

Nyelőcső — sebészet

ÖSSZEFOGLALÁS

Az elmúlt év nyelőcső sebészettel kapcsolatos irodalmában szokatlanul nagyszámú közlemény foglalkozott a nyelőcső sérüléseivel és az achalasia kezelésével.

Ellentmondásos közlemények jelentek meg a laparoscopus fundoplicatio során készítendő mandzsetta kiterjedéséről, a Heller-féle myotomiát követően az antireflux műtét szükségességéről és a neoadjuvans kezelést követő nyelőcső resectiók morbiditásáról.

Az eddigi irodalmi adatokat feldolgozó, nagyszámú beteg műtétének eredményéről beszámoló közlemények jelentek meg az antireflux műtétekről, a Barrett-oesophagusról, a nyelőcső és cardia tájéki rákok kezelésének jelenlegi állásáról, valamint a nyelőcső resectiók műtéti mortalitásáról.

Érdekes tanulmányokban foglalták össze a Barrett-oesophagus miatt végzett antireflux műtéteket követően a nyelőcső nyálkahártyájában bekövetkező változásokat. A nyugati lapokban ritkán lehetett kínai szerzőket olvasni, tavaly több szinte hihetetlen nagyságú esetszámú műtéti anyagról számoltak be.

A nyelőcső sebészettel kapcsolatos vizsgálatok közül kiemelkedtek a nyelőcső resectiók során a sentinel nyirokcsomók meghatározására tett próbálkozások. A sebészeti lapokban is egyre nagyobb számú genetikai témájú közlemény olvasható, melyek elsősorban a Barrett-oesophagus malignus átalakulásával foglalkoznak.

FEJLŐDÉSI RENDELLENSÉGEK

Egy intézetben 35 év során 134 nyelőcső atresia miatt végzett műtétük eredményeinek retrospektív elemzése alapján megállapítják, hogy a legjobb túlélés (95%) és a legkevesebb anastomosis szűkület (5%) a nyelőcső folytonosságának end-to-side anastomosissal történő helyreállítását követően várható.⁶¹

NYELŐCSŐ DIVERTICULUMOK

A Zenker diverticulumok kezelésében bekövetkezett fejlődésről adtak történelmi áttekintést *Aly és mtsai*.⁴ Kitérnek a már-már feledésbe merült és mai szemmel igencsak vitatható műtéti eljárásokra, mint a kontrollált sipoly készítése (a diverticulum és a nyak bőre között), az invaginatio, illetve a ritkán alkalmazott diverticulopexia. A diverticulum resectiója mellett kiemelt jelentőséget kapott a diverticulum kialakulási mechanizmusában játszott központi szerepe miatt a cricopharyngealis izomzat, illetve ennek myotomiája. Mind a mai napig hiányoznak a prospectív randomizált vizsgálatok annak eldöntésére, hogy milyen esetben elégséges a myotomia önmagában. A jelenlegi konszenzus szerint kicsi (1-2 cm-es) diverticulumok esetén végezhető el csak a myotomia önmagában. A legújabb minimálisan invazív kezelési eljárás a diverticulum és a nyelőcső lumene közötti septum átvágása szájon át vezetett endoscopus varrógéppel. A módszerről eddig 16 közleményben számoltak be (576 eset), és a betegek 96%-a volt elégedett az eredménnyel. A postoperatív morbiditas 2,6% volt, mely lényegesen alacsonyabb a hagyományos műtéti eljárásokénál.

Az epiphrenalis diverticulumok csak jelentős nagyság és komoly panaszok esetén igényelnek sebészeti beavatkozást, mely a diverticulum resectiójából és myotomiából áll. *Del Genio és mtsai*.¹⁷ laparoscopus úton végezték el a hiatus oesophagin keresztül a diverticulum resectióját, majd a myotomiát és végezetül Nissen fundoplicatióval fejezték be a műtétet. Átlagosan 58 hónapos utánkövetés során valamennyi betegük panaszmentes volt.

[5-1. ábra]

HIATUS HERNIA — GERD

A gastrooesophagealis refluxbetegség jelentősége sokszor alábecsült vagy akár felismerésre sem kerül a chronicus légzőrendszeri megbetegedés miatt kezelt betegeknél. *Kauer és mtsai.*³² egészséges, légzőrendszeri elváltozás nélküli, illetve légzőrendszeri panaszokkal rendelkező GERD-es betegeknél végeztek kettős pH-metriát. A hagyományos módon a distalis nyelőcsőbe helyezett szonda mellett szimultán mérést végeztek a proximális nyelőcső szakaszban is. Az egészségeseknél és a légzőrendszeri panasszal nem rendelkező refluxbetegeknél a felső szonda nem mutatott kórosat, míg a légzőrendszeri panaszokkal bíró betegeknél szignifikáns különbséget adva kifejezetten kóros savas refluxot találtak.

Ann Arborban az *Orringer* vezette munkacsoport 25 év alatt 240 betegnél végzett bal oldali thoracotomiából műtétet paraoesophagealis hiatus hernia miatt, de az esetek döntő többsége kevert hiatus hernia volt. Az esetek 96%-ában (n=230) Collis-Nissen szerinti hiatus rekonstrukciót végeztek, mindössze 3 beteget veszítettek el. Eredményeiket mind a betegek szubjektív megítélése, mind az objektív vizsgálok eljárások alapján kitűnőnek tartják. Mindössze 6 beteg igényelt ismételt beavatkozást a hiatus hernia recidívája miatt, és 11 betegnél észleltek kezelést igénylő postoperatív refluxot. Módszerüket versenyképesnek tartják az újabb, minimálisan invazív technikákkal szemben is.⁴⁷

Három év alatt 16 betegnél végeztek intrathoracalis gyomor (upside-down stomach) miatt sikeres laparoscopos műtétet. A gyomor és a cseplesz hasüregbe húzását követően minden esetben kifejtették a sérvtömlőt. A nyelőcső mögött beszűkítették a rekeszszerák nyílását, majd Toupet szerinti 210°-os részleges hátsó funduplicatiót végeztek, majd a fundust öltésekkel mindkét oldalon a rekeszszerákhoz rögzítették. Műtétet követően gyakorlatilag valamennyi betegük panaszmentessé vált.²⁶

Billroth I. szerinti gyomorresectiót követően a postoperatív gastrooesophagealis reflux eredményes gátlását észlelték, amennyiben a gyomorresectiót semifunduplicatióval egészítették ki. 30 kombinált műtét után nem jelentkezett postoperatív reflux, míg a 30 kontroll "csak" Billroth I. szerinti gyomorresectált betegből 12-nél igazoltak kóros refluxot. A közlemény említésre méltó gyenge pontja, hogy a lúgos refluxot pH-metriával mutatták ki (ha a pH 8 fölé emelkedett 5 másodperc alatt).⁵³

BARRETT-OESOPHAGUS

PPI kezelés mellett panaszmentes long-segment Barrett-oesophagusos betegeknél végeztek 24 órás pH-metriát és Bilitec meghatározást. Kóros savas refluxot találtak a betegek 47%-ánál (n=15), illetve kóros epés refluxot találtak a betegek 48%-ánál (23-ból 11-nél). Az epés és a savas reflux között nem találtak szoros összefüggést, és csak a betegek 35%-ánál volt a savas és az epés reflux egyaránt a normál tartományon belül. Eredményeik alapján szükségesnek tartják az eredményesen kezelt (panaszmentes) betegek rendszeres utánvizsgálatát is.⁵¹ Hasonló eredményre jutottak *Jenkinson és mtsai.*²⁹ is, akik 30 PPI kezeléssel teljességgel tünet- és panaszmentessé vált beteg közül 18-nál igazoltak kóros savas refluxot.

A rochesteri Mayo klinikán 1995 és 2000 között 49 betegnél (35 férfi és 14 nő) végeztek laparoscopos funduplicatiót Barrett-oesophagus miatt. Valamennyi betegnek típusos refluxos panaszai voltak. Dysplasiát csak 6 betegnél igazoltak, minden esetben alacsony fokú. A műtétet követően elvégzett funkcionális vizsgálatok eredményeinek a megoszlása a következő volt: kitűnő 33 (69%), jó 9 (19%), megfelelő 5 (10%) és rossz 1 (2%). A Barrett-oesophagus teljes regressióját 9 betegnél (19%) találtak, további 3 esetben (6%) csökkent a Barrett szigetek kiterjedése. A 6 dysplasiás beteg közül 4-nél nem találtak postoperative dysplasiát, 1-nél változatlan maradt, míg 1-nél a dysplasia in situ adenocarcinomává progrediált. Közleményükkel egyszerre két több éven keresztül elfogadott álláspontot cáfolnak, mivel sokáig vitatott volt, hogy Barrett-oesophagus miatt végzett eredményes laparoscopos antireflux műtétet követően eltűnhet-e a metaplasia vagy a dysplasia, ugyanakkor a műtét védelme a malignus átalakulással szemben általánosan elfogadott volt. Mindezek alapján ennek a betegcsoportnak rendszeres endoscopos utánvizsgálata szükséges.¹

Ugyancsak a Barrett-oesophagusos betegek Nissen funduplicatiót követő sorsát vizsgálták *O'Riordan és mtsai.*,⁴⁶ és alapvetően az előzőekhez hasonló megállapításokra jutottak. A betegek 35%-ánál (57-ből 20-nál) észlelték a Barrett háms részleges vagy komplett regressióját. A praoperative talált 8 alacsony fokú dysplasia közül 6-ban eltűnt a dysplasia, viszont 2 betegnél a műtétet követően alakult ki dysplasia és 2 betegnél 4, illetve 7 évvel az antireflux műtét után adenocarcinoma fejlődött ki. Az utóbbi 4 betegnek a műtétet követően pH-metriával igazolt kóros savas refluxa volt.

