

Jóindulatú epeúti szűkületek kezelési lehetőségei és újszerű terápia megközelítése

Doktori tézisek

Dr. Huszár Orsolya

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Szücs Ákos, PhD, egyetemi docens

Hivatalos bírálók:

Dr. Papp András, PhD, egyetemi docens

Dr. Hagymási Krisztina, PhD, egyetemi adjunktus

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Kóbori László, Dsc., egyetemi tanár

Tagok: Dr. Dede Kristóf, PhD, főorvos

Dr. Keszthelyi Attila, PhD, egyetemi docens

Budapest

2020

1. BEVEZETÉS

A jóindulatú epeúti szűkületek egy ritka kórkép, amelynek eredményes kezeléséhez a társszakmák (sebészet, gastroenterológia, radiológia) együttműködése szükséges. Ennek a kórképnek a kezelésében mai napig nem létezik egyértelmű iránymutatás arra vonatkozóan, hogy melyik megoldás lenne a legcélravezetőbb. A meglévő sebészeti és endoszkópos megoldások ugyan hatékonyak, de mégis viszonylag magas re-occlusio aránnyal találkozhatunk. Így érthetővé válik az igény egy olyan terápiás megoldás kidolgozására, amely ennél a jóindulatú betegségnél hosszútávon sikeresnek bizonyul és lehetőleg kis megterheléssel jár a betegek számára.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Vizsgálatunk célja, hogy a jelenleg elérhető terápiák hatékonyságát összevessük, továbbá kidolgozzunk egy új technikát, mely eredményes lehet a jövőben a jóindulatú epeúti szűkületek célzott terápiáját illetően, így javítva a kimenetelt és a hosszútávú túlélést betegeink számára.

2.1. Az elérhető kezelési stratégiák összehasonlítása jóindulatú epeúti szűkületek esetén- metaanalízis

- 2.1.1. Jelen irodalmi adatok alapján a kórkép kezelésére legalkalmasabb módszer kiválasztása
- 2.1.2. A beavatkozások hosszútávú siker rátáinak összehasonlítása
- 2.1.3. A jelen terápiás modalitások között létezik-e olyan, amely alkalmatlannak mondható a kórkép kezelésére

2.2. Újszerű kezelési módszer kidolgozása és vizsgálata, előzetes tanulmány

- 2.2.1. kezelési stratégia kidolgozása
- 2.2.2. előzetes klinikai tanulmányban a betegadatok és eredmények összehasonlítása
- 2.2.3. A vizsgálat sikerességének megállapítása és a terápia létjogosultságára vonatkozó következtetések levonása

3. MÓDSZEREK

3.1. METANALÍZIS

3.1.1. Keresési módszer

Minden megjelent cikket, amely valamilyen módon a jóindulatú epeúti szűkülethez volt köthető, kikerestünk három

elektronikus adatbázisból (PubMed, Embase és Cochrane Library). Csak angol nyelvű publikációkat vizsgáltunk és a 2000-es évnél régebbi endoszkópos cikkeket, tekintettel a rengeteg új endobiliaris stent térhódítására, nem számítottuk be a keresésbe. Más terápiás alternatívánál ilyen, az időre vonatkozó kritériumot nem használtunk. A publikációk szelektálását manuálisan végeztük.

3.1.2. Beválasztási kritérium

Az etiológiát tekintve csak a jóindulatú szűkületeket vizsgáltuk. A betegség típusai alapján chronicus pancreatitis, postoperatív strictura és iatrogen trauma szerepelt a folyóiratokban. Mindhárom terápiás alternatíva összehasonlításra került: sebészi, endoszkópos, percutan intervenció. Az összes alkalmazott stentet vizsgáltuk: egyszeres műanyag stent, többszörös műanyag stent, fémstent és teljes bevonatú fémstent. A sebészi megoldások az alábbiak voltak: choledochoduodenostomia, choledochojejunostomia, hepatoduodenostomia és hepaticojejunostomia. Mind retrospektív, mind prospektív tanulmányok beválogatásra kerültek. Olyan publikációk kerültek kiválasztásra, amelyeknél legalább egy éves utánkövetéssel rendelkeztek minden beteg esetében, az intervenció befejeztét követően (stent végleges eltávolítása).

