

Dr. Oláh Tibor
Szeged Megyei Jogú Város Önkormányzat Kórháza, Sebészeti Osztály

Nyelőcső-sebészet

Összefoglalás

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

Különösen nagyszámú beteg műtétének eredményéről beszámoló közlemények jelentek meg a cardia tájéki adenocarcinomák műtéti kezeléséről(52), valamint a laparoscopos fundoplicatiók eredményeinek értékeléséről francia, osztrák és német szerzőktől saját országuk gyűjtött beteganyagának elemzésével.

Ellentmondásos tanulmányok jelentek meg a paraesophageális hiatus hernia sebészi kezeléséről, valamint a neoadjuváns kezelés hatására létrejövő tumor regressio késői túlélésre kifejtett hatásáról.

A nyelőcső sebészettel kapcsolatos vizsgálatok közül kiemelkedtek a nyelőcső resectiók során a sentinel nyirokcsomók meghatározására tett próbálkozások.

A sebészi lapokban is egyre nagyobb számú genetikai témájú közlemény olvasható, melyek elsősorban a nyelőcső laphámrák kialakulásával és a prognózis megítélhetőségével foglalkoznak.

Néhány olyan történelmi leírásokat, illetve szakmai irányelvek összefoglalását adó közlemény jelent meg, melyekből egy jelen összeállításunkhoz hasonló irodalmi áttekintésben részletek kiemelése nem lehetséges, ugyanakkor az adott témában való elmélyült foglalkozáshoz komoly segítséget nyújthatnak. Ilyenek a szerzői névvel jelzett nyelőcső megbetegedések leíróinak (Barrett, Boerhaave, Mallory-Weiss, Schatzki, Plummer-Vinson, Chagas, Zenker, Killian) életútját és szakmai tevékenységét(24), a hiatus hernia sebészetének történetét(58), a Barrett nyelőcső kialakulásával kapcsolatos genetikai ismereteken alapuló potenciális diagnosztikai és terápiás lehetőségeket(18), valamint a gastroesophageális junctio laparoscopos sebészetének alapelveit(55) ismertető dolgozatok. Külön kiemelendő a Surgical Clinics of North America 2005. júniusi száma, mely teljes egészében a nyelőcső sebészetével foglalkozik, és egyrészt összefoglalja a különböző nyelőcső sebészeti kórképekkel kapcsolatos nélkülözhetetlen alapismereteket, ugyanakkor ismerteti a legújabb kísérletes és klinikai eredményeket is.

Hiatus hernia – GERD

Gastroesophageális refluxbetegség miatt 1997 és 2001 között kezelt 217 beteg prospektív randomizált vizsgálatával a protonpumpa gátlók, illetve a laparoscopos Nissen-féle fundoplicatio eredményességét hasonlították össze Mahon és mtsai(38) (109 fundopl., 108 PPI). A két csoport azonosnak bizonyult a betegek kora, neme, testsúlya vonatkozásában, valamint a reflux súlyosságát illetően. A három hónapos utánvizsgálatok során a manometria az operált betegeknél az alsó nyelőcső sphincter nyomásának szignifikáns emelkedését mutatta (6.3 Hgmm vs 17.2 Hgmm), viszont a PPI kezelés hatására nyilvánvalóan nem változott a nyomás. A DeMeester score mindkét kezelés hatására szignifikánsan csökkent: fundoplicatio (42.7 vs 8.6), PPI (36.9 vs 17.7). A műtétet követően a gastrointestinális panaszok szignifikánsan csökkentek a gyógyszeres csoporthoz képest, és a betegek életminősége is szignifikánsan jobbnak bizonyult.

Ugyanezen prospektív randomizált tanulmány másik ágában összehasonlították a két kezelési módszer rövid- és hosszabb távú költségeit. A kezelés első évének teljes költségét figyelembe véve a fundoplicatio 2247 USD-vel került többbe, ugyanakkor a költségek a 8. évben már kiegyenlítődték, és az ezt meghaladó időtartamú kezelés esetén már a műtét vált olcsóbbá(7).

Nem szíveredetű mellkasi fájdalom (noncardiac chest pain) miatt kórházba került 81 betegnél a szívbetegség kizárását követően elvégezték a funkcionális nyelőcső diagnosztikai vizsgálatokat. Némileg meglepő módon a betegek mindössze 10%-ánál igazolódott 24 órás pH-metriával kóros gastrooesophageális reflux, ugyanakkor a manometria a betegek 46%-ában mutatott ki nyelőcső motilitási zavarokra utaló kóros görbét(3).

Paraoesophageális hiatus hernia

Chronicus vashiányos anaemia miatt végzett kivizsgálás során nemritkán előfordul, hogy a betegnél lényegében tünetmentes, jelentős nagyságú paraoesophageális hiatus hernián kívül egyéb kóros nem található. Hayden és Jamieson(23) 11 ilyen betegnél végeztek laparoscopos antireflux műtétet. A műtétet egyértelműen indikálnak tartják, mivel átlag 2 éves utánkövetésük során egyetlen esetben sem észlelték az anaemia visszatérését, valamint a jelentős nagyságú paraoesophageális hiatus hernia potenciális szövődményei is elkerülhetővé váltak.

A cardia tájék jóindulatú betegségeinek sebészetében a laparoscopos technika az egész világon elfogadott, éppen ezért napjainkban már ritkán találkozhatunk a hagyományos, nyitott technikát favorizáló közleménnyel. Low és Unger(36) 1996 és 2002 között paraoesophageális hiatus hernia miatt 72 nyitottan operált beteg adatait elemzik. A sérvtömlő kimetszését, a rekeszszárak szűkítését követően Hill (96%) vagy Nissen (4%) szerinti antireflux műtétet végeztek. Összehasonlították a saját és a nyitott műtétekről korábban közölt eredményeket a paraoesophageális hiatus hernia miatt végzett laparoscopos beavatkozások eredményeivel. A nyitott műtéteket alacsonyabb mortalitás (0-1% vs 0-3%), kevesebb melléksérülés (0-4% vs 1-12%) és a hiatus hernia kisebb arányú recidívája (2-18% vs 14-33%) jellemezte. Ezek az adatok feltehetően reálisak, azonban a minimálisan invazív technika nyilvánvaló előnyeit igazoló szempontokat úgyeszen nem elemezték.

Az előbbiekkal szemben a paraoesophageális hiatus hernia kezelésében a laparoscopos technikát részesíti előnyben a C. A. Pellegrini vezette munkacsoport(33). Kihangsúlyozzák a sérvtömlő kimetszésének a jelentőségét, mivel ennek elhagyása akár 20%-os recidíva arányhoz is vezethet. A sérvtömlő a gyomorra felfelé húzó hatást fejt ki, valamint akadályozhatja a rekeszszárak korrekt szűkítését. Nagy hernia és/vagy szakadékonny rekeszszárak esetén javasolják a hiatus szűkítő öltések megerősítését hálóval. Ugyancsak a laparoscopos rekonstrukciót találták előnyösebbnek Draaisma és mtsai(14) a témában megjelent 32 közlemény áttekintése alapján.

Barrett oesophagus

A Barrett oesophagus kezelésére számos különböző eljárás ismeretes, mégis csak 8 ezeket összehasonlító randomizált tanulmányt találtak. Kettő a gyógyszeres és a sebészi kezelést, kettő a fotodinámiás kezelést és az argon plasma coagulációt, egy az argon plasma coagulációt és a multipoláris elektrokoagulációt hasonlította össze, kettő a fotodinámiás kezelést és egy az argon plasma coagulációt vizsgálta placebo kontrolláltan. Megállapítják, hogy a 8 közleményből jelentős következtetés nem vonható le. Az endoscopos ablatív eljárások ígéretesnek tarthatóak, de az optimális kezelési eljárás megtalálásához további szigorú, nagy esetszámú, kettős vak randomizált tanulmányok szükségesek(17).

Kimutatott Barrett oesophagus miatt rendszeres endoscopos és szövettani követésben részesült 140 beteg (104 férfi, 36 nő). Az utánkövetés átlagos ideje 5.8 év volt, low-grade dysplasia 44 betegnél (31.4%), míg high-grade dysplasia, illetve adenocarcinoma 7 esetben (5%) alakult ki. Gyógyszeres kezelést követően 2.3-szor nagyobbban bizonyult a dysplasia kialakulásának az esélye, mint antireflux műtétet követően(44).