Barrett-oesophagus — adenocarcinoma

A Barrett nyelőcső metaplasia — dysplasia — carcinoma átalakulás időtartamát tanulmányozták retrospective *Theisen és mtsai.*⁵⁹ hét intramucosalis adenocarcinoma miatt nyelőcső resecált betegüknél. Az intestinalis metaplasia megállapítását követően átlag 24 (4-84) hónappal low-grade dysplasiát, 33 (12-120) hónappal pedig high-grade dysplasiát találtak. Újabb átlag 3, vagyis összesen 36 (13-144) hónap múlva már carcinomát igazoltak. Megfigyelésük alapján felhívják a figyelmet a Barrettes betegek gondos követésének a jelentőségére. Adenocarcinoma szerencsére csak a betegek néhány százalékánál alakul ki, de náluk már 3 évvel az első diagnózist követően lehet és kell a malignus átalakulással számolni.

A Barrett-oesophagusos betegek rendszeres utánkövetése lehetővé teszi az esetlegesen kifejlődő adenocarcinoma időbeni felismerését. Ezt támasztja alá *Fountoulakis és mtsai.*¹⁹ megfigyelése, miszerint a kiszűrt betegek (n=17) lényegesen korábbi stádiumban kerültek műtetre, mint a panaszok alapján felismerésre került nyelőcső adenocarcinomás betegek (n=74): O vagy I. stádium 13/17 vs 11/74, II. stádium 3/17 vs 26/74, III. stádium 1/17 vs 37/74.

A nyelőcső adenocarcinomás betegek jelentős része már gyógyíthatatlan stádiumban van a diagnózishoz jutás időpontjában. *Reavis és mtsai.*⁴⁹ ezért négy egymástól jól elhatárolt csoportba sorolt beteget vizsgáltak meg a rizikó faktorok (demográfia jellemzők, gyógyszerek, életmód, laryngopharyngealis reflux) vonatkozásában: nyelőcső adenocarcinoma (n=63), Barrett nyelőcső (n=50), Barrett nélküli GERD (n=50) és GERD mentes kontrollcsoport (n=50). Meglepő módon a laryngopharyngealis reflux volt az egyetlen tényező, melynek gyakorisága egyenes arányban, szignifikánsan nőtt a betegség súlyosbodásával. Az egészséges csoportban 19%, a GERD csoportban 26%, a Barrett csoportban 40% és a nyelőcső adenocarcinomás betegeknek 54% volt a laryngopharyngealis reflux előfordulási aránya. Mindezek alapján a Barrett nyelőcsőves betegek ellenőrző vizsgálata során különös figyelmet kell fordítani a laryngopharyngealis reflux tüneteire (chronicus köhögés, asthma, globus érzés, torokfájás, chronicus aspiratio, rekedtség).

ANTIREFLUX MŰTÉTEK

A chronicus légzőrendszeri megbetegedések hátterében gyermekkorban is jelentős szerepet játszhat a refluxbetegség. *Mattioli és mtsai.*⁴⁰ 48 laparoscopos Nissen fundoplicatiót végeztek 14 évesnél fiatalabb gyermekeknek. A beteg és környezete 44 esetben volt elégedett a műtét eredményével, mivel a légzőrendszeri panaszok jelentősen csökkentek vagy megszűntek.

Műtéti technika

A nyelőcső mobilizálásának a fontosságát emelik ki vitájukban *Herbella*²⁵ és *DeMeester*.¹⁶ Mindketten egyetértenek abban, hogy az antireflux műtét sikerének, valamint a műtét eredménytelenségét okozó rehernatio elkerülésének elengedhetetlen lépése a megrövidült nyelőcső komplett mediastinalis mobilizálása. Steven DeMeester szerint ez csak thoracotomiából végezhető el, de Herbella véleménye szerint még a kiterjesztett nyelőcső mobilizálás is elvégezhető a feltágított hiatus oesophagin keresztül.

Három különböző antireflux műtéti eljárás hosszú távú eredményeit hasonlították össze. Aberdeenben 198 laparoscopos partialis anterior fundoplicatiót, Edinburgh-ben 96 laparoscopos floppy Nissen fundoplicatiót és Newcastle-ben 62 nyitott Nissen fundoplicatiót végeztek. Mindhárom csoportban 90% felett volt az elégedett betegek száma és nem mutatkozott szignifikáns különbség a recidiv refluxok és a reoperációk számában sem. Két figyelemre méltó megállapítást emelhetünk ki: a közvetlenül a műtétet követő magas megelégedettségi arány az idő elteltével lassan csökken, öt évvel a műtét után már a betegek 12%-a volt elégedetlen. A választott műtéti típusánál sokkal fontosabb tényezőnek jelölték meg a műtéti team gyakorlottságát az adott műtéti eljárásban.⁵⁵

A régóta fennálló gastrooesophagealis refluxbetegség miatt megrövidült nyelőcső a sikeres antireflux műtét legnagyobb akadálya. A nyelőcső a Collis-féle gastroplasticával hosszabbítható meg, melynek egy általuk tovább fejlesztett változatával operáltak meg *Terry és mtsai.*⁵⁸ 15 beteget. A műtét endoscopos vágóvarrógép segítségével biztonságosan elvégezhető, a korai postoperatív eredmények kiválónak bizonyultak. [5-2. ábra]

Műtéti eredmények — Postoperatív életminőség

A laparoscopos és a nyitott fundoplicatiók késői eredményességét hasonlították össze *Nilsson és mtsai.*⁴² randomizált vizsgálatukban a szubjektív tényezők (panaszok, diéta, alvás, gyógyszerigény, beteg-megelégedettség) és az objektív vizsgálati eredmények (endoscopia, manometria, pH-metria) alapján. Valamennyi vizsgált paraméter vonatkozásában jó eredményeket kaptak a műtėti behatolás típusától függetlenül. Kiemelik, hogy sem egy hónappal, sem 5 évvel a műtétet követően nem mutatkozott szignifikáns különbség.

Az antireflux műtétek értékelésével foglalkozó és az elmúlt 30 év folyamán megjelent 41 közlemény eredményét összegezték, melyek közül 25 kontrollált randomizált tanulmány volt. A randomizált tanulmányok során egyetlen perioperatív halálesetet sem írtak le. A nyitott műtétekhez képest a laparoscopos beavatkozásokat az alacsonyabb operatív morbiditás (10,3% vs 26,7%), a rövidebb kórházi tartózkodás (3,1 vs 5,2 nap) és a gyorsabb munkába állás (20,1 vs 35,8 nap) jellemezte, viszont a recidívák, a reoperatiók és a postoperatív dysphagia arányában nem találtak szignifikáns különbséget. Ugyancsak nem mutatkozott szignifikáns különbség a részleges és a teljes fundoplicatiók között a műtėti idő (90,2 vs 84,2 perc) és az operatív morbiditás (13,1% vs 9,4%) vonatkozásában, ugyanakkor a részleges fundoplicatiókat szignifikánsan kevesebb reoperatio követte (1,6% vs 9,6%). A gastricae breves ágak átmetszése nem jár a postoperatív dysphagia szignifikáns csökkenésével. Az ultrahangos vágó használata nem eredményezte a műtėti idő szignifikáns csökkentését az egyszerű klippeléshez vagy a bipolaris cauter használatához képest. Felhívják a figyelmet, hogy ezek a tanulmányok speciális centrumokból származnak, ezáltal megfelelő gyakorlat és felszerelés híján az eredmények nem reprodukálhatóak.¹⁰

*Patti és mtsai.*⁴⁸ a részleges fundoplicatióval jelentősen effectivebbnek találták a körkörös mandzsetta képzését. A hagyományos körkörös mandzsetta még a nyelőcső test motilitászavara esetén sem okozott fokozottan dysphagiát, ugyanakkor minden esetben jobban védett a reflux ellen. Ez a megállapításuk ellentétes az előző bekezdésben leírtakkal.

