

Dr. Harsányi László
Semmelweis Egyetem, I. Sebészeti Klinika,
Budapest

Epesebészet

Meglehetősen szerény az epesebészeti közlemények 2006-os “kínálata”. Az epeköbetegség kezelése pillanatnyilag teljesen standardizáltnak tekinthető, lényeges technikai újdonsággal e területen nem találkozunk. A referálásra érdemes újdonságok legnagyobb része az epehólyag-carcinoma – sebészileg és onkológiailag továbbra is – teljesen megoldatlan, az eredményesség tekintetében az elmúlt évtizedben lényegében egyhelyben toporgó problémájával foglalkozik. A cholangiocarcinoma kezelésével szerzett tapasztalatokról szintén több szerző beszámol. Közös következtetésük, hogy a sebészi radikalitás, mint az egyelőre egyetlen hatékony therápiás modalitás maximális fokozása javíthatja csak a betegek esélyeit. A benignus epeúti folyamatokkal inkább kazuisztika-jellegű cikkek foglalkoznak.

Epehólyag-carcinoma

Az epehólyagrak demográfiájáról rendkívül alapos, reprezentatív (1980-2005 közötti) irodalomgyűjtésen alapuló közleményt jelentettek meg francia és olasz szerzők (1). Afrika kivételével valamennyi kontinensről közölnek adatokat. Az etnikai, környezeti tényezők kiemelt fontosságára hívja fel a figyelmet, hogy a különböző országokból, társadalmi csoportokból származó adatokban egyetlen közös pont a nők dominanciája a betegek között: arányuk 2-5-szöröse a férfiakénak (35-74 év életkori tartományban). Az epeköbetegség, mint közismert kockázati tényezőtől kívül az alábbi rizikó faktorokat emelik ki:

<i>KOCKÁZATI TÉNYEZŐ</i>	<i>Relativ Risk – RR (95% CI)</i>
epekövesség	4,9
+ családi anamnesis	3,0-5,1
obesitas	1,4-2,6
multipara	1,3-6,7
chr. fertőzés	
• Salmonella typhi, paratyphi	4,8
• HP, H bilis	4,3
oralis anticoncipiens	0,6
oestrogen kezelés	0,5

A geográfiai megoszlás – kis egyszerűsítéssel – a világ valamennyi részén Észak-Dél irányú gyakoriság növekedést mutat, a legmagasabb incidenciával Indiában kell számolni ($\geq 20/100.000$ lakos), míg Észak-Európa a másik véglet ($< 3/100.000$). Az előfordulás a geográfiai helyzeten túl bizonyos összefüggést mutat a társadalom gazdasági fejlettségével is, a magasabb GDP-vel rendelkezők javára. A képlet azonban nem ilyen egyszerű: régióink országai (“volt szocialista országok”) középe-sen rossz helyzetben vannak, de a fentiekben jelzett tendenciák furcsa keveredése figyelhető meg közöttük. A szlovák, lengyel, cseh adatok sokkal kedvezőtlenebbek pl. a szlovén vagy oroszok gyakorisághoz képest (8-10/100.000 vs. 4-5/100.000). Magyar közleményt a szerzők nem idéznek. (A referens megjegyzése: hazánkban évekre visszamenően 6-7/100.000 gyakorisággal számolhatunk.)

A rémítő indiai adatok illetve a kövesség magas RR értéke ismeretében nem meglepő, hogy éppen indiai egyetemi sebészi onkológiai centrumból származik az a közlemény, ami a “néma-kő” onkológiai jelentőségét elemzi (2). Az “operálni-nem operálni” örök dilemmájában daganat-megelőzés céljából a műtét-pártiakkal ért egyet – s ezt a véleményét még azzal a megfigyelésével is alátámasztja, miszerint betegeinek 70%-a a cholecystectomy után nem specifikus tünetek (dyspepsia, flatulentia stb.) váratlan megszűnéséről vagy jelentős javulásáról is beszámolt!

