

Hasnyálmirigy-sebészet a Semmelweis Egyetem I.sz. Sebészeti Klinikáján

Dr. Harsányi László, Dr. Marjai Tamás, Dr. Benke Márton, Dr. Szücs Ákos, Dr. Sziujártó

Attila

Semmelweis Egyetem, I.sz. Sebészeti Klinika

„(...) magának a pankreasnak a klinikai diagnostikája a szerv rejtett helyzete és szövődött, sok szempontból még nem is teljesen tisztázott kóréletti vonatkozása miatt nem egyszer okoz nehézséget. (...) Még néhány évvel ezelőtt, amikor az akut pankreas-megbetegedések kórtanában a fertőzés elsődleges szerepe uralkodott, a minél korábbi feltárás (...) volt az általánosan ajánlott kezelési mód. Pólya vizsgálatai (...) e javallatnak alapjait megingatták, úgy, hogy a korai, sebészeti beavatkozás jogosultságáról és hasznáról ma a sebészet nézetei megoszlanak. (...) A rákos daganatok kezelésének egyetlen radikális módja a daganat kiirtása (...) A feji rész kiirtása oly szövődött beavatkozást igényel (...), hogy kivitele erősen legyengült betegen kilátástalan.” Manninger Vilmos és Verebély Tibor máig zsinórmértéknek tekinthető tankönyvük 1920-as kiadásában (1.) három gondolatban összegezték a hasnyálmirigy-sebészet aktuális állásának dilemmáit: a nehéz diagnosztika, a nem-daganatos betegségek műtéti kezelésének optimális időzítése, valamint a pankreászdaganatos betegek egyetlen gyógyesélyét jelentő reszekciós műtétek sebésztechnikai illetve általános perioperatív ellátási kérdései teszik a legnehezebb, legnagyobb kihívást jelentő – és „leghálátlanabb” – szakmai feladatok egyikévé a sebészi pankreatológiát. Mindennek ellenére az Üllői úti Sebészeti Klinika 111 éves történetének kiemelt szakmai céljai és kiemelten sikeres működési területei közé sorolható, iskolateremtő jelentőségű a pankreász sebészet.

A hasnyálmirigy-sebészet a többi hasúri szerv sebészetéhez képest később indult fejlődésnek és azokéhoz képest sokkal lassabban teljesedett ki. Walter Kausch ugyan már 1912-ben leírta a – két szakaszban elvégezhető – pancreato-duodenectomy (PD) technikáját, de Allen O. Whipple csak 1935-ben végzett sikeres PD-t (2.). Az első közlemény, ami malignus hasnyálmirigy-daganat miatt egy lépésben elvégzett PD-ről számol be, csak 1937-ben jelent meg, Brunschwig tollából (3.). A pancreas-rák korszerű sebészi kezelésének valódi kezdetét tehát innen számíthatjuk. (A sokkal többet emlegetett 1899-es Halsted-féle (4.), valamint 1935-ös Whipple közleményben ugyan nagyon hasonló beavatkozásokról esik szó, de a műtéti javallatot eseteikben Vater-papilla-karcinóma képezte.) 1944-ben Watson beszámolt arról, hogy a pancreas-fej eltávolítását a teljes gyomor valamint a postpyloricus

duodenum kb. 1 cm-es gyűrűjének megőrzésével végezte el, majd a tápcsatorna folytonosságát végállású duodeno-jejunális anasztomózással állította helyre (5.). A sebészet történetét kevésbé ismerők számára is szinte magától értetődő, hogy az eljárás, mint pylorus-megtartásos pancreato-duodenectomy (PPPD) ezek után más(ok)ról, Traverso-ról és Longmire-ről kapta szerzői nevét. Az eljárás a chronicus pancreatitis sebészetében széles körben teret nyert, bár több szerző úgy találta, hogy a PPPD után gyakori, elhúzódó gyomorürülési idő miatt késői eredményei a Whipple-műtétéhez viszonyítva szerényebbek (5.). A korai és hosszútávú eredmények javulásához hozzájárult a reziduális mirigyállomány gyomorba szájztatásának terjedése, ami nagyrészt magyar kezdeményezésen alapuló modifikáció.