*Braghetto és mtsai.*⁷ összehasonlították a Barrett nyálkahártyában bekövetkező változásokat a hagyományos fundoplicatiót, illetve az általuk propagált radicalis antireflux műtétet (distalis gyomorresectio, selectiv vagotomia, duodenum divertisio, fundoplicatio) követően. A gyulladásos sejtek jelenléte a laphámban és a columnaris hámban egyaránt szignifikánsan magasabb volt a klasszikus antireflux műtétet követően. Az intestinalis metaplasia kimutathatósága az ötéves utánvizsgálatok során szintén szignifikáns különbséget mutatott a radicalis műtét javára (75% vs 53%). A *Helicobacter pylori* fertőzöttség aránya nem mutatott különbséget, 8-21% között mozgott a műtét előtt és után mindkét csoportban.

ACHALASIA CARDIAE

Összehasonlították a pneumatikus tágítás, valamint a megelőző eredménytelen pneumatikus tágítást követően végzett műtét (Heller-féle myotomia) késői eredményét. A vizsgálatot 1980-ban (!) kezdték el, így valós 10 éves kezelési eredményekről tudtak beszámolni. Egyszeri eredményes pneumatikus tágítást követően 70%-os, ismételt pneumatikus tágítást igénylő, de arra jól reagáló betegeknél 45%-os, míg az ismételt pneumatikus kezelésre sem reagáló, majd megoperált betegeknél 77%-os késői jó eredményeket találtak. Fiatal betegeknél a primaer sebészi ellátást ajánlják választandó eljárásnak.²¹

A botulinum toxin és a laparoscopos Heller myotomia hatékonyságát hasonlították össze *Zaninotto és mtsai.*⁶⁴ prospectiv randomizált vizsgálatukban, 80 újonnan diagnosztizált achalasiás beteg közül 40-nél 80-100 egység botulinum toxint injectáltak két alkalommal egy havi különbséggel az oesophago-gastricus átmenetbe, illetve 40 betegnél laparoscopos Heller myotomiát végeztek Dor szerinti részleges elülső fundoplicatióval. Mortalitásuk nem volt, 6 hónap múlva a sebészi betegek 82%-a, míg az injectált betegek 66%-a volt elégedett a műtéttel. A nyelőcső átmérője szignifikánsan jobban csökkent az operált csoportban. Két év elteltével azonban már jelentős különbség mutatkozott: az operált betegek 87,5%-a volt panaszmentes, míg a botulinum toxin injectált betegeknél csak 34%-a. Mindezek alapján a nyelőcső achalasia kezelésében a Heller-féle myotomiát célszerű favorizálni.

Az achalasia kezelésében a legjobb és a legtartósabb eredmény a laparoscopos myotomiától várható. Amennyiben a műtét során intraoperatív manometriát végzünk, vagyis ezzel ellenőrizzük a myotomia completeitását, akkor elkerülhető az oesophagogastricus átmenet szintjében az emelkedett residualis nyomás, vagyis az achalasiás panaszok visszatérése.¹¹

Az elmúlt évek során számos tanulmány vizsgálta, hogy szükséges-e a minimálisan invasív úton végzett Heller myotomiát antireflux műtéttel kiegészíteni. A legtöbb szerző a következő konszenzusra jutott: a laparoscopus myotomiát az antireflux mechanizmus jelentős károsítása miatt célszerű antireflux műtéttel kiegészíteni, míg a thorascopus myotomiát nem szükséges kiegészíteni. Ennek ellenére a kérdést vizsgáló két további közlemény jelent meg, melyek ellentétes eredményt hoztak. *Dempsey és mtsai.*¹⁸ szerint a myotomia kiegészítése Dor szerint elülső hemifunduplicációval nem szükséges, mivel a két csoport között nem találtak különbséget sem a dysphagia, sem a postoperatív reflux vonatkozásában. Ezzel szemben *Richards és mtsai.*⁵⁰ prospectív randomizált tanulmányukban kimutatták, hogy a postoperatív dysphagia vonatkozásában valóban nem mutatkozott különbség, ugyanakkor a postoperatív refluxot a Dor féle részleges funduplicációval végzett kiegészítés szignifikánsan csökkentette.

*Kesler és mtsai.*³³ 38 betegnél végeztek thorascopus Heller myotomiát. Halálozásuk nem volt, csak 11%-ban (n=4) észleltek postoperatív morbiditást. 17 hónapos utánvizsgálat során a betegek 90%-ánál észlelték a dysphagia jelentős fokú csökkenését. Az előzőekben leírtaknak megfelelően a myotomiát nem egészítették ki antireflux műtéttel, de ennek semmiféle hátrányát sem észlelték. *Bloomston és mtsai.*⁶ felhívják a figyelmet, hogy a laparoscopus Heller myotomiát követően a korai igen jó postoperatív eredmények ellenére a tünetek akár évekkel később is visszatérhetnek, emiatt a betegek rendszeres ellenőrzése szükséges.

Előrehaladott achalasiás betegeknél, akiknél a jelentős nyelőcsőtágulat és a kialakult fibrosis miatt a nyelőcső pneumatikus tágitása vagy a myotomia már nem hozhat jó eredményt, a javasolt kezelési eljárás a magasabb kockázattal járó resectio. Ennek alternatívájaként választották az elmúlt évek során már-már feledésbe merült Hatafuku-Thal műtetet, melyet jó eredménnyel végeztek el 9 betegnél. A műtét lényege, hogy a stenotizált cardia hosszanti komplett bemetszését követően a nyílást a gyomor előzetesen mobilizált fundusával fedjük.⁹

[5-3. ábra]

NYELŐCSŐ SÉRÜLÉSEK

Viszonylag nagyszámú nyelőcső perforatio ellátásáról számol be *Gupta és Kaman.*²³ Az 57 beteg ellátásánál alkalmazott elveik gyakorlatilag megegyeznek a hazánkban követettekkel. A nyelőcső perforatio azonnali kezelést igénylő életveszélyes állapot. A kezelést döntően a sérülés óta eltelt idő és a nyelőcsőnek a sérülést megelőző állapota (ép vagy beteg) határozzák meg. Benignus vagy malignus szűkületben kialakult sérülés, valamint a fal jelentős destructiója esetén a nyelőcső eltávolítása javasolt azonnali vagy halasztott pótlással. Megelőzően ép nyelőcső kisebb sérülése esetén a fal elvarrása javasolt.

Congenitalis nyaki tracheoesophagealis fistula sikeres műtéti zárásáról számoltak be *Suzuki és mtsai.*⁵⁶ a légcső és a nyelőcső falán lévő nyílások elvarrását követően nyeles izomlebenyt interponáltak a két szerv közé. [5-4. ábra]

37 jóindulatú oesophago-respiratoricus fistula kezeléséről számoltak be *Csíkos és mtsai.*¹³ Az esetek kialakulási mechanizmusa és kezelése igen szerteágazó volt. Legfontosabb megállapításaik: a sipolyok legtöbbször a jobb mellüregben alakulnak ki, anyagukban a corrosiv és a pepticus strictura volt a leggyakoribb kiváltó ok, ilyen esetben a nyelőcső intubatio jó eredménnyel járó életmentő beavatkozás. Megelőzően ép nyelőcső esetén a nyelőcső falának egy lépésben végzett restructiója javasolt.

A spontán nyelőcső ruptura (Boerhaave syndroma) sebészi kezelésének lehetőségeit foglalták össze *Ochiai és mtsai.*⁴³ A kezelés módja döntően függ a sérülés óta eltelt időtől és a beteg általános állapotától. Mindezek alapján minden esetben egyéni mérlegelést követően kell a következő kezelési eljárások közül választani: primaer sutura, a sérülés zárása T-cső felett és a cseplez lebennyel fedése, a nyelőcső eltávolítása azonnali vagy halasztott pótlással és rendkívül ritkán konzervatív kezelés.

*Gupta és mtsai.*²² rendszeres endoscopus tágitókezeléssel sem kezelhető corrosiv stricturák sebészi kezelésére a transhiatalis oesophagectomiát és gyomorpótlást találták a legmegfelelőbbnek. 51 betegük közül 6 súlyos szövődményt észleltek (trachea sérülés, ductus thoracicus sérülés, gyomorcső perforatio, nervus recurrens bénulás), de műtéti mortalitásuk nem volt. A gyomorpótlást a jobb vérrellátás miatt, illetve az ezzel összefüggésben lévő kevesebb postoperatív szövődmény miatt választották, ugyanakkor nem tapasztalták ennek a módszernek sem korai, sem késői hátrányát.

