphadenectomia, korai tapasztalatok. Magyar urológia, 2008. /XX. Évfolyam / 2. szám

IF: 0

Thesis related IF: 15.150

Thesis related citations: 217

Presentations related to the thesis

Janetschek G, Abdelmasoud A, **Bagheri F**, Al-Zahrani H, Leeb K, Gschwendt M. Laparoscopic partial nephrectomy in cold ischemia: Renal artery perfusion. 21 st World Congress on Endourology, September 21-24, 2003, Montreal, Canada

Janetschek G, **Bagheri F**, Abdelmasoud A, Biyani SH, Leeb K, Jeschke S. Ligation of the renal vein during laparoscopic nephrectomy: An effective and reliable method to replace vascular staplers. 21 st World Congress on Endourology, September 21-24, 2003, Montreal, Canada

Bagheri F, Szanto A, Pusztai C, Holman E, Farkas L. Laparoscopic treatment of retrocaval ureter: Our experience and literature review. 28th Congress of the Société Internationale d'Urologie, Cape Town, Soth Africa. J Endourol 2007; 21:A-178-179.

Szekely J, **Bagheri F**, Villányi K, Pusztai C, Szántò A, Beöthe T, Farkas L. Percutaneous nephropexy with U-tube nephrostomy: Long-term follow-up of an alternative technique for treatment of symptomatic nephropstosis. 28th Congress of the Société Internationale d'Urologie, Cape Town, Soth Africa

Bagheri F, Pusztai C, Sulecz I, Farkas L. Laparoscopic partial nephrectomy- Ischemic renal damage in relation to time evaluated by split renal function in 15 patients. 23rd Annual EAU Congress, Milan, Italy, 26-29 March 2008. J Urol 2008; 179: suppl 477.

Pusztai C, **Bagheri F**, Farkas L. Management of clinical stage I NSGCT based on pathological stage: Role of laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection (RPLND). SIU World Uro-Oncology Update, November 19-22, 2008, Santiago

Bagheri F, Pusztai C, Domján Z, Buzogány I, Farkas L. Laparoscopic partial nephrectomy in warm ischemia: Impact of parenchymal volume reduction on renal function outcome. 26th Annual EAU Congress, Vienna, Austria, 18-22 March 2011. Eur Urol Suppl 2011;10:83-83.

Bagheri F, Domján Z, Buzogány I, Pusztai C, Farkas L. Laparoscopic dismembered pyeloplast: Tips and tricks. 26th Annual EAU Congress, Vienna, Austria, 18-22 March 2011. Eur Urol Suppl 2011;10:348-348.

Other publications

Hübler J, **Bagheri F**, Fábos Z: An unusual complication of transurethral resection: Reflux into the vas deferens, seminal vesicles and epididymis. J Urol 1999;162: 1696-1699.

IF: 2.486 **cit: 1**

Djavan B, Fong YK, Harik M, Milani S, Reissigl A, Chaudry A, Anagnostou T, **Bagheri F**, Waldert M, Kreuzer S, Fajkovic H, Marberger M: Longitudinal study of men with mild symptoms of bladder outlet obstruction treated with watchful waiting for four years. Urology 2004;64:1144-1148.

IF: 2.285 **cit: 32**

Djavan B, Fong YK, Chaudry A, Reissigl A, Anagnostou T, **Bagheri F**, Waldert M, Fajkovic H, Marihart S, Harik M, Spaller S, Remzi M: Progression delay in men with mild symptoms of bladder outlet obstruction: a comparative study of phytotherapy and watchful waiting. *World J Urol* 2005;23:253–256.

IF: 2.286 **cit: 10**

Buzogany I, **Bagheri F**, Sule N, Magyarlaki T, Kalmar-Nagy K, Farkas L, Pajor G. Association between carcinosarcoma and the transplanted kidney. *Anticancer Res* 2006;26:751-753.