A duodenogastrooesophageális reflux szerepe a Barrett oesophagus és a nyelőcső adenocarcinoma kialakulásában már korábban bizonyítást nyert, ennek ellenére keveset tudunk a kevert refluxátum nyelőcső

nyálkahártyára gyakorolt mutagén hatásáról. Ezt vizsgálták Theisen és mtsai(60) állatkísérletben. Hét patkányban a duodenogastrooesophageális reflux provokálása céljából oesophago-duodenostomiát készítettek. Az állatokat 16 hét múlva leölték. Valamennyi esetben komoly oesophagitist találtak. A „Big Blue Mutagenesis Assay” vizsgálat segítségével az operált állatok nyelőcső nyálkahártya sejtjeiben szignifikánsan magasabb, mintegy másfélszeres mutációs aktivitást mértek a kontrollokhoz képest. A DeMeester vezette munkacsoport hasonlóságot vélt felfedezni kísérletük eredménye és a nyelőcső adenocarcinomában szenvedő betegeknek talált p53 mutációk között.

Barrett oesophagus - adenocarcinoma

A Francia Sebész Társaság tagjai által 1985 és 2000 között a gastrooesophageális junctio adenocarcinómája miatt resecált 1.192 beteg (1.036 férfi, 156 nő) adatainak retrospektív elemzéséről számoltak be(52). A tumor lokalizációjának meghatározására a Siewert-szerinti beosztást használták. Az I. típus a nyelőcső distális részén elhelyezkedő adenocarcinoma (n=480), a II. típus tumor az úgynevezett igazi cardia adenocarcinoma (n=500), a III. típus a subcardiális gyomor carcinoma (n=212). Az I. és II. típusú daganatok többsége miatt oesophagectomia és proximális gyomorresektio történt (93% és 58%), legtöbbször thoracotomiából (82%, illetve 64%). A III. típusú tumorok nagyobbik része total gastrectomiával és distális oesophagectomiával (83%) lett kezelve laparotomiából (69%). A postoperatív időszakban 76 beteget (6.3%) vesztek el, akik többsége az ASA III-IV. csoportba tartozott. A halálozás a vizsgált időszak első harmadában (1985-1990) háromszorosa volt (15%) a másik 2 harmadnak (5%, illetve 6%). A postoperatív morbiditást (35%) kiváltó legjelentősebb tényezőknek a magas ASA score ($p < 0.001$), 60 év feletti életkor ($p = 0.020$), a férfi nem ($p = 0.039$) és a nyaki anastomosis ($p = 0.001$) bizonyultak. Az anastomosis elégtelenséget (9%) a magas ASA score ($p = 0.006$) és a kézi anastomosis ($p = 0.010$) befolyásolták kedvezőtlenül. Súlyos légzési szövődményeket (23%) elsősorban a magas ASA score ($p = 0.015$), a 60 év feletti életkor ($p < 0.001$), az anastomosis elégtelensége ($p < 0.001$) és a hasi szövődmények ($p = 0.003$) eredményezték.

Saját intézetükben az elmúlt 22 év során 869 beteget kezeltek nyelőcső adenocarcinoma és 1.614-et Barrett oesophagus miatt, akik közül 115-nél észleltek high-grade dysplasiát. A high-grade dysplasia cytológiai jellemzői már a malignus elfajulás jeleit mutatják, az invazív adenocarcinoma csak a basalis membrán infiltrálásában különbözik. Az elsőként választott kezelés fajtái a következők voltak: endoscopos kezelés (fotodinamikus kezelés vagy mucosa resectio) 47 (átlag életkor 70 év), sebészi kezelés 49 (átlag életkor 59 év), observatio 19. A későbbiek folyamán az endoscopos csoportból 7, az observált csoportból 6 beteg került műtétre. A postoperatív szak alatt 1 beteget vesztek el (2%), a szövettani feldolgozás 18 operált betegnél (37%) igazolt adenocarcinomát. Az 5 éves túlélés high-grade dysplasia esetén 91%, adenocarcinománál 68% volt(48).

Nyelőcső adenocarcinoma miatt 1992 és 2002 között operált 215 beteget elemeztek retrospektíve. Barrett nyálkahártyát 140 betegnél lehetett kimutatni, 75 betegnél nem. A Barrettes csoportban a tumornagyság és az invázió mélysége kisebb volt, a nyirokcsomó metastasisok száma kevesebb és a túlélés jobb volt, valamennyi eltérést szignifikánsnak találtak. Mindezek ellenére arra a következtetésre jutottak, hogy a Barrett nyálkahártya kimutathatóságától függetlenül ugyanarról a betegségről van szó, de az előre haladottabb tumoroknál a daganatos burjánzás már teljesen benőtte az eredeti Barrett szigeteket és túlterjedt rajtuk(47).

A cardia tájéki adenocarcinoma miatt resecált 113 beteg adatainak retrospektív vizsgálatával megállapították, hogy a prognózist a resectio radikalitása, a tumor stádiuma és differenciáltsága határozzák meg leginkább. A sebészi behatolás nincs hatással a túlélésre, a transhiatalis feltárás kevesebb légúti szövődménnyel és mellkasi fájdalommal járt(11).

A gastrooesophageális junctióban kifejlődött adenocarcinomák sebészi eltávolítása során ügyelni kell arra, hogy a proximális resectió vonal legalább 6 cm-re, a distális pedig minimálisan 4 cm-

re legyen a daganattól, továbbá a nyirokcsomó status korrekt meghatározásához 15-nél több nyirokcsomót kell a preparátumnak tartalmaznia. Mindezen kritériumok teljesíthetők minimálisan invazív módon történő dissectióval is, Huscher és mtsai(26) 5 esetben végeztek sikeres laparoscopos transhiatális nyelőcső eltávolítást és proximális gyomor resectiót. A nyaki oesophago-gastrostomiát kis metszésből készítették el. Mortalitásuk nem volt, konverzióra nem kényszerültek. Valamennyi resectiót R0-nak ítélték, ennek ellenére három beteg meghalt 8, 35, illetve 42 hónappal a műtétet követően tumorrecidíva miatt.

Antireflux műtétek

Annak ellenére, hogy gyakorlatilag az ember összes ténykedésének velejárója a „learning curve”, az orvosi köztudatban a minimálisan invazív beavatkozásokkal kapcsolatosan jelent meg ez a fogalom. Egy-egy újabb műtéti eljárás bevezetésénél 30-50 beavatkozásban adható meg a „learning curve” hossza abban az esetben is, ha a munkacsoport a minimálisan invazív technikában, illetve az adott műtét hagyományos, nyitott végzésében már egyaránt kellő gyakorlattal rendelkezik. Az általuk végzett első 100 laparoscopos fundoplicatio retrospektív elemzésével megállapították, hogy az első 50 műtét szignifikánsan hosszabb ideig tartott, és a tágítást igénylő postoperatív dysphagia szintén szignifikánsan gyakoribb volt, egyéb különbséget azonban nem találtak(28).

Műtéti technika

A laparoscopos Nissen-féle fundoplicatiót követően az egyik leggyakoribb szövődmény a mandzsetta mellkasba herniálódása. Ennek oka lehet a refluxbetegség következtében esetlegesen megrövidült nyelőcső húzó hatása mellett a rekeszsírákat szűkítő öltések elégtelensége. Prospektív randomizált tanulmányukban Granderath és mtsai(21) 50-50 refluxbetegnél végeztek laparoscopos standard Nissen-féle fundoplicatiót a rekeszsírák öltésekkel történő szűkítésével, illetve a varratsor hálóval történő megerősítésével. Három hónapos és 1 éves utánvizsgálataik során a hálós csoportban szignifikánsan magasabb arányban találtak dysphagiát, ugyanakkor csak 2 betegnél észlelték a mandzsetta mellkasba herniálódását szemben a standard Nissen csoport 13 betegével ($P<.001$).

Műtéti eredmények

A laparoscopos antireflux műtétekkel szerzett németországi tapasztalatok összegyűjtése céljából 34 részletezett kérdést tartalmazó kérdőívet küldtek ki 546 randomizáltan kiválasztott német sebésznek. A megkérdezettek 72%-a válaszolt, 120 sebészeti osztályon végzett 2540 antireflux műtétet értékelték, melyek 81%-a laparoscoposan, 0.1%-a thoracoscoposan, a maradék nyitottan történt. Az esetek 65%-ában teljes, 31%-ában részleges fundoplicatiót, 4%-ában egyéb műtétet végeztek. Ultrahangos kést 91% használt, 71% az 5 trocáros technikát alkalmazta. A finom részleteket illetően (mandzsetta nagysága, rögzítése, kalibrálása, gyomor fixálása, stb.) rendkívül nagyszámú variációról számoltak be. Sebészi szövődményt 5.7%-ban (ptx, lépsérülés, nyelőcső perforáció), nem sebészi 2%-ban észleltek. A konverziós ráta 2.9%, a reoperációs 1.6%, a mortalitás 0.13% volt. Tartós dysphagia szignifikánsan gyakrabban jelentkezett teljes fundoplicatiót követően (6.6% vs 2.4%)(27).