3.1.3. Kizárási kritérium

Minden olyan tanulmányt kizártunk, amelyben egy évnél kevesebb utánkövetési idő állt rendelkezésre. Kizártunk továbbá minden olyan cikket, ahol a teljes dokumentumot nem tudtuk elérni, így azt nem tudtuk értékelni. A transzplantáció utáni szűkületeket a műtét és a kezelés speciális jellegére való tekintettel szintén nem elemeztük.

3.1.4. Statisztikai analízis

Minden metaanalízis random effekt modell alapján került kiszámításra a Der Simonian és Laird becslés segítségével. A heterogenitás Q-statisztika és I^2 indikátor kiszámításával került megállapításra. Az analízis során rá kellett jönnünk, hogy a szerzők által jelzett utánkövetési idők nagyon széles terjedelemben változnak, még ugyanazon tanulmányon belül is. A legnagyobb kihívást ennek a nehézségnek a kezelése jelentette, illetve annak vizsgálata, hogy az így nyert eredmények nem torzították-e a végső konklúziót. Így egy alternatív súlyozási módszert használtunk a konvencionális random effekt súlyozás mellett: megszoroztuk az esetszámot az átlag/ vagy median utánkövetési évvel, ezáltal lehetővé téve, hogy ezek az utánkövetési idők megjelenjenek a súlyozásban. Nagyobb esetszám, kisebb standard hibát eredményez, amelyik egy nagyobb súlyt biztosít az adott tanulmánynak és lehetővé teszi számunkra, hogy lássuk az eredmény változását ennek

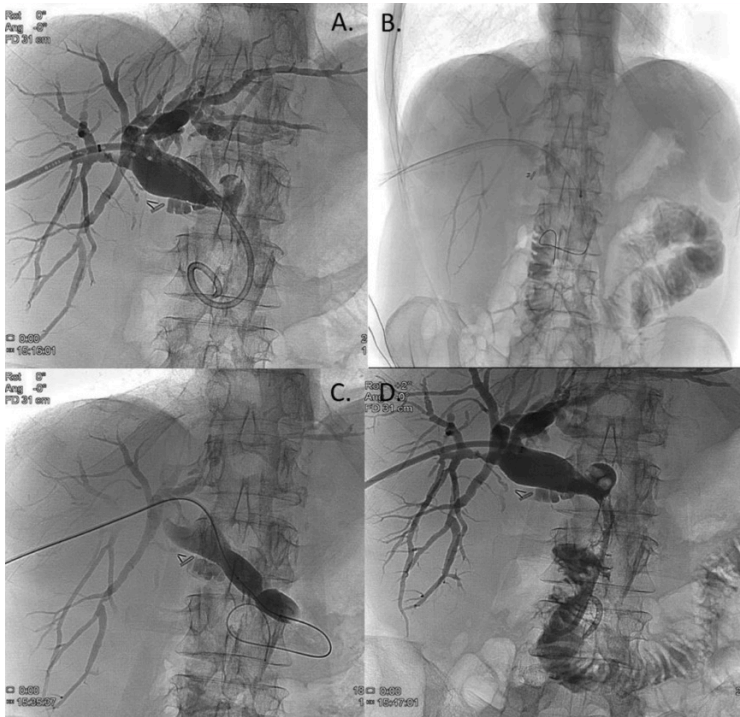
tükrében. Összehasonlítva a hagyományos súlyozás eredményeit (*1.-2. Ábra*) az utánkövetési idő által módosított eredményekkel (*3.-4. Ábra*), nagyon markáns különbségek vannak. A két módszer majdnem pontosan ugyanazokat a becsléseket adja és ezért nem befolyásolja a konklúziót.