NYELŐCSŐ CARCINOMA

A Diseases of the Esophagus 2004. évi első számában *Tytgat és mtsai.*⁶² összefoglaló közleményt jelentettek meg a nyelőcső és cardia tájéki rákok kezelésének jelenlegi állásáról, részletesen ismertetve az epidemiológia, a carcinogenesis, a diagnosztika, a megelőzés, a sebészi kezelés és az onkológiai kezelés kérdéseit. A nyelőcső adenocarcinomák száma a fejlett országokban fokozatosan emelkedik, amiért feltehetően az obesitas és a gastrooesophagealis refluxbetegség tehetők felelőssé. A tápcsatorna más rosszindulatú daganataihoz hasonlóan a nyelőcsőrák esetében is megfigyelték a fokozott COX-2 expressziót. A tartós aspirin szedők között csökken a nyelőcsőrák kialakulásának az esélye. A reflux effectív gátlása feltehetően jelentősen csökkenti a refluxbetegség talaján kialakuló Barrett metaplasia gyakoriságát, valamint a már meglévő Barrett-oesophagus esetén annak malignisálódását. A legutóbbi években megjelent közleményekre hivatkozva megállapítják, hogy a sebészi refluxgátlás (antireflux műtétek) hatásosabb, mivel a savas refluxot ugyan a sebészi és a gyógyszeres kezelés (PPI) azonos módon képesek csökkenteni, de az epés reflux gátlásában a műtét lényegesen hatásosabb. A sebészi eljárásokat elemezve megállapítják, hogy középső és alsó harmadi nyelőcső tumorok esetén a transthoracalis, míg a gastrooesophagealis junctio daganatainál a transhiatalis oesophagectomia választandó. A neoadjuvans chemoradiotherapia hatásosságát több fázis-III-as tanulmány vizsgálata nyelőcsőrák esetében, de ezek eredménye igen különböző lett. Volt amelyik nem találta hatékonynak a neoadjuvans kezelést, volt amelyik magasabb resecabilitási rátát talált lényegében azonos késői túlélés mellett, de volt olyan tanulmány, ahol a neoadjuvans radiochemoterapiát követően hosszabb betegségmentes periódust és alacsonyabb alapbetegséggel összefüggő halálozást, illetve magasabb késői túlélést találtak. A SIREC (Stent or Intraluminal Radiotherapy for inoperable Esophageal Carcinoma) tanulmány szerint a brachytherapia az inoperabilis nyelőcsőrákos betegek palliatív kezelésében a stentelés reális alternatívájává válhat.

Hosszú évtizedekig gyakorlatilag nem lehetett kínai szerzők közleményét olvasni, ami különösen a nyelőcső sebészet terén komoly veszteséget jelentett, hiszen Kína egyes vidékein a nyelőcső rák incidenciája rendkívül magas. Henan tartomány északi részén a 40-69 éves lakosság körében 760/100.000 új megbetegedést találtak évente, és ennek megfelelően hihetetlenül nagy számú nyelőcső műtétet végeznek. *Liu és mtsai.*³⁷ egyetlen intézetben 1952 és 200 között végzett 15.653 műtétről (!) számoltak be. A legutóbbi években évi 600 feletti beavatkozás történt. A resecabilitási ráta 96%, a műtéti mortalitás 1,1% és az ötéves túlélés 23,9% volt. Teljességgel egyet kell értenünk *Alderson*³ megállapításaival, melyeket a cikket követő szerkesztőségi kommentárban tett: a közlemény gyakorlatilag semmiben sem felel meg a mai elvárásoknak (egyetlen intézet 48 évi anyaga, mely különösebb feldolgozás nélkül csak adathalmazt közöl), mégis az extrém nagyságú anyag és tapasztalat leírása komoly odafigyelést érdemel. Érdekes összehasonlítást tesz, miszerint a kínai sebészeknek nem kell megküzdeniük a nyugati világ sebészeinek egyik legnagyobb gondjával, az obesitással, ugyanakkor kiemeli, hogy ezeket az eredményeket komoly intenzív háttér nélkül érték el.

*Wang és mtsai.*⁶³ ugyancsak a nyelőcsőrák szempontjából legveszélyeztetettebb vidéken végeztek 17 tömeges szűrést, melynek során 30.000 embert soroltak a magas kockázatú csoportba, közülük 2094 nyelőcső és cardia rákos beteget találtak (!). Superficialisnak ítélték a carcinomát 757 esetben, akik közül 420 beteg fogadta el a sebészi kezelést. Valamennyiüknél nyelőcső eltávolítás és gyomorpótlás történt 2 mezős (mediastinalis és hasi) lymphadenectomiával. Endoscopos mucosectomiát végeztek 124 esetben, a többi kiszűrt korai nyelőcsőrákos beteg a teljes panaszmentesség miatt semmilyen kezelésbe sem egyezett bele (!?). A 420 operált beteg resecabilitási rátája 100% volt. A szövettani vizsgálat 76 in situ carcinomát, 126 intramucosalis (TI) és 218 submucosát elérő (TII) tumort talált, de az intramucosalis tumorok közül 2 (1,6%) és a submucosalis tumorok közül 34 (15,6%) adott nyirokcsomó metastasist. Az 5 éves túlélés 86,14% volt, a 10 éves 75,03%.

Neoadjuvans kezelés

A *Siewert* vezette munkacsoport a British Journal of Surgery-ben saját tapasztalataik és a legutóbbi randomizált fázis III-as tanulmányok eredményei alapján összefoglaló közleményt jelentettek meg a neoadjuvans radiochemoterapia értékéről. Sajnálatosnak tartják, hogy a legtöbb tanulmányba a nyelőcső laphámrákot és adenocarcinomát egyaránt bevonták, holott a laphámrák esetében rosszabb a túlélés, ritkább a komplett resectio, ugyanakkor jobban reagál a neoadjuvans radiochemoterapiára. Összefoglalva a legjobb eredményt lokálisan előrehaladott laphámrák esetében várhatjuk, különösen, ha a daganat elérte a hörgőrendszert is. A neoadjuvans kezelésre jól reagáló tumorok esetében magasabb túlélési arány remélhető.³⁸

Lokálisan előrehaladott nyelőcső carcinomás betegek neoadjuvans radiochemoterapiát követő műtéti kezelésében nem találtak különbséget a perioperatív morbiditásban, mortalitásban, vérigényben és a kórházi tartózkodás hosszában a neoadjuvans kezelésben nem részesült betegekkel szemben. Complett pathologiai response esetén az egy éves túlélés 80% volt, részleges esetén 60%, míg neoadjuvans kezelésre nem válaszolók esetében csak 29%.³⁹

Ugyancsak nem találták magasabbnak *Lin és mtsai.*³⁶ retrospectív tanulmányukban a neoadjuvans radiochemoterapiát követően végzett nyelőcső resectiók során a postoperatív morbiditást és mortalitást.

Az előbbi megállapításokkal teljesen ellentétesnek bizonyult *Imdahl és mtsai.*²⁷ tapasztalata. Neoadjuvans radiochemoterapiát követően szignifikánsan magasabbnak találták a perioperatív morbiditást, a nervus recurrens sérülések és a pulmonalis szövődmények arányát.

Műtéti technika

A nyelőcső mellkasi szakaszán elhelyezkedő daganatok miatt végzett műtétek invasivitásának csökkentését célozták meg *Okazumi és mtsai.*,⁴⁵ akik 1997-től az addigi hagyományosnak nevezett műtéti módszerüket megváltoztatták. Bevezették a steroid adását a perioperatív időszakban, a mellkasfal izomzatát kímélő és bordaresectio nélküli thoracotomiát végeztek, a gyomorcső vérellátásának javítása céljából az arteria gastroepiploica árkádja mellett a csepleszi árkádot is meghagyták, a gyomorcsövet a hátsó mediastinumon keresztül húzták fel a nyakra, és az oesophagogastrostomás anastomosis az arteria gastroepiploica árkádjának szintjébe került. A leírt módosításokkal operált 21 betegük közül műtéti mortalitásuk nem volt, a postoperatív szövődmények száma szignifikánsan csökkent, a betegek 3 éves túlélése 76,2% volt.

Három mezős lymphadenectomiával kiegészített nyelőcső resectiót követően *Tabira és mtsai.*⁵⁷ megállapították, hogy 98 betegük közül 67 (68,4%) nem profitált a nyaki lymphadenectomiából. Ez az eljárás Japánban rutin, de a nyugati világban csak kevésbé terjedt el viszonylag magas morbiditása miatt. Praeoperatív nyaki ultrahang, endoscopos ultrahang és pozitron emissziós tomographiával (PET) kell tisztázni a supraclavicularis, a vena jugularis interna melletti, illetve a nervus recurrens melletti nyirokcsomók statusát, és a nyaki lymphadenectomiát csak metastatis gyanúja esetén célszerű elvégezni. [5-5. ábra]

Teljes egészében laparoscopos úton elvégzett nyelőcső resectióról számoltak be *Costi és mtsai.*¹² Elvégezték a gyomor csövesítését és a suprapancreaticus lymphadenectomiát, majd a hiatus feltágítását követően mobilizálták a nyelőcsövet, elvégezték a mediastinalis lymphadenectomiát. A nyelőcsövet endoscopos varrógéppel átvágták, majd az endobagbe húzott preparátumot az egyik trocar nyílásának megnagyobbítását követően eltávolították és ugyanitt bevezetett körkörös varrógéppel elkészítették az anastomosist. Ezáltal sem mellkasi, sem nyaki metszésre nem volt szükségük.