Konzervatív kezelésre nem reagáló gastrooesophageális refluxbetegséget kísérő légúti szövődmények miatt 74 laparoscopos fundoplicatiót végeztek. Műtéti halálozásuk nem volt, mindössze 5 kisebb postoperatív szövődmény (7%) jelentkezett. A betegek átlagosan a 2. postoperatív napon hagyták el a kórházat és a harmadik héten már visszanyerték teljes aktivitásukat. Az egy éves utánvizsgálat alkalmával a légúti szövődmények szignifikáns javulását tapasztalták. Jelentősen csökkent a rekedtség (62% vs 17.6%), a bronchospasmus (60% vs 9.5%), az aspiráció (22% vs 1.4%) aránya, valamint a bronchodilatátor vagy szteroid szedésének szükségessége (14.9% vs 4.2%). Valamennyi betegükönél vizsgálták a postoperatív életminőséget (Health-Related Quality Of Life Score). Szignifikáns összefüggést találtak a laparoscopos fundoplicatiót követő elégtelen refluxgátlás, valamint a légúti szövődmények persistálása között(19).

Az eltelt idő rövidsége miatt viszonylag kevés tanulmány számolt be a laparoscopos fundoplicatiók késői eredményéről. Franciaország 31 kórházában 1992. január és 1998. december között 2.684 laparoscopos fundoplicatiót végeztek gastrooesophageális refluxbetegség miatt. A műtétet minimálisan 5 évvel követően végzett utánvizsgálatban 1.340 beteg vett részt, közülük 711-nél teljes (Nissen), 559-nél hátsó részleges (Toupet) és 70-nél elülső részleges (Dor) fundoplicatio történt. Reoperáció 59 betegnél (4.4%) vált szükségessé, melyek felét laparoscoposan végezték (31 recidív reflux, 12 paraesophageális hiatus hernia, 11 dysphagia, 2 bélelzáródás, 1 sérv, 1 hasi tályog, 1 gyomorürülési zavar). A tartós dysphagia aránya 5.1% (n=68), míg a reflux recidíva aránya 10.1% (n=136) volt, közülük 122 szedett savszekréció gátló gyógyszereket. Gas bloat szindrómára 101 operált (7.5%) panaszkodott. A betegek subjektív megítélése alapján 93.1%-uk volt elégedett a műtéttel (Visick 1, 2) és mindössze 6.9% volt elégedetlen (Visick 3,4), függetlenül a fundoplicatio típusától. Mindezen eredmények alapján a laparoscopos fundoplicatiót hosszú távon is effektív refluxgátló eljárás(46).

Saját intézetükben 1995 és 1997 között 107 beteg részvételével végzett randomizált vizsgálattal megállapították, hogy a 180°-os elülső fundoplicatio a korai eredmények alapján versenyképes a teljes fundoplicatióval. Öt év elteltével 101 beteget (51 teljes, 50 elülső) sikerült egy ismételt utánvizsgálatba bevonni, akiket egy a sebészeti beavatkozás típusát nem ismerő vizsgáló kérdezett ki, valamint a megelégedettségre, illetve a refluxbetegséggel és a megelőző műtéttel összefüggő panaszokra fókuszáló kérdőívet kellett kitölteniük.

	Total fundopl. n (%)	Elülső fundopl. n (%)	P
Postop. reflux	5 (10)	10 (20)	0.172
PPI szedés	6 (12)	2 (4)	0.757
Dysphagia (vizuális skála)	11.4	6.5	0.008
Puffadás	38 (75)	22 (44)	0.002
Flatulencia	41 (80)	31 (62)	0.050
Hasmenés	14 (27)	12 (24)	0.821
Kitűnőnek vagy jónak ítéli a műtétet	40 (78)	43 (86)	0.437
Elfogadható vagy rossz	11 (22)	7 (14)	
Visick I. (panaszmentes)	14 (27)	15 (30)	
Visick II-III. (enyhe panaszok)	31 (61)	34 (68)	
Visick IV. (súlyos panaszok)	4 (8)	1 (2)	0.112
Visick V. (rosszabb mint műtét előtt)	2 (4)	0 (0)	
Ismét vállalná a műtétet	44 (86)	47 (94)	0.318

Összefoglalva kijelentik, hogy a 180°-os elülső fundoplicatio a késői eredmények alapján is versenyképes a teljes fundoplicatióval, ugyanakkor kevesebb szövődménnyel és mellékhatással jár(37).

Műtéti szövődmények, reoperációk

Eredménytelen vagy szövődményes antireflux műtétet követően végzett 118 reoperációt 1 évvel követően végzett vizsgálataikról számoltak be Byrne és mtsai(5). Recidív reflux miatt 70, dysphagia miatt 35 és gas bloat szindróma miatt 13 műtét történt. A reoperációt minden esetben laparoscoposan kezdték, 17 alkalommal kényszerültek konverzióra, viszont 28 megelőző nyitott műtétet követően sikerült a laparoscopos megoldás. A reflux miatt végzett reoperációk 84%-ban, a dysphagia miattiak 66%-ban, míg a gas bloat miatt történtek 100%-ban voltak eredményesek.

A fundoplicáció során nehézséget jelenthet, hogy a mandzsetta helyzetének és szorosságának a meghatározására nincsenek abszolút pontos, objektív módszerek, bár a kellő sebészi gyakorlat és a mandzsetta készítés során elvégzendő tesztek sokat segítenek. A leggyakoribb mandzsetta hibák:

az öltések elegendtek, a hiatus hernia recidivált (A), a gyomor egy része a mandzsetta és a rekesz fölé csúszott (B), a gyomor egy része a mandzsetta fölé csúszott, de a rekesz alatt maradt (C), a mandzsetta a hiatuson keresztül a mellkasba herniálódott (D)(6). Ez utóbbi bizonyult a leggyakoribb szövődménynek (41%) az eddigi legnagyobb számú reoperációról beszámoló közleményben(56).

Ausztriában 1990 óta 4.504 fundoplicatiót és 225 refundoplicatiót végeztek. A reoperáció konverziós rátája (10.8%) hatszorosa, mortalitása tízszerese a primer műtétének (0.4% vs 0.04%). A laparoscopos refundoplicatiókat emiatt csak nagy gyakorlatú osztályokon szabad végezni(64).

Achalasia cardiae

A „Swallowing Center of the University of California (San Francisco)”-ban 1990 és 2003 között 3471 nyelőcső beteget kezeltek, közülük 397-et primer nyelőcső motilitási zavarral: achalasia 305 (77%), diffus oesophagus spasmus 49 (12%), nutcracker oesophagus 41 (10%), hypertensiv alsó nyelőcső sphincter 2 (1%). Retrospektív elemzésük során a következő megállapításokra jutottak(45):

1. A primer nyelőcső motilitási zavarban szenvedő betegek negyedét az atípusos panaszok miatt megelőzően savszekréció gátló kezelésben részesítették és konzervatív kezelésre nem reagáló gastrooesophageális refluxbetegként utalták be.
2. Az achalasia és a diffus oesophagus spasmus kezelésében a Heller-féle myotomia kítűnő eredménnyel jár.
3. A laparoscopos behatolás jobb eredménnyel jár, mint a thoracoscopos.
4. A nutcracker (diótörő) nyelőcső kezelésében a sebészi beavatkozás nem hoz mindig jó eredményt.

Az achalasia cardiae sebészi kezelésében a laparoscopos Heller-féle myotomia az elfogadott műtéti eljárás. A residuális dysphagia leggyakoribb oka a gyomron végzett elégtelen myotomia. Ennek kellő mértékének meghatározása céljából 7 malacon végeztek myotomiát és myectomyt intraoperatív manometriával. A nyelőcső legalsó részének a myotomiája nem csökkentette jelentősen a LES nyomását, ugyanakkor a gyomor elülső falának 2-3 cm-es részére kiterjesztett myotomia már a nyomás jelentős csökkenésével járt. Ugyancsak kiemelik a myotomia komplexitásának a fontosságát, továbbá a nyálkahártya elülső harmadát meg kell tisztítani az izmoktól, amit szükség esetén a myotomia myectomyval történő kiegészítésével érhetünk el(12).

A Mayo Klinikán 1996 és 2003 között 211 betegnél (110 férfi és 101 nő) végeztek laparoscopos myotomiát achalasia cardiae miatt(9). Preoperatív tágitás vagy botulinum toxin injektálása 125 betegnél történt, 19 beteg került műtetre megelőző sikertelen myotomiát követően. A betegek 94%-ánál végeztek partiális fundoplicatiót, 37 intraoperatív komplikációt észleltek (32 nyelőcső perforáció, 2 pneumothorax, 3 vérzés), konverzióra 5 esetben kényszerültek. Műtéti halálozásuk nem volt, az utánvizsgálatokba 167 beteget (79%) sikerült bevonniuk. A funkcionális vizsgálatok eredményei a következőképpen alakultak: kítűnő 105 (63%), jó 43 (26%), elégséges vagy rossz 19 (11%). A megelőző műtéti beavatkozások kedvezőtlen hatással voltak a funkcionális eredményekre. A műtét előtti tágitások, botulinum toxin injekciók, valamint a fundoplicatio típusa ugyanakkor nem voltak hatással az eredményekre. A gyakorlat növekedésével az intraoperatív komplikációk szignifikánsan csökkentek.

