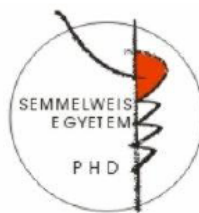


A FEJ-NYAKI ROBOTSEBÉSZET JELENE ÉS JÖVŐJE

Doktori Tézisek

dr. Lőrincz Balázs Bendegúz

SEMMELWEIS EGYETEM ELMÉLETI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA



Témavezető: Dr. med. habil. Wéber György, Ph.D., egy. tanár
Bírálok: Dr. med. habil. Tamás László, Ph.D., egy. docens
Dr. med. habil. Rovó László, Ph.D., egy. tanár

Szigorlati bizottság elnöke:
Dr. med. habil. Repássy Gábor, Ph.D., egy. tanár

Szigorlati bizottság tagjai:
Haidegger Tamás, Ph.D., egy. adjunktus
Dr. Szijártó Attila, Ph.D., egy. adjunktus

Budapest
2014

1. BEVEZETÉS

A fej-nyaki rosszindulatú daganatok multidiszciplináris terápiás arzenálja a közelmúltban bővült a transzorális robotsebészet (TORS) nyújtotta lehetőségekkel. A daVinci robot ezirányú alkalmazása lehetővé teszi olyan tumorok transzorális, minimálinvazív eltávolítását, amelyek korábban csak magas morbiditású nyitott műtétekkel, pl. mandibulotomia árán, illetve a szintén jelentős hosszú távú életminőség-romlással járó primér kemoradioterápia segítségével voltak kuratív céllal kezelhetők. A transzorális robotsebészet megjelenése új megvilágításba helyezi az eddigi terápiás lehetőségeket, és újradefiniálja a onkológiailag kuratív és funkcionálisan elfogadható kategóriák metszetének eddig ismert határait.

Az utóbbi évek során a TORS elfogadott primér terápiás opcióvá vált a T1/T2 oropharyngeális, hypopharyngeális és supraglotticus tumorok sebészi kezelésére az Egyesült Államokban is. Érdekes módon ez a viszonylag gyors szemléletbeli váltás azután következett be, hogy előtte évtizedeken keresztül a primér sebészi terápia folyamatosan teret veszített a primér kemoradioterápiával szemben. Ennek magyarázata három szinten fogalmazható meg: legfontosabb okként a primér kemoradioterápia hatékonyságába (OS) és az életminőséget (QoL) hosszú távon befolyásoló hatásainak kevésbé jelentős voltába vetett korábbi hit megingása említhető, mely sokáig a fej-nyaki laphámrákok primér sebészeti terápiája háttérbe szorításának motorja volt.

Másodszor, a primér CRT ily mértékben való eddigi térnyerése elkerülhetetlenül ahhoz vezetett, hogy fej-nyak sebészek generációi nőttek fel ezen tumorok műtéttanának elsajátítása nélkül.

Harmadszor, a transzorális lézesebészet korlátozott népszerűsége az USA-ban nyitva hagyta az ajtót és termékeny talajt adott egy új, minimálinvazív sebészeti modalitás gyors elterjedéséhez.

Európában ezzel szemben más feltételekkel indult a TORS mindezülig szerényebb térnyerése: mivel a kontinentális országokban mindig is előkelő helyen szerepelt a primér sebészet az oropharyngeális, hypopharyngeális és supraglotticus tumorok sebészi kezelésében, itt elsősorban nem a primér kemoradioterápiával, hanem a nyitott sebészeti és a transzorális lézesebészeti eljárásokkal kellett versenyre kelnie az új modalitásnak.

Ez a kontinentális személet még a HPV-epidémia fényében sem változott meg jelentősen; elsősorban Németországban és Franciaországban változatlanul a sebészet volt és maradt az elsővonalbeli terápia, legyen az parciális nyitott műtét, transzorális lézer mikrosebészet, laterális pharyngotomia, vagy nyitott rezekció mandibulotomia útján.

2. CÉLKITŰZÉSEK

A disszertáció célja a fej-nyaki robotsebészet bemutatása és szerepének meghatározása a fej-nyaki onkológia multidiszciplináris terapiás spektrumának új tagjaként, a szerző saját ezirányú műtéti tapasztalatai (több mint 100 TORS-beavatkozás), publikációi és nemzetközi TORS-oktatói tapasztalatai alapján. További cél, hogy a konvencionális (nyitott) nyaki blokkdisszekció lehető legalacsonyabb morbiditású és legnagyobb nyirokcsomó-hozamú változatát (funkcionális és szelektív nyaki disszekció) a minimálinvazív TORS-koncepció részeként értelmezze azzal a céllal, hogy megfelelően szelektált és indikált betegek esetében a posztoperatív adjuváns sugár- és kemoterápia dózisa – egy esetleges primér kemoradioterápiához képest – jelentősen csökkenthető, ideális esetben akár teljesen elhagyható legyen. A TORS és a leginkább adekvát nyaki blokkdisszekció együttes alkalmazása egy saját, átfogó közös koncepció keretében kerül bemutatásra.