3.2. ÚJSZERŰ KEZELÉSI MÓDSZER KIDOLGOZÁSA ÉS VIZSGÁLATA, ELŐZETES TANULMÁNY

3.2.1. A módszer leírása

Minden eljárás alkalmával először cholangiographia módszerével lokalizáltuk a szűkületet a korábban bevezetett transhepaticus drain segítségével (epeúti drain katéter, $\varnothing 10,2\text{Fr}$ hossz: 35cm). (*5.A. Ábra*) 40 mg (1ml) triamcinolone (Kenalog, KRKA d.d.) került injektálásra különböző irányokban road mapping technikával a szűkületbe. Az ötlet alapján egy saját fejlesztésű eszközt használtunk ennek kivitelezésére. A felépítését tekintve gyakorlatilag egy sclerotizáló tű, melyet epeúti manipulációs katéterrel kombináltunk, ezáltal kellő ellenállást tudtunk kifejteni a szűkületbe történő injektálás során és az eszköz hajlított végének köszönhetően lehetőségünk nyílt a célzott kezelésre. (*5.B. Ábra*) Az injekciót követően ballon dilatatiót végeztünk ($\varnothing 14\text{mm}$, ballon hossz 4cm, katéter hossz 40cm, nyomás: 8atm) 5 atm nyomással. (*5.C. Ábra*) Végül egy 10,2F drain (epeúti drain katéter, $\varnothing 10,2\text{F}$ hossz

35cm) került hátrahagyásra, a stricturát athidalandó eszközként.
(5.D. Ábra)



5. Ábra A. cholangiographia, B. injektálás, C. ballon dilatatio, D. drainage

Ezt az eljárást további két alkalommal ismételtük egy hónap szünettel. Végül a harmadik kezelés alkalmával további két hétig egy drain került hátrahagyásra, amely eltávolításakor cholangiographiás adatok rögzítésre kerültek.

3.2.2. Betegvizsgálat

Beteg beválasztási kritériumok

A vizsgálatba, olyan 18 év feletti beteg került bevonásra, akinél jóindulatú epeúti szűkület diagnózisa fennállt, a betegség megoldására kínálkozó lehetőségek (műtét, endoszkópia) ellenjavalltak vagy nem voltak kivitelezhetőek, így a szakma szabályai alapján a percutan interventio felmerült. A beválasztás során maximális életkor nem került meghatározásra, a bevonási kritériumok mind férfiak, mind nők esetében fennálltak (nemek szerinti szűkítést nem alkalmaztunk).

4. EREDMÉNYEK

4.1. METANALÍZIS

4.1.1. A bevont vizsgálatok karakterisztikája

A metaanalízisünkbe a beválasztási és kizárási kritériumoknak megfelelően 24 tanulmányt találtunk. Az egyik tanulmányba két csoport szerepelt, amelyeket külön-külön értékeltünk. 14 publikáció retrospektív kohort vizsgálat volt, 11 prospektív vizsgálat, egy pedig mind retrospektív, mind prospektív adatokat tartalmazott. Nem találtunk azonban randomizált kontrollált tanulmányt a keresés során.

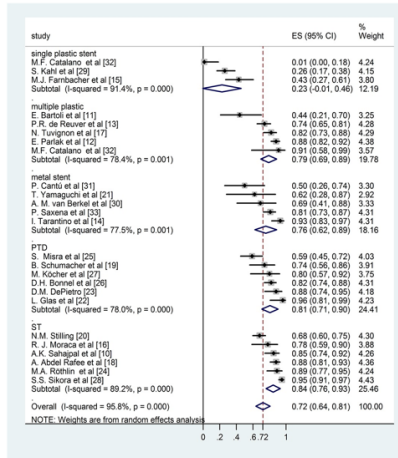
4.1.2. A módosított hosszútávú siker ráta alcsoport analízise

Sebészi intervenciót követő hosszútávú betegségmentes túlélésről 6 tanulmányt találtunk. Ahogy a **1. Ábrán** látható, a sebészi beavatkozáson átesett csoport súlyozott átlaga (ES 0,84; 95% CI [0,76; 0,93]). Az endoszkóposan kezelt csoporton belül a súlyozott hosszútávú siker ráta egyszerű műanyag stent esetében 3 tanulmány alapján (ES 0,23; 95% CI [-0,01; 0,46]), ugyanez többszörös műanyag stent esetében 5 tanulmány alapján (ES 0,79; 95% CI [0,69; 0,89]) és a bevont fémstent esetében 5 tanulmány alapján (ES 0,76; 95% CI [0,62; 0,89]). A percutan transhepaticus drainage összesített átlag értéke (ES 0,81; 95% CI [0,71; 0,90]). Ezek az adatok nem térnek el szignifikánsan a korábban említett utánkövetéssel súlyozott adatoktól. (**3. Ábra**) A különböző csoportok alcsoport analíziséből származó adatok összehasonlítása nem mutatott szignifikáns különbséget a sebészi beavatkozás, percutan transhepaticus drainage és az endoszkópos többszörös műanyag- és bevont fém stent beültetése között (sebészi vs. bevont fémstent $p=0,19$; sebészi vs. többszörös műanyag stent $p=0,335$; PTD vs. bevont fémstent $p=0,342$). Ezzel szemben az egyszerű műanyag stent beültetést követő hosszútávú betegségmentes túlélési ráta szignifikánsan rosszabbnak bizonyult összehasonlítva más beavatkozásokkal (bevont fémstent- egyszerű műanyag stent $p=0,001$; többszörös