Brazíliában mintegy 5-8 millió ember szenved a Chagas-féle betegségben, akiknek 5-8%-ánál kell megaoesophagus kialakulásával számolni. Ennek súlyos fokában a nyelőcső tág, merev csővé válik és képtelen a táplálék gyomorba történő továbbítására. A nyelőcső eltávolítását, illetve a gyomor pótlásra történő előkészítést 30 betegnél laparoscoposan végezték, az oesophago-gastricus anastomosist kis nyaki metszésből készítették el. Beteget nem vesztek el, leggyakoribb szövődmény a pneumothorax (n=7) volt(8).

Az achalasia cardiae és a gastrooesophageális refluxbetegség kapcsolatát vizsgálták Király és mtsai(32). Két betegükönél igazolódott refluxbetegség az achalasia diagnózisát megelőzően. A reflux

epizódok kimutatása a kivizsgálás során nagy jelentőséggel bír, mivel befolyásolhatja a műtéti eljárás típusának a megválasztását.

Nyelőcső sérülések

A nyelőcső perforáció kezelésére számos eljárást dolgoztak ki, melyek közül minden esetben egyedi elbírálás alapján kell választani. Az oesophago-respiratoricus fistulák kezelésében szerzett kedvező tapasztalatok alapján Johnsson és mtsai(29) 1998 és 2004 között 22 betegnél végeztek transmurális nyelőcső perforáció diagnosztizálását követően endoscoposan bevont öntáguló fém stent behelyezését. A betegek átlag életkora 70 év volt, 15 betegnél az ASA scor 3-4 volt. Az alapbetegség 9 esetben volt nyelőcső carcinoma, 14 perforáció volt arteficiális, 2 betegnél postoperatív anastomosis elégtelenség miatt végezték a beavatkozást. Egy kivétellel minden esetben sikerült a stentet a perforáció magasságában elhelyezni. Eseménytelenül gyógyult 12 beteg, 5 betegnél kellett a perioesophageális folyadékgyülemet drainálni. A perforáció következtében mindössze 3 beteget vesztek el (14%), ami a betegek alapbetegségét és rossz általános állapotát figyelembe véve elfogadható eredmény, 17 stentet átlag 3 héttel a perforációt követően eltávolítottak. (Megjegyzendő, hogy Imre József professzor nyelőcsőszűkület tágítása során okozott iatrogén perforáció kezelésére már az 1970-es években ajánlotta a nyelőcső intubálást, vagyis az intraluminális stent alkalmazását.)

A nyelőcső perforáció nyílásának zárását követően a varratvonal fedése nyeles pleura- vagy izomlebennnyel (rekesz vagy intercostális) évtizedek óta ismert eljárás. Richardson(50) ezt az eljárást annyiban módosította, hogy az izomlebenyt nem a perforációs nyílás fedésére, hanem zárására használta 50 esetben. Varratelégtelenség 17%-ban alakult ki, de valamennyi meggyógyult. Egy beteg halt meg légúti szövődmény következtében, egy betegnél kellett később nyelőcső resectiót végezni.

A korrozív sérülést követően kialakuló stricturák megelőzésének, illetve kezelésének lehetőségeit tárgyalják kínai szerzők. Korai intraluminális stentelést követően 23 betegből mindössze 5-nél alakult ki a stent eltávolítását követően szűkület. Vastagbéllel 71 esetben végeztek nyelőcsőpótlást, melyeket 17 varratelégtelenség és 5 halálozás követett. Nyaki nyelőcső strictura miatt 17 esetben végeztek plasztikát platysma myocutan lebennnyel(67).

Nyelőcső carcinoma

Korai nyelőcső carcinoma miatt végzett 290 resectiot (157 adenocarcinoma, 133 laphámrák) követően azt találták, hogy a 70 mucosára lokalizált adenocarcinoma egyikében sem alakult ki nyirokcsomó metastasis, míg a 26 mucosalis laphám közül 2-ben. Submucosát is infiltráló tumor esetén az adenocarcinómák 20.7%-ában és a laphámrákok 36.4%-ában mutattak ki metastaticus nyirokcsomókat. Ezek az adocarcinómáknál mindig lokoregionálisan helyezkedtek el, laphámrákoknál viszont nemritkán észleltek távoli nyirokcsomó metastasisokat. Ezek alapján a limitált resectiós technika és lymphadenektomia csak a korai adenocarcinómáknál engedhető meg(57).

Neoadjuváns kezelés

Nyelőcső laphámrák miatt neoadjuváns kezelésként 1987 és 1995 között 111 beteg két ciklus ciszplatin és 5-fluorouracilt és 3.000 cGy-t kapott, míg 1995 és 2002 között 66 beteg 3 ciklus kemoterápiát és 5.000 cGy-t kapott. A perioeratív morbiditás és mortalitás vonatkozásában nem mutatkozott jelentős különbség a 2 csoport között, ugyanakkor a megemelt dózisú neoadjuváns kezelést követően szignifikánsan nőtt az R0 resectiók száma (61.3% vs 83.9%) és az 5 éves túlélés (19.1% vs 32.1%)(39). Zhang és mtsai(66) két ciklus ciszplatin és 5-fluorouracil és 45 Gy sugárkezelést követően 33%-os 4 éves túlélést találtak, a minden paraméterben azonos, neoadjuváns kezelésben nem részesült kontrollcsoportban pedig 19%-ost.

A neoadjuváns kezelés hatására létrejövő tumor regressio késői túlélésre kifejtett hatásáról ellentmondásos közlemények jelentek meg. Saját tekintélyes anyagaik retrospektív feldolgozása alapján

Schneider és mtsai(54) megállapították, hogy a prognózist a nyirokcsomó metastasisok esetleges jelenléte mellett a daganat histomorphológiai regressziója határozzák meg. Ezzel szemben Swisher és mtsai(59) szerint a tumor response mértéke nincs hatással a túlélésre, azt a daganat neoadjuváns kezelést követő, resectio előtti TNM stádiuma határozza meg. Több munkacsoport jutott ez utóbbival véleménynyel ellentétes megállapításra: Kesler és mtsai(30) szerint előrehaladott nyelőcső carcinomás betegeknek a túlélés csak jelentős mértékű vagy teljes response esetén javul, Nabeya és mtsai(42) eredetileg is operábilis betegek neoadjuváns kezelését követő resectiók után is csak megfelelő response esetén észleltek pozitív hatást a túlélésre.

Az idősebb, 70 év feletti betegeknek a neoadjuváns kemoradioterápiát követően végzett nyelőcső resectio során a vérvesztés, és a transzfúzió igénye, valamint a pitvarfibrillációk száma szignifikánsan emelkedett, a súlyos postoperatív szövődmények és a mortalitás tekintetében nem mutatkozott különbség(49).

A nyelőcső carcinoma miatti radiokemoterápia valós értékének, effektivitásának a meghatározása céljából 1966 és 2003 között megjelent 21 olyan randomizált vizsgálatot találtak, melyek a neoadjuváns kezelést követő műtéti kezelés eredményét hasonlították össze a csak műtéti kezeléssel. További szigorításokat követően mindössze 6 tanulmány felelt meg metaanalízisük kritériumainak. Ezek összesen 374 neoadjuváns kezelés után megoperált beteg adatait hasonlították össze 364 csak operált betegével. A neoadjuváns kezelés szignifikáns előnyeit csak egy tanulmány igazolta. A többi öt tanulmány, valamint az adatok összesített feldolgozása a neoadjuváns radiokemoterápiának csak egy kicsiny, statisztikailag nem szignifikáns előnyt talált a késői túlélés vonatkozásában(22).

Műtéti technika

A kézzel, illetve géppel varrt nyaki oesophago-gastrostomiás anastomosisok postoperatív eredményeit hasonlították össze Ercan és mtsai(16) saját anyagukban. Kézzel 1996 és 2000 között 188 end-to-side oesophago-gastrostomiát varrtak egyrétegű csomós öltésekkel, majd 2001-ben és 2002-ben 86-ot az általuk módosított Collard-szerinti gépi technikával. Szignifikáns különbséget találtak a gépi anastomosis javára a nyaki sebgyógyulásban (8% vs 29%), az anastomosis elégtelenségben (4% vs 11%), és az anastomosis tágtás szükségességében (66% vs 90% !!!). Az egyéb vizsgált paraméterekben (perioperatív morbiditás, kórházi tartózkodás hossza, postoperatív reflux, késői túlélés) nem találtak számottevő eltéréseket. Az igen jó és nagy gyakorlattal bíró intézetből megjelent közlemény kissé rosszmájú bírálataként megjegyezhetjük, hogy amennyiben valóban ennyi gondjuk volt a kézi anastomosisokkal, akkor a váltás helyes döntés volt.