2.1. A TORS fej-nyaki onkológiai jelentősége

Jelen munka elsődleges célja a transzorális, fej-nyaki onkológiai robotsebészet európai keretek között való megvalósíthatóságának vizsgálata, a rezekciós szélek megítélése, valamint a biztonságosság és az onkológia hatékonyság megítélése volt a fej-nyaki laphámrákos betegek primér terápiájában.

Az elsődleges célcsoportot a T1/T2 oropharyngeális, hypopharyngeális és supraglotticus tumoros betegek képviselik,

akiknél a primér kemoradioterápia és a transzorális lézer mikrosebészet hasonlóan kuratív opciót jelentenek. A TORS fő célja ezeknél a betegeknél a terápiás morbiditás csökkentése a más modalitásokkal összemérhető onkológiai hatékonyság fenntartása mellett.

2.2. A TORS funkcionális jelentősége

A primér CRT onkológiai hatékonyságának fenntartása mellett a TORS további célja a posztterápiás nyelési funkció jobb megőrzése. Emiatt a TORS utáni adjuváns kezelés dózisének csökkentése illetve az adjuváns terápia teljes elhagyása is a kítűzendő célok között szerepel. Biztonságosabb és szövettanilag jobban megítélhető ép TORS-rezekciós szélekkel, gondos betegszelekcióval, pontos sebészi staging-gel a posztoperatív adjuváns sugárkezelés dózisa a primér kemoradioterápiához képest minimum 10Gy mértékben csökkenthető, valamint a kemoterápiás komponens teljesen elhagyható kell legyen.

2.3. Kilátások, várható fejlődési irányok

A fenti trend várhatóan folytatódni fog a jövőben is; a cél az alkalmazott terápiás modalitások számának minimalizálása – különösen a HPV-pozitív betegek esetében - az onkológiai hatékonyság megtartása vagy növelése közben. Az adjuváns terápia dózisének csökkentése mellett a sebészeti terápia még szelektívebbé és még kevésbé invazívá válása várható.

3. MÓDSZEREK

TORS a primér tumor kezelésére (oropharynx és hypopharynx), funkcionális és szelektív nyaki blokkdisszekció a nyaki nyirokcsomók staging-je illetve sebészi kezelése céljából. E két műtéttípus együttes alkalmazása az intézményi multidiszciplináris tumorboard (onkoteam) minden egyes esetben történő előzetes jóváhagyása alapján. A tapasztalatokból levonható egységes TORS-konceptió megfogalmazása, mint terápiás algoritmus és standardizált ajánlás.

A következő adatokat gyűjtöttük prospektív módon intézményünk TORS-betegeinek esetében: betegazonosító szám, első vizsgálat dátuma, diagnózis dátuma, a műtét dátuma, a beteg kora a TORS időpontjában, a beteg neme, cTNM, pTNM, tumorstádium, primértumor lokalizációja és oldalisága, p16 jelenléte, HPV-DNS-jelenléte, nikotin anamnézis (pack years), alkohol anamnézis (standard units), ép szélek mérete (mm), legközelebbi szél (closest margin, mm), az elvégzett nyaki disszekció szintjei, nyirokcsomó hozama, az érintett nyirokcsomók száma és szintje, extrakapszuláris terjedés jelenléte (ECS), adjuváns kezelés, kapott sugárdózis (Gy), kemoterápia, utóvérzés, tracheotomia, intubált napok száma, intenzív ápolási napok száma, szubintenzív ápolási napok száma, tápszonda, PEG, beszédfunkció, nyelési funkció, gondozás időtartama, recidíva, a recidívaig eltelt idő, a recidíva lokalizációja, életben van/nincs, halál időpontja (amennyiben meghalt a beteg),

életben van tumorra/tumor nélkül, meghalt tumorra/tumor nélkül, salvage terápia modalitása, egyéb robotsebészeti technikai adatok mellett.

A fentiek szerint került sor 35, megfelelő stádiumú oropharyngeális tumoros beteg TORS-műtétére és ipsilaterális vagy bilaterális nyaki blokkdisszekciójára 2011 szeptembere és 2013 áprilisa között (19 hónap alatt) a Hamburgi Egyetem Fül-Orr-Gége és Fej-Nyak-Sebészeti Klinikáján. A mai napig ez a legnagyobb moncentrikus, publikált TORS-sorozat a német nyelvű országokban.