A betegség gyógyítására az egyetlen esélyt a korai felismerés illetve az ekkor elvégzett radikális sebészi beavatkozás jelenthetné. Ehhez a diagnosztika fejlődése adhat segítséget (3). A tumor-markerek nagy segítséget ebben nem jelentenek: a CEA (>4 ng/ml) szenzitivitása alig 50%-os, így aztán a 93%-ban megadott specificitás klinikai haszna szerény; a CA 19-9 érzékenysége icterusban alig értékelhető. A preoperatív staging tehát alapvetően a képalkotókra hárul: ezek pontossága felesleges műtéteket tehet elkerülhetővé, illetve a nyirokcsomó-érintettség jelzésével a block-dissectio kiterjesztésének indokoltására hívhatja fel a figyelmet. A spanyol szerzők cikkükben valamennyi képalkotó-módszernek az epehólyagrak diagnosztikában játszott szerepét összefoglalják, ebből itt csupán az e téren újdonságnak számító functionális képalkotás, a PET-CT lehetőségeit emeljük ki. Az eddig megjelent közleményeik illetve saját eredményeik alapján két megállapítást tesznek: 1/ a PET-CT epehólyag-rákra vonatkozó szenzitivitása 75%, specificitása 87% körüli; 2/ UH vizsgálattal polypoid laesio miatt felvetődő tumor-gyanú esetén a dignitás eldöntésére második vizsgálatként PET-CT javasolt! Előrehaladott daganatban, az invázió illetve nyirokcsomó-áttétek igazolására, továbbra is MR és/vagy CT javasolt.

Az epehólyag-rák sebészi kezelésének taktikáját szintén indiai szerzők (4) elemzik három szempont szerint: 1/ a cholecystectomy típusa (nyílt vs. LC) milyen hatással van a kimenetelre; 2/ melyik betegben és mikor indokolt ismételt műtét; 3/ mi legyen az ismételt műtéti beavatkozás?

Ad 1. Az epehólyag eltávolításának standardjává vált LC az ún. port-site-metastasisok (PSM) kialakulására hajlamosít: ennek arányát a közlemények 10-29%-ra teszik. Ha azonban a – későbbi szövettani vizsgálattal tumorosnak bizonyult – epehólyag műtét közben megnyílt, PSM az esetek csaknem felében kialakult! (Nagy esetszámokról szóló közlések szerint LC közben a hólyagok 14-44%-a megnyílik!!) Egy régebbi közlemény (5) szerint az elsődlegesen LC-re került T2 stádiumú epehólyagrakos betegek 43%-ban PSM alakult ki, ha a műtét közben a hólyag megnyílt, míg intakt módon eltávolított cholecysta esetén nem volt hasfali áttét!! Az irodalom áttekintése után a szerző úgy foglal állást, hogy Tis-T1-T2 stádiumú daganatok esetében a késői eredményekben nem volt különbség aszerint, hogy nyílt vagy LC műtét történt, ha a hólyag műtét közben nem nyílt meg.

Ad 2. Tis és T1a stádium esetén reoperatio nincsen szükség (ha a hólyag nem nyílt meg). A T1b stádiummal kapcsolatosan az adatok ellentmondóak: a szerzők többsége azonban a májagy kimetszése és hilaris nyacs. block-dissectio mellett foglal állást. T2 stádiumban már 20-62%-ban számolhatunk nyirokcsomó-áttétekkel, emiatt ugyanaz a műtét ajánlott. A két csoport 5 éves túlélése lényegesen nem különbözik: átlagosan 70%-ra tehető (a szórás azonban igen nagy, 100%-38% közötti). Előrehaladott stádiumban a legheroikusabb beavatkozások sem kecsegtetnek érdemi reménnyel (ld. az alábbi táblázatban):