A nyelőcső resectiót követően a maradék nyelőcső és a pótlásra szánt szerv között 218 betegnél egyrétegű, tova futó anastomosisot varrtak 4-0 Maxonnal. Anastomosis elégtelenség 7 esetben (3.2%) alakult ki, 3 igényelt reoperációt. A postoperatív időszakban 2 beteget vesztek el (0.9%) szívinfarctus, illetve az alapbetegség következtében. Anastomosis szűkületet 24 alkalommal észleltek (11.1%), nyakon 17.5%-ban, mellkasban 8.6%-ban(35). Megjegyzendő, hogy Hazánkban több munkacsoport alkalmazza hasonlóan jó eredményekkel ezt az anastomosis technikát.

Műtéti eredmények

A nyelőcső carcinoma miatt végzett resectiók perioperatív halálozásának okait vizsgálták Abunasra és mtsai(2) 13 év alatt operált 773 beteg adatainak retrospektív elemzésével. Műtéti mortalitásuk 4.8% (n=37) volt. Multivariációs analízissel megállapították, hogy a 70 év feletti életkor, a csökkent vitálkapacitás, a diabetes és a nyelőcső felső harmadában elhelyezkedő tumor jártak magasabb mortalitással. A beteg neme, a dohányzás és a tumor szövettani szerkezete viszont nem befolyásolták postoperatív halálozást.

Recidív nyelőcső carcinoma miatt 1974 és 2003 között 27 műtétet végeztek a rochesteri Mayo Klinikán(53). A primer műtéttől átlag 19,4 hónap telt el, a resecatum szövettani szerkezete minden

esetben azonos volt az elsődleges daganatával. A recidiva 23-szor az anastomosis szintjében (85%), 3-szor a megmaradt nyelőcsőben (11%) és egyszer a gyomorban (4%) alakult ki. Reresectióra 19 alkalommal került sor, 8 beteg recidívája inoperábilisnak bizonyult, a perioperatív mortalitás 7% (n=2), a morbiditás 59% (n=16) volt. A nem radikálisan reresecált betegek 2 éves túlélése 18% volt, három éves túlélő nem volt. Komplet reresectiót követően a 2-, 3-, illetve 5 éves túlélés 62%, 44%, illetve 35% volt, ami igen jó eredménynek tartható.

Az Egyesült Államokban 1988 és 2000 között történt 8.657 nyelőcső resectio kórházi mortalitását elemezve megállapították, hogy az összmortalitás 11,3% volt. Az alacsonyabb forgalmú kórházakban (évi 6-nál kevesebb műtét) a mortalitás a vizsgált időszakban 15.3%-ról mindössze 14.5%-ra csökkent, míg a nagyobb forgalmú sebészeten ez 11%-ról 7.5%-ra csökkent. 1988 és 1991 között a nyelőcső resectiók 40%-át végezték a nagyobb forgalmú helyeken, de 1997 és 2000 között ez az arány már 57% volt(13).

Japán szerzők a nyelőcső resecált betegek leggyakoribb halálának kiderítése céljából tanulmányozták 1989 és 1999 között a nyelőcső mellkasi szakaszán elhelyezkedő laphámcarcinoma miatt resecált nyirokcsomó áttét nélküli 93 beteg további sorsát(51). Összesen 30 beteg halt meg, de csak 6 (20%) a carcinoma recidívájától, 11 (37%) különböző nem daganatos okok miatt, és meglepő módon legtöbbször, 13-an (43%) második malignus tumor következtében (gyomor 5, gége 2, tüdő 2, vastagbél 1, leukémia 2, malignus lymphoma 1). A nyelőcső tumorokkal szinkron, illetve aszinkron második malignus tumor hazánkban sem ritka, közülük az azonos kockázati tényezők miatt a szájüregi és a légúti tumorok a leggyakoribbak.

Palliatív kezelés

Az inoperábilis nyelőcső carcinomás beteg táplálhatóságának helyreállítása céljából végzett palliatív beavatkozások közül az öntágulós fém stent endoscopos beültetése biztosítja a beteg hátralévő hónapjaira a legjobb életminőséget. Retrospektív analízisben tanulmányozták 100 stent beültetés szövődményeit, valamint a stent kihatásait a beteg további sorsára. A betegek 78%-a táplálkozott kielégítően, az átlagos túlélés 12.5 hét (0-97) volt. Csillapítást igénylő fájdalma a betegek 53%-ának, haematemesise 15%-nak volt. Két beteg vérzett a beültetést követő 24 órán belül, ugyancsak kettő vérzett 4 héten belül, ezek egyike transfusiót igényelt, a többi betegnél 6-22 héttel később jelentkezett a vérzés, hatnál volt vér adására szükség. A stent egy középső harmadi nyelőcső carcinomás betegnél mozdult ki lefelé, de a tumor feltágítását követően sikerült endoscoposan eltávolítani. A stent lumenét 23 esetben zárta el táplálék. Refluxról 40 beteg panaszkodott, a cardia táji tumor miatt stentelt betegeknél, mivel a stent nemritkán a gyomorba ért a reflux aránya szignifikánsan magasabb volt (54% vs 24%), ugyanezen betegek túlélését szignifikánsan rosszabbnak találták, amit a reflux okozta légúti szövődményekkel magyaráztak(15).

Nyelőcső sebészettel kapcsolatos vizsgálatok

Az achalasia miatt végzett pneumaticus nyelőcső tágítás eredménye változó. Megvizsgálták, hogy az izom enzimek (Creatine Phospho Kinase, Aspartate Amino Transferase, Lactate Dehydrogenase) serum szintjében bekövetkezett változásokból levonhatóak-e következtetések a tágítás eredményességét illetően. Klinikailag 11 tágításból 10 volt eredményes, ezeknél a betegeknél a CPK szint csökkenése volt megfigyelhető, de megállapították, hogy az enzimszintek meghatározásából nem lehet a tágítás eredményességét megítélni(31).

A sentinel nyirokcsomó meghatározása az onkológiai sebészet bizonyos területein (emlő, melanoma malignum) már rutin eljárás. Lamb és mtsai(34) 40 nyelőcső alsó harmadi és 17 cardia tájéki adenocarcinoma műtete során (Ivor Lewis oesophagectomia két mezős lymphadenektomiával) endoscopos peritumoralis izotóp injektálásával vizsgálták meg a sentinel nyirokcsomók érintettségének specifikitását. Az összes nyirokcsomó (n=1.667) immunhisztokémiai vizsgálatával 37 betegnél találtak

metastatikus nyirokcsomót, közülük 35-nél a sentinel nyirokcsomó is pozitívnak bizonyult, ami igen magas, 96%-os arányt jelent.

A korszerű sebészeti varrógépek miatt egyre kevésbé használt Valtrac biofragmentábilis anastomosis gyűrűvel készítettek 14 kutyán oesophago-jejunostomiát sikeresen, jelentősebb szövődmény nélkül(10). Megjegyezzük, hogy hazánkban már 2 munkacsoport (SZTE Sebklínika, Országos Onkológiai Intézet) beszámolt a Valtrac gyűrű sikeres human alkalmazásáról.

A viszonylag szűk helyen végzendő thoracoscopos nyelőcső sebészeti eljárások során kipróbálták a távsebészeti beavatkozások végzésére kifejlesztett da Vinci rendszert (Intuitive Surgical, Mountain View, CA). Tapasztalataik szerint a lymphadenektomia és egyéb finom preparálást igénylő beavatkozások is nagy biztonsággal elvégezhetőek az eszközzel(4).

Ugyancsak a da Vinci rendszert alkalmazták 3 sebészeti osztályon (Columbus, Ohio, Baltimore) 2000 és 2004 között 104 Heller myotomia végzésére(41). Mortalitásuk nem volt, egy konverzióra kényszerültek vérzés miatt és mindössze 8 kisebb szövődményük volt. A legfontosabbnak azonban azt tartják, hogy a computer vezérelt robot sebészeti rendszer használatának köszönhetően egyetlen nyelőcső perforáció sem történt, ami az elmúlt 5 év során megjelent 7 közleményben szereplő 479 myotomia alatt észlelt 10.6%-os perforációs rátával összehasonlítva rendkívül jó eredménynek számít. A jövőben az egyes precíz preparálást igénylő minimálisan invazív sebészeti eljárások biztonságosabbá tételében komoly szerepet játszhatnak a robot sebészeti rendszerek.

