

**A colorectalis carcinomák multidiscplináris szemléletű pathologiai
vizsgálata**

Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

Dr. Bogner Barna



A PTE ETK Egészségtudományi Doktori Iskola vezetője:

Prof. Dr. Bódis József PhD., D.Sc.

A PTE ETK Egészségtudományi Doktori Iskola program és témavezetője:

Prof. Dr. Ember István Ph.D., D.Sc.

2008

Tartalom

I.	Bevezetés.....	6
I.1.	A colorectalis rák epidemiológiája.....	6
I.2.	A colorectalis rák prognózisát meghatározó jelek.....	6
I.2.1.	A colorectalis rák szövettani típusai.....	12
I.2.2.	A colorectalis rák differenciációja.....	12
I.2.3.	A lokális invázió meghatározása.....	13
I.2.4.	A nyirokcsomó státusz jelentősége.....	14
I.2.5.	Egyéb a kezelés szempontjából jelentős szöveti jellemzők.....	15
I.3.	Az endoszkópos és képkövető eljárások szerepe a colorectalis rák diagnosztikájában.....	17
I.4.	A colorectalis rák kezelése.....	17
I.4.1.1.	A colon daganatok sebészete.....	17
I.4.1.2.	A rectum daganatok sebészete.....	17
I.4.1.3.	A multiviszcerális reszekciók.....	18
I.4.2.	A colorectalis rákok kemoradioterápiája.....	18
I.4.2.1.	A preoperatív neoadjuváns kezelés hatásának pathológiai vizsgálata.....	19
I.4.3.	A colorectalis rákok kemoterápiája.....	22
I.5.	A colorectalis rákok kezelésének multidiscplináris megközelítése.....	22
II.	Problémafelvetés és célkitűzések.....	23
II.1.	A colorectalis rákok epidemiológiai jellemzőinek vizsgálata.....	23
II.2.	A rectum reszekátumok sebészi jellemzőinek pathológiai vizsgálata.....	23
II.2.1.	A TME sebészi jellemzőinek pathológiai vizsgálata.....	23
II.2.2.	Az APER sebészi jellemzőinek pathológiai vizsgálata.....	24
II.3.	A preoperatív neoadjuváns kezelés hatásának vizsgálata.....	24
II.4.	A nyirokcsomó stádium meghatározását befolyásoló tényezők vizsgálata.....	25
II.5.	Az érinvázió szövettani kimutathatóságának vizsgálata.....	25
II.6.	A szatellit tumoros góccok / átépült nyirokcsomók vizsgálata.....	25
II.7.	A colorectalis multidiscplináris team megszervezése.....	26
III.	Anyag és módszer.....	27
III.1.	Epidemiológiai elemzés.....	27
III.2.	A sebészi reszekátumok pathológiai jellemzőinek vizsgálata.....	27

III.2.1.	A TME sebészi síkjainak vizsgálata.....	27
III.2.2.	Az APER sebészi síkjainak vizsgálata.....	27
III.2.3.	A rectum reszekátumok pathologiai minőség-ellenőrzésével kapcsolatos országos kérdőíves felmérés.....	28
III.2.4.	A nem peritonealizált sebészi szél érintettségének elemzése.....	28
III.3.	A preoperatív neoadjuváns kezelés hatásának vizsgálata.....	28
III.3.1.	A regresszió grádus meghatározásával kapcsolatos kérdőíves felmérés.....	29
III.4.	A nyirokcsomó státusz pathologiai vizsgálata.....	29
III.4.1.	A nyirokcsomó-feldolgozás 1999-2007. évi anyagunkban.....	29
III.4.2.	A nyirokcsomó-feldolgozással kapcsolatos kérdőíves felmérés.....	30
III.5.	Az érinvázio szövettani kimutathatóságának vizsgálata.....	30
III.6.	A szatellit tumoros góccok / átépült nyirokcsomók vizsgálata.....	31
III.7.	A struktúrált (szinoptikus) lelet használata colorectalis carcinomáknál.....	31
III.8.	A colorectalis multidiscplináris team felépítése és működése.....	31
IV.	Eredmények.....	33
IV.1.	A vastagbélrákok epidemiológiai jellemzői a Baranya Megyei Kórház 2001-2007. évi anyagában.....	33
IV.2.	A sebészi reszekátumok pathologiai jellemzőinek vizsgálata.....	34
IV.2.1.	A TME minőségi jellemzői.....	34
IV.2.2.	Az APER minőségi jellemzői.....	34
IV.2.3.	A rectum reszekátumok pathologiai minőség-ellenőrzésével kapcsolatos országos kérdőíves felmérés eredménye.....	34
IV.2.4.	A nem peritonealizált (circumferenciális)sebészi szél érintettségének okai...35	
IV.3.	A preoperatív neoadjuváns kemoirradiáció okozta szöveti elváltozások és a regresszió grádus megoszlása.....	35
IV.3.1	A regresszió grádus meghatározásának ismerete a magyar pathologusok között.....	36
IV.4.1.	Az adekvát nyirokcsomószám alakulása anyagunkban.....	36
IV.4.2.	A nyirokcsomó-feldolgozással kapcsolatos országos felmérés eredménye....	37
IV.5.	Az érinvázio elasztikus festéssel történő kimutathatósága.....	37
V.	Megbeszélés.....	38
V.1.	Epidemiológiai jellemzők.....	38
V.2.	Sebészi jellemzők.....	38
V.2.1.	A TME útján eltávolított reszekátumok pathologiai megítélése.....	39

V.2.2.	Az APER minőségi jellemzői.....	41
V.2.3.	A nem peritonealizált (circumferenciális) sebészi szél érintettségének okai...	42
V.3.	Regresszió grádus meghatározás.....	44
V.3.1.	A regresszió grádus meghatározásának ismerete a magyar pathologusok között.....	45
V.4.	Nyirokcsomó státusz.....	46
V.5.	Érinvázio.....	50
V.6.	A szatellit tumoros gócok / átépült nyirokcsomók.....	52
VI.	Következtetések.....	53
VI.1.	A colorectalis rákok epidemiológiai jellemzőiről saját anyagunk alapján.....	53
VI.2.	A colorectalis carcinomák makroszkópos és mikroszkópos patológiai jellemzői.....	53
VI.3.	A colorectalis multidiscplináris team.....	54
VII.	A disszertációban közölt új eredmények és ezek alapján tett szakmai ajánlások.....	55
VIII.	Referenciák.....	57
IX.	Függelékek.....	66
X.	Táblázatok.....	72
XI.	Ábrák.....	78
XII.	Köszönetnyilvánítás.....	87
XIII.	A témához kapcsolódó tudományos közlemények és előadások.....	88
XIV.	A szerző egyéb tudományos közleményei és előadásai.....	93

Alkalmazott rövidítések jegyzéke

AJCC- American Joint Committee on Cancer

APER – abdominoperineal excision of the rectum = abdominoperinealis végbél kiirtás

CRC – colorectalis carcinoma

CRM – circumferenciális/radialis, az újabb nevezéktan szerint nem peritonealizált sebészi szél

CRT - kemoradioterápia

CT – computer tomográfia

EUS – endorectalis ultrasonographia

FU - fluorouracil

HE – hematoxin-eosin

HNPCC – hereditær nonpolyposis colorectalis carcinoma

MDT – multidiscplináris team

MRI – magnetic resonance imaging

PTE ÁOK – Pécsi Tudományegyetem Általános Orvosi Kar

RCT- radiokemotrápia

RCPath – Royal College of Pathologists

SNOMED – systematized nomenclature of medicine

SZTE ÁOK – Szegedi Tudományegyetem Általános Orvosi Kar

TEM – transanalis endoscopos mucosectomia

TME - total mesorectal excision = teljes mesorectalis kimetszés

TNM – tumor node metastasis

ypTNM – az y és p szimbólumok a neoadjuváns kezelés után pathologiai TNM stádiumot jelzik

I. Bevezetés

I.1. A colorectalis rák epidemiológiája

A colorectalis carcinoma az iparilag fejlett országokban a tüdőrák után a második leggyakoribb halálozással járó daganat **(63)**. A halálozási gyakoriság hazánkban is folyamatosan emelkedő tendenciát mutat, jelenleg mintegy 5000 ember hal meg vastagbélrákban **(7)**. A megbetegedések száma az elhaltaknak több mint kétszerese. Bár a korai rákmegelőző állapotok felderítésére bizonyítottan hatékony módszerek állnak rendelkezésre, sajnálatos módon hazánkban a vastagbélrákszűrő programok beindítása megtorpant. Szűrés hiányában az esetek többségében a betegek előrehaladott stádiumú daganattal kerülnek műtétre és így, a betegek várható túlélése elmarad az európai eredmények mögött - az ötéves túlélés nem haladja meg a 40-45%-ot **(102)**. Emiatt létfontosságú, hogy a betegeket a colorectalis carcinomák ellátására szakosodott multidiscplináris team-ek (MDT) lássák el.

I.2. A colorectalis rák prognózisát meghatározó jellegek

Az AJCC legutóbbi ajánlása szerint a colorectalis daganatok TNM rendszere a következő **(12,100)**:

pT Primer tumor

- **pTx**: A primer tumor nem megítélhető
- **pT0**: Nincs kimutatható tumor
- **pT1**: A daganat a submucosát infiltrálja
- **pT2**: A daganat a muscularis propriát infiltrálja
- **pT3**: A daganat a muscularis propriát áttörte és a subserosába vagy a nem peritonealizált pericolicus vagy mesorectalis zsírszövetbe terjed
- **pT4**: A daganat más szervet direkt módon infiltrál (pT4a) és/vagy infiltrálja a visceralis peritoneumot (pT4b)

pN Regionális nyirokcsomók

- **pNx**: a regionális nyirokcsomó stádium nem ítéhető meg
- **N0**: nincsen regionális nyirokcsomóáttét

- **N1:** regionális nyirokcsomóáttét mutatható ki 1-3 nyirokcsomóban
- **N2:** regionális nyirokcsomóáttét mutatható ki 4 vagy több nyirokcsomóban

pM Távoli áttét

- **pMx:** távoli áttét nem ítéhető meg
- **M0:** távoli áttét nincsen
- **M1:** távoli áttét szövettanilag igazolt.

A vastagbélrákok 5 éves túlélése stádiumfüggő, míg I. stádiumban az 5 éves túlélés R0 reszekciót követően colonban 80%, rectumban 74%, addig IV. Stádiumú daganat esetén colonban 24%, rectumban csupán 9% **(58)**.