Szerző	Kiterjesztett j.o.hemihepatectomia	vena portae resectio	Pancreato- duodenectomia	St. III. 3 év túlélés	St. III. 5 év túlélés	St. IV. 3 év t.é.	St. IV. 5 év t.é.
Miyazaki 1996	33	7	7			4	2
Bartlett 1996	12					2	
Kondo 2002	40	23	23	4	3	9	6
Todoroki 1999	32		35	6	3	7	3
Nakamura 1996	12	8	11				3
Okamoto 1996	5		9		3		1
Pasquet 1998	7				4		2
Tsukada 1996	18		22		10		2

Kiterjesztett radikalitású műtétek és túlélés előrehaladott – stage III. és stage IV. stádiumú – epehólyagrakok eseteiben [Sikora (4) után]

Meglepő, hogy a primaer műtét és a reoperatio között eltelt időnek a szerzők szerint különösebb jelentősége nincsen.

Ad 3. A T1b-T2 stádiumban választandó műtéti típus a májagy (IVb+V. segmentum) kimetszés+regionális nyacs-dissectio. Ezt a hasfal kimetszésével kell kombinálni, ha a hólyag korábban megnyílt. Előrehaladott stádiumban (ez gyakorlatilag pT3) a kiterjesztés hilaris ér- és epeútresectiot, illetve sz.e. többszervi resectiot is jelenthet.

Lényegében ugyanezt az álláspontot osztják német (6) illetve más indiai (7) szerzők is. Előbbiek kategorikusan foglalnak állást azonban abban a kérdésben, mi a tennivaló az epehólyag-daganat gyanúja esetén: álláspontjuk szerint ilyen esetekben mindig nyílt műtétet kell végezni! (Tumor gyanújelek: focalis vagy egyenetlen falvastagodás, porcelán-epehólyag, >10 mm polypoid fali laesio.) A műtét kiterjesztése előtt intraoperatív diagnosztikát kell végezni, ez 79-93% pontossággal adhat diagnózist. Utóbbi közlemény a “meglepetésszerű” epehólyag-rák gyakoriságát az összes cholecystectomy 0,35-2%-ára becsüli (geográfiai lokalizáció szerinti populációkban). A radio- illetve chemoterápia véleményük szerint nem jár érdemi előnnyel sem adjuváns, sem palliatív kezelésként.

Cholangiocarcinoma

Az irodalomból a cholangiocarcinoma számos kockázati faktora ismert: az epeutak fejlődési rendellenességei (epeúti cysta), chronicus epeút-gyulladások, PSC, egyes paraziták fertőzések, toxicus hatások, genetikai okok, chronicus vírus-hepatitis, alkohol, obesitas stb. Ennek ellenére az esetek többségében egyik faktort sem lehet kimutatni. Potenciális egyéb faktorok megtalálását illetve egységes kezelési szemlélet megfogalmazását tűzték ki céljukul amerikai szerzők (8). Hajlamosító genetikai konstellációnak tartják a CYP1A2 illetve a glutathione-S-transferase omega-1 és omega-2 polymorphismust. Klinikailag teljesen eltérő entitásokként értékelik az intrahepaticus, hiláris illetve extrahepaticus megjelenési formákat. A diagnosztikus kihívást a hiláris forma jelenti, a máj állományán belül kialakuló illetve a nagyon distalis daganatok diagnosztikája egyszerűbb (ld. a rutin máj- illetve pancreas-tumor diagnosztikát!). A vezető diagnosztikus módszer az MR illetve a CT. Az – elsősorban műtéti tervezés szempontjából nagyon megkedvelt – MRCP mellé mára egyenrangú társként felsorakozott a multi-slice-3D-spirálCT. A PET-CT 85%-os szenzitivitásával ígéretesnek tűnik a kicsiny laesiók dignitásának megítélésében, de PSC esetekben fals-pozitív eredményt adhat! Specifikus tumor-marker nincsen. A cytológiai vizsgálat segítheti a kezelési terv meghatározását, lokalizációtól függő technikával: percutan, EUS-vezérelt, endoscopos-kefecytológia.