IF: 1.479 **cit: 2**

Other presentations

Djavan B, Wammak R, **Bagheri F**, Zlotta A, Harik M, Kramer G, Chaudry A, Hruby S, Waldert M, Mark I, Marberger M. Predictors of progression in men with mild symptoms of bladder outlet obstruction. *European Urology Supplements*, January 2002, Vol. 1, No.1, XVIIth Congress of the European Association of Urology, Birmingham, UK.

Dobrovits M, Chaudry A, Anagnostou T, **Bagheri F**, Harik M, Marberger M, Djavan B. A longitudinal prospective study of men with mild symptoms of boo treated with watchful waiting over 4 years. *European Urology Supplements*, February 2003, Vol.2, No.1, XVIIIth Congress of the European Association of Urology, Madrid, Spain

Information Booklet: The Prostate and Its Related Diseases. The First Dubai Prostate Disease Awreness Day, Dubai, 21, September 2011

Total number of publications: 12

Cumulative Impact Factor: 23.962

Citation: 263.

6. ACKNOWLEDGEMENTS

I wish to express sincere gratitude to Prof. Dr. Farkas László, my advisor and head of Urology Department in Pécs at the time of my research, who assigned to me and greatly supported me to implement laparoscopic techniques and accomplish my PhD work in his department.

Many thanks to the current head of Pécs Urology Department, Dr. Szántó Árpád and all my colleagues and friends in the Department – doctors, operating theater staff, anesthesiology team, nurses, administrative personnel, and all staff in lab and radiology sections – for their continuous help, patience, and availability in my patient's assessments, all operations, post-operative care and patients' follow up.

Special thanks to head of the departments and colleagues in the following institutes who were directly involved and maximally supportive in my work: Department of Nuclear Medicine, Department of Research and Techniques, Diagnostic Center of Pécs, Institute of Bioanalysis.

I would like to acknowledge the medical staff of University of Pécs, who gave me the opportunity to complete my thesis in this University.

I am indebted to many of my colleagues and friends for their continued encouragement, support, optimism and confidence in me in my whole urology career and the PhD work.

Last, but not least, many thanks to my parents, my wife, my children, and Gabi mama for their unconditional support and encouragement to pursue my interests, even when the interests went beyond boundaries of language, field, and geography.

1. Parciális nefrektómia vesedaganat esetén

1.1 Bevezetés

Vesesejtes daganat (RCC) esetén mind a mai napig a sebészeti megoldás az egyetlen kuratív terápia. A műtét célja a teljes daganat eltávolítása megfelelő sebészi széllal. A képalkotó vizsgálatok elterjedése miatt egyre többször kerülnek felismerésre kisméretű vesedaganatok, melyek a Robson által 1969-ben bevezetett radikális nefrektómia helyett parciális nefrektómiával is meggyógyíthatók. A parciális nefrektómia célja a lehető legnagyobb mennyiségű veseállomány megkímélése az onkológiai kockázat növelése nélkül. Ez elmúlt években a sebészeti technika fejlődése ezeket a beavatkozásokat is biztonságossá tette, elfogadható szövődményarányal. A hosszú távú eredmények igazolták, hogy a parciális nefrektómia onkológiai eredményessége azonos a radikális műtéttel (daganat-mentes túlélés adatai alapján), ugyanakkor a vesefunkció jobban megőrizhető, alacsonyabb a kardiovaszkuláris szövődmények aránya és alacsonyabb az összesített halálozási arány.

A 2017-ben kiadott EAU irányelvek alapján T1a stádiumú tumor esetén a nefron-kímélő műtét ajánlott („A” szintű ajánlás), míg T1b stádium esetén is előnyösebb, mint a radikális nefrektómia, ha technikailag elvégezhető. A radikális nefrektómia már nem tekinthető aranystandardnak ezekben az esetekben. A nefron-kímélő sebészet elektív indikációja napjainkban jelentős mértékben megemelkedett. Bizonyítást nyert, hogy a 4 cm alatti daganatok (pT1a stádium) esetén elvégzett nefron-kímélő beavatkozások után a recidíva mentes és a hosszú-távú túlélés adatai megegyeznek a radikális műtét eredményeivel. Megfelelő betegválasztás mellett a parciális nefrektómia nagyobb méretű daganatok esetén (pT1b stádium) is elvégezhető és onkológiai szempontból biztonságos.