A colorectalis carcinomák prognózisát azon szövettani jellemzők határozzák meg, melyek a túléléssel vagy a betegségmentes túléléssel korrelálnak. A prognosztikus faktorok értékét többek között AJCC prognosztikus faktorokkal kapcsolatos konszenzus konferenciáján vizsgálták, és az alábbi módon osztályozták **(16)**:

1. kategória: az irodalmi adatok által alátámasztott, a betegellátásban kiterjedten használt és elég fontos ahhoz, hogy a TNM stádium beosztást ez alapján módosítsák

- A Tis (carcinoma in situ) kategória tisztázása
- A T1 kategória tovább osztályozása T1a és T1b alcsoportokra a vérér- vagy nyirokér invázió megléte vagy hiánya alapján
- A T4 kategória tovább osztályozása T4a és T4b alcsoportokra
- A carcinomembrionális antigén szérumszintjének preoperatív klinikai vizsgálata alapján történő osztályozás
- Az appendix vermiformis kizárása a colon és rectum carcinomáinak TNM osztályozásából

2A. kategória: biológiailag és/vagy klinikailag kiterjedten tanulmányozott, a terápiában prediktív-, a betegség kimenetele szempontjából prognosztikus értékel bíró, érdemes arra, hogy a pathológiai leletben megemlítsék

- A reziduális tumor (R) osztályozás és az ennek megfelelő ypTNM megjelölés azoknál a daganatoknál melyeket megelőzőleg már sebészi reszekcióval kezeltek
- A circumferenciális / radiális (nem peritonealizált) szél értékelése

- Hisztológiai grádus meghatározás: a daganatok alacsony és magas grádusú csoportokra történő felosztása
- A daganat növekedési szél konfigurációjának kiértékelése
- A vénás és nyirokér invázió értékelése
- Perineurális invázió

2B. kategória: kielégítően tanulmányozott, de nem elégséges ahhoz, hogy az 1. vagy 2A. kategóriákba sorolják

- A gazdaszervezet daganatra adott lymphoid válasza
- Különbségtétel a pecsétgyűrűsejtes adenocarcinoma, a neuroendocrin (kissejtes) carcinoma és a colorectalis carcinomák egyéb szövettani típusai alapján
- DNS tartalom
- A daganatszövet molekuláris markerei: 18q/DCC, K-ras, mikroszatellita instabilitás, thymidilat synthase, p27, Bcl-2, p53

3. kategória: még nem eléggé tanulmányozott ahhoz, hogy az 1. vagy, 2A vagy, 2B kategóriákba soroltassék

- A tumor angiogenesis morpometriai analízise (microvessel density)
- A mag grádus analízise
- A specifikus sejtfehérjék és szénhidrátok minőségi vagy mennyiségi analízise
- A peritumorális fibrosis (desmoplasia) értékelése
- A peritumorális gyulladásos reakció kiértékelése
- A makroszkópos tumor konfiguráció osztályozása
- A neuroendocrin differenciáció kiértékelése
- Az argyrophil nucleolaris organizáló régiók (AgNORs) mennyiségi kiértékelése
- Mitotikus index
- Cyclin/PCNA

4. kategória: tanulmányozták, és nem bír konzisztens prognosztikus jelentőséggel

- A szövettani típus alapján történő osztályozás
- A tumor méret
- Mikrometasztázis a nyirokcsomókban
- A prognosztikus adatok ötvözése

A prognosztikus faktorok értékének bizonyítékok alapján történő vizsgálata hozzájárult ahhoz, hogy a colorectalis carcinomák pathologiai leletezésével kapcsolatos módszertani kiadványokban a kötelezően feltüntetendő törzs (core data) és járulékos (non-core data) információkat meghatározzák és ezeket, leletezési minimumkövetelmény rendszerként foglalják össze **(49,77,89)**.

Összehasonlításként bemutatjuk a colorectalis carcinomák pathologiai leletezésével **(6)**, illetve ellátásával **(7)** kapcsolatos hatályos, hazai és a 2007 szeptemberében megújított brit módszertani levelek ajánlását **(89)**:

A vastagbél daganatainak műtéti preparátuma esetén az alábbiakról kell nyilatkozni **(6):**

- a tumor típusa, a differenciáció foka
 - a tumor genetikai státusa, ha erre mód van (MSS, MSI-H, MSI-L)
 - a daganatos terjedés nagysága, az érbetörés jelenléte
 - a terjedés mintája (expanzív, diffúz)
 - lymphocita infiltráció hiánya vagy jellege a növekedési zónában
 - extramuralis perineurális terjedés
 - tumorról összefüggő fibrosis
 - az eltávolított és metasztatikus nyirokcsomók száma
 - peritumorális nem-nyirokcsomó áttétek
 - a környező szervek érintettsége
 - a tumor távolsága a sebészi szélektől
 - a tumor melletti nyálkahártya állapota
- solitaer vagy multiplex polypok
 - gyulladással járó bélbetegségek

- diverticulosis
- besugárzás okozta nyálkahártya elváltozások

A szövettani leletben az alábbi paraméterekre kell kitérni (7):

a) Pathologiai stádium

- A daganat súlyossági fokozata (grade)
- Az infiltráció mélysége (T)
- Az összes vizsgált nyirokcsomó és ezen belül a pozitív nyirokcsomók száma (N)
- A proximális és distalis és peritonealis sebészi szél állapota

b) Nyirokcsomó státusz

- Legalább 12 nyirokcsomót kell megvizsgálni
- Az apicalis nyirokcsomó státusa (a sebésznek kell megjelölni). Ha az apicalis nyirokcsomóban metastasis van, a pN3 fokozat ajánlott.
- Amennyiben meghatározott, a sentinel nyirokcsomók részletes feldolgoása, szükség esetén a mikrometasztázisok azonosítása immunhisztokémiai módszerekkel.

Royal College of Pathologists Colorectal Cancer Dataset (89):

Makroszkópos törzsadatok:

- A tumor lokalizációja
- Maximális átmérője
- A legközelebbi reszekciós szélről való távolság
- Tumor perforatio
- Rectum tumorokban a peritonealis áthajlástól való távolság
- Rectum tumorokban a sebészi sík minősége
- APER esetén a tumor linea dentatától mért távolsága

Mikroszkópos törzsadatok:

- Szöveti típus
- Szöveti differenciáció
- A tumor lokális inváziójának (T) és extramurális kiterjedésének mélysége
- A reszekciós szélek (távoli és nem peritonealizált) érintettsége
- Nyirokcsomó státusz (összes/áttétes/apicalis)
- Extramuralis vénás invázió

- Neoadjuváns kezelés után szignifikáns tumor regresszió megléte
- Szövettanilag igazolt távoli áttét
- Háttér abnormalitások

Egyéb

- TNM (5. verzió!)
- Dukes stádium
- A reszekció komplett volta (R stádium)
- SNOMED kódok

Makroszkópos nem törzs adatok

- A reszekátum mérete
- Rectum tumoroknál a nem peritonealizált sebészi szél érintettségének pontos lokalizációja
- Abdominoperinalis rectum excizióknál a sebészi sík minősége

Mikroszkópos nem törzs adatok

- A mucinosus tumorok elkülönítése
- A növekedési szél természete (infiltratív vagy expanszív)
- Tumor infiltráló lymphocyták
- Tumor bimbózás
- 3 mm-nél kisebb extramuralis tumoros nodulusok
- Intramuralis vénás invázió
- Immunhisztokémiai adatok

Egyéb nem törzs adat

- A molekuláris vizsgálatok eredményei

A felsorolt - colorectalis carcinomák pathologiai leletezésével kapcsolatos - hatályos módszertani ajánlások láthatóan országonként, sőt egy adott országon belül, társaságonként is eltérnek, mely megnehezíti az egységes és nemzetközi adatokkal történő összehasonlításra is alkalmas pathologiai leletezési gyakorlat kialakulását.

I.2.1. A colorectalis rákok szövettani típusai

A colorectalis rákok döntő többsége adenocarcinoma. A variánsok között említik a mucinosus-, pecsétgyűrűsejtes, adenosquamosus, squamosus, medullaris és differenciálatlan carcinomákat. A brit módszertani ajánlás emellett kehelysejtes carcinoidról, kevert carcinoid-adenocarcinomáról és kissejtes carcinomáról is említést tesz **(89)**.

A szövettani típusok között jelentőséggel bír a mucinosus variáns, mivel a jobb colonthal rosszul differenciált, prominens lymphoid beszűrődést mutató mucinosus tumorai HNPCC-vel asszociáltak és jobb prognózisúak **(6,33,49,55,89)**.

I.2.2. A colorectalis rákok differenciációja

Az általános gyakorlatban a colorectalis rákok szövettani grádusának meghatározása nagymértékben szubjektív módon történik. Bár az irodalomban több grádus meghatározó rendszert ismertettek, de általánosan elfogadott, standard grádus meghatározó rendszer nem alakult ki **(35,46)**. A differenciáció meghatározása egyes ajánlások szerint a daganat predomináns része alapján történjék **(89)**, míg mások szerint a legrosszabbul differenciált terület alapján kell meghatározni, még akkor is, ha nem az dominál **(49)**. Fontos, hogy a differenciáció meghatározása ne a növekedési szélben jelentkező fokális dedifferenciáció/tumor bimbózás alapján történjen **(49)**. A különféle grádus meghatározó rendszerekben, a grádusokat elkülönítő kritériumok jelentősen eltérnek. Míg egyes rendszerekben a grádus meghatározás egy egyedüli mikroszkópos jellegen alapul (pl. a mirigyképződés), addig mások összetett, számos jelleget magába foglaló grádus meghatározást alkalmaznak. Mindazonáltal az alkalmazott kritériumok komplexitásától függetlenül a főbb rendszerek a daganatokat 3 vagy 4 grádusba sorolják, melyek az alábbiak: grádus I: jól differenciált; grádus II: közepesen differenciált; grádus III: rosszul differenciált; grádus IV: differenciálatlan. Bár a colorectális carcinomák szövettani megjelenése elég változatos ahhoz, hogy még a legegyszerűbb grádus meghatározó rendszer használata esetén is szignifikáns vizsgáló közötti eltérés legyen, a problémák ellenére ismételtelen bebizonyították, hogy a szövettani grádus független prognosztikus jelentőséggel bír a többváltozós analíziseknél. Ezek a tanulmányok különösen azt igazolták, hogy a „high grade tumorok” rosszabb prognózisúak, mint a „low grade tumorok”. Figyelemreméltó, hogy ezekben a tanulmányokban a szövettani grádus két csoportra zsugorodott. Utóbbi két

kategória használatakor a vizsgáló közötti eltérés lecsökkent, hiszen a high grade carcinomák jellemzőinek megállapításánál a vizsgáló közötti eltérés igen alacsony.

Következésképpen a két kategóriát alkalmazó grádus meghatározó rendszer használatát javasolják: alacsony grádusú: jól és közepesen differenciált; magas grádusú: rosszul differenciált és differenciálatlan (16,49,77,89). Megemlítendő továbbá, hogy a relatíve rosszul differenciált medulláris carcinomákat jobb prognózisuk miatt el kell különíteni a differenciálatlan carcinomáktól. Egyes ajánlások szerint a medulláris carcinomák differenciációjának meghatározásától el kellene tekinteni (49). A magyar módszertani ajánlás a differenciáció meghatározása mellett javasolja a tumor genetikai státusának meghatározását, mivel a mikroszatellita stabil, instabil és kevert típusú daganatokhoz eltérő fenotípus és betegségfolyás társul (6).

I.2.3. A lokális invázió meghatározása

T1 – a muscularis mucosae-át törő, de a muscularis propriát el nem érő, azaz a submucosát infiltráló daganat. Polypoid elváltozás esetén a Haggitt (fej, nyak, nyél és submucosa infiltráció), szélesalapú elváltozás esetén a Kikuchi-féle klasszifikációt javasolják használni, mely a submucosa infiltrációjának mélysége szerint (sm1, sm2, sm3) carcinomákat különít el (89).