A gyógyulás egyetlen esélyét kizárólag a radikális műtéti beavatkozás jelenti. A radikalitásnak csak a sebészi attitűd szab határt. (A referens kommentárja: a resecabilitas megítélése, a műtéti javallat megfogalmazása csak megfelelően járatos sebész bevonásával lehetséges! A hazai cholangiocarcinomás esetek jelentős része még mindig nem kerül sebészi véleményezésre, pedig más – endoscopos, onkoterápiás – módon csak palliatív értékű ellátásban részesülhetnek!!) A felesleges műtétek elkerülésére pontos preoperatív staging végzendő: a jelzett képalkotók mellett e célból javasolják a diagnosztikus laparoscopiát is. Utóbbi adataik szerint az irresecabilis esetek 42%-át kiszűrte. Az ablatív, photodynamiás stb. kezelések értéke ebben a betegcsoportban kétséges, csakúgy, mint a májtranszplantációé.

Bár a hiláris cholangiocarcinomát 1957-ben Altemeier írta le, mégis Klatskin 1965-ben közölt 13 esete után kapta ma használatos, “szleng”-gé vált nevét (9a, 9b). Hatékony kezelésének egyetlen módja a műtét, ezzel kapcsolatos, többnyire japán közleményeket egyre gyakrabban idéztünk a korábbi kiadványokban is. Az elmúlt két évtized trendjeinek változását jól illusztrálja holland szerzők elmúlt évben megjelent cikke (10). 1988-2003 közötti 99 műtétüket 3 periódusra osztva elemezték. Noha a 3 csoportban a daganatok (Bismuth-Corlette szerinti) megoszlása azonos volt, az eredményesség jelentősen nőtt. Ennek legfontosabb adatait érdemes pontokba foglalva összegezni:

- A hilaris epeút+partialis májresectiók aránya 9%-ról 72%-ra nőtt.
- Érresectios kiterjesztés a kezdeti 0% után a 3 periódusban már 21%-ban történt.
- Az R0 resectiók aránya 13,3%-ról 58,6%-ra emelkedett.
- Az átlagos ápolási idő (3 hét) ugyan változatlan maradt, de a perioperatív morbiditás és mortalitás szignifikánsan csökkent (73%-68%, 20%-10%).
- A teljes túlélés 1 évre 70%, 3 évre 37%, 5 évre 27% és 10 évre 12%. Az R0 resectiók mellett az R1 értékű beavatkozások is szignifikánsan emelték a túlélést!

(A referens kommentárja: a gyakorlott sebészi munkacsoportok hatékonysága szerte a világon, így hazánkban is hasonló. Adjuk meg ezt az esélyt valamennyi alkalmas betegnek!)

A betegek 80%-a azonban primaeren vagy recidiva miatt palliativa is szorul (11). Az ebben a tekintetben egyik legjobb európai (Amszterdam-Gouma) munkacsoport review-szerűen tekinti át a palliatio jelenleg rendelkezésre álló lehetőségeit. Némiképp meglepő megállapításuk: az elérhető közlemények mind retrospektív elemzések, összehasonlításukat szinte lehetetlenné teszi, hogy a szerzők által választott, elemzett és ajánlott módszerek mindig a helyi gyakorlattól illetve az elérhető technikától függenek. Emiatt általános guideline-t nem tudtak megfogalmazni.