A laparoszkópos technikák elterjedése miatt 2006 óta az EAU irányelvek a laparoszkópos radikális nefrektómiát javasolják, mint elismert standard sebészeti eljárást. Számos sebész szembesült azzal a problémával, hogy a radikális nefrektómiát laparoszkópos módszerrel végezte, ugyanakkor a kis daganatok miatt szükséges laparoszkópos vesekímélő műtéttel nehézségei voltak. Emiatt az elmúlt néhány évben jelentős erőfeszítések történtek azért, hogy a laparoszkópos nefron kímélő műtétekhez is megbízható és reprodukálható technikákat fejlesszenek ki.

1.2 Ischémia parciális nefrektómia során

Parciális nefrektómia során az ischémiás idő hossza kritikus a vesefunkció megőrzése miatt. Hagyományosan legfeljebb 30 perc ischémiás időt tartottak elfogadhatónak. Az ischémiás idő növelhető, ha a vese állományát hűtjük. Nyílt műtét mellett ez könnyen elvégezhető. Ha a laparoszkópos módszereket a nyílt technikákkal hasonlítjuk össze, akkor azt találjuk, hogy az ischémiás idő még a legtapasztaltabb sebész kezében is hosszabb laparoszkópos műtéteknél. Ugyanakkor laparoszkópia során a hypothermia is nehezebben elérhető. E két probléma leküzdésére számos laparoszkópos technikát dolgoztak ki.

Az optimális tumorreszekcióhoz szükséges vértelen sebészeti terület kialakítása csak ischémia mellett érhető el. Ez lehet meleg vagy hideg ischémia. Hideg ischémia azokban az esetekben szükséges, amikor hosszabb reszekciós idő várható. A laparoszkópos parciális nefrektómiát egyre nagyobb érdeklődés övezte. Emiatt szükségessé vált olyan technikák megismerése, melyek az ischémiás vesekárosodást minimalizálják, ill. sürgetővé vált a vesefunkciót befolyásoló egyéb faktorok megismerése is.

1.3 Hideg ischémiában végzett laparoszko­pos parciális nefrektómia

1.3.1 Háttér

Két évtizeddel eze­lőtt Günter Janetschek az első­k kö­zött dolgozta ki az RCC miatt végzett laparoszko­pos parciális nefrektómia technikáját. Meleg ischémia alatt a daganat reszekciójához és a parenchyma ill. üregrendszer rekonstrukciójához rendelkezésre álló idő korlátozott, a sebész folyamatosan versenyt fut az idővel. A vese hűtése védi a vesét és több időt biztosít a sebész számára. A laparoszko­pos beavatkozás során végzett vese-hűtés technikája mind a mai napig nem megoldott. Kisméretű RCC miatt végzett laparoszko­pos beavatkozás során hideg artériás perfúziót alkalmaztunk. Első tapasztalatainkról 2003-ban számoltunk be.

1.3.2 Betegek és módszer

2001 november és 2003 március kö­zött 17 beteg esetében végeztünk laparoszko­pos parciális nefrektómiát hideg ischémiában. Az indikáció 15 esetben RCC gyanúja volt (2,71 cm átlagos tumor-átmérővel), míg 2 esetben recidív kőbetegség miatt kialakult pyelonefritikus alsó pólus. Minden beteg esetében pre-operatív angio-MR vizsgálatot végeztünk, hogy a vese-artériát vizualizáljuk. A kiindulási vesefunkció felmérésére DMSA vese-scintigráfiát végeztünk a preoperatív időben.