T2 – a muscularis propria internát már infiltráló, de a muscularis propria externa külső szélét meg nem haladó tumor. Ha a daganat a muscularis propria externa szintjében van, de a növekedési szélé és a zsírszövet között az izomszövet eltűnt, azt már T3-nak kell tekinteni (49).

T3 – a daganat a muscularis propria externa külső szélét meghaladja, és betérjed a mesocolonba/mesorectumba, a serosát elérheti, de át nem törí. A tumor növekedési szélé és a muscularis propria közötti távolság prognosztikus jelentőségűnek tűnik, mivel minél mélyebbre terjed a daganat, annál valószínűbb, hogy vénás invázióval jár. Az invázió mélységének jelölése nem egységes, míg egyesek alstádiumokat határoznak meg (T3a <1mm, T3b 1-5 mm, T3c >5-15mm, T3d>15mm)(15), addig mások mm-ben javasolják megadni a daganat növekedési szélé és a muscularis propria externa külső szélé közötti távolságot (49).

T4 – a lokális kiterjedés legmagasabb kategóriája a colorectális carcinomákban az, amikor a daganat a viscerális peritoneumra, vagy a környező szervekre is ráterjed.

A peritoneális érintettséget az AJCC konszenzus konferenciáján, az alábbi módon definiálták:

1./ a daganat megközelíti, de nem éri el a serosai felszínt, amelyen gyulladási reakció és mesothel hyperplasia látható

2./ a daganat jelen van a serosai felszínen, gyulladási válasz és mesothel hyperplasia és/vagy mesothel erosio/ulceratio figyelhető meg

3./ szabad daganatsejtek vannak a serosai felszínen (a peritoneumon) és alatta a visceralis peritoneumon ulceratio figyelhető meg **(16)**.

Az 1. kategóriát az újabb brit és amerikai módszertani kiadványok sem fogadják el **(49,77, 89)**. A peritoneumot megközelítő és mesothel hyperplasiától kísért esetekben a blokk továbbmetszését javasolják a serosai érintettség vizsgálatára.

A peritoneum érintettség bármely formája rosszabb túlélési eséllyel társul. Ez alapján a T4 kategóriát javasolják módosítani T4a-ra: a daganat a szomszédos struktúrákat vagy szerveket infiltrálja és T4b-re: a daganat a viscerális peritoneumot infiltrálja.

I.2.4. A nyirokcsomó státusz jelentősége

A preoperatív staging vizsgálatok során felmerülő, illetve a sebészi reszekátum pathológiai feldolgozása során kimutatott nyirokcsomó áttét megszabja a beteg kezelési stratégiáját. A nyirokcsomó áttét értékelése ezért egységesnek mondható, csupán a feldolgozott nyirokcsomók számával, a feldolgozás technikájával, az esetleges mikrometasztázisok kimutatásával kapcsolatban észlelhetők eltérések az ajánlásokban. Annak ellenére, hogy általában 12 nyirokcsomó kinyerését várják el a pathologustól, egyre egységesebb az az álláspont, miszerint az összes nyirokcsomó kinyerésére kell törekedni. A brit ajánlás kihangsúlyozza, hogy 12 nyirokcsomó kinyerése semmiképpen nem jelentheti azt, hogy a pathologus felhagyhat a további nyirokcsomók felkeresésével! A nyirokcsomó feldolgozás minőségi jellemzőjeként átlagosan 12-15 kinyerése jelölhető meg, de az egyes esetekben nincsen elfogadhatatlanul alacsony nyirokcsomószám, hiszen ez számos faktortól függ, 0-100 között változhat **(13,18,19,29,50,74,75,80,89,95,98,109)**.

I.2.5. Egyéb a kezelés szempontjából jelentős szöveti jellemzők

A colorectalis rákok kezelése szempontjából azon makroszkópos vagy mikroszkópos jellemzőket kell még megemlítenünk, melyek nyirokcsomó áttét hiányában a beteg további kezelését befolyásolhatják, illetve utalhatnak lokális vagy távoli recidíva kialakulására. Ezen faktorok között **a sebészi szél érintettsége, az intramurális vagy extramurális vénás invázió és a perineurális infiltráció** említendő meg, mivel ezek megléte esetén a betegben residualis tumorszövet maradhatott vissza.

A sebészi szélek közül a daganattól távoli – orális és aborális - sebészi szélek vizsgálatának csak abban az esetben van értelme, ha a daganat és a sebészi szél közötti távolság 3 cm-nél rövidebb, ha a daganat rosszul differenciált, vagy kifejezett nyirokér inváziós hajlammal bír. A lokális recidívák fő oka **a nem peritonealizált sebészi szél érintettsége (2,9,23,25,38,44,76)** melynek több oka lehetséges:

- A preoperatív kivizsgálás nem derített fényt a mesorectalis fascia/retroperitoneum direkt tumoros érintettségére, így a műtét irreszekábilis betegen történt
- A nem peritonealizált sebészi szél képalkotó vizsgálattal nem látható érinvázió, perineurális infiltráció vagy apró áttétes nyirokcsomó révén érintett
- A TME, APER nem a megfelelő sebészi síkban történt

Az érinvázió kimutatása azért jelentős, mert megléte esetén a távoli áttétképződés lehetősége fokozódik. Az újabb tanulmányok intramurális érinvázió esetén megjelenő távoli áttétekről is beszámolnak, így ezek feltüntetését és az érinvázió kimutatását segítő elasztikus festés használatát a megújított brit módszertani levél is javasolja **(89)**.

A daganat környezetében található **mesenterialis/mesorectalis tumoros depositumok** megítélése a colorectalis carcinomák leletezésének sokat vitatott területe **(16,42,49,68,77,89,99-101)**. A nyirokcsomóként indított struktúrák egy része mikroszkóposan már nem tartalmaz felismerhető nyirokszövetet. Ezek lehetnek teljes egészében átépült nyirokcsomók, diszkontinuus tumor gócok, perineurális, perivascularis vagy intravascularis terjedés eredményei. A TNM 5. kiadása szerint e gócokat áttétes nyirokcsomónak kell tekinteni, ha átmérőjük meghaladta a 3mm-t, 3mm alatti átmérő esetén pedig a daganat diszkontinuus terjedésének és a T kategóriába kell beszámítani **(99)**. A TNM 6. kiadása, ezt a

definíciót megváltoztatta, az új definíció szerint a „sima kontúrú, nyirokcsomó formájú gócot nyirokcsomó áttétnek, míg a szabálytalan kontúrú gócot extramuralis érinváziónak kell tekinteni, mérettől függetlenül és a T kategóriába kell beszámítani **(100)**. Emellett a szabálytalan alakú gócot mikroszkopikus vénás invázióként V1 kóddal, illetve makroszkópos nagyságú góc esetén V2 kóddal javasolják jelölni **(100)**.

A definíció bírálói szerint az érinvázio szabálytalan alakú gócként történő meghatározása értelmetlen, hiszen a korai érinvázio, az ér hengeres volta miatt mindig kerek, sima kontúrú **(49, 68, 77)**.

A nyirokcsomó tokjának áttörése révén szabálytalan kontúrú képződmények keletkezhetnek, és ezen túl a diszkontinuusnak tűnő gócokról az esetek egy részében a blokk tovább metszése során kiderül, hogy valójában a daganat fő tömegével összefüggést mutat **(37,68)**.

A TNM 6. verziójának definíciója alapján történt vizsgálat igazolta, hogy a kontúr alapján történő meghatározás alacsony vizsgáló közötti egyetértést-, és ezen túl néhány esetben az új definíció magasabb stádiumba történő besorolást eredményezett **(77)**.

A fent részletezett okok miatt ezért egyes szerzők az javasolják, hogy a mesenterialis depositumok számát és a legnagyobb depositum méretét adjuk meg és tudassuk a klinikussal, hogy e gócok megléte valószínűleg rosszabb prognózist jelent. Mivel a kis mesenterialis depositumok szinte kivétel nélkül nyirokcsomó érintettség mellett jelentkeznek, így a nyirokcsomóstátuszt szerencsére nem egy önálló mesenterialis depositum dönti el **(49)**.

További problémát jelent, hogy a rectum carcinomáknál egyre kiterjedtebben alkalmazott preoperatív neoadjuváns kemoirradiáció a radioszenzitív daganatok esetében a daganat fő tömegének pusztulásával a betegek 17-48%-ában mesorectalis tumoros mikrofokusok/depositumok létrejöttéhez vezet, így a jó terápiás válasz paradox módon egy kedvezőtlen prognosztikus jelleget keletkeztet **(68)**. A TNM 6. verziójának definícióját emiatt az újabb amerikai és brit módszertani ajánlások elvetik **(49,89)**.

A hatályos hazai pathológiai módszertani levél szerint a rosszindulatú daganatok műtéti preparátumának vizsgálatakor a szövettani leletben ki kell térni: az érbetörés jelenlétének, az *extramurális perineurális* terjedésnek és a *peritumorális nem-nyirokcsomó* áttétek jelenlétére, azonban az utóbbi jellegre vonatkozó definíciót nem tartalmaz **(6)**.

Jelentőséggel bírnak továbbá azok a faktorok, melyek a tumor és a gazdaszervezet közötti kölcsönhatásokra utalnak, így a növekedési szél jellege (expanzív vagy infiltratív), a tumor

bimbózás, a tumor infiltráló lymphocyták mennyisége és a daganatos stroma jellege említhető meg (16,33,48,55).

I.3. Az endoszkópos és képalkotó eljárások szerepe a colorectalis rák diagnosztikájában

A pathologiai leletezés szempontjából az endoszkópos és képalkotó vizsgálatok (CT, EUS, MRI) leleteinek ismerete elengedhetetlen (88,107). A daganat endoszkópos jellegzetességeiről - kellően részletezett szövettani kérőlap esetén - a biopsziás minta értékelésekor, illetve az MDT tagjaként juthat információhoz a pathologus. A képalkotó vizsgálatok eredményéről általában szintén a multidiscplináris team tagjaként tájékozódhat, bár ebben a kórházak számítógépes hálózatai is segítséget nyújthatnak. A rectum carcinomák műtéti preparátumának értékelésekor különösen fontos a preoperatív neoadjuváns kemoradioterápia tényének ismerete, mivel jelentős regresszió esetén a szöveti blokkok kiválasztása a daganat kezelés előtti lokalizációjának ismerete nélkül gyakran lehetetlen.

Elengedhetetlen, hogy az operatőr a beküldőlapon ezen vizsgálatok eredményét, a CRT utáni klinikai stádiumot feltüntesse.

I.4. A colorectális rák kezelése

I.4.1. A colorectális rák sebészete

I.4.1.1. A colon daganatok sebészete

A colon és rectum tumorok terápiája ma is elsődlegesen a sebészi reszekció. A coecum, colon ascendens, flexura hepatica és a colon transversum oralis harmadi tumorainak műtéti megoldása a jobb oldali hemicolectomia. A colon transversum középső és aborális harmadi-, a flexura lienalis és colon descendens tumorai esetén a kiterjesztett jobb oldali hemicolectomia az elfogadott eljárás. A sigmabél tumorait szegmentális reszekcióval távolítják el (7).

I.4.1.2. A rectum daganatok sebészete

A rectum felső harmadi – 12-16 cm közötti, 8-12 cm-ig terjedő középső és 2-8 cm-ig terjedő alsó szakaszra osztható, 2 cm alatt anus carcinomáról van szó.