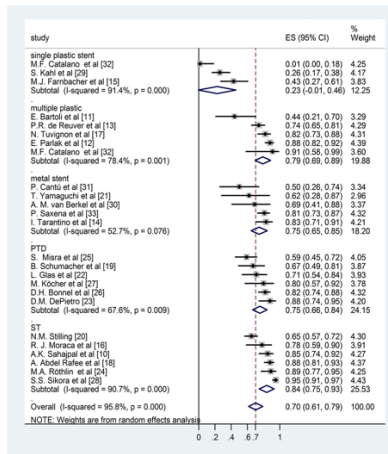
műanyag stent- egyszerű műanyag stent $p < 0,001$; PTD-egyszerű műanyag stent $p < 0,001$; sebészi-egyszerű műanyag stent $p < 0,001$).

4.1.3. Az eredetileg publikált hosszútávú siker ráta alcsoport analízise

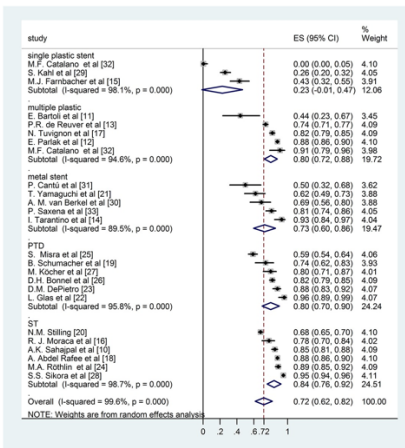
A korábban bemutatott alcsoportokkal számolva összehasonlítottuk az eredeti publikációkban tárgyalt különböző csoportok hosszútávú siker rátáját, de semmilyen különbséget nem tapasztaltunk: sebészi- ES 0,84; 95% CI [0,75; 0,93], egyszerű műanyag stent- ES 0,23; 95% CI [-0,01; 0,46], többszörös műanyag stent- ES 0,79; 95% CI [0,69; 0,89], bevont fémstent- ES 0,75; 95% CI [0,65; 0,85], percutan transhepaticus intervenció- ES 0,75; 95% CI [0,66; 0,84]. (2. *Ábra*) Ezek az eredmények nem különböznek szignifikánsan a korábban tárgyalt utánkövetéssel súlyozott adatoktól. (4. *Ábra*)



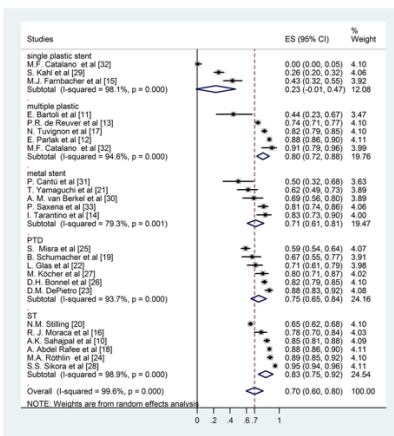
1. Ábra Különböző alcsoportok összehasonlítása a hosszútávú betegségmentes periódust összehasonlító fasor ábra módosított eredményeket használva hagyományos súlyozással.



2. Ábra Különböző alcsoportok összehasonlítása a hosszútávú betegségmentes periódust összehasonlító fasor ábra az eredeti közleményekben szerepelt eredményeket használva hagyományos súlyozással



3. Ábra Különböző alcsoportok összehasonlítása a hosszútávú betegségmentes periódust összehasonlító fasor ábra módosított eredményeket használva az utánkövetési idő függvényében módosított súlyozással.