Műtéti eredmények

*Jamieson és mtsai.*²⁸ rendkívül érdekes közleményt jelentettek meg az oesophagectomiákat követő mortalitásról. 1990 és 2000 között megjelent 312 tanulmány adatait elemezve. Az összesen 70.756 betegnél a műtéti mortalitás 6,7% volt. Érdekes különbséget tett a szerzők többsége a 30 napos mortalitás (4,9%) és a kórházi bentfekvés alatti mortalitás (8,8%) között. A legextrémebb eltérés szerint egy intézményen belül a 30 napos mortalitás a hihetetlen 1,9% volt, míg ugyanezen beteganyag összkórházi mortalitása az igen magas 17,6% volt. A teljes beteganyag egy éves túlélése 62,7%, míg az öt éves túlélés 27,9% volt. Ugyancsak gyűjtött anyagok alapján 1960 és 1979 között a műtéti mortalitás 29% volt (83.783 betegből), 1980 és 1988 között 13% volt (43.070 beteg). Jelentős különbség mutatkozott a távolkeletről, illetve a "fejlettebb" nyugati országokból származó közlemények között a műtéti mortalitásban (3% vs 8,9%).

22 transhiatalis és 27 en bloc oesophagectomiát követő túléléseket hasonlították össze retrospektív tanulmányban. Valamennyi beteg tumorstádiuma T3 N1 volt, R0 resectiónak kellett történnie minimálisan 20 nyirokcsomó eltávolításával, a betegek nem kaptak neoadjuvans kezelést és halálukig vagy minimum 5 évet voltak követve. En bloc oesophagectomiával 52 (21-85), míg transhiatalis oesophagectomiával 29 (20-60) nyirokcsomó került eltávolításra. Két tényezőt találtak döntőnek a túlélés szempontjából: a metastaticus nyirokcsomók számát, illetve a műtéti eljárás típusát. Az en bloc oesophagectomiát követően szignifikánsan magasabb volt a túlélés, de csak azoknál a betegeknél, akiknek 9-nél kevesebb metastaticus nyirokcsomójuk volt.³⁰

Érdekes, ám hazánkban a sajnálatosan rossz késői túlélés miatt nem túlságosan nagy jelentőséggel bíró problémát írtak le *Okamoto és mtsai.*⁴⁴ Laphámcarcinoma miatt végzett nyelőcső eltávolítást követően 414 gyomorcsővel történt resectió betegnél utókövetése során 8 tumort találtak a gyomorcsőben. Valamennyi adenocarcinomának bizonyult, a betegeknek máshol tumort nem találtak és a nyelőcső resectio óta átlag 109 hónap (range 39-221) telt el. Kettő inoperabilisnak bizonyult, 3 esetben endoscopos mucosa resectio történt és 3 betegnél resectió műtétet végeztek. A gyomorcsőben kialakuló carcinoma etiológiai tényezői nem teljesen tisztázottak, de a tartós epés és pancreasnedv refluxnak, az esetleges postoperatív irradiationnak és a megváltozott motilitásnak lehet szerepe. A metachron gyomorcső daganatok korai kiszűrésére a rendszeres endoscopos vizsgálatokat tartják a legalkalmasabbnak.

Amennyiben nyelőcső resectiót követően a tápcsatorna folytonosságának helyreállítása gyomorcsővel történik, akkor a gyomor és a duodenum tartalom jelentős mértékű refluxára kell számítanunk. Ez a kérdés több mint 40 éve foglalkoztatja a sebészeket. Dresner és mtsai. 2003-as közleményükben (melyet tavaly referáltam) a betegek 42%-ában találtak savas, 83%-ában epés refluxot és 47%-ában columnaris metaplasziát (9%-ban intestinalis metaplasziával). Mindezek alapján az oesophagogastric anastomosist, mint sphincter nélkül új helyre került nyelőcső-gyomor átmenetet nem egyszerűséggel a Barrett-metaplasia kifejlődését előidéző human duodeno-gastro-oesophagealis reflux modellnek nevezték. *Aly és Jamieson*⁵ összegyűjtötték a refluxhoz vezető okokat:

- . A természetes antireflux mechanizmus megszűnése.
 - . Az alsó nyelőcső sphincter resectiója.
 - . A His szög elvesztése.
- . Direct anastomosis.
 - . Akadálytalan oda-vissza áramlás.
- . Pozitív intraabdominalis nyomás.
- . Negatív intrathoracalis nyomás.
- . Pylorus plasztika.
 - . Segíti a gyomor ürülését, de fokozza a duodenogastricus refluxot.
- . Csökkent gyomor motilitás.
- . A megmaradt nyelőcső szakasz csökkent motilitása.
- . A gyomorcső savelválasztásának visszatérése (3 év alatt).

Korábban évtizedekig az volt az álláspont, hogy az aortaív felett varrt anastomosisok védettek a refluxtól, de napjainkra a funkcionális és szövettani vizsgálatok bebizonyították, hogy a nyaki anastomosisok ugyanúgy veszélyeztetettek. Az oesophagogastricus anastomosison keresztüli reflux csökkentésére számos eljárást dolgoztak ki (süllyesztett anastomosis, az anastomosis ne a gyomor tetejére kerüljön, funduplicatiohoz hasonló mandzsetta képzése), de a tökéletes megoldás megtalálása még várat magára.

Az előbbi megállapítással ellentétes eredményre jutottak *Schmidt és mtsai.*⁵² akik a nyelőcső resectiót követő életminőséget saját beteganyaguk retrospectív vizsgálatával tanulmányozták. A nyaki oesophagogastric anastomosist követően a betegek szignifikánsan jobb fizikális és általános egészségi állapotról számoltak be, mint az intrathoracalis anastomosisos betegek, akiknek panaszai döntően a postoperatív refluxhoz kötődtek.

A nyelőcsőrák sebészi kezelésében bekövetkezett nagyfokú fejlődésnek köszönhetően jelentősen megnőtt az operált és az ennek következtében rendszeres utókövetést igénylő betegek száma. Összehasonlították a CT és az MR hatékonyságát a tumoros recidívák kimutatásában. Megállapították, hogy a CT a tüdő metastasisok kimutatásában, míg az MR a lokális recidívák és a csontmetastasisok kimutatásában bizonyult hatékonyabbnak.³¹

A három mezős lymphadenectomiával kiegészített, kiterjesztett radicalis oesophagectomia a nyelőcsőrák radicalis sebészi megoldása, ennek ellenére számos esetben recidívál az alapbetegség. *Nakagawa és mtsai.*⁴¹ 171 beteget vizsgálva a recidívákat locoregionalis (a primaer tumor helye vagy nyirokcsomók), haematogen és egyéb (pl. pleura vagy gyomor) csoportokra osztották. Az 5 éves túlélési 55,6% volt, a recidiva megjelenéséig eltelt átlagos betegségmentes időszak 11 hónap volt. Locoregionalis recidívát 30 esetben (17,5%) észleltek, 24 esetben (14,0%) haematogen, valamint 5 betegnél (2,9%) mindkét fajta megjelenést észleltek, őket a haematogen csoportba sorolták. Azon betegek között, akiknél nyaki nyirokcsomó metastasist diagnosztizáltak, a visszatérési arány 63,3%-os volt. A tumoros invasio mélysége és a nyaki-

vagy coeliacalis nyirokcsomó-áttétek meglepte szignifikáns faktoroknak bizonyultak a locoregionalis recidivák esetében. A haematogen metastasisok megjelenése estén az invasio mélysége, másrésről az eltávolított metastaticus nyirokcsomók száma mutatott korrelációt. A haematogen csoportban a túlélési idő szignifikánsan rövidebb volt, mint a locoregionalis csoportban.

Palliatív kezelés

Az inoperabilisnak bizonyult nyelőcső carcinomák palliatív endoscopos kezeléséről számoltak be *Thompson és mtsai.*⁶⁰ Az 5 millió lakosú Skóciában 2 év alatt 948 palliatív endoscopos beavatkozást végeztek: 414 stent beültetés, 131 tágitás, 132 Laser kezelés, 271 esetben az előbbieket kombinálása. A stentek döntő többsége fémstent volt, mindössze 39 műanyag tubus került beültetésre. Szövődményt a betegek 16%-ánál észleltek, a féléves túlélés 40%, az egyéves 17% és a másfél éves 10% volt. Tekintettel arra, hogy a vizsgálat egy ország összes kórházában végzett beavatkozást tartalmazza, az anyag nem randomizált, a stádiumok nehezen összehasonlíthatóak és az egyes munkacsoportok gyakorlata, valamint az általuk preferált palliatív beavatkozás típusa erősen különböző, a módszerek összehasonlító értékelésétől eltekintettek.