A „minimális” (mérsékelt) invazivitású sebészi (MIS) technikák a tapasztalatok szerint az átlagosnál lassabban terjednek a pancreas-sebészetben. A szervet hasi tükrözéssel Bernheim már 1911-ben biztosan megpillantotta, feltehetően elsőként (7.), majd Gagner 1994-ben elvégezte az első laparoszkópos PPPD-t (8.). Ez a két közlés tehát azt bizonyítja, hogy a sebésztechnikai innovációk meglepő gyorsasággal hatolhatnak be olyan területekre – így pl. a retroperitoneumba – is, ahol még „hagyományos” módszerekkel dolgozó sebészek sem rutinszerűen operálnak. A laparoszkópos hasnyálmirigy-sebészet általánossá válását viszont manapság még sok, itt nem részletezhető körülmény korlátozza. A pancreas-rákok vonatkozásában a MIS lassúbb előretörésének van néhány speciális oka is: a MIS módszerekkel megoperálható korai – többnyire T1, legfeljebb T2 – stádiumban felismert, low-grade daganatok aránya nagyon alacsony; a műtéti idő többszöröse a nyílt műtétének (5,5-12 óra!); az átlagosnál sokkal gyakoribb konverzió (40%) pedig ergonómiaiailag is nagyon „gazdaságtalan”, mert sokszor válik elkerülhetetlenné a műtét már nagyon előrehaladott fázisában. A kórházi ápolási idő sem szól a MIS technika választása mellett, mert kezdettől szinte azonos a nyílt műtétekével. (9.)

A hasnyálmirigy-rák sebészetének terjedését az is akadályozta, hogy csonkoló műtétek kezdeti eredményei meglehetősen lehangolóak voltak. A rendkívül magas szövődmény- és mortalitási arány miatt sokáig a PD, mint műtét létjogosultságának még az erkölcsi alapjait is megkérdőjelezték. Erre a szkepticizmusra mi sem jellemzőbb, mint hogy még 1970-ben (!) is megjelen(hetett) olyan közlemény, ami a reszekabilis esetekben is a palliatív megoldás elsőbbsége mellett érvelt (10.). A sebészi technika csak az 1980-as évekre fejlődött arra a szintre, hogy az akkori közleményekben már bizonyítékalapú (EBM) adatokkal tudták alátámasztani a pancreas-rák műtéti kezelésének fontosságát (11-12-13.). Az amerikai rákregiszter az ezredforduló táján igazolta, hogy a pancreas-tumoros betegeknek, akik

radikális műtetre kerültek, az összesített 5 éves túlélési esélye 15-25%-os, míg műtét nélkül ez csak 1-5%-ra tehető (14-15.). Valószínű azonban, hogy a reális túlélési esély még ennél is szerényebb, egyes szkeptikus szerzők szerint teljes gyógyulás reálisan csak 1-2% körüli arányban remélhető (16.).

Az Üllői úti Sebészeti Klinika ennek a szakmatörténeti folyamtnak mindig az élvonalában járt. Szabó Elemér dr. 1931-es közleménye a Klinika kő nélküli mechanikus sárgaságos eseteiről szól, s ebben 37 hasnyálmirigy-rák esetét is feldolgozza; majd ezután 1943-ban dr. Nánay Andor újabb 54 beteg esetét elemzi. Az összesen 91 kórtörténet szomorú következtetései közül kiemelendő, hogy *„az első panasz/tünet megjelenése és a diagnózis között középértékben 8 hónaptelik el”*, illetve, hogy *„bár annak az elgondolásnak kell vezetnie bennünket, hogy a daganatot lehető gyökeresen távolítsuk el, sajnos a hasnyálmirigy fejrákok esélyei úgy a műtéti halálozás, mint a műtét késői eredményét illetően nem jók.”* A beavatkozások halálozási aránya ebben az időszakban a Klinikán 25,4% volt, ami *„kb. egyezett a többi statisztikák számadatával”*. (17.)