4. Ábra Különböző alcsoportok összehasonlítása a hosszútávú betegségmentes periódust összehasonlító fasor ábra az eredetileg közölt eredményeket használva az utánkövetési idő függvényében módosított súlyozással

4.2. ÚJSZERŰ KEZELÉSI MÓDSZER KIDOLGOZÁSA ÉS VIZSGÁLATA, ELŐZETES TANULMÁNY

Sikeresen kidolgoztunk egy módszert, amely egy viszonylag gyors eljárás (1-1,5 óra), nem okoz olyan nagy megterhelést a betegeknek. Könnyű elvégezni és megismételni. A módszer viszont a beteg részéről kooperációt igényel, mivel háromszor ismételni kell egy-egy hónap kihagyással és ezalatt, illetve az utolsó kezelést követően további két hétig drain viselésével kell számolni. Az eszköz, amellyel a kezelést végeztük, könnyen reprodukálható, egyszerűen és jól alkalmazható, könnyen rá lehet fordulni a szűkületre és kellő ellenállást biztosít a sínezése. Az eszköz és az eljárás vizsgálata TUKEB engedélyt kapott (062350/2015/OTIG). 2014 február és 2016 június között 5 beteg került bevonásra egy egy centrumú pilot study keretein belül (4 férfi, 1 nő), akiknek az átlagos életkoruk 58,2 év volt (32-74 év). A betegek klinikai adatait az 5. Táblázatban részletezzük. *(1. Táblázat)*

A BETEGEK KLINIKAI ADATAI					
<i>NEM</i>	<i>ETIOLÓGIA</i>	<i>ASA BEOSZTÁS</i>	<i>KORÁBBI SEBÉSZI BEAVATKOZÁS</i>	<i>KORÁBBI ERCP</i>	<i>EPEÚTI KŐ</i>
F	CP	II	FREY MŰTÉT	IGEN*	IGEN
N	LCL	III	HEPATICO- JEJUNOSTOMIA	NEM**	IGEN
F	LCL	II	HEPATICO- JEJUNOSTOMIA	NEM***	NEM
F	CP	III	FREY MŰTÉT	IGEN****	IGEN
F	CP	III	FREY MŰTÉT	NEM	IGEN

1. Táblázat Kor, nem, etiológia és anamnézis alapján készült klinikai adatok. (N: nő, F: férfi, CP: chronicus pancreatitis, LCL: laparoscopos cholecystectomy laesio, ASA: American Society of Anesthesiology, ERCP: endoszkópos retrográd cholangiographia)

* stent beültetése sikertelen volt

** sikertelen ballon dilatáció

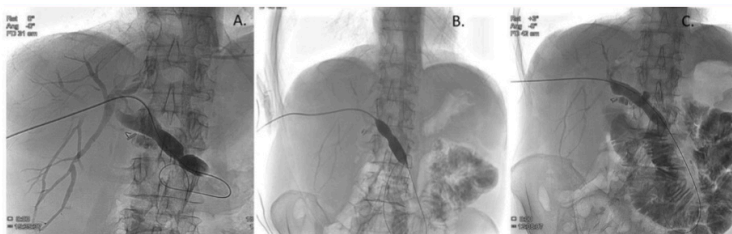
*** insufficiens és szűk anastomosis

**** hosszútávú sikeres eredmény nélkül

4.2.1. A kezelés eredményei

Összesen 16 sikeres kezelést végeztünk 5 beteg esetében. A beavatkozás minden beteg esetében jó radio-morfológiai eredménnyel zárult, melyre a tágító ballon felfújásakor

kirajzolódó epeúti anatómia morfológiájából következtethetünk. (6. Ábra)



6.Ábra A. kezelés előtt, B. Első kezelés után, C. Harmadik kezelés után

A beavatkozás alatt és után szövődményt egyik esetben sem észleltünk, ahogyan triamcinolone-hoz köthető lokális vagy szisztémás mellékhatást sem. 1 minor komplikációt (cholangitis) észleltünk, mely a betegség és a beavatkozás jellegénél fogva ismert komplikáció, a kezeléshez nem köthető. 4 betegnél kőextrakció történt sikeresen (2 percutan asszisztált, 2 rendezvous technika). Egy betegnél a beavatkozás ismétlésére volt szükség recidív epeúti kövesség miatt a három kezelést követően egy évvel. Az ismételt percutan transhepaticus cholangiographia során recidív szűkületet nem észleltünk, a követ a patkóbélbe passzáltuk. (2. Táblázat)