További 5 beteg korai hypopharyngeális laphámrák miatt esett át TORS-beavatkozásra, szintén megfelelő nyaki disszekció kíséretében. Jelen elemzésben az ő kliniko-pathológiai eredményeik is kiértékelésre kerültek annak megállapítása céljából, hogy a TORS megfelelő elsővonalbeli kezelésként ajánlható-e a fej-nyaki daganatok ezen alcsoportjában.

4. EREDMÉNYEK

Az oropharyngeális tumoros TORS-betegeink 37.1%-ában (13/35 beteg) az adjuváns kezelés teljes mértékben elhagyható volt. Ezek a betegek egy kivételével a mai napig tumormentesek maradtak. További 14 beteg esetében indikált volt a posztoperatív sugárterápia, közülük két betegnél alakult ki recidíva, 4 és 9 hónap után. Öt beteg esetében posztoperatív adjuváns kemoradioterápia volt indikált, ők a mai napig kivétel nélkül tumormentesek maradtak.

Az utolsó kontroll alkalmával (medián: 13 hónap posztop.), a 35 oropharynx-tumoros betegből 30 volt recidívától mentes (85,7%), és összesen 34 beteg volt életben és egyidejűleg tumormentes állapotban. Öt betegnél jelentkezett korai recidíva (14.2%), kettő közülük korábban visszautasította az egyébként indikált adjuváns kezelést. Egy beteg távoli metasztázis miatt halt meg.

Az összes hypopharyngeális rák esetében is tumormentes ép rezekciós szélekkel végeztük el a műtétet. Négy esetben a legkisebb távolság ≥ 5 mm volt, egy esetben pedig 4mm.

A hypopharyngeális tumorok közül 3 esetben az adjuváns kezelés teljes mértékben elhagyható volt. Egy beteg 60 Gy posztoperatív sugárkezelésben (pT2 pN0), egy másik beteg pedig 66 Gy posztoperatív adjuváns kemoradioterápiában részesült (pT2 pN2b). Minden hypopharyngeális tumoros beteg recidíva-mentes volt az utolsó kontroll alkalmával, és összesen négy beteg volt életben. Egy beteg szívinfarktuszban halt meg.

5. MEGBESZÉLÉS

Az oropharyngeális rákok elsővonalbeli kezelése az utóbbi 15-20 évben a primér kemoradioterápia (angolszász irány) alkalmazása felé tolódott el, a korábban igen elterjedt német iskola (transzorális lézersebészet – T1 és T2 tumorok, és nyitott műtétek – T3 és T4 tumorok) térvesztése mellett. E paradigmaváltás célja az összterápiás morbiditás csökkentése volt, különösen a humán papilloma vírus által indukált tumorok konzervatív terápiára adott kiváló válaszánaak köszönhetően. A primér kemoradioterápia hosszabb távú funkcionális eredményei láttán azonban nyilvánvaló, hogy a HPV-pozitív betegcsoport sem profitált az elvárt mértékben a világszerte lezajlott szemléletváltásból. A transzorális robotsebészet megjelenése egyesíti a nyitott sebészet előnyeit (biztonságos tumormentes rezekciós szélek, en bloc rezekció) a transzorális lézersebészet (minimálinvazív, endoszkópos hozzáférés a tumorhoz) előnyeivel, és lehetővé teszi az adjuváns kezelés jelentős csökkentését illetve bizonyos esetekben teljes elhagyását.

A transzorális robotsebészetnek számos előnye van a klasszikus, transzorális lézer mikrosebészettel szemben. Utóbbi csupán tangenciális metszésre használható a mikroszkópra erősített mikromanipulátoron keresztül, amely maga után vonja a feltáró laryngoszkóp többszöri repositionálásának szükségességét. Ennek következtében gyakran nem lehetséges az en bloc rezekció, és a

tumoron keresztül történő metszés számos szerző szerint elfogadható.

Ezzel szemben a TORS, a megnövekedett szabadságfokok révén, szinte minden esetben lehetővé teszi a többsíkú (multi-planáris) en bloc rezekciót, nagyított, nagyfelbontású, háromdimenziós látvány mellett, amely nagyban megkönnyíti mind a sebész, mind a pathológus feladatát a tumormentes ép rezekciós szélek megbízható elérése és megítélése tekintetében.