A 2 cm-nél kisebb és a muscularis propriát nem infiltráló (T1), jól vagy mérsékelten differenciált tumorok lokális kimetszéssel per anum vagy TEM technikával eltávolíthatók.

Reszekciót akkor végeznek, ha a daganat ennél nagyobb, mélyebben infiltrál vagy rosszul differenciált. Ilyenkor a tumort a mesorectum éles preparálással történő teljes kimetszéssel (TME) távolítják el. A záróizom megtartását a varrógépek használat jelentősen megkönnyítette (7). Az a korábbi elv - miszerint a végbelet legkevesebb 2 cm-el a tumor alatt kell reszekálni - megdőlni látszik, a belső sphincter eltávolításával, a külső záróizom visszahagyásával jó funkcionális eredményekről számolnak be (82,83).

A rectum abdomioperinealis exstirpációjára akkor kerül sor, amikor a reszekció feltételei onkológiai vagy technikai okokból nincsenek meg vagy a daganat rosszul differenciált (7,42,61).

I.4.1.3. Multivisceralis reszekciók

Kiterjesztett műtét elvégzése T4a stádium esetén válik szükségessé, azaz ha a daganatos bélszakasz más szervvel kapaszkodik. Ez az esetek 70%-ában sigma vagy rectum tumorok esetén fordul elő. Általános szabályként elfogadható, hogy a multivisceralis reszekcióknak csak akkor van értelme, ha R0 reszekcióra van kilátás. Az operatőrnek tilos megkísérelnie az összekapaszkodott szervek tompa vagy éles szétválasztását, en bloc reszekcióra kell törekednie. Az ilyen műtéti preparátumok pathologiai feldolgozásakor különösen fontos a megfelelően kitöltött beküldőlap, a sebészi jelölések megléte, egyes esetekben az indításkor az operatőr jelenléte (32,41).

I.4.2. A colorectális rákok kemoradioterápiája

Neoadjuváns kemoirradiációt kell alkalmazni abban az esetben, ha a rectum daganat lokálisan kiterjedt (T3-4) stádiumú, ha priméren irrezekábilis illetve ha nyirokcsomó áttétekkel bír. A besugárzás dózisa 45-54 Gy, napi 1.8 Gy frakciókkal, mellyel párhuzamosan a beteg 5 FU-t és Leucovorint kap tartós infúzióban. A műtétet a sugárkezelés befejezését követően 6-8 héttel célszerű elvégezni (7).

I.4.2.1. A preoperatív neoadjuváns kezelés hatásának pathológiai vizsgálata

A radiokemoterápia okozta károsodás cytologiai és szöveti jellemzői:

A radiokemoterápia egymás hatását additív módon fokozva 3 struktúrát érint: a sejtmagot, a citoplazmát és ez ereket. A sejtmagokban már alacsony sugárdózisnál a kromatin kondenzálódik, és a sejtmagok megduzzadnak, majd a későbbiekben pycnosis és karyorrhexis figyelhető meg. Többmagvú daganatos óriássejtek jöhetnek létre a sejtosztódás zavara következtében. A citoplazma a károsodás következtében ödémássá válik és benne a sejtorganellumok károsodása következtében apró vakuolumok jelennek meg, vagy eosinophil/ oncocytoid átalakulást mutat. Az erek károsodása nemcsak a besugárzás okozta akut hatásként jelentkezik, hanem a későbbi ártalmakért (fekély, atrophia, fibrosis) is felelős. Korai károsodás jeleként csupán a submucosa ereinek dilatatioja figyelhető meg. Ezt követi az endothelsejtek károsodása, fokális érfalnecrosisok, következményes rupturákkal. Relatív késői károsodásként degeneratív elváltozások jelentkeznek: a subintimalis régióban majd a mediában fibrosis, myoepithel és endothelproliferatio, melyek együttesen az erek subtotális szűküléséhez vezethetnek. A kemoradioterápia következményeként a carcinomákban necrosis, sarjszövet, fibrosis, hegszövet és nyáktavak jelennek meg. Gyakran a felszínen húzódó ép nyálkahártya alatt a submucosában kiterjedten élő tumorszövet húzódik. A nyáktavak a daganatsejtek apoptózisa után keletkeznek, és idegentest reakciót válthatnak ki (108).

A daganat regresszió hisztológiai meghatározása:

Erre vonatkozó egységes nemzetközi ajánlások nincsenek, a regressziós elváltozások mennyiségi megbecsülését javasolják. A német multicentrikus tanulmányban a szemikvantitatív becslés jól reprodukálhatónak bizonyult (108). Ebben a tanulmányban az alábbi osztályokat különítették el:

- nincsenek regressziós elváltozások
- a daganat tömegének $\leq 25\%$ -a regrediált
- daganatregresszió a daganat tömegének $> 25\text{-}50\%$ -ában
- daganatregresszió a daganat tömegének $> 50\%$ -ában
- teljes regresszió

A Japanese Society for Cancer of Colon and Rectum 1997-ben a regresszió grádusait az alábbiakban határozta meg:

- 0 grádus: (nincs elváltozás) sem necrosis, sem sejt- vagy strukturális elváltozás nem látható.

- 1. grádus: (csekély regresszió)

1a grádus: necrosis vagy a daganat tömegének eltűnése a laesio kevesebb, mint 1/3-ban figyelhető meg, vagy csupán sejt illetve strukturális elváltozások láthatók.

1b grádus: necrosis vagy a daganat eltűnése az elváltozás kevesebb, mint 2/3-ban figyelhető meg, de vitális daganatszövet még kimutatható.

- 2. grádus: (mérsékelt regresszió) necrosis vagy a daganat tömegének eltűnése a laesio több mint 2/3-ban megfigyelhető, de élő daganatszövet még kimutatható.

- 3. grádus: (erős regresszió) a teljes laesio necroticus és/vagy fibrosus szövet pótolja granulomatosis reakció kíséretében vagy enélkül, élő daganatsejtek már nem mutathatók ki **(108)**.

A neoadjuváns kezelés utáni klasszifikáció a TNM 6. kiadása (2002) alapján:

Ez a klasszifikáció a szubjektivitásból adódó rossz reprodukálhatóságot megszüntette, mivel a daganat kiterjedésének meghatározásakor csak a morfológiai vizsgálat időpontjában fellelhető élő daganat sejtet veszi figyelembe. Eszerint az ypTNM beosztás nem arra szolgál, hogy a multimodális kezelés előtti daganat kiterjedésre következtessünk. Ha élő daganatsejtek csak a muscularis propriában mutathatók ki, akkor a mesocolon zsírszövetben lévő nyáktó esetén a daganatot nem ypT3-ként, hanem ypT2-ként kell klasszifikálnunk. Ha lymphocytá depletio jeleit mutató nyirokcsomóban meszesedést és/vagy fibroticus területeket találunk, attól ezeket még ypN0-ként kell klasszifikálni. Mivel az esetek kb. 5-10%-ában élő daganatsejtek már nem mutathatók ki, ezért az ypT0 megállapításához a makroszkóposan gyanús területekből 0.5cm³-ként egy kimetszés vizsgálata javasolt. Besugárzást követően elégséges számú nyirokcsomó fellelése gyakran problematikus. Ekkor is legalább 12 nyirokcsomó kinyerése a cél ahhoz, hogy egy daganat megbízhatóan ypN0-ként legyen klasszifikálható. A nyirokcsomók számának közlése azért fontos, hogy a klasszifikáció megbízhatósága ellenőrizhető legyen **(100)**.

Az Egészségügyi Minisztérium colorectalis daganatok ellátásáról szóló szakmai protokollja

(7) a Wheeler-féle rectum carcinoma regressziós grádus **(104)** használatát javasolja:

- RCRG 1 = teljes regresszió illetve tumor-residuum csak nyomokban
- RCRG 2 = közepes fokú regresszió
- RCRG 3 = nem jelentős regresszió

A Royal College of Pathologists 2007. évi ajánlása szerint (89) a komplett regresszió kimondásához kezdetben minimálisan 5 blokk vizsgálata szükséges. Ha ezekben több szintet vizsgálva sem találunk élő daganatsejteket, úgy a teljes gyanús területet el kell indítani.

Mivel nincsen kialakult konszenzus arról, hogy a regresszió mértékét hogyan kell megállapítani, ezért a Royal College of Pathologists az alábbi három kategóriát határozta meg:

- A maradvány daganatsejtek teljes hiánya és/vagy nyáktavak azonosíthatók
- Minimális residualis tumorszövet jelenléte, azaz az elszórt mikroszkopikus daganat fókuszok csak nehezen azonosíthatók
- Nincs számottevő regresszió

Mint látható, a rectum carcinoma regressziós grádus (RCRG) 1-es fokozatát két részre választották és a RCRG 2 és a RCRG 3 összevonásra került. Az ajánlás ypT stádium meghatározására vonatkozó megállapítása a TNM 6. verziójával megegyező.

A hatályos pathológiai módszertani levél (6) a regresszió meghatározására vonatkozó ajánlást nem tartalmaz, de rögzíti, hogy a rosszindulatú daganatok műtéti preparátumában vizsgálni kell a besugárzás okozta nyálkahártya elváltozásokat.

I.4.3. A colorectális rák kemoterápiája

A korai (Dukes A), nyirokcsomó áttétellel nem rendelkező tumorok nem igényelnek kemoterápiás kezelést. A mélyebb fali infiltrációval járó, nyirokcsomó negatív esetek közül a magas kockázatúakat kell kezelni. Magas kockázati tényezőnek minősül a tumor perforáció bármely fajtája (serosalis, infra- vagy retroperitonealis), az extramuralis vénás invázió, serosai érintettség vagy inkomplett reszekció (89), tumor elzáródás, perforatio, nyirokérinvázió, az alacsony differenciáció, aneuploidia, magasabb S-fázis, magasabb marker értékek, fiatal életkor (3,7). Sajnálatos módon a magas kockázati tényezők leletezése a pathologusok között rendkívül eltérő – példaként említhető a vascularis invázió, mely leletezése általában 10 % körül fordul elő (77). Fontos megjegyeznünk, hogy a hatályos hazai módszertani ajánlás szerint, ha a korrekt stádium besorolásához nincs kellő számú nyirokcsomó (12 db), akkor a beteget helyesebb 1 stádiummal feljebb sorolni és annak megfelelően kezelni (7).

I.5. A colorectális rákok kezelésének multidiszciplináris megközelítése

A colorectalis carcinomás betegeket optimálisan a betegségre szakosodott team látja el, melynek tagjai a sebész(ek), radiológus, gasztoenterológus(ok), onkoradiológus, onkológus(ok) és a pathologus. A team együttműködése biztosíthatja a legmagasabb szakmai standardok érvényesülését. A pathologus szerepe, hogy tájékoztassa a sebészt a daganat eltávolításának komplett vagy inkomplett voltáról, a reszekátum sebészi síkjairól nyert makroszkópos és mikroszkópos információkon keresztül; a radiológus számára értékes információkat nyújthat a preoperatív stádium-meghatározás és a mesorectalis fascia érintettségének radiológiai megítéléséről; az onkoradiológusnak a neoadjuváns kezelés hatásosságáról; és az onkológusnak a posztoperatív kemoterápiás kezelést megalapozó szöveti jellegzetességekről (77).