A Klinika vezetésével 1949-ben megbízott Hedri Endre professzort a magyar szervezett baleseti sebészeti ellátás egyik megteremtőjeként említik, és személyes érdeklődése a gasztroenterológiai sebészeten belül először ugyan a kolorektális daganatokra irányult, ám a korszerű hasnyálmirigy-sebészet fejlődésének az elindítójává is vált azzal, hogy hazánkban elsőként végzett sikeres PD-t. 1961-ben e témáról tartotta a Balassa Emlékelőadását is.

Mint az általános történeti összefoglalásból is kitűnik, a hasnyálmirigy sebészetének műtéttechnikai fejlődése a XX. század harmadik harmadában felgyorsult: a standardizálódó technikák birtokában az egyre nagyobb esetszámokat koncentráló („high-volume”) centrumokban a műtéti eredményesség ugrásszerűen javult: mára gyakorlott munkacsoportoktól elvárt alapkövetelmény az 5% alatti korai műtét utáni halálozási mutató. Klinikáinkon ez hosszú távon 3% körül alakul.

A technikai újításokhoz két nemzetközi tekintetben figyelmet érdemlő közléssel csatlakozott a Klinika. Egyik Pataky Zsigmond nevéhez fűződik, s mára kissé feledésbe merült (18.), a másik azonban „szerzői-névvé” nemesülve vonult be a köztudatba: Flautner Lajos professzor 1985-ös közleményét a pancreato-gastricus anasztomózisról (19.) ma is alapként idézik. A szakmatörténeti adatok azt is mutatják, hogy a minimálisan invazív sebészeti technikák számára a hasnyálmirigy, mint „célszerv” más szervekhez képest sokkal nehezebben hozzáférhető. Ennek tudható be, hogy a MIS-technikák is jelentős késéssel épültek be a pankreasz-sebészetbe, ám a Klinika Tihanyi Tibor professzor vezetésével ebben is élenjáró volt: a Magyar Gasztroenterológiai Társaság (MGT) 1998-as, 40. Nagygyűlésének

főtéma-kerekasztal ülésén már 13 disztális laparoszkópos reszekciót ismertetett, ami az első ilyen beszámoló volt Magyarországon.

Ugyancsak még a 60-as évek elején, Hedri professzor vezetői működése idején alapozódtak meg azok a szakmaközi kapcsolatok, amelyek az emésztőszervek betegségeinek egyre komplexebb ellátását teszik lehetővé: a belgyógyász és sebész alapképzettségű gasztroenterológusok, endoszkópos szakemberek együttműködése, majd az eredetileg diagnosztikus céllal használatba vett ultrahangos képalkotó technika invazív beavatkozásokat is megteremtő fejlődése mára elmosza a sebészi és nem-sebészi pancreatológia határait. Az együttműködés kezdete 1960-ra tehető, amikor a parádfürdői Gasztroenterológiai Orvosgyűlés főtémája volt *A hasnyálmirigy kórtana és klinikuma*, aminek keretében a sebészi referátumot Hedri Endre professzor tartotta.