NYELŐCSŐ SEBÉSZETTEL KAPCSOLATOS VIZSGÁLATOK

Egyes rosszindulatú daganatok (emlőrák, malignus melanoma) műtéti eltávolítása során már általánosan elfogadott és elterjedt eljárás a sentinel nyirokcsomók megkeresése és szövettani vizsgálata. A Siewert vezette munkacsoport kezdeti tapasztalatait ismertette a nyelőcső resectiók során végzett sentinel nyirokcsomó meghatározásokkal kapcsolatban. A laphámcarcinomáknál hamar alakulhatnak ki nyirokcsomó metastasisok és az akár szabad szemmel is láthatóan tumorosan infiltrált nyirokcsomók és nyirokutak befolyásolhatják a jelölést. A sentinel nyirokcsomó meghatározására kifejezetten alkalmasnak tartják a Barrett-carcinomát, mivel későbbben várható a nyirokcsomó metastasisok megjelenése. 20 betegnél végeztek endoscopos jelölést Technetium — 99 m — nanokolloiddal. Legalább 1 sentinel nyirokcsomót találtak 17 betegnél (85%). A sentinel nyirokcsomók elhelyezkedése a következő volt: paracardialis (n=8), kisgömbületi (n=8), paraoesophagealis (n=2) és az arteria hepatica mellett (n=1). A módszer további komoly tökéletesítést kíván és egyben lehetséges, hogy némileg meg fogja változtatni a nyelőcső nyirokelvezetéséről meglévő eddigi ismereteinket.⁸

Az érellátás kifejlődése, az angiogenesis alapvető lépés bármely szerv fejlődésében, differenciálódásában, valamint a sebgyógyulásban és a reprodukcióban, de ugyancsak jelentős szerepe van a daganatok növekedésében és az áttétek képződésében. Ennek megfelelően az angiogenesis a Barrett nyelőcső malignisálódásának meghatározó lépése. A neovascularisációt ma a solid tumorok növekedésének kulcsfontosságú faktorának tartják, mely egyben összeköttetést biztosít a szisztémás keringéssel lehetőséget adva a metastasisok képződésének. Mindezek alapján más malignus átalakulásokhoz hasonlóan a Barrett-oesophagus és a nyelőcső carcinoma angiogenesisével kapcsolatos kutatások három kérdést kívánnak tisztázni. az angiogenesis szerepe a malignus átalakulásban, az angiogenesis prognosztikus jelentősége az invazív carcinomákban, valamint az antiangiogeneticus ágensek alkalmazásának terápiás lehetőségei. Kimutatták, hogy a normál laphámhoz képest a Barrett hámban megnövekedett a microér denzitás, aberrans neovascularisatio észlelhető és emelkedett a VEGF-A (Vascular Endothelial Growth Factor) expressio, melyek szintje superficialis rákok esetében még tovább nő. Az angiogenesis gátlását célzó első kísérletes és klinikai tanulmányok már folyamatban vannak és elképzelhető, hogy a Barrett-oesophagusos betegek kezelésének fontos lépéssé válnak.⁵⁴

A nyelőcső rosszindulatú daganatai a hetedik helyet foglalják el a malignus tumorok gyakorisági listáján. A nyelőcső adenocarcinoma előfordulása 1970 óta négyszeresére nőtt és az USA-ban napjainkban már több mint 50%-át adja a nyelőcső carcinomáknak, évente mintegy 10.000-12.000 ember halálát okozva. Ez magyarázza azokat az újabb törekvéseket amikor különböző gének expressióját, továbbá a sejt-proliferációban, illetve az apoptózisban (programozott sejt-halálban) szerepet játszó faktorok előfordulását tanulmányozzák és ezek jelenlétének gyakoriságát, illetve mennyiségét a normál szövetekben észleltekkkel hasonlítják össze. Ezeknek a vizsgálatoknak az elsődleges célja újabb terápiás lehetőségek feltárása és/vagy eddig nem ismert praedictív prognosztikai markerek kimutatása. Megfigyelték, hogy a nyelőcső adenocarcinomában a normál szövethez viszonyítva leggyakrabban és nagyobb mennyiségben a proto-oncogen ERBB2 (növekedési faktor receptorának génje) fordul elő.¹⁵ A gén nagyobb mennyiségben történő expressiója (overexpression) az endoscopia során vagy sebési beavatkozáskor vett tumoros szövetminták 15-25%-ában kimutatható. Az eredmények arra utalnak, hogy a nyelőcső adenocarcinomák bizonyos eseteiben az ERBB2 megjelenését gátló transtuzumab terápia az emlőcarcinomás betegekben megfigyeltékhez hasonlóan hatásos lehet.

Endoscopos vizsgálat vagy sebészeti beavatkozás során nyert nyelőcső adenocarcinoma szövetben a normális oesophagus mucosához viszonyítva 12 000 gén expressióját tanulmányozták,¹⁴ és a normál szövethez képest 64 gén esetében négyszer több, 110 gén esetében pedig négyszer kevesebb expressiót figyeltek meg. A gén expressiók szintjében megfigyelt változások korrelációt mutattak a normális nyelőcső mucosa nyelőcső adenocarcinomává válásának lépéseivel, pl.: az EGF (epidermalis growth factor) és receptorának (EGFR) szintje a mRNS-ben emelkedett a Barrett-oesophagus és a nyelőcső adenocarcinoma minták közel 70%-ában. A gének legtöbbje szerepet játszik a DNS repair, az apoptosis, a sejt szaporodás, metabolizmus kontrollálásában. A géneknek a nyelőcső adenocarcinoma kialakulásában betöltött szerepének tisztázásához, az esetleg nyelőcső adenocarcinoma specifikus gén(ek) feltárásához további vizsgálatok szükségesek, amelyek sikere a terápiás alkalmazást is előmozdíthatja.

A VEGF és COX-2 gének, mint potenciális praedictiv faktorok expressióját tanulmányozták a neoadjuvans radiochemoterapia során.³⁴ A cytokin VEGF az endothelialis sejtek proliferációját és a vascularis permeabilitást segíti elő. Ellentétes adatokat figyeltek meg a VEGF túlképződés és a neoadjuvans terápia sikere között az oesophagus tumorok esetében. Ismeretes, hogy a cervix laphámsejt carcinoma esetében korreláció figyelhető meg a COX-2 gén túlképződése és a neoadjuvans kezeléssel szemben kialakuló rezisztencia között. Ehhez hasonló eredményhez vezetett a jelen tanulmány, de a nyelőcső adenocarcinoma esetében mégsem volt korreláció a COX-2 gén túlképződése és a neoadjuvans terápiával szemben kialakuló rezisztencia között. Azonban rövidebb median túlélési időt figyeltek meg azon betegek esetében, akiknek tumorában a kezelés alatt a VEGF és COX-2 gén expressiója kifejezettebb volt. Az előzőekhez hasonló eredményre és következtetésre jutottak *France és mtsai.*²⁰ is, akik megállapították, hogy az emelkedett szintű COX-2 expressio rosszabb túléléssel járt együtt. Véleményük szerint a COX-2 expressio a hagyományos kórszövettani stagingnél jobb prognosztikai indikátora a nyelőcső adenocarcinomáknak. Ugyancsak a prognosztikai tényezőket kutatva *Kunisaki és mtsai.*³⁵ a hagyományos tényezők közül a metastaticus nyirokcsomók számát és a tumor átmérőjét találták a prognózist szignifikánsan befolyásoló faktoroknak. Az E-cadherin fokozott expressiója és a cyclin D1 amplifikációja korrelációt mutatott a metastaticus nyirokcsomók számával.

Már korábban beigazolódott, hogy a Barrett-oesophagussal társult intestinalis metaplasia és az azt követően kialakuló nyelőcső adenocarcinoma lényegében a GERD következménye, szövödménye. A metaplasziának carcinomává alakulásában az endogen és exogen faktorok mellett fontos szerep jut a GERD általa a nyelőcső nyálkahártyában előidézt változásoknak. A Gerd-es betegeknél 3 cm-rel a gastrooesophagealis junctio feletti területől származó szövetekben vizsgálták különböző gének expressióját.²⁴ Megfigyelték, hogy csak a COX2 és a Bcl-2 szint korrelált a pH-értékekkel. A Bcl-2 protein terméke gátolja az apoptosist és antiapoptosis hatása alapján közös csoportba tartozik a survivin-nel és a COX-2-vel. Különböző gének expressiójában megismert változások az oesophagus alsó szakaszának laphámsejtjeiben még a neoplasia kialakulása előtt praedictiv prognózishoz és/vagy eredményesebb terápiához vezethet.