A nyelőcső carcinoma miatt operált betegek késői túlélése igen kedvezőtlen annak ellenére, hogy a sebészeti technika és a perioperatív kezelés fejlődésével ez sokat javult az elmúlt évtizedekben. Emiatt szükséges újabb, a prognózist meghatározó paraméterek feltárása. Számos vizsgálat tárgya a sejt szaporodási ciklusában szerepet játszó vagy a sejtek szaporodását befolyásoló géntermékek szerepének tisztázása a prognózisban. Összefüggést találtak a cyclin D1 és E2F1 gének expressziója és a nyelőcső laphámrák progressziója között(40). A cyclin D1 és E2F1 gének a sejt szaporodási ciklusában játszanak szerepet és fokozottabb expressziójuk zavart okoz a sejtszaporodásban és neoplasma kialakulásához vezet. A nyelőcső laphámrák műtétét követően azok a betegek éltek legtovább, akiknek tumorsejtjeiben sem a cyclin D1, sem az E2F1 gén nem volt kimutatható. Rövidebb volt a túlélés, ha a tumorsejtben a két vizsgált gén egyike volt kimutatható, a legrövidebb túlélés időt akkor tapasztalták, ha a tumorsejtek mindkettőt tartalmazták. Eredményeik alapján a két géntermék kimutatásának egyértelmű prognosztikai jelentőséget tulajdonítanak, másrészt a cyclin D1 és E2F1 képződését gátló anyagok alkalmazása a nyelőcső laphámrákos betegek kezelésében kedvező eredménnyel járhat.

Nozoeésmtai(43)szignifikánsösszefüggésttaláltakacycloxygenase-2enzim(COX-2)tumorsejtben való jelenléte és a nyelőcső laphámrák kedvezőtlen prognózisa között. A cyclooxygenase enzimek a prostaglandin képződését arachidonsavból katalizálják. A sejtgenomban két COX gén található, a COX-1 expressziója hasonló mértékű az ép és a tumor sejtekben, ugyanakkor a COX-2 génből az ép sejtekhez képest több mutatható ki a különböző típusú tumor sejtekben. A COX-2 enzim nagyobb mértékű előfordulása a nyelőcső laphámrák sejtekben azok alacsonyabb fokú differenciáltságára és a tumor progressziójára utalnak.

A nyelőcső nyálkahártyában a laphámrákhoz közel több helyen Lugollal nem festődő területeket találtak. Megfigyelték, hogy a dohányzás, az alkohol fogyasztás és a p53 gén abnormális expressziója a tumor sejtekben szoros összefüggést mutat a Lugollal nem festődő nyálkahártya területek előfordulásával. A p53 (tumor suppressor) gén mutációja gyakran kimutatható különböző human malignus tumorok sejtjeiben. A p53 megváltozása elsődleges fontosságúnak látszik a carcinogenesis komplex folyamatában. Amennyiben a beteg erős dohányos és alkoholfogyasztó, akkor gyakrabban

észleltek Lugollal nem festődő területeket, valamint a p53 gén fokozott expresszióját. A műtétet megelőzően, majd követően ismételt vizsgálat segíthet a tumor multifokális megjelenésének kimutatásában(65).

A sejt szaporodási ciklusának negatív regulátorai a p53 és a p21 fehérjék. A p21 gén fokozott expressziójakor a nyelőcső laphámrák sejtjeiben rendellenes DNS figyelhető meg, és ezek egyértelműen kedvezőtlen prognosztikai jelek. A p21 protein nagy mértékű képződése és a p53 génben egyidejűleg bekövetkezett mutáció a legkedvezőtlenebb prognosztikai jel(20).

A malignus sejtek az ép sejtekhez képest több cukrot vesznek fel. A cukor fokozottabb felhasználása a malignus sejtek proliferációs aktivitásával függ össze. A cukor felvétele a sejt membránon keresztül glucose transporter fehérjékkel történik. A Glut 1 (human erythrocyta glucose transporter) felszaporodását 63 nyelőcső laphámrákos betegnél kedvezőtlen prognosztikai jelnek találták(61).

A cukor felhasználást F-fluorodeoxyglucose (FDG) alkalmazásával PET-tel értékelték. Az FDG sejtmembránon keresztüli transzportját elősegíti a sejtekben nagyobb mennyiségben jelenlévő Glut 1 és hexokinase-II (HK-II). Immunhisztokémiai úton vizsgálták a sejtek Glut 1 és HK tartalmát, ami nem tartható quantitativ módszernek, de mivel a vizsgált laphámrákos esetek legtöbbszörében kimutatták a Glut 1 és HK jelenlétét, megítélésük szerint a Glut 1 és HK fokozott expressziója a felelős az FDG felhasználódásáért, melyek közül a HK mutatott kifejezettebb korrelációt(62).

Különböző gének indukált expressziójának a NF- κ B (nukleáris faktor kappa B) a regulátora. Ezek a gének a gyulladást és az immunválaszt befolyásoló (moduláló) fehérjék képződéséért felelősek. Ismeretes, hogy növekedési faktorok, cytokinek, carcinogének hatására a NF- κ B megváltoztatja a gének expresszióját. A NF- κ B jelen van különböző tumor sejtekben és szerepet játszik az oncogenesisben, mivel stimulálja a sejt szaporodást és gátolja az apoptosist (sejthalál). Ezen hatásaival kedvezően befolyásolja a transzformált, neoplasias sejtek túlélését. A kemo- és radioterápia hatása elsősorban az apoptosison alapszik. A NF- κ B aktivációja ezt gátolja, ugyanakkor a NF- κ B gátlása fokozza az antitumor terápia hatásosságát. Vizsgálták a NF- κ B és az interleukin-1 béta (IL-1 β) és az interleukin-8 (IL-8) jelenlétét nyelőcső adenocarcinomás betegeknél tumoros és ép nyelőcső hám biopsziás anyagában. Kimutatták, hogy a tumor sejtek tartalmaztak NF- κ B -t, viszont az ép sejtek nem, továbbá IL-1 β és IL-8 egyaránt szignifikánsan több volt a tumoros sejtekben, mint az ép szövetekben. Nagyfokú vagy teljes pathológiai response esetén NF- κ B nem volt kimutatható a sejtekben, az IL-1 β és az IL-8a szint is szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult. Mindezek alapján a NF- κ B jelenlétének, valamint az IL-1 β és az IL-8 szintjeinek monitorizálása jelentőséggel bírhat a prognózis megítélésében(1).

A tumor necrosis factor α (TNF- α) antitumor aktivitású cytokin, sajnálatos módon azonban klinikai alkalmazását súlyos toxikus mellékhatásai nehezítik. A protein kinase R (PKR) fontos szerepet játszik az apoptosiban, antitumor hatásának vizsgálata céljából TNF- α gént tartalmazó adenovirus vektorral (Ad-TNF- α) kezeltek nyelőcső adenocarcinomából nyert in vitro fenntartott sejteket. Ezek a sejtek ezt követően nagy mennyiségben termeltek TNF- α -t, amihez a PKR mennyiségének és az apoptosishoz a fokozódása is társult. Az Ad-TNF- α hatására a tumor sejtekben bekövetkező PKR aktiváció a jövőben kedvezően befolyásolhatja a terápiát(25).

A nyelőcső laphámrák miatti resectiot követően gyakoriak a légúti szövődmények. Ezek kiváltó okaként részben a polymorphonucleáris leukocyták (PMN) és a helyileg termelt interleukin-8 (IL-8) a felelősek. A PMN-ből származó proteasok, a neutrophil elastase (NE) stimulálják a légutakban a szekréciót, a légutak gyulladását és a légutak nyálkahártyájának károsodását. A NE jelenlétét kimutatták az operált betegek bronchoalveolaris mosófolyadékában. A NE az IL-8 képződésének leghatásosabb induktora, az IL-8 pedig a PMN képződésének. Emiatt a műtétet követően a tüdőben állandósul a gyulladós folyamat. Secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) lokálisan termelődik

a légutakban, és fontos szerepe van a gyulladás csökkentésében. Ezek alapján az SLPI szint predictív marker lehet a légúti komplikációk fellépésének tekintetében, szintjének szabályozása pedig segíthet a kezelésben(63).