A következő nagyobb lendületet a klinikai hasnyálmirigy-sebészeti profil Szécsény Andor igazgatása idején kapta: maga is kiváló pankreász-sebészként érzékelte, hogy a szerv sebészete világszerte feljövőben van, ugrásszerű fejlődés előtt áll. Az 1970-ben tudományos aspiránsként a Klinikára került Flautner Lajos szakmai érdeklődése kezdettől erre elsősorban a szervre irányult, így Szécsény professzor őt szemelte ki profilvezetőnek: ennek nyomán kb. az évtized végétől a Klinikán is külön munkacsoportok foglalkoztak az akut pankreatitisz (AP), a krónikus pankreatitisz (KP), valamint a tumorok (PTu) sebészi ellátásának kérdéskörével. Az AP ellátásában fő kérdéssé az – esetleges – invázió/műtési ellátás megválasztása és idejének optimalizálása vált, a KP-al összefüggésben a műtési ellátás késői eredményei és a szervmegtartó megoldások lehetőségei kerültek fókuszpontba, míg a sebészi onkológia továbbra is a szükséges/elégséges radikalitás problémakörét feszegeti. Mindehhez társult a műtetre szoruló betegek teherbírásának a perioperatív ellátásban elérhető fokozására, javítására irányuló törekvés, hiszen jobb teherbírású betegeken a sebészi eredményesség is jobb lehet. A közös szemlélet, közös munka eredményeképp a különféle interdiszciplináris együttműködések eredményeivel foglalkozó kongresszusokon, ezeken belül kiemelten a MGT Nagygyűlésein egyre gyakrabban szerepel a pankreatológia kiemelt témaként: így 1991-ben, 1993-ban, 1998-ban, 2003-ban. (20.) A Klinika pénteki napokra szervezett, országos hatáskörű hasnyálmirigy-szakrendelésére egyre nagyobb számban áramlottak a betegek; ebben az időszakban vált általánossá, hogy évente már 300-400 pankreázműtétet végeztünk, ami európai léptékben is nagy centrummá tette az I. sz. Sebészeti Klinikát. Ekkor alakultak ki nemzetközi kapcsolataink nagy európai központokkal, közöttük Ulmmal, Heidelberggel, Lunddal, Milánóval stb.. 1998-ban a pankreász-sebészet ismét a Balassa Emlékelőadás témájaként szerepelt: Flautner professzor a téma 150 éves fejlődéstörténetét tekintette át.

A diagnosztikus és társszakmák fejlődése persze azt is magával hozta, hogy időről-időre más betegcsoportok kerültek a súlypontba. Az 1970-es évek végétől ismét elsődlegesen sebészi betegségnek tekintett AP kezelésében pl. ismét a nem-sebészi elvek tértek vissza, míg a legutóbbi évtizedben kifejezett figyelem irányul az ún. borderline vagy a priméren irreszekábilisnak ítélt tumorok neoadjuváns-jellegű kemoterápiájára. Az AP ellátásának változását jól példázza, hogy 1993-ban dr. Magyar Ambrus 10 év alatt elvégzett kb. 1000 pancreas-pseudocysta műtétről számolt be a MGT Nagygyűlésén és készíthetett erről monográfia-értékű disszertációt, mára ennek a betegcsoportnak az ellátása szinte kizárólag az invazív gasztroenterológia feladatává vált, s ezt a tevékenységet Klinikánkon is belgyógyász-gasztroenterológus kollégáink vették át. (21.) A KP endoszkópos és gyógyszeres kezelésének – főleg hosszútávú – eredményei is lassan felzárkóztak a műtéti eredmények mellé, ezért e beteg száma is csökkenő. Folyamatosan növekvő viszont a daganatos műtétek száma. A PTu sebészetének fejlődését egyébként már több évtizede nemzetközi együttműködésben végig vitt multicentrikus vizsgálatok eredményei alapozzák meg. Ezek a klinikai tanulmányok főként a kiterjesztett radikalitás, valamint a sebészi és nem-sebészi onkológiai kezelések különböző kombinációinak hatékonyságát vizsgálják. A Klinika természetesen ezekbe az együttműködésekbe is korán bekapcsolódott és nagy esetszámaival jelentősen hozzájárul a tanulmányok eredményeihez. (22.)