A beavatkozás előtt képerősítő alatt nyitott végű uréter-katétert vezetünk a pyelonba, hogy ennek segítségével ellenőrizzük az üregrendszer integritását. Ezt követően femorális punkcióból angiokatétert vezetünk az azonos oldali vese artériába. Ezt a beavatkozást intervenciós radiológus végezte. A beteg fektetését követően az angiokatéter helyzetét ismételten ellenőrizzük, ill. a katétert szegmentális artériák szintjéig vezetjük. A portok behelyezését és a daganat felkeresését követően indítjuk a hideg ischémiát. Az artériát torniquettel lezárjuk, és 1000 ml 4°C hőmérsékletű ringer-laktát oldatot áramoltatunk át 50 ml/min sebességgel az angiokatéteren. Az oldathoz 100 ml 20% Mannitolt adunk, így érjük el a 430 mOsm/ml osmolalitást, mely megakadályozza a szöveti ödéma kialakulását. A veseállomány hőmérsékletét folyamatosan mérjük a veseállományba helyezett hőmérővel. 25°C elérésekor a perfúziót a hőmérséklet fenntartására csökkentjük. A beteget folyamatosan melegítjük és a hőmérsékletét mérjük. A vesereszekciót diatermia nélkül, ollóval végezzük. A megnyílt ereket a hűtőfolyadék kiáramlása azonosítja, míg az üregrendszer integritását a behelyezett uréter-katéteren betöltött metilén-kék oldattal ellenőrizzük. A daganat eltávolítása ill. a sérülések ellátása egyebekben a megfelelő laparoszko­piás technikával történt.

1.3.3. Eredmények és megbeszélés

1.3.4 Megbeszélés

A laparoszko­pos parciális nefrektómia során a hideg ischémiát artériás perfúzióval értük el. Kezdeti tapasztalataink igazolták, hogy a módszer alkalmazható és biztonságos. Az artériás rendszer sérülése sem az irodalmi adatokban nem szerepel, sem a saját gyakorlatunkban nem fordult elő. Ez a módszer a nyitott műtétek alapelveit követi, és az RCC miatt végzett laparoszko­pos vesekímélő műtétet is megbízható és biztonságos technikává tette. Bízunk abban, hogy az általunk alkalmazott technika biztonságosabbá teszi a vesekímélő laparoszko­pos műtéteket a kevésbé gyakorlott sebészek számára, míg a tapasztalt sebészek esetében kitágítja az indikáció lehetőségeit.

1.4 Meleg ischémiában végzett laparoszkoós parciális nefrektómia. A vesetömeg csökkenésének hatása a vesefunkcióra

A kisméretű vese térfoglaló folyamatok standard megoldása a parciális nefrektómia. A beavatkozás során a precíz tumorreszekció és a vese rekonstrukció céljából a hílusi erek átmenetileg leszorításra kerülnek. Az erek elzárása a megmaradó veseállomány meleg ischémiáját okozza, valamint ischémiás-reperfúziós károsodást okoz. A meleg ischémiás idő ill. a következményes ischémiás-reperfúziós sérülés tartós vesekárosodást okoz. Emellett a vesetumor reszekciója és a parenchyma varrata tovább csökkentik a megmaradó működőképes veseszövet mennyiségét. Így tehát a parciális nefrektómia után kialakult vesefunkció károsodás hátterében két külön mechanizmust feltételezünk. Ugyanakkor nem vizsgáltuk ezen két mechanizmus szerepét a posztoperatív vesefunkció csökkenésben. Prospektív vizsgálatunk során szétválasztottuk a két mechanizmust, és megvizsgáltuk, hogy mennyiben játszanak szerepet a veseműködés csökkenésében meleg ischémiában operált kisméretű vesedaganatok esetén.

Számos faktor határozza meg a posztoperatív vesefunkciót: A. preoperatív vesefunkció, B. a működő veseállomány mennyisége a műtétet követően, C. a meleg ischémiás idő. A preoperatív funkciót nem tudjuk sebészeti módszerekkel befolyásolni. A tumor mérete és elhelyezkedése határozza meg a második faktort, azonban a meleg-ischémiás időt a sebész gyakorlata és az alkalmazott sebészeti technika is befolyásolja.

Prospektív vizsgálatot terveztünk, hogy felmérjük, mennyire befolyásolja az operált vese működését a parenchyma csökkenése ill. a meleg ischémiás idő.