II. Problémafelvetés és célkitűzések

Olyan a colorectalis carcinomás betegek ellátása szempontjából döntő jelentőségű prognosztikus faktorokat kívántunk vizsgálni, melyek a módszertani ajánlásokban egységesen megjelennek és az ellátó kórház nagyságától és technikai felszereltségétől függetlenül vizsgálhatók.

II.1. A colorectalis rákok epidemiológiai jellemzőinek vizsgálata

A vastagbélrákok életkor, nem, lokalizáció és stádium szerinti megoszlását a földrajzi adottságok, táplálkozási-, életmódi szokások, genetikai adottságok, illetve a szűrővizsgálat egyaránt befolyásolhatják. Az irodalmi adatok szerint Nyugat-Európában és az Egyesült Államokban a colorectalis rákok előfordulása a jobb colons felé irányába tolódott el **(26)**. Magyarországon ez a folyamat az irodalmi adatok szerint nem indult meg, mely a szűrés megkezdésének fontosságára hívja fel a figyelmet **(72)**. Saját anyagunk epidemiológiai jellemzőinek vizsgálatával is ezt a célt kívántuk támogatni.

II.2. A rectum rákok sebészi jellemzőinek pathológiai vizsgálata

II.2.1. A TME sebészi jellemzőinek pathológiai vizsgálata

A rectum reszekciónál és kiirtásoknál alkalmazott tompa disszekciót Heald munkásságának köszönhetően felváltotta az éles preparálással végzett teljes mesorectum kimetszés (TME)**(36)**. Mivel a kimetszés sebészi síkja szoros összefüggést mutat a nem peritonealizált sebészi szél (CRM) érintettségével és ezen keresztül a lokális recidíva aránnyal, ezért ezek pathológiai vizsgálata elengedhetetlen **(23,76,78)**. A sebészi síkok vizsgálatára vonatkozó közlemények 2002-től fogva jelentek meg és napjainkra a módszertani ajánlások részévé váltak **(6,49,89)**. Célunk a TME sebészi jellemzőinek pathológiai elemzése volt saját anyagunk alapján.

II.2.2. Az APER sebészi jellemzőinek pathológiai vizsgálata

A felső és középső harmadi rectum tumorok esetén alkalmazott teljes mesorectum kimetszés következtében a lokális recidiva arány a legjobb centrumokban 10% alá csökkent és ezt a preoperatív neoadjuváns kemoirradiációval még tovább lehetett csökkenteni, de az abdominoperinealis végbél kiirtás esetén a nem peritonealizált szél érintettsége és a lokális recidiva arány továbbra is magas maradt. A Holm által módosított műtéti technika - melynek során a kimetszett levator izmok extra védő réteget képeznek a sphincter izmok és a végbél körül – a TME-hez hasonló arányú körkörös széli érintettséggel és lokális recidiva aránnyal jár (42). Az APER pathologus által vizsgálandó síkjait Quirke professzor a basingstoke-i Pelican Centrumban, majd a st. galleni Rectum Kongresszuson ismertette. Az APER síkjainak vizsgálatát a 2007. évi RCPATH ajánlás - makroszkóposan vizsgálandó nem törzs adatként - már tartalmazza (89). Mivel az abdominoperinealis rectum kiirtás sebészi minőségéről sincs magyar adat, ezért saját anyagunkban vizsgáltuk a perforáció és a sebészi síkok kórházankénti és sebészenkénti megoszlását.

II.3. A preoperatív neoadjuváns kezelés hatásának vizsgálata

Az előrehaladott vagy nyirokcsomó áttétellel rendelkező rectum carcinomák eseteiben alkalmazott preoperatív neoadjuváns kemoradioterápia segítségével, a korábban irreszekábilisnak tartott rectum carcinomák is eltávolíthatóvá váltak. A kemoradioterápiára a rectum carcinomák eltérő módon reagálnak. A kemoradioszenzitív tumorokban jelentős regresszió észlelhető, melynek mértéke a teljes regressziótól, az elszórt, nehezen fellelhető mikroszkopikus fókuszokon keresztül, a regresszió teljes hiányáig terjedhet. Mivel a lokális recidiva jelentkezését a nem peritonealizált sebészi szél érintettsége szabja meg ezen esetekben is, ezért ennek alapos pathológiai vizsgálata elengedhetetlen (10,26,65,67,108). A daganatban észlelhető regresszió mértéke emellett önmagában is prognosztikus értékűnek tűnik. A kezelés után igazolt nyirokcsomó áttét a kemoradiorezisztencia jeleként értékelhető, így e betegeknél nagyobb a távoli áttétképződés valószínűsége (12).

A neoadjuváns kezelésben részesült betegekből származó reszekátumok leletezéséhez a patológusoknak ismerniük kell a kemoradioterápia okozta szöveti elváltozásokat. Standardizált patológiai feldolgozással a daganatregresszió különböző fokozatai felismerhetők, és a daganat stádiumbeosztása reprodukálható kritériumok alapján történhet (89).

II.4. A nyirokcsomó stádium meghatározását befolyásoló tényezők vizsgálata

A nyirokcsomó áttét a bélfali invázió mélysége mellett, a beteg kezelését leginkább befolyásoló jelleg. A nyirokcsomó-feldolgozás mennyiségi (13,18,19,29,50,74,75, 80,89,94, 95,98,109), minőségi (8,17,20,40,93), és technikai (5,11,28,31,47,53,84) jellemzői világszerte igen változatosak. A nemzetközi és hazai kongresszusi megnyilvánulások alapján az alacsony nyirokcsomó számért a pathologusok a sebészeket, a sebészek pedig a pathologusokat teszik felelőssé. A pathologusok időhiánnyal és a feldolgozást végző pathologusok alacsony számával magyarázzák a nyirokcsomószám alacsony voltát. Célunk, a vizsgálat teljes ideje alatt az összes lehetséges nyirokcsomó kinyerése mellett, a nyirokcsomó kinyerést befolyásoló tényezők vizsgálata volt. Kérdőíves felmérésünkkel a magyar pathologusok nyirokcsomó kinyeréssel kapcsolatos véleményét kívántuk elemezni.

II.5. Az érinvázió szövettani kimutathatóságának vizsgálata

Az érinvázió megléte a haematogen áttétképződés lehetősége miatt kedvezőtlen prognosztikus faktor ezért nyirokcsomó áttét hiányában megalapozza az onkoterápiás javaslatot (58,66,73,90). Az érinvázió pathologiai leletben való szerepeltetése ingadozó, melynek háttérében többek között az is állhat, hogy HE festett metszetekben nehéz felismerni (54). Emiatt az érinvázió kimutathatóságát fokozó módszerek bevezetése indokolt. Célunk egy olcsó, egyszerű és könnyen megítélhető, az érfal elasztikus membránjait jelölő speciális festés vizsgálata volt (1,24,59,91,103).

II.6. A szatellit tumoros gócok / átépült nyirokcsomók vizsgálata

Egyes esetekben nehezen eldönthető hogy a daganat fő tömegétől független a mesocolonban vagy mesorectumben elhelyezkedő góc átépült nyirokcsomót vagy érinváziót reprezentál-e. Amennyiben az ilyen gócot nyirokcsomónak tekintjük az N-, ha pedig érinvázióknak- úgy a T stádium meghatározásakor kell figyelembe vennünk ezeket.

II.7. A colorectali multidiscplináris team megszervezése

A colorectalis rákok kezelését a legnagyobb hatékonysággal a betegség ellátására szakosodott specialista team tudja ellátni. Nagy Britanniában a sebészből, radiológusból, onkológusból és sztomaterápiás nővérből felépülő team-ek működése kötelező, továbbképzésük a basingstoke-i Pelican Centrumban történik. Az egyes daganat-féleségek ellátására szakosodott multidiscplináris team létezésének szükségessége néhány éve még nem volt egyértelmű, colorectalis team 2000-ben a Baranya Megyei Kórházban nem működött. Célunk a skóciai és angliai tapasztalatok alapján, a brit mintára felépülő colorectalis MDT megszervezése és működtetése volt.

III. Anyag és módszer

III.1. Epidemiológiai elemzés

Anyagunkat a Baranya Megyei Kórház, Mohács Város Kórháza, a Szigetvári Városi Kórház, a Komlói Városi Kórház és a Siklói Városi Kórház sebészeti osztályán 2000-2008. között operált 968 colorectalis carcinomás beteg sebészi reszekátuma képezte. A pathológiai leletek életkorra, nemre, lokalizációra és stádiumra vonatkozó adatait folyamatosan vezetett Excell táblázatban rögzítettük.

III.2. A sebészi reszekátumok pathológiai jellemzőinek vizsgálata

III.2.1. A TME sebészi síkjainak vizsgálata

2003-tól 249, a Baranya Megyei Kórház, Mohács Város Kórháza, a Szigetvári Városi Kórház, a Komlói Városi Kórház és a Siklói Városi Kórház sebészeti osztályán operált rectum carcinomás beteg sebészi reszekátumát vizsgáltuk. Mivel a reszekátumok rögzítetlen vizsgálatára a városi kórházak elhelyezkedése miatt nem kerülhetett sor, így azok feltáratlanul, 10 %-os formalinban fixálva érkeztek az osztályunkra. A feltáratlan reszekátumokat 48 órás fixálást követően dolgoztuk fel. A sebészi minőség vizsgálata a Quirke-féle protokoll szerint történt (**2. függelék**). A sebészi síkokat és a mesorectum jellemzőit (fascia, tömeg, berepedések) a reszekátum feltáratlan, befestetlen állapotban vizsgáltuk, majd a nem peritonealizált sebészi szél a tussal történő jelölését követően, felkorongolt rectumon rögzítettük a CRM szél és a daganat jellemzőit. Digitális fotódokumentáció mind a reszekátum feltáratlan-, mind a felkorongolt állapotában megtörtént. A nem peritonealizált sebészi szélt akkor tekintettük érintettnek, ha az a daganat közvetlen ráterjedés-, érinvázió- vagy áttétes nyirokcsomó révén azt ≤ 1 mm-re megközelítette.

III.2.2. Az APER sebészi jellemzőinek pathológiai vizsgálata

A 2003 óta operált 249 rectum carcinomából 64 (25.7%) eltávolítása APER útján történt. Ezen esetekben a mesorectum mellett, a végbél alsó harmadának sebészi síkjait a Quirke-féle protokoll szerint, a digitális fotódokumentáció alapján a 2006 előtti időszakra vonatkozóan retrospektív módon, ezt követően 2006-tól prospektív módon vizsgáltuk (**77**). A reszekátumok fixálása és feldolgozása megegyezett a TME kapcsán leírtakkal.

III.2.3. A rectum reszekátumok pathológiai minőség-ellenőrzésével kapcsolatos országos kérdőíves felmérés

A mesorectalis excisio pathológiai vizsgálatával kapcsolatos körlevelünket az ország valamennyi pathológiai intézetébe eljuttattuk. (3-4. függelék)

III.2.4. A nem peritonealizált (circumferenciális) sebészi szél érintettségének elemzése

A nem peritonealizált sebészi szél érintettségének vizsgálatát 2004-2007. évi anyagunk alapján a mélységi invázió (pT stádium), nyirokcsomó státusz (N stádium), érinvázió, perineuralis infiltratio, perforatio, növekedési szél mintázata, preoperatív neoadjuváns kemoirradiáció, rectum carcinoma regressziós grádus, sebészi volumen, a műtéti típus, a mesorectalis excisio síkja és a nem függvényében végeztük el. Korábbi éveket azért nem vizsgáltunk, mert a sebészi síkok vizsgálata csak az erre vonatkozó irodalmi ajánlások megjelenését követően - 2003-tól kerülhetett sor. Az ezt megelőző években e jellemzőket a pathológiai leletekben nem rögzítettük.