A sebészi pancreatológia hatékonyságát fokozó táplálásterápia – „mesterséges táplálás” – úttörő kezdeményezése is a reszekciós műtétre kerülő betegcsoportok megfigyelésén alapult. (23.) A kísérletes eredményekkel előkészített, transzlációs jellegű, s nemzetközi összevetésben is első között alkalmazott szupportív ellátás mára kezelési irányelvi alapelemmé vált. (24.)

A Klinikán felgyülemlett hasnyálmirigy-sebészeti tapasztalatot sok, elsősorban fiatal szakember átvette az elmúlt évtizedekben. A hazai pankreász sebészet vezetői pedig többnyire azok közül kerültek ki, akik hosszabb-rövidebb időt töltöttek a Klinika műtőiben, s részben-vagy egészben itt végezték tudományos minősítésüket megalapozó vizsgálatokat.

A múlt fenti rövid áttekintése után adódik a kérdés: mi lehet a további fejlődés iránya? Egy biztos: a jelen infrastrukturális, személyi és finanszírozási feltételek között az esetszám nem emelhető. A hatékonyság javításának alapja a pontosabb, daganatstádium szempontjából sokkal korábbi diagnosztika. Ennek reményét nem elsősorban a képalkotás minőségi

javulásától, hanem alternatív, új diagnosztikus módszerektől remélhetjük: ilyen lehet pl. az ún. „liquid-biopsziák” kifejlesztése. Ez az eljárás vérben vagy egyéb testnedvekben jelenlévő biomarkerek kimutatását jelentené; nyilvánvaló, hogy ehhez új szakmákkal való együttműködések kifejlesztése szükséges. Az első lépéseket megtettük (25.); hasonló „bátor” együttműködésekre lesz szükség. A sebészi tevékenység hatékonyságát – elviekben – javíthatja a MIS-technikával végzett beavatkozások arányának emelése is, a fentebb áttekintett speciális okok folytán azonban ennek rohamos terjedése egyelőre sajnos nem remélhető. A nem-daganatos betegségekben (AP és KP), valamint az irreszekábilis PTu esetekben viszont még jobban előtérbe kell kerülnie az invazív endoszkópos megoldásoknak, amelyeknek nem csak drágább, időigényesebb, hosszabb felépülési idővel kísért műtéteket kell kiváltaniuk, hanem ráadásul hosszú távon is hatékonyabbnak kell lenniük a sebészi módszereknél. Ezt a célt is szolgálja majd, ha 2020. szeptemberében kiteljesedik az I. sz. Sebészeti Klinika profiljának évekkel ezelőtt megindított bővítési folyamata: megnyílik a Klinikához kapcsolt Gasztroenterológiai Centrum. S egy speciális céllal készült rövid áttekintésben sem hallgatható el, hogy a hasnyálmirigy-betegségek kezelésének lehetőségeit, minőségét különösen érzékenyen befolyásolja a finanszírozás mértéke: ennek javítása nélkül a következő 111 év eredményei bizonyan elmaradnának azt előzőétől...