28 beteget választottunk be a vizsgálatba. A betegek mindegyikénél kisméretű poláris vesedaganatot diagnosztizáltak, azonban más vesebetegség nem volt ismert. Statikus vesescintigráfia során ^{99m}Tc -DMSA alkalmazásával számítottuk ki a DRF értékét. A vizsgálatot a műtét előtt, ill. a műtétet követően különböző időpontokban elvégeztük. Mivel a statikus vesescintigráfia a két vese működésének arányát adja meg, az ellenoldali vesét vettük kontrollnak. A vizsgálatban szereplő betegek ellenoldali veséje egészséges volt. Ezen kiválasztási kritériumok miatt fiatal betegcsoportot kaptunk, 50.5 ± 11.9 év átlagéletkorral.

Az operált vesében észlelt posztoperatív T-DRF csökkenést a meleg ischémia ill. az ischémia-reperfúzió sérülés valamint a parenchyma csökkenés együttes hatásának tulajdonítottuk. Szinte minden posztoperatív mérés során az átlagos T-DRF csökkenés 7% volt. A meleg ischémiás hatás és az állomány csökkenés hatásának elkülönítésére bevezettük az ún. P-DRF értéket. A P-DRF érték meghatározásánál a nem-tumoros pólus működését (ún. ROI terület) vettük figyelembe. ezt a területet az ellenoldali ép vese azonos területével vetettük össze.

Ezen ok miatt csak olyan betegeket választottunk a vizsgálatra, akiknél a tumor mérete nem haladta meg a 4 cm-t, és az valamelyik póluson helyezkedett el. Így a mérésre kiválasztott, ép pólus működését sem a veseállomány csökkentése, sem a varrat nem érintette. Az operált vese ép pólusán bekövetkezett funkció-veszteséget a meleg ischémia és az ischémia-reperfúzió miatt kialakult sérülés következményének tekintettük. Vizsgálatunkban az P-DRF érték átlagos csökkenése 3% volt, mely statisztikailag nem bizonyult szignifikáns eltérésnek (p -érték 0,0727). Korábbi vizsgálatok eredményével egyetértésben úgy véljük, hogy az ischémia és ischémia-reperfúzió miatt jelentkező sérülés elhanyagolható, vagy csak

reverzibilis károsodást okoz, amennyiben a meleg ischémiás idő bizonyos határokat nem halad meg. Ez az időhatár a vizsgálatunkban 22±5,3 perc volt. A másik oldalról a veseállomány műtéti vesztesége jelenti a vesefunkció csökkenésének fő okát.

A meleg ischémiában végzett parciális nefrektómiák esetén régóta a meleg ischémiás időt és az IR sérülést tartják a posztoperatív vesefunkció csökkenés fő okának. Éppen ezért számos, technikailag nehéz megoldást vezettek be a meleg ischémiás idő csökkentésére. Ugyanakkor az irodalomban nem különböztették meg a meleg ischémiás idő és a veseállomány csökkenése miatt kialakult funkciókárosodást. Az állomány csökkenésében a vesedaganat eltávolítása, a vesedaganatot övező ép szövetek eltávolítása, valamint a varrat miatt együttesen szerepel. A parenchyma csökkenésének mértékét figyelembe kell venni, és meg kell különböztetni az IR sérüléstől, ha a parciális nefrektómia után a vesefunkció csökkenését értékeljük.

Néhány szerző a veseparenchyma csökkenés vesefunkcióra való hatását vizsgálta. Shikanov és mtsai. egy multicenter vizsgálat során felmérték a meleg ischémia vesefunkcióra gyakorolt hosszútávú hatását, két működő vesével rendelkező betegekben, LPN után. Retrospektív módon elemezték 401, ép ellenoldali vesével rendelkező beteg eGFR adatait. Az átlagos tumor méret 25 mm, az átlagos meleg-ischémiás idő 29 perc volt. Az eGFR a közvetlen posztoperatív időszakban 16%-kal, míg közel egy év után 11%-kal volt alacsonyabb. Ez az adat közel azonos az általunk végzett vizsgálat eredményeivel. Az utolsó eGFR százalékos csökkenése nagyobb volt azokban a betegekben, akiket nagyobb tumor miatt operáltak. Ez arra utal, hogy a nagyobb tumor kimetszése nagyobb mértékű parenchymaveszteséget okozott.