III.3. A preoperatív neoadjuváns kezelések hatásának vizsgálata

Neoadjuváns kezelésben részesült beteg reszekátumával 2003 előtt saját anyagunkban nem találkoztunk. 2003 januárjától 2007 decemberéig 84 (52 férfi, 32 nő), előrehaladott vagy radiológiailag nyirokcsomó áttétes, preoperatív neoadjuváns kezelésben részesült beteg műtéti reszekátumát dolgoztuk fel, mely a teljes rectum carcinomás anyagunk 35%-a. A betegek a műtétet megelőzően a PTE ÁOK Onkoterápiás Intézetében 1.8-2 Gy gócfrakciójú, 39.6-54 Gy összdózisú besugárzásban és Leucovorinnal kombinált 5FU kemoterápiában részesültek. A műtétet a neoadjuváns kezelést 6 héttel követően végezték el. 55 beteg (65,5%) anterior reszekcióban, míg 29 beteg (34,5%) APER-ben részesült. A műtéteket a Baranya Megyei Kórház-, a Komlói-, Mohácsi-, Siklósi- és Szigetvári Városi Kórházak Sebészeti Osztályain végezték el.

Mivel a kemoirradiáció esetenként a tumor teljes regresszióját eredményezte, és a kezelés tényét az operatőr nem mindig tüntette fel a szövettani vizsgálatkérő lapon, ezért olyan beküldőlapot szerkesztettünk, melyen a sebész a preoperatív irradiáció és kemoterápia tényét

egyszerűen fel tudta tüntetni **(5. függelék)**. A daganat regressziót a Wheeler-féle klasszifikáció (RCRG) szerint határoztuk meg **(104)**.

A neoadjuváns kezelés okozta szöveti elváltozásokat (fibrosis, daganatsejt-mentes nyáktavak képződése, meszesedés, óriássejtek megjelenése, sugár-vasculitis) HE metszeteken vizsgáltuk.

Az oncocytoïd/eosinophil sejtes átalakulást mutató esetekben az irodalmi adatok ellentmondásos volta miatt, az esetleges neuroendocrin irányú differenciáció vizsgálata céljából chromogranin- és synaptophysin-, az oncocytoïd átalakulást mutató sejtek proliferációs aktivitásának megítélése céljából pedig Ki67 immunhisztokémiai festést és egy szolid fészkeket képező, histiocytákat utánzó oncocytoïd daganatsejteket tartalmazó esetben elektronmikroszkópos feldolgozást is végeztünk.

III.3.1. Regresszió grádus meghatározással kapcsolatos kérdőíves felmérés

A regresszió grádus meghatározás ismeretével kapcsolatos körlevelünket az ország valamennyi pathologiai intézetébe eljuttattuk. **(3-4. függelék)**

III.4. A nyirokcsomó státusz pathologiai vizsgálata

III.4.1. Nyirokcsomó feldolgozás 1999-2007. évi anyagunkban

A colorectalis carcinomás reszekátumok feldolgozása elméleti és gyakorlati szempontból egyaránt változott a jelzett időszakban. Míg 1999-ben részben technikai, részben módszertani okokból a nyirokcsomó feldolgozás korlátozott volt – csak az áttétessel tűnő nagyobb nyirokcsomók feldolgozása történt meg, 2000-től már valamennyi fellelhető nyirokcsomó kinyerésére és feldolgozására törekedtünk. Ezt a szándékot 2000-ben a szűkös víztelenítő kapacitás még akadályozta, de a 2001-ben beszerzett nagyobb blokkszámot befogadni képes víztelenítő automata lehetővé tette valamennyi kinyert nyirokcsomó feldolgozását.

A nyirokcsomók kinyerését manuális úton, zsíroidás nélkül a daganat lokalizációja szerint kissé eltérő módon végeztük el. Colon tumoroknál a mesocolon zsírszövetét a daganatot kikerülve lepreparáltuk, melynek következtében az egyes esetekben jelentős tömegű zsírszövet könnyebben kezelhetővé vált **(1. ábra)**. A nyirokcsomó preparálást az RCPPath ajánlásnak megfelelően a sebész által megjelölt érlekötés felől kezdtük, az apicalis nyirokcsomó kinyerése céljából. Ezt követően a mesocolont 2 mm-es szeletvastagsággal, a bél

hossz-tengelyével párhuzamos metszésekkel felszeleteltük. Az egyes szeletekből a látható nyirokcsomókat eltávolítottuk, majd a maradék zsírszövetet áttapintva a 2 mm-nél kisebb nyirokcsomókat is kinyertük. Rectum tumoroknál a feldolgozás ettől eltérő volt, mivel itt a CRM szél megítélése és a sebészi minőség dokumentálása miatt a reszekátumot előbb teljes hosszában felkorongoltuk. Az egyes szeletekből a reszekációs szélhez közel fekvő nyirokcsomókat a befestett széllel együtt távolítottuk el, az esetleges széli érintettség megítélése céljából. A sebészi széltől távolabb-, tehát a bélfalhoz közelebb fekvő nyirokcsomóknál erre nem volt szükség. Az apróbb nyirokcsomókat itt a mintegy 3-4 mm-es szeletek párhuzamos bemetszésével és áttapintásával leltük fel (**2. ábra**). A preoperatív neoadjuváns kezelésben részesült betegek reszekátumainak indítása a nyirokcsomók méretének csökkenése és a kifejezett lymphoid depletio miatt még alaposabb vizsgálatot igényelt, hiszen ezen esetekben csak a nyirokcsomó tokjának tapintási lelete vezethetett a nyirokcsomók felleléséhez.

A makroszkóposan nyilvánvalóan áttétes nyirokcsomókból egy kimetszést vizsgáltunk, míg a további nyirokcsomókat méret szerint dolgoztuk fel. Az 5 mm-nél kisebb nyirokcsomókat egészben, az 5-10 mm-es nyirokcsomókat félbevágva, a 10 mm-nél nagyobb nyirokcsomókat 2-3 mm vastag szeletekre vágva indítottuk. A kisebb nyirokcsomók maximum tízesével, egy blokkban történő indításával a nyirokcsomó feldolgozás költséghatékonyságát kívántuk fokozni.

III.4.2. A nyirokcsomó feldolgozással kapcsolatos országos kérdőíves felmérés

A nyirokcsomó feldolgozással kapcsolatos körlevelünket az ország valamennyi pathologiai intézetébe eljuttattuk (**4-5. függelék**).

III.5. Az érinvázio szövettani kimutathatóságának vizsgálata

Az extramuralis érinvázio kimutatását 2000-2006 februárjáig, HE metszeteken, az RCPATH colorectalis carcinomákról szóló módszertani levelének 1998-as verziójában szereplő definíció szerint végeztük. Eszerint extramuralis vénás invázio állapítható meg akkor, ha daganat azonosítható egy extramuralis elhelyezkedésű, endotheliummal bélelt üregben, mely vörösvértesteket tartalmaz, vagy simaizom réteg övezi. 2006 februárjától az érinvázio kimutatására orcein-hematoxilin festést alkalmaztunk, mivel ez a festés azokban az esetekben is kimutatja az ér elasztikus membránját, amikor az endothelium a daganat nyomása

következtében elpusztult vagy az eret úgy kitöltötte, hogy abban vörösvértest már nem látható. Az érinvázio kimutathatóságának maximalizálása céljából minden daganatnál törekedtünk 6 tumoros blokk vizsgálatára. Ha a daganat kisebb volt, akkor azt teljes egészében feldolgoztuk. Az érinvázio kimutatása céljából a tumoros blokk egyszeri befaragásakor keletkező egymás utáni metszeteket vizsgáltuk, azaz, a HE, az orcein-hematoxilinnel és 10 esetben az endothel kimutatását célzó CD31 immunhisztokémiai festéseket 4µm különbséggel, azonos szinten vizsgáltuk.

III.6. A szatellit tumoros góccok / átépült nyirokcsomók vizsgálata

A szatellit tumoros góccok eredetét részben a méretük alapján – a TNM 5. verziója alapján – definiáltuk, azaz a 3 mm-nél nagyobb átmérőjű góccokat átépült nyirokcsomónak tekintettük, de emellett néhány esetben elasztikus rostfestéssel és CD31 immunhisztokémiai festéssel is megkíséreltük a góccok eredetének meghatározását.

III.7. A strukturált (szinoptikus) lelet használata colorectalis carcinomáknál

A pathologiai leletek áttekinthetősége és információ tartalmuk standardizálása céljából a RCPPath ajánlásának megfelelő minimum követelményrendszert alkalmaztunk, kiegészítve a reszekció sebészi minőségére és a preoperatív neoadjuváns kemoirradiatio után jelentkező regresszió grádusra vonatkozó megállapításokkal. **(6. függelék)**

III.8. A colorectalis multidiscplináris team felépítése és működése

A szerző 2000. május 1.-november 1-ig TEMPUS-PHARE ösztöndíjasként az Edinburghi Western General Hospital-ban és az University Medical School-ban tanulmányozta a Royal College of Pathologists vastagbél carcinomákra vonatkozó ajánlásának megfelelő leletezési gyakorlatot és részt vett az emlő tumorok ellátását végző MDT üléseken. (Ekkor a colorectalis carcinomák ellátásával foglalkozó MDT az említett intézményekben még nem működött). A skóciai gyakorlat alapján 2001-től szerző megszervezte a Baranya Megyei Kórház colorectalis MDT-jét, majd a team működésének a brit gyakorlattal történő összehasonlítása céljából 2005-ben egy hónapos edinburghi tanulmányúton, majd 2006. februárjában londoni és basingstoke-i továbbképzésen vett részt.

A Baranya Megyei Kórház multidiscplináris team-jének működési rendje:

- A team heti rendszerességgel ülésezett.
- Tagjai: a colorectalis carcinomák ellátásában érdekelt sebészek, gasztroenterológusok, onkológusok, 1 fő radiológus, 1 fő onkoradiológus és 1 fő pathologus – a szerző voltak.
- A team működését jelenléti ívvel dokumentálták.
- A beteggel kapcsolatos terápiás döntéseket a team tagjai együttesen hozták, terápiás javaslatot írásban rögzítették, és valamennyi szakma képviselője aláírásával hitelesítette.
- Az MDT összejöveteleit a Baranya Megyei Kórház Pathologiai Osztályának archívumában tartotta, ahol szükség esetén a szövettani metszetek, radiológiai felvételek demonstrálására is sor kerülhetett. A reszekátumok sebészi minőségét demonstráló digitális fotódokumentáció bemutatására is ekkor került sor.
- Szerző a colorectalis MDT team eredményeit 2003-tól sebész, onkológus, pathologus és gasztroenterológus kongresszusokon, továbbképzéseken ismertette.
- Szerző a rectum carcinomák kezelésével és diagnosztizálásával kapcsolatos legújabb álláspontok megismerése céljából részt vett a 2007. novemberi st. galleni Rectum Carcinoma Kongresszuson.