A NF- κ B (nuclearis faktor kappa B) a cytoplasmában található transcriptiós faktor, amely különböző stimulusok (cytotoxicus ágensek, besugárzás) hatására a maghoz jut és a DNS specifikus szakaszaihoz kötődve a gyulladásban és az immunválaszban szerepet játszó géntermékek képződését segíti elő. Hatásai között az apoptosist gátló aktivitás is ismert, továbbá részt vesz a sejtproliferatio, a sejt-transzformáció, valamint a különböző tumorok kifejlődésének regulálásában. Korábban kimutatták az emlőrák és a hepato-cellularis carcinoma esetében az apoptosist gátló hatását. A nyelőcső adenocarcinomából nyert szövetminták nagy mennyiségben tartalmazzák az aktivált NF- κ B-t.² Az NF- κ B aktivációja az intestinalis metaplasia esetében is megfigyelhető, továbbá az oesophagus tumor sejtekben az NF- κ B expressióját az epesav desoxycholsava indukálja. Megállapították, hogy a neoadjuvans terápia csökkenti az NF- κ B fehérje szintet és hiánya szignifikánsan korrelál a chemoradioterapiára adott válasszal. A pozitívan válaszoló betegek median túlélése szignifikánsan magasabb volt, mint az NF- κ B pozitív betegeké (12 hónap vs 7 hónap). Ezek az adatok arra utalnak, hogy az NF- κ B targetje (cél proteinje) lehet a Barrett-oesophagus és a nyelőcső adenocarcinoma terápiájának, vagyis a NF- κ B gátlók terápiás felhasználása új utat nyithat az elmúlt évtizedekben drámaian növekvő incidenciájú nyelőcső adenocarcinomák megelőzésében.

IRODALOM

1. Abbas A.E., Deschamps C., Cassivi S.D., Allen M.S., Nichols F.C., Miller D.L., Pairolero P.C.: Barrett's Esophagus: The Role of Laparoscopic Fundoplication. *Ann. Thorac. Surg.* 2004;77:393-396.

2. Abdel-Latif M.M.M., O'Riordan J., Windle H.J., Carton E., Ravi N., Kelleher D., Reynolds J.V.: NF- κ B Activation in Esophageal Adenocarcinoma. Relationship to Barrett's Metaplasia, Survival, and Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *Ann Surg.* 2004;239:491-500.
3. Alderson D.: Oesophagectomy — lessons from China. *Br. J. Surg.* 2004;91:4-5.
4. Aly A., Devitt P.G., Jamieson G.G.: Evolution of surgical treatment for pharyngeal pouch. *Br. J. Surg.* 2004;91:657-664.
5. Aly A., Jamieson G.G.: Reflux after oesophagectomy. *Br. J. Surg.* 2004;91:137-141.
6. Bloomston M., Durkin A., Boyce W., Johnson M., Rosemurgy A.S.: Early results of laparoscopic Heller myotomy do not necessarily predict long-term outcome. *Am. J. Surg.* 2004;187:403-407.
7. Braghetto I., Csendes A., Smok G., Gradiz M., Mariani V., Compan A., Guerra J.F., Burdiles P., Korn O.: Histological inflammatory changes after surgery at the epithelium of the distal esophagus in patients with Barrett's esophagus: a comparison of two surgical procedures. *Dis. Esoph.* 2004;17:235-242.
8. Burian M., Stein H.J., Sandler A., Feith M., Siewert J.R.: Sentinel Lymph Node beim Magen- und Ösophaguskarzinom. *Chirurg.* 2004;75:756-760.
9. Caporale A., Cosenza U.M., Galati G., Fiori E., Benvenuto E., Giuliani A.: Oesophagocardioplasty for residual dysphagia following multiple pneumatic dilatations for achalasia. *Br. J. Surg.* 2004;91:995-996.
10. Catarci M., Gentileschi P., Papi C., Carrara A., Marrese R., Gaspari A.L., Grassi G.B.: Evidence-Based Appraisal of Antireflux Fundoplication. *Ann. Surg.* 2004;239:325-337.
11. Chapman J.R., Joehl R.J., Murayama K.M., Tatum R.P., Shi G., Hirano I., Jones M.P., Pandolfino J.E., Kahrilas P.J.: Achalasia Treatment. Improved Outcome of Laparoscopic Myotomy With Operative Manometry. *Arch. Surg.* 2004;139:508-513.
12. Costi R., Himpens J., Bruyns J., Cadière G.B.: Totally laparoscopic transhiatal esophago-gastrectomy without thoracic or cervical access. *Surg. Endosc.* 2004;18:629-632.
13. Csikos M., Horváth Ö.P., Petri A., Szendrői V., Oláh T.: Die chirurgische Behandlung gutartiger Fisteln zwischen dem Ösophagus und dem Respirationstrakt. *Zentralbl. Chir.* 2004;129:104-107.
14. Dahlberg P.S., Ferrin L.F., Grindle S.M., Nelson C.M., Hoang C.D., Jacobson B.: Gene Expression Profiles in Esophageal Adenocarcinoma. *Ann. Thorac. Surg.* 2004;77:1008-1015.
15. Dahlberg P.S., Jacobson B.A., Dahal G., Fink J.M., Kratzke R.A., Maddaus M.A., Ferrin L.J.: ERBB2 Amplifications in Esophageal Adenocarcinoma. *Ann. Thorac. Surg.* 2004;78:1790-800.
16. DeMeester S.R.: Short Esophagus: Believe or Not. Reply. *J. Am. Coll. Surg.* 2004;198:673-674.
17. Del Genio A., Rosetti G., Maffettone V., Renzi A., Bruscianno L., Limongelli P., Cuttitta D., Russo G., Del Genio G.: Laparoscopic approach in the treatment of epiphrenic diverticula: long-term results. *Surg. Endosc.* 2004;18:741-745.
18. Dempsey D.T., Delano M., Bradley K., Kolff J., Fisher C., Caroline D., Gaughan J., Meilahn J.E., Daly J.M.: Laparoscopic Esophagomyotomy for Achalasia. Does Anterior Hemifundoplication Affect Clinical Outcome? *Ann. Surg.* 2004;239:779-787.
19. Fountoulakis A., Zafirellis K.D., Dolan K., Dexter S.P.L., Martin I.G., Sue-Ling H.M.: Effect of surveillance of Barrett's esophagus on the clinical outcome of esophageal cancer. *Br. J. Surg.* 2004;91:997-1003.
20. France M., Drew P.A., Dodd T., Watson D.I.: Cyclo-oxygenase-2 expression in esophageal adenocarcinoma as a determinant of clinical outcome following esophagectomy. *Dis. Esoph.* 2004;17:136-140.
21. Gockel I., Junginger T., Bernhard G., Eckardt V.F.: Heller Myotomy for Failed Pneumatic Dilatation in Achalasia. How Effective Is It? *Ann. Surg.* 2004;239:371-377.
22. Gupta N.M., Gupta R.: Transhiatal Esophageal Resection for Corrosive Injury. *Ann. Surg.* 2004;239:359-363.
23. Gupta N.M., Kaman L.: Personal management of 57 consecutive patients with esophageal perforation. *Am. J. Surg.* 2004;187:58-63.
24. Hamoui N., Peters J.H., Schneider S., Uchida K., Yang D., Valboehmer D., Hagen J.A., DeMeester S.R., DeMeester T.R., Danenberg K., Danenberg P.: Increased Acid Exposure in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease Influences Cyclooxygenase-2 Gene Expression in the Squamous Epithelium of the Lower Esophagus. *Arch. Surg.* 2004;139:712-717.
25. Herbella F.A.M.: Short Esophagus: Believe or Not. *J. Am. Coll. Surg.* 2004;198:673.
26. Horstmann R., Klotz A., Classen C., Palmes D.: Feasibility of surgical technique and evaluation of postoperative quality of life after laparoscopic treatment of intrathoracic stomach. *Langenbecks Arch. Surg.* 2004;389:23-31.
27. Imdahl A., Schöffel U., Ruf G.: Impact of neoadjuvant therapy of perioperative morbidity in patients with esophageal cancer. *Am. J. Surg.* 2004;187:64-68.
28. Jamieson G.G., Mathew G., Ludemann R., Wayman J., Myers J.C., Devitt P.G.: Postoperative mortality following oesophagectomy and problems in reporting its rate. *Br. J. Surg.* 2004;91:943-947.