A vesefunkció csökkenés legfontosabb faktorát a jelenlegi irodalomban még nem azonosították, és a melegischémiás idő arányát a funkcióveszteség háttérében nem dokumentálták megfelelően. Néhány szerző ugyanakkor amellet érvelt, hogy a veseállomány megőrzése jobban korrelál a megmaradt vesefunkcióval, mint a meleg ischémiás idő hossza.

A jelen prospektív vizsgálat célja, hogy elkülönítse a veseállomány csökkenés és a meleg ischémiás idő vesefunkció csökkenésére gyakorolt hatását. A ^{99m}Tc-DMSA segítségével a DRF érték pontosan meghatározható, ezért a vizsgálatban ezt használtuk. Az alkalmazott mérési technika miatt a vizsgálat korlátait a DRF érték megbízhatósága ill. az ellenoldali vese, mint kontroll használata jelentette. Az ellenoldali vese hypertrófiája ugyanis meghamisítja a DRF értékét. Takagi és munkatársai bizonyították, hogy a parciális nefrektómia után az ellenoldali vesében bekövetkező hypertrófia csekély mértékű, a legtöbb esetben kevesebb, mint 2,3%. Úgy vélték, hogy az ellenoldali hypertrófia mértéke annál nagyobb, minél nagyobb az eltávolított veseállomány mennyisége. A vizsgálatban az átlagos tumorméret 3,5 cm volt, és ez valószínűleg nagyobb mértékű állományveszteséget okozott, összehasonlítva vizsgálatunkkal, ahol az átlagos tumor méret 2,6 cm. Ennek alapján úgy véljük, hogy vizsgálatunkban az ellenoldali kompenzatórikus hypertrófia mértéke elhanyagolható.

A vizsgálat másik korlátja, hogy az eredményeinket a tumor méret ill. a meleg ischémiás idő alapján nem sikerült stratifikálni. Az eltávolított állomány mennyisége nem került lemérésre, és a jelen vizsgálat nem adott információt a veseállomány pre- és posztoperatív változásáról. Az operált vese kontúrjának változása is befolyásolhatja a vese volumen mérését. Az eltávolított területen kívül kiválasztott ROI valószínűleg megbízhatóbb eredményekhez

vezetett. A veseállomány mennyiségére végzett CT vizsgálatok viszont a betegek sugárterhelését fokozták, anélkül, hogy az eredményeket szignifikánsan befolyásolnák.

Laparoszkópos parciális nefrektómia során a daganat reszekciója és a daganatot övező normál szövetekbe helyezett varrat miatt a működő parenchyma mennyisége csökken. A parenchyma tömegének csökkenése a vesefunkció romlásához vezet. Ezt a vesefunkció csökkenést el kell különíteni a meleg-ischémia hatásaitól. Átlagosan 22 perc meleg ischémiás idő és átlagosan 2,6 cm átmérőjű daganat mellett a vesefunkció 7%-kal csökkent. Ebből 4% a parenchyma tömegének csökkenése miatt alakult ki, és csak 3% tulajdonítható a meleg ischémiának.

A parciális nefrektómiát követően kialakult vesefunkció romlás elsődlegesen a veseállomány csökkenése miatt alakul ki, a meleg ischémia hatása csak másodlagos, amennyiben annak ideje nem halad meg egy meghatározott időtartamot. Vizsgálatunk egyik legfontosabb következtetése, hogy a parciális nefrektómia elsődleges célja a precíz kimetszés és varratkészítés kell legyen. A beavatkozást a veseerek átmeneti lezárását követően vérmentes környezetben végezzük, meghatározott időhatáron belül. Ezzel a célkitűzéssel a vesefunkció jobban megőrizhető, mintha zéró meleg ischémiás időre törekednénk, miközben minden sebészeti szövődményt elfogadunk.