IV. Eredmények

IV.1. A vastagbélrákok epidemiológiai jellemzői a Baranya Megyei Kórház 2001-2007. évi anyagában

Életkori megoszlás – eseteink kevesebb, mint 10 %-a fordult elő 50 év alatti betegekben, ezt követően folyamatos emelkedés után az incidencia csúcsát 71-75 éves korosztályban észleltük. **(3. ábra)**

Anyagunkban a nemi megoszlás – 53/47% enyhe férfi túlsúlyt mutat.

Eseteink lokalizáció szerinti százalékos megoszlása (1. táblázat) – a colorectalis daganatok ellátásáról szóló szakmai protokollban közölt adatokhoz képest - a daganatok jobbra történő vándorlására utal **(7)**. Ugyanakkor a Semmelweis Egyetem 1993-2004 között vizsgált colorectalis betegeinél anyagunkhoz hasonlóan, az esetek két harmadának distalis lokalizációját észlelték **(27)**. Höhn és munkatársai a SZTE ÁOK Sebészeti Klinikájának 1991-2000 közötti anyagában a rectum carcinomák előfordulását 33%-nak találták **(44)**. Nyugat-Európában a rectum carcinomák aránya alacsonyabb, Hollandiában 25%-os gyakoriságról számoltak be **(51)**.

Eseteink stádium szerinti megoszlása: 14,1% Dukes A, 37,2% Dukes B, 40,7% Dukes C és 6,6%-a szövettanilag is igazolt távoli áttéttel rendelkező adenocarcinoma volt. A **4. ábrán** bemutatott stádium megoszlás, a vizsgált évek során számottevő ingadozást nem mutatott. Az esetek közel fele, a műtét időpontjában regionális nyirokcsomó áttétel vagy szövettanilag is igazolt távoli áttéttel rendelkezett.

A méret szerinti megoszlást **2. táblázatunkban** szemléltetjük. A teljes anyag alapján észlelt átlagos 4,65 cm-es tumorátmérő is alátámasztja, hogy a daganatok a műtét során már előrehaladott stádiumúak.

IV. 2. A sebészi reszekátumok pathológiai jellemzőinek vizsgálata

IV.2.1. A TME minőségi jellemzői

A Baranya Megyei Kórházban és a baranyai városi kórházakban 2003-2007. években elvégzett teljes mesorectum kimetszés összesített minőségi mutatóit **3. táblázatunkon** szemléltetjük.

A rectum carcinomák eltávolításának sebészi minőségére saját anyagunkban az a jellemző, hogy míg a komplett mesorectalis excisiók aránya megközelíti a nemzetközi szintet, a közel komplett arány alacsony és az inkomplett arány elfogadhatatlanul magas.

A sebészi minőség tekintetében azonban az egyes kórházak, és sebészek között jelentős eltérés mutatkozik. (**4. táblázat, 5-6. ábra**)

IV.2.2. Az APER minőségi jellemzői

Az abdominoperinealis rectum exstirpatio minőségi mutatói anyagunkban kórházi és sebészi volumentól függetlenül rosszak. A levator síkban vezetett metszéssel eltávolított abdominoperinealis rectum reszekátummal nem talákoztunk. Bár a sphinctericus síkban vezetett resectiók megjelentek, az esetek túlnyomó többségében a sebészi síkot a submucosa képezte és a megítélhető 51 esetből 25-ben, azaz 49%-ban perforálták a végbelet (**5. táblázat, 7-8. ábra**).

IV.2.3. A rectum resecatumok pathológiai minőség-ellenőrzésével kapcsolatos országos felmérés eredménye

A 2005-ben, az ország valamennyi pathológiai intézményébe megküldött körlevelünkre (**4-5. függelék**) 3 egyetemi intézetből, 3 országos intézetből, 10 megyei kórházi- és 18 városi kórházi osztályról összesen 65 válasz érkezett. Az egyetemi-, országos- és megyei kórházakból átlagosan 2,5, a városi kórházakból 1,38 válasz érkezett.

A nagyobb (egyetemi, országos, megyei) intézetek esetében a pathologusok 52,5%-a, míg a városi kórházakban 40%-a állította azt, hogy ismeri a mesorectalis excisio pathológiai minőségellenőrzésének módszerét, és aki ismeri az a beküldött válaszok alapján kivétel

nélkül, alkalmazza is. A pathologusok 95%-a szerint a sebész számára elfogadható, hogy a mesorectum minőségi jellemzői a pathologiai lelet részét képezzék.

IV.2.4. A nem peritonealizált (circumferenciális) sebészi szél érintettségének okai

A peritoneummal nem fedett sebészi szél érintettségének százalékos gyakoriságát T stádium-, nyirokcsomó státusz-, az érinvázio-, perineuralis infiltratio-, perforatio megléte vagy hiánya-, a növekedési szél invazív vagy expanzív volta-, a neoadjuváns kezelésre adott szöveti válasz-, a sebész által végzett műtétek száma-, a műtéti típus (anterior resectio/APER)- a nem peritonealizált sebészi sík- és a nem függvényében vizsgáltuk **(6. táblázat)**.

IV.3. A preoperatív neoadjuváns kemoirradiáció okozta szöveti elváltozások és a regresszió grádus megoszlása

A neoadjuváns kezelést követően kialakuló szöveti jellemzők közül legmegbízhatóbbnak saját anyagunkban az elpusztult daganatszövet helyén kialakuló, esetenként idegentest típusú óriássejtektől kísért fibroticus szövet és a daganatsejt-mentes nyáktavak meglétét találtuk. Több esetben a residualis tumoros gócok mellett vagy azoktól függetlenül, de a korábbi daganat helyén meszes gócok megjelenése is megfigyelhető volt.

2003-2007. évi anyagunkban előforduló 84 preoperatív kemoirradiációban részesült rectum adenocarcinomás beteg reszekátumai közül 30 esetben (35,7%) észleltünk oncocytoid átalakulást, melyek közül 29 esetben mirigyes, 1 eset szolid-fészkés megjelenésű volt **(9-10. ábra)**. Utóbbi esetben a daganatsejtek hám eredetét az egyes metszetekben még fellelhető eredeti mirigyes formációk megléte, a fokális cytokeratin immunhisztokémiai jelölődés és az ultrastrukturálisan kimutatható desmosomák megléte egyaránt megerősítette **(11-12. ábra)**. Az oncocytoid átalakulás háttérében álló mitochondrium szaporulatot elektronmikroszkópiával támasztottuk alá **(13. ábra)**. Neuroendocrin differenciációt chromogranin és synaptophysin immunhisztokémiai festésekkel 4 esetben (13%) tudtunk kimutatni. A jelölődés 2 esetben diffúz, egyben fokális és egy további esetben „dot”-szerű volt. Egy esetben neuroendocrin differenciációt a regenerálódó nyálkahártyában és egy másikban egy adenoma csúcsán körülírtan észleltük.

A Baranya Megyei Kórház 2003-2007. évi anyagában előforduló preoperatív kemoirradiációban részesült betegek reszekátumában tapasztalt daganat regressziót a **7.**

táblázatban szemléltetjük. Figyelemre méltó a komplett és közel komplett regresszió átlagosan közel 40%-os aránya, mely részben kompenzálhatja az anyagunkban észlelhető magas inkomplett TME arányt, ezzel hozzájárulva a lokális recidívák számának csökkenéséhez.

IV.3.1. A regresszió grádus meghatározás ismerete a magyar pathologusok között

A mesorectum sebészi minőségének pathologiai ellenőrzésével szemben a preoperatív kemoradioterápia okozta regresszió mértékének meghatározása jóval kevésbé ismert a magyar pathologusok között. Mindössze 11 (17%) válaszadó (6 egyetemi- illetve országos intézetben és 5 megyei kórházban dolgozó pathologus) állította azt, hogy ismeri a regresszió grádus meghatározásának valamelyik rendszerét. A városi kórházakban dolgozó pathologusok számára a regresszió grádus meghatározás módszere teljesen ismeretlen, de az egyetemi-, országos- és megyei kórházak pathologusainak is kevesebb, mint 1/3-a rendelkezett ilyen ismerettel 2005-ben.

IV.4.1. A nyirokcsomó szám alakulása anyagunkban

A Baranya Megyei Kórház Pathologiai Osztályán 1999 volt az utolsó év, amikor a colorectalis carcinomák leletezése az osztály valamennyi pathologusának részvételével, forgó rendszerben, colorectalis irányú specializáció nélkül történt. 2000 novemberétől a colorectalis carcinomák leletezését egy személy – a szerző végezte, mivel azonban így a pathologiai feldolgozás szempontjából kevert év adódott, így 1999-et tekintettük referencia évné a nyirokcsomó feldolgozása szempontjából. Ekkor egy darab 120 szövettani blokk befogadására alkalmas víztelenítő automata működött a BMK Pathologiai Osztályán, mely a vizsgálható blokkszámot korlátozta. Ekkor 2 tumoros blokkon kívül általában 2-3 nagyobb, pathológiásnak tűnő nyirokcsomót indítottunk. Ennek következtében az átlagos nyirokcsomószám 1999-ben, 115 eset mellett 2.67 volt.

A colorectalis irányú pathologiai specializációt követő nyirokcsomó feldolgozás 2001-2007. évi eredményeit **8. táblázatunkon** szemléltetjük. A táblázatban viszonyítási alapként közöljük egy délnyugati angol referencia kórház és egyéb angol kórházak idevonatkozó 1993-1997 évi eredményeit.

A kinyert nyirokcsomószám és a Dukés stádium szerinti megoszlás összehasonlítását ugyanezen időszakra vonatkoztatva, a már említett angol kórházak adataival összehasonlítva **9. táblázatunkon** mutatjuk be.

IV.4.2. A nyirokcsomó feldolgozással kapcsolatos országos felmérés eredményeinek elemzése

A szerző 2005. májusi körlevélben történő válaszadás útján vizsgálta, hogy a colorectalis carcinomák sebészi reszekátumainak nyirokcsomó feldolgozásról miként vélekedik a magyar pathologus társadalom (**3-4. függelék**).

Az ország valamennyi pathologiai intézményének megküldött kérdőívre az intézmények közel feléből érkezett válasz. A felmérés eredményeit a **14-18. ábrákon** szemléltetjük.

IV.5. Az érinvázio elasztikus festéssel történő kimutathatósága

A Baranya Megyei Kórház anyagában az elasztikus festés (orcein-hematoxilin) 6 szövettani blokkon történő rutinszerű bevezetése előtti és utáni időszakban az érinvázio kimutathatósága a **10. táblázatban** bemutatott módon alakult. A vizsgált tumoros blokkok számának növelésével, a tumoros blokkok kimetszése során a vascularis invasiora gyanús területek tudatos kiválasztásával és az orcein festéssel az érinvázio kimutathatósága több mint kétszeresére nőtt (**19-20. ábra**).