Az Endowrist-műszerek mozgékonyságának magas szabadságfoka tovább növeli a biztonságos rezekciós szélek elérésének esélyét, hasonlóan a nyitott műtétekhez, ám azok morbiditása nélkül. Ennek, valamint az en bloc rezekció szövettani feldolgozásának könnyebbsége és megbízhatósága révén, a TORS egyesíti a nyitott műtétek onkológiai előnyeit az endoszkópos lézersebészet alacsony morbiditásával.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

A TORS valamint a funkcionális és szelektív nyaki blokkdisszekció, rizikó-adaptált adjuváns sugárkezeléssel kiegészítve, képesek együttesen a primer kemoradioterápiával egyenértű onkológiai (rövid távú, 2 éves utógondozást követő tapasztalat saját beteganyagból), de annál jobb funkcionális eredményeket szolgáltatni a T1-T2 oropharyngeális rákok kuratív kezelésében. Következő feladatunk ezen a téren a hosszú távú onkológiai követés tapasztalatainak levonása, valamint a HPV-pozitív betegek esetében a szelektív nyaki blokkdisszekció további redukálása szuperszelektív nyaki blokkdisszekcióvá SPECT-támogatással (“hot spot guided sentinel level”), valamint az adjuváns sugárkezelés további csökkentése 60 Gy alá.

Az eddigi irodalomban a legmagasabb arány adjuváns terápia nélkül, a primér kemoradioterápiával azonos rövid távú (2 éves követés a disszertáció benyújtásáig) onkológiai, de annál dokumentáltan jobb funkcionális eredményekkel.

Jól szelektált páciensek esetében a betegek túlnyomó többsége eredményesen kezelhető sebészi monomodalitás mellett.

Először sikerült kimutatni, hogy a sebészi technika direkt módon hatással van a nyaki disszekció nyirokcsomó-hozamára, amely egy független prognosztikai faktor.

Első ajánlás a TORS standardizált szerepére a fej-nyaki tumorok kezelésében, a cTNM-től függő algoritmus és terápiás protokoll kidolgozása révén.

7. PUBLIKÁCIÓK

7.1. A doktori tézishez közvetlenül kapcsolódó publikációk

1. Lorincz BB, Mockelmann N, Busch CJ, Knecht R. Functional outcomes, feasibility, and safety of resection of transoral robotic surgery: Single-institution series of 35 consecutive cases of transoral robotic surgery for oropharyngeal squamous cell carcinoma. 2014, Head & Neck (online).

2. Lorincz BB, Busch CJ, Mockelmann N, Knecht R. Feasibility and safety of transoral robotic surgery (TORS) for early hypopharyngeal cancer: a subset analysis of the Hamburg University TORS-trial. 2014, European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (online).

3. Lorincz BB, Knecht R. [Transoral robotic total laryngectomy and neck dissection: the concept of robotic combo surgery]. 2013, Laryngo-Rhino-Otologie; 92:585-588.

4. Lorincz BB, Laban S, Knecht R. [The development of TORS in Europe]. 2013, HNO; 61:294-299.

7.2. Egyéb publikációk

5. Lorincz BB, Mockelmann N, Knecht R. Single-incision transaxillary robotic total thyroidectomy for Graves' disease: improved feasibility and safety with novel robotic instrumentation. 2014, European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (online).

6. Kofler B, Laban S, Busch CJ, Lorincz B, Knecht R. New treatment strategies for HPV-positive head and neck cancer. 2014, European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies; 271:1861-1867.

7. Jowett N, Wöllmer W, Reimer R, Zustin J, Schumacher U, Wiseman PW, Mlynarek AM, Böttcher A, Dalchow CV, Lörincz BB, Knecht R, Miller RJ. Bone ablation without thermal or acoustic mechanical injury via a novel picosecond infrared laser (PIRL). 2014, Otolaryngology - Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery; 150:385-393.

8. Lorincz BB, Mandapathil M. [Robot-assisted transoral tumor surgery possible]. 2013, Laryngo-Rhino-Otologie; 92:642-643.

9. Bottcher A, Knecht R, Busch CJ, Lörincz BB, Dalchow CV. [Hereditary sensorineural hearing impairment and macrothrombocytopenia: a rare MYH9 gene mutation]. 2013, HNO; 61:159-160, 162-155.

10. Ebrahimi A, Clark JR, Lorincz BB, Milross CG, Veness MJ. Metastatic head and neck cutaneous squamous cell carcinoma: defining a low-risk patient. 2012, Head & Neck; 34:365-370.

11. Peters P, Stark P, Essig G Jr, Lorincz B, Bowman J, Tran K, Coman S. Lingual thyroid: an unusual and surgically curable cause of sleep apnoea in a male. 2010, Sleep & Breathing = Schlaf & Atmung; 14:377-380.

12. Lorincz BB, Kalman E, Gerlinger I. KTP-532 laser-assisted microvascular anastomosis (experimental animal study). 2007, European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies; 264:823-828.

13. Lorincz BB, Lichtenberger G, Bihari A, Falvai J. Therapy of periprosthetical leakage with tissue augmentation using Bioplastique around the implanted voice prosthesis. 2005, European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies; 262:32-34.