29. **Jenkinson A.D., Kadirkamanathan S.S., Scott S.M., Yazaki E., Evans D.F.:** Prelationship between symptom response and oesophageal acid exposure after medical and surgical treatment for gastro-oesophageal reflux disease. **Br. J. Surg.** 2004;91:1460-1465.
30. **Johansson J., DeMeester T.R., Hagen J.A., DeMeester S.R., Peters J.H., Öberg S., Bremner C.G.:** En Bloc vs Transhiatal Esophagectomy for Stage T3 N1 Adenocarcinoma of the Distal Esophagus. **Arch. Surg.** 2004;139:627-633.
31. **Kantarci M., Polat P., Alper F., Eroglu A., Eren S., Okur A., Onbas O.:** Comparison of CT and MRI for the diagnosis recurrent esophageal carcinoma after operation. **Dis. Esoph.** 2004;17:32-37.
32. **Kauer W.K.H., Stein H.J., Möbius C., Siewert J.R.:** Assessment of respiratory symptoms with dual pH monitoring in patients with gastro-oesophageal reflux disease. **Br. J. Surg.** 2004;91:867-871.
33. **Kesler K.A., Tarvin S.E., Brooks J.A., Rieger K.M., Lehman G.A., Brown J. W.:** Thoracoscopy-Assisted Heller Myotomy for the Treatment of Achalasia: Results of a Minimally Invasive Technique. **Ann. Thorac. Surg.** 2004;77:385-92.
34. **Kulke M.H., Odze R.D., Mueller J.D., Wang H., Redston M., Bertagnolli M.M.:** Prognostic significance of vascular endothelial growth factor and cyclooxygenase 2 expression in patients receiving preoperative chemoradiation for esophageal cancer. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.** 2004;127:1579-1586.
35. **Kunisaki C., Shimoda H., Akiyama H., Nomura M., Matsuda G., Ono H.:** Iprognostic Factors in Esophageal Cancer. **Hepato-Gastroenterology** 2004;51:736-740.
36. **Lin F.C.F., Durkin A.E., Ferguson M.K.:** Induction Therapy Does Not Increase Surgical Morbidity After Esophagectomy for Cancer. **Ann. Thorac. Surg.** 2004;78:1783-1789.
37. **Liu J.F., Vang Q.Z., Hou J.:** Surgical treatment for cancer of the oesophagus and gastric cardia in Hebei, China. **Br. J. Surg.** 2004;91:90-98.
38. **Lordick F., Stein H.J., Peschel C., Siewert J.R.:** Neoadjuvant therapy for oesophagogastric cancer. **Br. J. Surg.** 2004;91:540-551.
39. **Malaisrie S.C., Untch B.B.A., Aranha G.V., Mohideen N., Hantel A., Pickleman J.:** Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Esophageal Cancer. **Arch. Surg.** 2004;139:532-539.
40. **Mattioli G., Sacco O., Gentilino V., Martino F., Pini Prato A., Castagnetti M., Montobbio G., Jasonni V.:** Outcome of laparoscopic Nissen-Rosetti fundoplication in children with gastroesophageal reflux disease and supraesophageal symptoms. **Surg. Endosc.** 2004;18:463-465.
41. **Nakagawa S., Kanda T., Kosugi S., Ohashi M., Suzuki T., Hatakeyama K.:** Recurrence Pattern of Squamous Cell Carcinoma of the Thoracic Esophagus after Extended Radical Esophagectomy with Three-Field Lymphadenectomy. **J. Am. Coll. Surg.** 2004;198:205-211.
42. **Nilsson G., Wenner J., Larsson S., Johnsson F.:** Randomized clinical trial of laparoscopic versus open fundoplication for gastro-oesophageal reflux. **Br. J. Surg.** 2004;91:552-559.
43. **Ochiai T., Hiranuma S., Takiguchi N., Ito K., Maruyama M., Nagahama T., Kawano T., Nagai K., Nishikage T., Noguchi N., Takamatsu S., Kawamura T., Teramoto K., Iwai T., Arie S.:** Treatment strategy for Boerhaave's syndrome. **Dis. Esoph.** 2004;17:98-103.
44. **Okamoto N., Ozawa S., Kitagawa Y., Shimizu Y., Kitajima M.:** Metachronous Gastric Carcinoma From a Gastric Tube After Radical Surgery for Esophageal Carcinoma. **Ann. Thorac. Surg.** 2004;77:1189-1192.
45. **Okazumi S., Ochiai T., Shimada H., Matsubara H., Nabeya Y., Miyazawa Y., Shiratori T., Aoki T., Sugaya M.:** Development of less invasive surgical procedures for thoracic esophageal cancer. **Dis. Esoph.** 2004;17:159-163.
46. **O'Riordan J.M., Byrne P.J., Ravi N., Keeling P.W.N., Reynolds J.V.:** Long-term clinical and pathologic response of Barrett's esophagus after antireflux surgery. **Am. J. Surg.** 2004;188:27-33.
47. **Patel H.J., Tan B.B., Yee J., Orringer M.B., Iannettoni M.D.:** A 25-year experience with open primary transthoracic repair of paraesophageal hiatal hernia. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.** 2004;127:843-849.
48. **Patti M.G., Robinson T., Galvani C., Gorodner M.V., Fisichella P.M., Way L.W.:** Total Fundoplication Is Superior to Partial Fundoplication even when Esophageal Peristalsis Is Weak. **J. Am. Coll. Surg.** 2004;198:863-870.
49. **Reavis K.M., Morris C.D., Gopal D.V., Hunter J.G., Jobe B.A.:** Laryngopharyngeal Reflux Symptoms Better Predict the Presence of Esophageal Adenocarcinoma Than Typical Gastroesophageal Reflux Symptoms. **Ann. Surg.** 2004;239:849-858.
50. **Richards W.O., Torquati A., Holzman M.D., Khaitan L., Byrne D., Lutfi R., Sharp K.W.:** Heller Myotomy Versus Heller Myotomy With Dor Fundoplication for Achalasia. A Prospective Randomized Double-Blind Clinical Trial. **Ann. Surg.** 2004;240:405-415.

51. **Sarela A.I., Hick D.G., Verbeke C.S., Casey J.F., Guillou P.J., Clark G.W.B.:** Persistent Acid and Bile Reflux in Asymptomatic Patients With Barrett Esophagus Receiving Proton Pump Inhibitor Therapy. **Arch. Surg.** 2004;139:547-551.
52. **Schmidt C.E., Bestmann B., Küchler T., Schmid A., Kremer B.:** Quality of Life Associated with Surgery for Esophageal Cancer: Differences between Collar and Intrathoracic Anastomoses. **World J. Surg.** 2004;28:355-360.
53. **Shibata Y.:** Effect of Semifundoplication with Subtotal Gastrectomy for Prevention of Postoperative Gastroesophageal Reflux. **J. Am. Coll Surg.** 2004;198:212-217.
54. **Stein H.J., Möbius C.:** Angiogenesis and neoplastic transformation of Barrett's epithelium. **Br. J. Surg.** 2004;91:941-942.
55. **Stewart G.D., Watson A.J.M., Lamb P.J., Lee A.J., Krukowski Z.H., Griffin S.M., Paterson-Brown S.:** Comparison of three different procedures for antireflux surgery. **Br. J. Surg.** 2004;91:724-729.
56. **Suzuki T., Narisawa T., Tanaka H., Hirai Y., Sanada Y., Chiba M.:** Closure of a Cervical H-Type Tracheoesophageal Fistula. **Thorac. Cardiovasc. Surg.** 2004;52:57-59.
57. **Tabira Y., Okuma T., Sakaguchi T., Kuhara H., Teshima K., Kawasuji M.:** Three-Field Dissection or Two-Field Dissection? — A Proposal of New Algorithm for Lymphadenectomy. **Hepato-Gastroenterology** 2004;51:1015-1020.
58. **Terry M.L., Vernon A., Hunter J.G.:** Stapled-wedge Collis gastroplasty for the shortened esophagus. **Am. J. Surg.** 2004;188:195-199.
59. **Theisen J., Nigro J.J., DeMeester T.R., Peters J.H., Gastal O.L., Hagen J.A., Hashemi M., Bremner C.G.:** Chronology of the Barrett's metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence. **Dis. Esoph.** 2004;17:67-70.
60. **Thompson A.M., Rapson T., Gilbert F.J., Park K.G.M.:** Endoscopic palliative treatment for esophageal and gastric cancer. **Surg. Endosc.** 2004;18:1257-1262.
61. **Touloukian R.J., Seashore J.H.:** Thirty-five-Year Institutional Experience With End-to-Side Repair for Esophageal Atresia. **Arch. Surg.** 2004;139:371-374.
62. **Tytgat G.N.J., Bartelink H., Bernards R., Giaccone G., van Lanschot J.J.B., Offerhaus G.J.A., Peters G.J.:** Cancer of the esophagus and gastric cardia: recent advances. **Dis. Esoph.** 2004;17:10-26.
63. **Wang G.Q., Jiao G.G., Chang F.B., Fang W.H., Song J.X., Lu N., Lin D.M., Xie Y.Q., Yang L.:** Long-Term Results of Operation for 420 Patients With Early Squamous Cell Esophageal Carcinoma Discovered by Screening. **Ann. Thorac. Surg.** 2004;77:1740-1744.
64. **Zaninotto G., Annese V., Costantini M., Genio A.D., Costantino M., Epifani M., Gatto G., D'Onofrio V., Benini L., Contini S., Molena D., Battaglia G., Tardio B., Andriulli A., Ancona E.:** Randomized Controlled Trial of Botulinum Toxin Versus Laparoscopic Heller Myotomy for Esophageal Achalasia. **Ann. Surg.** 2004;239:364-370.