Irodalom

1. Abdel-Latif M.M.M., O'Riordan, Ravi N., Kelleher D., Reynolds J.V.: Activated nuclear factor-kappa B and cytokine profiles in the esophagus parallel tumor regression following neoadjuvant chemoradiotherapy. *Dis. Esoph.* 2005, 18 248-252.
2. Abunasra H., Lewis S., Beggs L., Duffy J., Beggs D., Morgan E.: Predictors of operative death after oesophagectomy for carcinoma. *Br. J. Surg.* 2005, 92: 1029-1033.
3. Battaglia E., Basotti G., Buonafede G., Serra A. M., Dughera L., Orzan F., Casoni R., Chistolini F., Morelli A., Emanuelli G.: Noncardiac Chest Pain of Esophageal Origin in Patients With and Without Coronary Artery Disease. *Hepato-Gastroenterology* 2005, 52: 792-795.
4. Bodner J.C., Zitt M., Ott H., Wetscher G.J., Wykypiel H., Lucciarini P., Schmid T.: Robotic-Assisted Thoracoscopic Surgery (RATS) for Benign and Malignant Esophageal Tumors. *Ann. Thorac. Surg.* 2005, 80: 1202-1206.
5. Byrne J.P., Smithers B.M., Nathanson L.K., Martin I., Ong H.S., Gotlez D.C.: Symptomatic and functional outcome after laparoscopic reoperation for failed antireflux surgery. *Br. J. Surg.* 2005, 92: 996-1001.
6. Christian D.J., Buyske J.: Current Status of Antireflux Surgery. *Surg. Clin. N. Am.* 2005, 85: 931-947.
7. Cookson R., Flood C., Koo B., Mahon D., Rhodes M.: Short-term cost effectiveness and long-term cost analysis comparing laparoscopic Nissen fundoplication with proton-pump inhibitor maintenance for gastro-oesophageal reflux disease. *Br. J. Surg.* 2005, 92: 700-706.
8. Crema E., Ribeiro L.B.P., Terra J.A., Silva A.A.: Laparoscopic Transhiatal Subtotal Esophagectomy for the Treatment of Advanced Megaoesophagus. *Ann. Thorac. Surg.* 2005, 80: 1196-1201.
9. Deb S., Deschamps C., Allen M.S., Nichols F.C., Cassici S.D., Crownhart B.S., Pairolero P.C.: Laparoscopic Esophageal Myotomy for Achalasia: Factors Affecting Functional Results. *Ann. Thorac. Surg.* 2005, 80: 1191-1195.
10. Dietz U.A., Araújo A.C.F., Czezczko N.G., Lemos R., Araújo U., Inácio C.M., Salles G., Correa Neto M., Repka J.C.D., Zanellato C.M.F., Malafaia O., Debus E.S., Thiede A.: End-zu-Seit Ösophagojejunostomie mit dem biofragmentierbaren Anastomosenring nach Gastrektomie am Hundemodell. *Zentralbl. Chir.* 2005, 130: 274-279.
11. Di Martino N., Izzo G., Cosenza A., Cerullo G., Torelli F., Monaco L., Basciotti A., del Genio A.: Surgical Therapy of Adenocarcinoma of the Esophagogastric junction: Analysis of Prognostic Factors. *Hepato-Gastroenterology* 2005, 52: 1110-1115.
12. Di Martino N., Monaco L., Izzo G., Cosenza A., Torelli F., Basciotti A., Brillantino A.: The effect of esophageal myotomy and myectomy on the lower esophageal sphincter pressure profile: intraoperative computerized manometry study. *Dis. Esoph.* 2005, 18: 160-165.
13. Dimick J.B., Wainess R.M., Upchurch G.R., Iannettoni M.D., Orringer M.B.: National Trends in Outcomes for Esophageal Resection. *Ann. Thorac. Surg.* 2005, 79: 212-218.
14. Draaisma W.A., Gooszen H.G., Tournioij E., Broeders I.A.M.J.: Controversies in paraesophageal hernia repair. *Surg. Endosc.* 2005, 19: 1300-1308.
15. Elphick D.A., Smith B.A., Bagshaw J., Riley S.A.: Self-expanding metal stents in the palliation of malignant dysphagia: Outcome analysis in 100 consecutive patients. *Dis. Esoph.* 2005, 18: 93-95.
16. Ercan S., Rice T.W., Murthz S.C., Rybicki L.A., Blackstone E.H.: Does esophagogastric anastomotic technique influence the outcome of patients with esophageal cancer? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005, 129: 623-631.
17. Faybush E.M., Sampliner R.E.: Randomized trials in the treatment of Barrett`s esophagus. *Dis. Esoph.* 2005, 18: 291-297.

18. Feagins L.A., Souza R.F.: Molecular targets for treatment of Barrett's esophagus. *Dis. esoph.* 2005, 18: 75-86.
19. Fernando H.C., El-Sherif A., Landreneau R.J., Gilbert S., Christie N.A., Buenaventura P.O., Close J.M., Luketich J.D.: Efficacy of laparoscopic fundoplication in controlling pulmonary symptoms associated with gastroesophageal reflux disease. *Surgery* 2005, 138: 612-617.
20. Goan Y-G., Hsu H-K., Chang H-C., Chou Y-P., Chiang K-H., Cheng J-T.: Deregulated p21WAF1 Overexpression Impacts Survival of Surgically Resected Esophageal Squamous Cell Carcinoma Patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2005, 80: 1007-16.
21. Granderath F.A., Schweiger U.M., Kamolz T., Asche K.U., Pointner R.: Laparoscopic Nissen fundoplication With Prosthetic Hiatal Closure Reduces Postoperative Intrathoracic Wrap Herniation. *Arch. Surg.* 2005, 140: 40-48.
22. Greer S.E., Goodney P.P., Sutton J.E., Birkmeyer J.D.: Neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal carcinoma: A meta-analysis. *Surgery* 2005, 137: 172-177.
23. Hayden J.D., Jamieson G.G.: Effect on iron deficiency anemia of laparoscopic repair of large paraesophageal hernias. *Dis. Esoph.* 2005, 18: 329-331.
24. Herbella F.A.M., Matone J., Del Grande J.C.: Eponyms in esophageal surgery, part 2. *Dis. Esoph.* 2005, 18: 4-16.
25. Holzen U., Bocangel D., Pataer A., Vorburger S., Liu Y., Lu X., Hunt K.K., Swisher S.G.: Role for the double-stranded RNA-activated protein kinase PKR in Ad-TNF- gene therapy in oesophageal cancer. *Surgery* 2005, 138: 261-268.
26. Huscher C.G.S., Mingoli A., Sgarzini G., Sansonetti A., Brachini G., Binda B., Recher A.: Laparoscopic Approach for the Treatment of Type II Gastroesophageal Junction Tumors. *J. Am. Coll. Surg.* 2005, 200: 983-984.
27. Hüttl T.P., Hohle M., Wichmann W., Jauch K.W., Meyer G.: Techniques and results of laparoscopic antireflux surgery in Germany. *Surg. Endosc.* 2005, 19: 1579-1587.
28. Hwang H., Turner L.J., Blair, N.P.: Examining the learning curve of laparoscopic fundoplication at an urban community hospital. *Am. J. Surg.* 2005, 189: 522-526.
29. Johnsson E., Lundell L., Liedman B.: Sealing of esophageal perforation or ruptures with expandable metallic stents: A prospective controlled study on treatment efficacy and limitations. *Dis. Esoph.* 2005, 18: 262-266.
30. Kesler K.A., Helft P.R., Werner E.A., Jain N.P., Brooks J.A., DeWitt J.M., Leblanc J.K., Fineberg N.S., Einhorn L.H., Brown J.W.: A Retrospective Analysis of Locally Advanced Esophageal Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Chemoradiation Therapy Followed by Surgery or Surgery Alone. *Ann. Thorac. Surg.* 2005, 79: 1116-1121.
31. Kimchi N.A., Ron Y., Abramowich D., Shirin H., Scapa E., Avni Y.: Levels of muscle enzymes in the serum after esophageal pneumatic dilation in patients with achalasia. *Dis. Esoph.* 2005, 18: 332-334.
32. Király Á., Illés A., Undi S., Varga G., Kalmár K., Horváth Ö.P.: Gastroesophageal reflux disease progressing to achalasia. *Dis Esoph.* 2005, 18: 355-358.
33. Lal D.R., Pellegrini C.A., Oelschlager B.K.: Laparoscopic repair of paraesophageal hernia. *Surg. Clin. N. Am.* 2005, 85: 105-118.
34. Lamb P.J., Griffin S.M., Burt A.D., Lloyd J., Karat D., Hazes N.: Sentinel node biopsy to evaluate the metastatic dissemination of oesophageal adenocarcinoma. *Br. J. Surg.* 2005, 92: 60-67.
35. Law S., Suen D.T.K., Wong K-H., Kwok K.F., Wong J.: A Single-Layer, Continuous, Hand-Sewn Method for Esophageal Anastomosis. *Arch. Surg.* 2005, 140, 33-39.
36. Low D.E., Unger T.: Open Repair of Paraesophageal Hernia: Reassessment of Subjective and Objective Outcomes. *Ann. Thorac. Surg.* 2005, 80: 287-294.
37. Ludemann R., Watson D.J., Jamieson G.G., Game P.A., Devitt P.G.: Five-year follow-up of a randomized clinical trial of laparoscopic total versus anterior 180° fundoplication. *Br. J. Surg.* 2005, 92: 240-243.