A KEZELÉSEK EREDMÉNYEI				
<i>BETEG #</i>	<i>KEZELÉS SORÁN FELLÉPŐ HIBA</i>	<i>MINOR KOMPLIKÁCIÓ</i>	<i>MAJOR KOMPLIKÁCIÓ</i>	<i>EPEKÖVÉSSÉG KEZELÉSÉNEK TÍPUSA</i>
<i>BETEG 1</i>	0	0	0	PERCUTAN KŐEXTRAKCIÓ
<i>BETEG 2</i>	0	0	0	PERCUTAN KŐEXTRAKCIÓ
<i>BETEG 3</i>	0	0	0	0
<i>BETEG 4</i>	0	1*	0	ENDOSCOPOS KŐEXTRAKCIÓ
<i>BETEG 5</i>	0	0	0	ENDOSCOPOS KŐEXTRAKCIÓ

2. Táblázat: A kezelés és komplikációk részletes ismertetése

***cholangitis**

Az átlagos kezelési időintervallum 30-45 perc volt. Az átlagos kórházi tartózkodás ideje pedig 3 nap. A median utánkövetési idő 30,24 (tartomány 14,5- 44,6) hónap volt. Az első beteg egyéb okból 14,5 hónappal a kezelés lezárását követően elhunyt, ahhoz nem köthető, kísérőbetegségének talaján kialakult keringési elégtelenségben, ezért a betegségmentes túlélés kiszámítása során őt kizártuk. Ezalatt az idő alatt re-occlusio egy esetben sem volt észlelhető. A betegségmentes időszak a korábban említett okból kifolyólag 34,175 hónap volt.

5. KÖVETKEZTETÉSEK

- 5.1. Jóindulatú epeúti szűkületek kezelésére mai napig nincs elfogadott, hosszútávon jó eredményeket biztosító eljárás. Metaanalízisünk alapján a sebészeti terápia minősül hosszútávon a leghatékosabb megoldásnak.
- 5.2. A metaanalízisünk alapján a sebészeti beavatkozás bizonyul a legjobb terápiás megoldásnak (84 %). Ezt követi az endoszkópos terápia többszörös műanyag stent használatával (75 %), majd utánuk a percutan transhepaticus terápia és a bevont SEMS (75 %). Ezek között nincs szignifikáns eltérés.
- 5.3. Nem javasoljuk a metaanalízisünk alapján az egyszeres műanyag stent használatát.
- 5.4. Sikeresen kidolgoztunk egy kezelési eljárást, amely során és után szövődményt egyik esetben sem észleltünk, ahogyan triamcinolon-hoz köthető lokális vagy szisztémás mellékhatást sem. 1 minor komplikációt (cholangitis) észleltünk, mely a betegség és a beavatkozás jellegénél fogva ismert komplikáció, a kezeléshez nem köthető.
- 5.5. A pilot study során az átlagos kezelési időintervallum 30-45 perc volt. Az átlagos kórházi tartózkodás ideje pedig 3 nap. A median utánkövetési idő 30,24 (tartomány 14,5-44,6) hónap volt. A betegségmentes túlélés 34,175 hónap volt, amit az első beteg kizárása után kalkuláltuk, aki egyéb okból 14,5 hónappal a kezelés lezárását követően elhunyt.

- 5.6. A pilot vizsgálat eredménye alapján az elsőként alkalmazott percutan transhepaticus kortikoszteroid injekció ballon dilatációval sikeres alternatíva jóindulatú epeúti megbetegedés kezelésére. Ennek bizonyítására további prospektív, randomizált vizsgálatok szükségesek.

6. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

Disszertációhoz kapcsolódó közlemények

1. O Huszár, Kokas B, Mátrai P, et al. **Meta-Analysis of the Long Term Success Rate of Different Interventions in Benign Biliary Strictures.** Alpini GD, ed. *PLoS ONE*. 2017;12(1):e0169618. doi:10.1371/journal.pone.0169618. **IF:2,766**
2. Huszár O, Szijarto A, Tihanyi T, Harsányi L, Szücs Á. **A novel percutaneous transhepatic treatment of a benign bile duct stricture - a pilot study.** *Croat Med J*, 2019. **60(5):** p. 397-404. **IF: 1,624**

Disszertációhoz nem kapcsolódó közlemények

Lektorált folyóiratban megjelent elsőszervező közlemények

3. Huszár Orsolya, Baracs József, Tóth Mariann, Damjanovich László, Kotán Róbert, Lázár György, Mán Eszter, Baradnai Gellért, Oláh Attila, Benedek-

Tóth Zoltán, Bogdán-Rajcs Sándor, Zemanek Péter, Oláh Tibor, Somodi Krisztián, Svébis Mihály, Molnár Tamás, Horváth Örs Péter. **Sebfertőzések gyakoriságának összehasonlítása colon-és rectumműtétek után triclosan bevonatú varróanyag (PDS plus®) és azonos alapanyagú nem bevont varróanyag (PDS II®) felhasználása esetén – multicentrikus, randomizált, klinikai tanulmány.** Magyar Sebészet. 10.1556/MaSeb.65.2012.3.1

4. Huszár Orsolya, Hegedűs Ivett, Dérczy Katalin, Horváth Örs Péter, Bellyei Árpád. **Csontdestrukciót okozó, malignus tumort utánzó gossypiboma.** Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet 2012 ;55(4):307-311
5. Huszár Orsolya, Weltner János, Harsányi László. **A sebkezelésben alkalmazott negatív nyomás terápia jelene.** IME 2015. XIV. / 3 lapszám április
6. Huszár Orsolya., Zaránd Attila, Szántó Gyöngyi., Juhász Viktória, Székely Eszter, Novák András, Molnár Béla Ákos, Harsányi László (2016). **Lágyéksérvet utánzó gigantikus méretű myxoid leiomyoma.** *Orvosi Hetilap*, 157(10), 392-395.

Lektorált folyóiratban megjelent társszerzős közlemények

1. József Baracs, **Orsolya Huszár**, Melinda Gadácsi, Örs PéterHorváth, György Wéber. A nyitott, feszülésmentes, illetve feszülés mellett végzett lágyéksérv műtét hosszútávú eredményei- retrospektív vizsgálat. MagyarSebészet. 10.1556/MaSeb.63.2010.5.2
2. Jozsef Baracs, **Orsolya Huszar**, Shahram Ghotb Sajjadi, and O. Peter Horvath. Surgical Site Infections after Abdominal Closure in Colorectal Surgery Using Triclosan-Coated Absorbable Suture (PDS Plus) vs. Uncoated Sutures (PDS II): A Randomized Multicenter Study. *Surgical Infections*. December 2011, 12(6): 483-489. doi:10.1089/sur.2011.001. **IF: 1.651**
3. Patricia Sarlos, Kata Szemes, Peter Hegyi, Andras Garami, Imre Szabo, Anita Illes, Margit Solymar, Erika Petervari, Aron Vincze, Gabriella Par, Judit Bajor, Jozsef Czimmer, **Orsolya Huszar**, Peter Varju, Nelli Farkas. "Steroid but not biological therapy elevates the risk of venous thromboembolic events in inflammatory bowel disease: a meta-analysis." *Journal of Crohn's and Colitis* 12.4 (2017): 489-498. **IF: 6.637**
4. Péter Varjú, Nelli Farkas, Péter Hegyi, András Garami, Imre Szabó, Anita Illés, Margit Solymár, Áron Vincze,

- Márta Balaskó, Gabriella Pár, Judit Bajor, Ákos Szűcs, **Orsolya Huszár**, Dániel Pécsi, József Czimmer (2017). Low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAP) diet improves symptoms in adults suffering from irritable bowel syndrome (IBS) compared to standard IBS diet: a meta-analysis of clinical studies. *PloS one*, 12(8), e0182942. **IF: 2,766**
5. Csaba Zsiborás, Róbert Mátics, Péter Hegyi, Márta Balaskó, Erika Pétervári, Imre Szabó, Patrícia Sarlós, Alexandra Mikó, Judit Tenk, Ildikó Rostás, Dániel Pécsi, András Garami, Zoltán Rumbus, **Orsolya Huszár** et Margit Solymár. "Capsaicin and capsiate could be appropriate agents for treatment of obesity: A meta-analysis of human studies." *Critical reviews in food science and nutrition* 58.9 (2018): 1419-1427. **IF: 6.015**