IRODALOMJEGYZÉK

1. Manninger V, Verebélly T: A sebészet tankönyve. III. Részletes sebészet. 2. A hasnyálmirigy (pankreas) sebészete. 1920 Mai Henrik és Fia Budapest 704-716.
2. Whipple A, Parson W, Mullins C: Treatment of carcinoma of the papilla of Vater. *Ann Surg* 1935;102:763-79
3. Brunschwig A: A one-stage pancreaticoduodenectomy. *SGO* 1937;65:681-4
4. Halsted W: Contributions to the surgery of the bile passages, especially the common bile duct. *Boston Med Surg J* 1899;141:645-54
5. McClusky DA, Skandalakis LJ, Colborn GL et al: Harbinger or hermit? Pancreatic anatomy and surgery through the ages – part 3. *World J Surg* 2002;26:1512-24
6. Lin PW, Lin YJ: Prospective randomized comparison between pylorus-preserving and standard pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 1999;86:603-7
7. Bernheim BM: Organoscopy. Cystoscopy of the abdominal cavity. *Ann Surg* 1911;53:764-7
8. Gagner M, Pomp A: Laparoscopic pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Surg Endosc* 1994;8:408-10
9. Milone L, Turner P, Gagner M: Laparoscopic surgery for pancreatic tumors, an update. *Minerva Chir* 2004;59:165-73
10. Crile G: The advantages of bypass operations over radical pancreaticoduodenectomy in the treatment of pancreatic carcinoma. *SGO* 1970;130:1049-53
11. Shapiro TM: Adenocarcinoma of the pancreas: A statistical analysis of bypass vs. Whipple resection in good risk patients. *Ann Surg* 1975;182:715-21
12. Crist D, Sitzman J, Cameron J: Improved hospital morbidity, mortality, and survival after Whipple procedure. *Ann Surg* 1987;206:358-65
13. Trede M, Schwall G, Saeger H: Survival after pancreaticoduodenectomy: 118 consecutive resections without an operative mortality. *Ann Surg* 1990;211:447-58
14. Sener SF, Fremgen A, Menck HR et al: Pancreatic cancer: A report of treatment and survival trends for 100,313 patients diagnosed from 1985-1995, using the national cancer database. *J Am Coll Surg* 1999;189:1-7
15. Kuhlmann KF, de Castro SM, Wesseling JG et al: Surgical treatment of pancreatic adenocarcinoma: actual survival and prognostic factors in 343 patients. *Eur J Cancer* 2004;40:549-58
16. Smeenk HG, Tran TCK, Erdmann J et al: Survival after surgical management of pancreatic adenocarcinoma: does curative and radical surgery truly exist? *Langenbecks Arch Surg* 2005;390:94-103
17. Nánay A: A hasnyálmirigy rákjáról. In: A Budapesti Királyi Magyar Pázmány Péter Tudományegyetem I. sz. Sebészeti Klinikájának Dolgozatai verebéli Dr. Verebélly Tibor professzor emlékére 1941-1942. Királyi Magyar Egyetemi Nyomda Budapest. 362-370.
18. Pataky Zs, Popik E: Operative Modifizierung bei Pankreaskopf-rezektion. *Chirurgie* 1959, 30:464
19. Flautner L, Tihanyi T, Szécsény A: Pancreatogastrostomy: an ideal complement to pancreatic head resection with preservation of the pylorus in the treatment of chronic pancreatitis. *Am Surg* 1985; 150:608-611.
20. Szalay F, Rácz I, Hunyady B. (szerk.): A Magyar Gasztroenterológiai Társaság 50 éves története. 2008. MGT Budapest
21. Hritz I, Fejes R, Székely I et al: Endoscopic transluminal pancreatic necrosectomy using a self-expanding metal stent and high-flow water-jet system *World J Gastroenterol.* 2013; 19(23): 3685–3692.
22. Influence of Resection Margins on Survival for Patients With Pancreatic Cancer Treated by Adjuvant Neoptolemos JP, and the members of the European Study Group for Pancreatic Cancer: Chemoradiation and/or Chemotherapy in the ESPAC-1 Randomized Controlled Trial. *Ann Surg.* 2001; 234(6): 758–768.
23. Bodoky Gy., Harsányi L., Pap Á., Tihanyi T., Flautner L.: Effect of enteral nutrition on exocrine pancreatic function. *Am Journal of Surg* 1991;161:144-49.
24. Weinmann A., Braga M., Harsányi L., Laviano A., Ljungqvist O., Soeters P.: ESPEN guidelines on enteral nutrition: surgery including organ transplantation. *Clinical Nutrition* 2006; 25(2):224-244.
25. Osteikoetxea X., Benke M., Rodriguez M et al: Detection and proteomic characterization of extracellular vesicles in human pancreatic juice. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2018; 499:37-43.