38. Mahon D., Rhodes M., Decadt B., Hindmarsh A., Lowndes R., Beckingham I., Koo B., Newcombe R.G.: Randomised clinical trial of laparoscopic Nissen fundoplication compared with proton-pump inhibitors for treatment of chronic gastro-oesophageal reflux. *Br. J. Surg.* 2005, 92: 695-699.
39. Manzoni G., Pedrazzani C., Laterza E., Pasini F., Grandinetti A., Bernini M., Ruzzenente A., Zerman G., Tomezzoli A., Cordiano C.: Induction Chemoradiotherapy for Squamous Cell Carcinoma of the Thoracic Esophagus: Impact of Increased Dosage on Long-Term Results. *Ann. Thorac. Surg.* 2005. 80: 1176-1184.
40. Mega S., Miyamoto M., Ebihara Y., Takahashi R., Hase R., Li L., Shichinohe T., Kawarada Y., Uehara H., Kaneko H., Hashimoto H., Murakami Y., Itoh T., Morikawa T., Kondo S.: Cyclin D1, E2F1 expression levels are associated with characteristics and prognosis of esophageal squamous cell carcinoma. *Dis. Esoph.* 2005, 18: 109-113.
41. Melvin S.W., Dundon J.M., Talamini M., Horgan S.: Computer-enhanced robotic telesurgery minimizes esophageal perforation during Heller myotomy. *Surgery* 2005, 138: 553-559.
42. Nabeya Y., Ochiai T., Matsubara H., Okazumi S., Shiratori T., Shuto K., Aoki T., Miyazaki S., Gunji Y., Uno T., Ito H., Shimada H.: Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by esophagectomy for initially resectable squamous cell carcinoma of the esophagus with multiple lymph node metastasis. *Dis. Esoph.* 2005, 18: 388-397.
43. Nozoe T., Ezaki T., Kabashima A., Baba H., Maehara Y.: Significance of immunohistochemical expression of cyclooxygenase-2 in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Am. J. Surg.* 2005, 189: 110-115.
44. Öberg S., Wenner J., Johansson J., Walther B., Willén R.: Barrett Esophagus: Risk Factors for Progression to Dysplasia and Adenocarcinoma. *Ann. Surg.* 2005, 242, 49-54.
45. Patti M.G., Gorodner M.V., Galvani C., Tedesco P., Fisichella P.M., Ostroff J.W., Bagatelos K.C., Waz L.W.: Spectrum of Esophageal Motility Disorders. *Arch. Surg.* 2005, 140: 443-449.
46. Pessaux P., Arnaud J-P., Delattre J-F., Meyer C., Baulieux J., Mosnier H.: Laparoscopic Antireflux Surgery: Five-Year Results and Beyond in 1340 Patients. *Arch. Surg.* 2005, 140: 946-951.
47. Portale G., Peters J.H., Hagen J.A., DeMeester S.R., Gandamihardja T.A.K., Tharavej C., Hsieh C., DeMeester T.: Comparison of the Clinical and Histological Characteristics and Survival of Distal Esophageal-Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma in Patients With and Without Barrett Mucosa. *Arch. Surg.* 2005, 140: 570-575.
48. Reed M.F., Tolis G., Allan J.S., Donahue D.M., Gaissert H.A., Moncure A.C., Wain J.C., Wright C.D., Mathisen D.J.: Surgical Treatment of Esophageal High-Grade Dysplasia. *Ann. Thorac. Surg.* 2005, 79: 1110-1115.
49. Rice D.C., Correa A.M., Vaporciyan A.A., Sodhi N., Smythe R., Swisher S.G., Walsh G.L., Putman J.B., Komaki R., Ajani J.A., Roth J.A.: Preoperative Chemoradiotherapy Prior to Esophagectomy in Elderly Patients is Not Associated With Increased Morbidity. *Ann. Thorac. Surg.* 2005, 79: 391-397.
50. Richardson J.D.: Management of esophageal perforations: the value of aggressive surgical treatment. *Am. J. Surg.* 2005, 190: 161-165.
51. Sato Y., Motoyama S., Maruyama K., Okuyama M., Ogawa J.: A Second Malignancy Is the Major Cause of Death among Thoracic Squamous Cell Esophageal Cancer Patients Negative for Lymph Node Involvement. *J. Am. Coll. Surg.* 2005, 201: 188-193.
52. Sauvanet A., Mariette C., Thomas P., Lozac'h P., Segol P., Tiret E., Delpero J-R., Collet D., Leborgne J., Pradère B., Bourgeon A., Triboulet J-P.: Mortality and Morbidity after Resection for Adenocarcinoma of the Gastroesophageal Junction: Predictive Factors. *J. Am. Coll. Surg.* 2005, 201: 253-262.
53. Schipper P.H., Cassivi S.D., Deschamps C, Rice D.C., Nichols F.C., Allen M.S., Pairolero P.C.: Locally Recurrent Esophageal Carcinoma: When is Re-Resection Indicated? *Ann. Thorac. Surg.* 2005, 80: 1001-1006.

54. Schneider P.M., Baldus S.E., Metzger R., Kocher M., Bongartz R., Bollschweiler E., Schaefer H., Thiele J., Dienes H.P., Mueller R.P., Hoelscher A.H.: Histomorphologic Tumor Regression and Lymph Node Metastases Determine Prognosis Following Neoadjuvant Radiochemotherapy for Esophageal Cancer. *Ann. Surg.* 2005, 242: 684-692.
55. Seely A.J.E., Sundaresan R.S., Finley R.J.: Principles of Laparoscopic Surgery of the Gastroesophageal Junction. *J. Am. Coll. Surg.* 2005, 200: 77-87.
56. Smith C.D., McClusky D.A., Rajad M.A., Lederman A.B., Hunter J.G.: When Fundoplication Fails: Redo? *Ann. Surg.* 2005, 241: 861-871.
57. Stein H.J., Feith M., Bruecher B.L.D.M., Naehrig J., Sarbia M., Siewert J.R.: Early Esophageal Cancer: Pattern of Lymphatic Spread and Prognostic Factors for Long-Term Survival After Surgical Resection. *Ann. Surg.* 2005, 242: 566-575.
58. Stylopoulos N., Rattner D.W.: The History of Hiatal Hernia Surgery. *Ann. Surg.* 2005, 241: 185-193.
59. Swisher S.G., Hofstetter W., Wu T.T., Correa A.M., Ajani J.A., Komaki R.R., Chirieac L., Hunt K.K., Liao Z., Phan A., Rice D.C., Vaporcizan A.A., Walsh G.L., Roth J.A.: Proposed Revision of the Esophageal Cancer Staging System to Accomodate Pathologic response (pP) Following Preoperative Chemoradiation (CRT). *Ann. Surg.* 2005, 241:810-820.
60. Theisen J., Peters J.H., Fein M., Hughes M., Hagen J.A., Demeester S.R., Demeester T., Laird P.W.: The Mutagenic Potencial of Duodeno-esophageal Reflux. *Ann. Surg.* 2005, 241: 63-68.
61. Tohma T., Okazumi S., Makino H., Cho A., Mochizuki R., Shuto K., Kudo H., Matsubara K., Gunji H., Matsubara H., Ochiai T.: Overexpression of glucose transporter 1 in esophageal squamous cell carcinomas: a marker of poor prognosis. *Dis. Esoph.* 2005, 18: 185-189.
62. Tohma T., Okazumi S., Makino H., Cho A., Mochizuki R., Shuto K., Kudo H., Matsubara K., Gunji H., Ochiai T.: Relationship between Glucose Transporter, Hexokinase and FDG-PET in Esophageal cancer. *Hepato-Gastroenterology* 2005, 52: 486-490.
63. Tsukada K., Miyazaki T., Katoh H., Masuda N., Ojima H., Fukuchi M., Mand R., Fukai Y., Nakajima M., Sohda M., Kuwano H.: Relationship between secretory leukocyte inhibitor levels in bronchoalveolar lavage fluid and postoperative pulmonary complications in patients with esophageal cancer. *Am. J. Surg.* 2005, 189: 441-445.
64. Wykypiel H., Kamolz T., Steiner P., Klingler A., Granderath F.A., Pointner R., Wetscher G.J.: Austrian experiences with redo antireflux surgery. *Surg. Endosc.* 2005, 19: 1315-1319.
65. Yoshikawa M., Kato H., Nakajima M., Miyazaki T., Kamiyama Y., Fukai Y., Tajima K, Masuda N., Ojima H., Tsukada K., Kuwano H.: Expression of p53 in Esophageal Carcinoma with Multiple Areas Unstained by Iodine. *Hepato-Gastroenterology* 2005, 52: 1444-1447.
66. Zhang X., Watson D.J., Jamieson G.G., Bessell J.R., Devitt P.G.: Neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal carcinoma. *Dis. Esoph.* 2005, 18: 104-108.
67. Zhou J-H., Jiang Y-G., Wang R-W., Lin Y-D., Gong T-Q., Zhao Y-P., Ma Z., Tan Q-Y.: Management of corrosive esophageal burns in 149 cases. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005, 130: 449-455.