2. Új eszköz laparoszkópos, antegrád uréter-sztent levezetéshez

Az intraoperatív, antegrád úton történő sztent-levezetés megkönnyítésére új módszert fejlesztettünk ki. Ugyanez az eszköz használható bármely laparoszkópos beavatkozás során, ha az uréterbe antegrád úton sztent bevezetése szükséges. Az új technikát számos beavatkozásban alkalmaztuk: circumcavalis uréter esetében az uréter átmetszése és reasztómóziája során, számos pyelonplastikában ill. uréterotómiában.

Ha sztent behelyezése vált szükségessé, minden alkalommal megkíséreltük elkerülni a retrográd módszert. Az antegrád úton történő sztent behelyezéshez munkacsoportunk egy speciális uréter-sztent bevezető hüvelyt (cannula) dolgozott ki, melyet intézetünkben rutinszerűen alkalmazunk pyelonplastika során.

Két típust készítettünk, melyek mindegyike 28 cm hosszú, és bevezethető a standard laparoszkópos trokáron keresztül. Az eszközök elegendően hosszúak ahhoz, hogy az uréter-csonkot elérjék a trokáron keresztül. A 3 mm vastagság azt is lehetővé teszi, hogy az eszközt közvetlenül a hasfalra vezessük be, ugyanakkor 7 Ch vastagságú sztentet is befogad.

Az egyik eszköz vége enyhén hajlított, így az urétercsonk könnyen megközelíthető, és ez megkönnyíti a vezetődrot vagy a sztent bevezetését.

A másik típus egyenes, és két részből áll. A belső (trokár) éles hegye megkönnyíti, hogy a hasfalra keresztül bevezessük. Ezt követően a belső trokárt eltávolítjuk, és a hasfalban maradó hüvelyen keresztül a sztent bevezethető.

Mindkét típus külső végén speciális szelep található, mely megakadályozza a CO₂ szivárgását, ugyanakkor lehetővé teszi a sztent, a toló vagy a vezetődrot bevezetését.

Miután a sztentet a disztális urétercsonkba vezettük, a hüvely eltávolítható.

Tapasztalataink alapján az eszköz használata gyors, biztonságos és egyszerű. Segítségével a transzurethrális retrográd sztentfelhelyezés elkerülhető. Mivel a laparoszkópos beavatkozás előtt így nem szükséges a sztent felhelyezése, a műtét során a vesemedence ill. a szűkült ureterszakasz könnyebben azonosítható, és preparálható.

3. Vastag vesevéna ellátásának célszerű technikája lapaszkópos nefrektómiával

A nefrektómia legfontosabb lépése a renális hilus ellátása. A vesevéna ellátására használt gasztrointesztinális anasztomózis (GIA) varrógép a készülék meghibásodása miatt szignifikánsan emelte a szövődmények számát. Emiatt Hem-o-lok klippek kerültek alkalmazásra, azonban a széles vesevénaikat még a legnagyobb méretű klippekkel sem lehet biztonságosan ellátni. A vesevéna ellátására kidolgoztunk egy egyszerű, biztonságos és költséghatékony módszert.

A hilus kipreparálása és a vese artéria Hem-o-lok klippel történő ellátása után derékszögű disszektort vezetünk a vesevéna mögé. A disszektor segítségével 70 cm hosszú, 2-nullás monofil fonalat vezetünk át a véna mögött, majd a fonalat – ugyanazon a trokáron, melyen bevezettük – előemeljük. Az egyik szálát egy speciálisan kiképzett kerek-szemű csomózóba fűzzük. Ennek segítségével egy hurkot vezetünk le, miközben ügyelünk arra, hogy a fonal ne feszüljön és ne csavarodjon meg. Három-öt csomót helyezünk le hasonló módon, mellyel a véna biztonságosan elzárható. *(A technika részletes leírását a dolgozat tartalmazza!)*

A módszer mintegy 2 percet vesz igénybe, és laparoszkópiában nem járatos sebész is könnyen elsajátíthatja.