A Mayo Klinika 1993-2004 között 71 betegen tervezett cholangiocarcinoma miatt májtranszplantációt, agresszív neodjuváns CHTH után (12). A megkezdett onkológiai kezelés közben 4 betegük meghalt, mások egyéb okból (elsősorban tumor-progresszió) miatt nem kerültek műtetre. Végül 38 betegen végezték el a májátültetést. 3 beteg műtéti szövődményben meghalt, 5 betegben átlagosan 40 hónappal később recidiva jelentkezett. Az 1 éves túlélés 92%, az 5 éves 82% volt. Mindezek után a kezelési formát "paradigmaváltás"-ként értékelik. (A referens megjegyzése: a kéziratot csak a Mayo Klinika hírneve miatt fogadhatták el közlésre. Metodikai leírást, statisztikai analízist, a szövődmények pontos megnevezését, túlélési görbét, táblázatot stb. egyáltalán nem tartalmaz!!)

Benignus epebetegségek

Az epehólyagkövesség kérdésével eredeti közlemény gyakorlatilag nem foglalkozik. A Cochrane Adatbázis friss (13) review-adatait áttekintve az alábbi, evidenciának tekinthető megállapítások emelhetők ki:

- A nyílt cholecystectomy és az LC műtéti idő, szövődmény, mortalitás szempontjából egyenértékű. Az LC rövidebb ápolási idővel jár, ezért preferálandó módszer.
- Az LC és a mini-laparotomiás cholecystectomy azonos értékű. Utóbbi szignifikánsan gyorsabb.
- A mini-laparotomiában végzett cholecystectomy a nyílt műtétnél előnyösebb.
- Acut cholecystitisben a korai LC biztonságosabb és gyorsabb gyógyulást eredményez, mint a halasztott műtét.
- Az epeúti kövesség megoldása a nyílt cholecystectomy időszakában műtéti volt, az LC elterjedése óta endoscopos megoldásra kell törekedni még annak árán is, hogy a korábbi "1 beteg:1 műtét" arány helyett "1 beteg:>1 ERCP" aránnyal kell számolni.

Az intraoperatív cholangiographiát Mirizzi vezette be 1932-ben az epeútkövesség felismerésére, 1964-ben Bérci képerősítővel már real-time cholangiographiát végzett (14). Ezek a módszerek lehetővé tették az epeúti kövek felismerését és egy ülésben való eltávolítását. Mint a Cochrane Review megállapítja, a laparoszkópos epesebészet időszakában gyakori, hogy két, esetenként több beavatkozás szükséges ugyanehhez. A Cedars Sinai Medical Center közleménye (15) a laparoscopos transcysticus choledochus exploratio (LTCBDE) módszerét és az ezzel szerzett tapasztalatait ismerteti. 1 cm-nél kisebb és 10-nél kevesebb epeúti kő esetében a ductus cysticuson át dilatációt, kőextractiót, antegrad papillotomiát végeznek. A LTCBDE-t 85%-ban el tudták végezni, a különféle beavatkozások 85-95%-ban voltak kivihetők. Az eljárást a postoperatív ERCP-vel összevetve cost-effectiv-nek ítélik.

Meta-analysis olvasható görög szerzők tollából hasonló témában (16). 12 randomizált tanulmány adataira támaszkodva megállapítják, hogy kockázat, eredményesség szempontjából az epeúti kövesség preoperatív endoscopos megoldása + cholecystectomy egyenértékű a csak műtéti megoldással.

Mint fentebb említettük, LC közben a hólyagok 14-44%-a megnyílik. Ez természetesen nem csak a tumorsejt-implantatio szempontjából veszélyes, hanem infectológiailag is előnytelen. A harmadik aspektus a kövek intraperitonealis szóródása (17). Egy egészen friss review csaknem 20 év (1987-2005) irodalmát dolgozza fel. Az elvesztett kövek következményeképp a legváltozatosabb szövődményeket írták le napjainkig: a glutealis abscessustól a broncholithiasis és "kő-köpet" ürítésig, a dyspareuniától a FUO (fever with unknown origin)-ig. A közlemény csaknem 50-et sorol fel. Következtetése szerint a kövek végleges elvesztése nem túl gyakran vezet szövődményhez, ám a műtét végén feltalálásuk érdekében a conversion kívül mindent meg kell tenni.