4. Tézisekhez kapcsolódó új megfigyelések

Az elmúlt két évtizedben a laparoszkópos módszerek az urológiában is elterjedtek. Az urológiai laparoszkópia területén is szükséges azonban a módszerek standardizálása, hogy minden urológus biztonságosan és könnyen végezhesen ilyen beavatkozásokat. Vizsgálatainkban a következő technikák standardizálását kíséreltük meg:

- circumcavalis uréter megoldása,
- pyelon-plasztika,
- hideg-ischémiában végzett parciális nefrektómia,
- nefron-kímélő műtét során, meleg- ischémiás idő csökkentésére alkalmazott technikák.

Munkacsoportunk kidolgozott egy, az uréter-stent behelyezését megkönnyítő hüvelyt, mellyel a felső húgyúti laparoszkópos rekonstrukciók ill. pyelon plasztika során az uréter-stent antegrád módon biztonságosan, könnyen és gyorsan behelyezhető.

Prospektív vizsgálatban igazoltuk, hogy parciális nefrektómia során az eltávolított veseszövet mennyisége meghatározó a posztoperatív vesefunkció szempontjából. Nefron-kímélő laparoszkópos beavatkozások során az átlagos meleg ischémiás idő 22 perc volt. A vesefunkció 7%-os csökkenéséből 4%-ot a parenchyma veszteség okozott, és csak 3% tulajdonítható az ischémiának. Eredményeink alapján a következő szempontokat javasolt a későbbi vizsgálatokban figyelembe venni:

1. Bármely parciális nefrektómia során a reszekció ill. a parenchyma-varrat a vesetömeg csökkenését eredményezi. A vesetömeg csökkenése szignifikáns összefüggést mutat a vesefunkció romlásával. Ezt figyelembe kell venni a jövőbeni vizsgálatok során, és a tömeg

csökkenése miatt kialakult vesefunkció romlást el kell különíteni a meleg-ischémia miatt bekövetkező vesefunkció csökkenéstől!

2. Azokat a technikákat, melyek a zéró ischémiás idő elérését célozzák, ugyanakkor technikai kihívást jelentenek és potenciálisan veszélyesek, a parciális nefrektómiák során kerülni kell.

5. Köszönetnyilvánítás

Hálásan köszönöm Dr. Farkas László professzornak, aki kutatásom idején a Pécsi Urológiai Klinika intézetvezetője, egyúttal tanítóm volt, hogy mindvégig mellettem állt, támogatott, és lehetőséget biztosított intézetében a laparoszkópos műtétek elvégzéséhez és a doktori munkám elkészítéséhez.

Nagyon köszönöm a Pécsi Urológiai Klinika jelenlegi intézetvezetőjének, Dr. Szántó Árpád Tanár Úrnak, valamint az intézetben dolgozó kollégáimnak és barátaimnak – orvosoknak, a műtő munkatársainak, az aneszteziológiai teameknek, az ápolónőknek, az adminisztratív személyzetnek és a laboratórium és röntgen munkatársainak – folyamatos segítségüket, türelmüket, és hogy mindig rendelkezésre álltak az műtéteimben és a betegek adatainak feldolgozásában.

Külön köszönet illeti a Nukleáris Medicina Tanszék, a Pécsi Diagnosztikai Központ, a Sebészeti Oktató és Kutató Intézet, a Bioanalitikai Intézet vezetőit és munkatársait, akik közvetlenül részt vettek a vizsgálatokban és maximálisan támogattak munkámban.

Szeretném elismerésemet kifejezni a Pécsi Tudományegyetem minden munkatársának, akik lehetőséget adtak számomra, hogy az egyetemen diplomát szerezzek.

Nagyon köszönöm kollégáimnak és barátaimnak, hogy folyamatosan bátorítottak, támogattak. Köszönöm töretlen optimizmusukat, és hogy bíztak bennem urológiai pályafutásom során és a doktori munkám alatt.

Végül, de nem utolsósorban, nagyon köszönöm szüleimnek, feleségemnek, gyermekeimnek és Gabi mamának, hogy feltétel nélkül támogattak és bátorítottak arra, hogy kövessem szakmai érdeklődésem, még akkor is, ha ez az érdeklődés túlmutatott a nyelv, a terület és a földrajz határain is.