Mirizzi-syndromával a cholecystectomiára kerülők 0,7-1,1%-ában kell számolni. Előfordulása idősebb betegeken a leggyakoribb. A műtét előtt igazolt (vagy alaposan gyanított) Mirizzi-syndroma esetében általános, hogy az LC-t ellenjavalltnak tekintik és nyílt műtétet határoznak. 5 betegen szerzett tapasztalatok alapján brit szerzők (18) mást ajánlanak: laparoscopos subtotalis cholecystectomiát. Részletes esetleírásukból kiderül, hogy ez lényegében cholecystotomiát, kőeltávolítást, majd a hólyag falának részleges resectióját jelenti. A choledochusban sima, vagy T-draint hagynak vissza, ami körül a maradék hólyag-falat – lehetőség szerinti mértékben – zárják. 2 betegben a korai postoperatív szakban epecsorgás lépett fel, mindkettő endoscopos stent-et kapott, ezután műtét nélkül gyógyultak.

Irodalom:

1. Randi G et al: Gallbladder cancer worldwide: Geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer* 2006, 118:1591-160
2. Tewari M: Contribution of Silent Gallstones in Gallbladder Cancer. *J Surg Oncol* 2006, 93:629-632
3. Rodríguez-Fernández A et al: Application of Modern Imaging Methods in Diagnosis of Gallbladder Cancer. *J Surg Oncol* 2006, 93:650-664
4. Sikora SS et al: Surgical Strategies in patients With Gallbladder Cancer: Nihilism to Optimism. *J Surg Oncol* 2006, 93:670-681
5. Wakai T et al: Radical second resection provides survival benefit for patients with T2 gallbladder carcinoma first discovered after laparoscopic cholecystectomy. *World J Surg* 2002, 26:867-871
6. Steinert R et al: Laparoscopic Cholecystectomy and Gallbladder Cancer. *J Surg Oncol* 2006, 93:682-689
7. Misra MC et al: Management of Cancer Gallbladder Found as a Surprise on a Resected. Gallbladder Specimen. *J Surg Oncol* 2006, 93:690-698
8. Singh P et al: Advances in the diagnosis, evaluation and management of cholangiocarcinoma. *Curr Op Gastroent* 2006, 22:294-299
9. a./ Altmeier WA et al: *Am Med Ass Arch Surg* 1957, 75 (3):450-60
b./ Klatskin G.: *Am J Med* 1965, 38:241-256
10. Dinant S et al: Improved Outcome of resection of Hilar Cholangiocarcinoma (Klatskin Tumor). *Ann Surg Oncol* DOI:10.1245/ASO.2006.05.053
11. Singhal D et al: palliative management of hilar cholangiocarcinoma. *Surg Oncol* 2005, 14:59-74
12. Heimbach JK et al: Liver transplantation for perihilar cholangiocarcinoma after aggressive neoadjuvant therapy: A new paradigm for liver and biliary malignancies? *Surgery* DOI:10.1016/j.surg.2006.01.010
13. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 4. DOI:10.1002/14651858.CD006231
14. Beal JM: Historical perspective of gallstone disease. *SGO* 1984, 158:181-189
15. Lyass S et al: Laparoscopic transcystic duct common bile duct exploration. *Surg Endosc* 2006, DOI:10.1007/s00464-006-0029-0
16. Clayton ESJ et al: Meta-analysis of endoscopy and surgery versus surgery alone for common bile duct stones with the gallbladder in situ. *Br J Surg* 2006, DOI: 10.1002/bjs.5568
17. Zehetner J et al: Lost gallstones in laparoscopic cholecystectomy: all possible complications. *Am J Surg* 2007, 193:73-78
18. Rohatgi A et al: Mirizzi syndrome: laparoscopic management by subtotal cholecystectomy. *Surg Endosc* 2006, DOI: 10.1007/s00464-005-0623-6