V. Megbeszélés

V.1. Epidemiológiai jellemzők

A colorectalis carcinoma a fejlett ipari országokhoz hasonlóan Magyarországon is a 2. leggyakoribb rosszindulatú daganattá vált mindkét nemben. A vastagbél-daganat az idősebb korosztályokat érinti. Előfordulásának csúcsát a 71-75 éves korosztályban éri el, majd a daganatok gyakorisága csökken, melynek hátterében az életkor előrehaladásával jelentkező társbetegségek miatti halálozás állhat. Nemi predilekciót nem mutat - adataink csaknem megegyeznek a Semmelweis Egyetem 1738 colorectalis carcinomás betegének 54/46%-os megoszlásával (27). Sajnálatos, hogy bár a colorectalis carcinoma kialakulása több évet vesz igénybe, és az adenomák eltávolításával megelőzhető lenne, ennek ellenére a betegek túlnyomó többsége mégis átlagosan közel 5cm nagyságú-, az esetek felében már regionális nyirokcsomó vagy távoli áttétet adó carcinomával kerül műtétre. A saját anyagunkban észlelt jobb colonszéklet irányába történő daganatvándorlás a prevenció és szűrés szükségessége mellett arra hívja fel a figyelmet, hogy székletvér pozitív esetén csak a teljes colonoscopia tekinthető kielégítő vizsgálati módszernek.

V.2. Sebészi jellemzők

A colorectalis carcinomában szenvedő betegek számára a gyógyulás esélyét, legfontosabb elemét ma is a műtét jelenti. A frissen felfedezett colorectalis rákok 70-80 %-ában van lehetőség kuratív műtétre. Számos tanulmány kimutatta, hogy a kezelést végző intézet, a sebészi specializáció döntően befolyásolja a lokális recidívák arányát és a túlélést (2,9,22,25,38,51,52,64,76). Hangsúlyozottan igaz ez a végbélcarcinomák esetében, ahol a korábban végzett tompa disszekció helyett bevezetett teljes mesorectum kimetszés 40%-ról 10% alá csökkentette a lokális recidívák arányát. Az életminőség szempontjából nagy jelentőséggel bír a mély (belső) sphincter megtartása, mely sebésztechnikai nehézségein túl, a kemoirradiáció okozta fibrosis eseteiben problematikus. A nem peritonealizált (korábban circumferenciális vagy radiális szélként ismert) sebészi szél érintettsége a lokális recidíva esélyét rectum és colon műtétek esetén egyaránt fokozza (2,9,76). Bár az MRI használatának elterjedésével a nem peritonealizált szél érintettsége, azaz a beteg operabilitása az esetek többségében eldönthető, egyes esetekben apró szatellit tumoros góccok, vagy nyirokcsomó áttétek révén a circumferenciális szél mégis érintettnek bizonyul. A pathologus feladata így

nem merülhet ki a hagyományos prognosztikus faktorok vizsgálatában, a jövőben a multidiscplináris csoport tagjaként a sebészi és radiológiai munka minőségbiztosításában is részt kell vennie **(39,69,71,78)**.

V.2.1. A TME útján eltávolított reszekátumok pathológiai megítélése

A Heald által bevezetett anatómia síkok mentén történő teljes mesorectalis kimetszés az általa elérhető alacsony lokális recidíva aránynak köszönhetően, világszerte elterjedt **(36,59)**. Ebben úttörő szerepet játszottak a skandináv országok, elsősorban Svédország és Norvégia, ahol a tompa disszekció okozta magas lokális recidíva arányt államilag szervezett módon kívánták csökkenteni, ezért Heald professzor vezetésével oktató kurzusokat szerveztek **(62,105)**.

A holland multicentrikus tanulmány során oktató videókkal, workshopokkal, speciálisan képzett instruktorképzett sebészek segítségével képezték az egyes kórházak kiválasztott sebészeit. A tanulmányban résztvevő pathologusokat a Quirke-féle protokoll alapján készítették fel a feltáratlan és felkorongolt reszekátumok minőségi kritériumainak kiértékelésére **(39,51,69,71,78)**. A totális mesorectum kimetszés Magyarországon is széles körben ismertté vált, a magyar sebészeket a Magyar Sebész Társaság Colon Szekciója- és a Magyar Koloproktológus Társaság Kongresszusain felkért előadók és oktató videók útján rendszeresen tovább képezték. Az említett erőfeszítések ellenére a nemzetközi tapasztalatok arra utalnak, hogy az elvégzett műtétek minősége kifejezetten ingadozó, függ a kórházi és sebészi volumentól és a sebészi specializációtól **(9,25,38,64,76)**. Hermanek áttekintő tanulmányában a csak sebészileg kezelt rectum carcinomás betegeknél átlagosan 20 %-os locoregionális recidívát észlelt, a vizsgált sebészek közti variabilitást 4-55%-osnak tapasztalta. Véleménye szerint a sebész felkészültsége és a sebészeti-onkológiai elvekhez való ragaszkodása nagyobb jelentőségű, mint önmagában a sebész által végzett műtétek száma **(38)**. Más tanulmányok azonban a sebészi volumen jelentőségére hívják fel a figyelmet, mivel a sokat operáló – „high volume” sebészek lokális recidíva arányát szignifikánsan jobbnak találták a „low volume” sebészeknél **(62)**.

Hogyan ellenőrizzük a mesorectalis excisio minőségét? (39,49,69,77,89, 2. függelék)

- a teljes és részleges mesorectum kimetszés esetében a jó sebészi minőség jellemzője a mesorectum kimetszése, a fascia boríték bemetszése nélkül
- a mesorectum felszíni defectusai arra utalnak, hogy mesorectalis szövet maradt vissza, mely a lokális recidíva csíráját hordozó szatellit góccokat tartalmazhatja
- részleges mesorectum kimetszés esetében a jó sebészi minőség része a „kúposítás” hiánya

A mesorectum kimetszés sebészi minőségének mennyiségi mutatói:

A basinstoke-i Pelican Centre-ben 2006. februárjában a National Multidisciplinary Team Total Mesorectal Excision (TME) továbbképző előadáson Quirke professzor az első 600 mesorectum kimetszés útján eltávolított rectum carcinomával kapcsolatban 47%-os komplett, 38%-os közel komplett és 15%-os inkomplett arányról számolt be. A saját 2004-2007. évi anyagunkban észlelt, átlagosan 43%-os komplett arány elfogadható, de sajnálatos módon alacsony - 13%-os a közel komplett és elfogadhatatlanul magas – 44%-os az inkomplett arány. Ez utóbbinak tudható be a magas nem peritonealizált széli érintettség, mely anyagunkban az inkomplett mesorectalis kimetszés esetén 54,7%-nak adódott!

A reszekátumok sebészi minőségében kórházi és sebészi volumentől függően jelentős eltéréseket észleltünk. Míg a két legtöbbet operáló intézményben az inkomplett arány 34%-nak illetve 37%-nak adódott, addig a kisebb csak sporadikus műtéteket végző városi kórházakban 53,8% és 100% között változott. Figyelemreméltó a minőségi jellemzők időbeli alakulása is. A 2003-2006-ig tartó időszakban észlelt folyamatos javulást követően, 2007-ben csökkenő komplett és közel komplett arány mellett az inkomplett arány 10%-al emelkedett. A kedvezőtlen változáshoz, feltételezhetően a 2007-ben bevezetett egészségügyi struktúraváltás által okozott folyamatok összessége vezetett.

Az országos kérdőíves felmérésünk eredménye alapján a magyar pathologusoknak csupán fele rendelkezik a TME vizsgálatához szükséges ismeretekkel, ezért a módszertani levél következő revíziója alkalmával feltétlenül indokolt lenne, a TME sebészi síkjainak- és a CRM szél érintettségére vonatkozó kritérium rendszer ismertetése.

V.2.2. Az APER minőségi jellemzői

Bár a teljes mesorectum kimetszés elterjedésével a lokális-recidíva arány csökkent, az alsó harmadi-, belső sphinctert 1-2 cm-re megközelítő vagy infiltráló tumoroknál végzett hagyományos abdominoperinealis végbél kiirtás (APER) esetén a nem peritonealizált (körtörös) sebészi szél érintettsége továbbra is magas maradt **(23,61)**. Ennek háttérében az áll, hogy a medence felől az anusnyílás irányába preparáló sebész, a mesorectalis zsírszövet alsó szélétől lefelé haladva betéved a bélhali izomrétegbe vagy a submucosába, és ekkor perforálhatja is a végbelet.

A körtörös széli érintettség csökkentése érdekében T. Holm stockholmi sebész a mesorectum teljes kimetszését követően az anusnyílás körül kijelölt kör széli részétől fölfelé preparálva a levator izmokon kívül halad, melyeket a resectummal együtt „en bloc” távolít el. A resectum ennél fogva hengeres alakú, a levatorok extra védő réteget képeznek a sphincter izmok körül. A körtörös sebészi szél érintettsége így számottevően csökkenthető, de a kismedencében és a gáttájékon hatalmas szövethiány képződik, melynek rekonstrukciója unilaterális vagy bilaterális musculocutan gluteus maximus lebennyel történhet, azaz a műtét elvégzését plasztikai sebészetben is járatos sebész, vagy colorectalis- és plasztikai sebész közreműködésével lehet végrehajtani **(42,77)**. Mivel a nagy tömegű gluteus maximus izom oldalsó felét vagy két-harmadát a műtét során megkímélik, ezért az izom funkciója megmarad.

Az abdominoperinealis végbél kiirtás esetén vizsgálandó síkok tehát az alábbiak:

-levator sík: a sebészi sík a levator izmok külső széle

-sphinctericus sík: a levatorok vagy teljesen hiányoznak, vagy csak nagyon kis részletük tapad a sphincterek felszínén. A reszekátumnak „dereka van” vagy „almacsutka” megjelenésű.

(5. ábra)

-intrasphinctericus/submucosalis sík: a reszekció síkja beszalad a sphincterek közé vagy még mélyebbre, a submucosába és a reszekátumot itt bármely pontján perforálhatja **(8. ábra)**.

Bár a Holm-féle technika a nemzetközi kongresszusokon elhangzott előadások alapján (Basingstoke, St. Gallen) brit, francia és holland sebészek között egyre terjed, a módszert egyöntetűen még nem fogadták el. Ellenzői szerint a külső sphincter megtartása mellett is

alacsony széli érintettség érhető el. Ennek feltétele a megfelelő minőségű preoperatív képalkotó diagnosztika, kemoradioterápia és a műtéti technikában járatos sebész együttes megléte, valamint a szigorú betegszelekció **(34,82,83)**. Tekintettel a mély rectum carcinomák alacsony számára és az ellátásához szükséges szakmák szoros együttműködésére, e műtétek sikeres elvégzése csak centralizált keretek között várható. Ezzel egybehangzó az Egészségügyi Minisztérium colorectalis daganatok ellátásával kapcsolatos szakmai protokollja is: „A záróizom megtartásával végzett műtétek kivitelezését – amelyek közül standard műtétnek a Dixon szerint végzett reszekció tekinthető – jelentősen megkönnyíti a modern varrógépek használata, így kívánatos, hogy a végbéldaganatokat olyan helyen operálják, ahol ezek használatának tárgyi és személyi feltételei adottak **(7)**.”

Bár a mesorectalis kimetszés sebészi síkjainak pathologiai vizsgálatát és dokumentálását a 2007. évi brit és amerikai ajánlások kötelezővé tették, az abdominoperinealis végbél kiirtás sebészi síkjainak vizsgálatát még opcionálisnak tüntetik fel **(49,77,89)**. A jelenleg hatályos - „A tápcsatornából vett diagnosztikus szövetminták kórszövetteni feldolgozásáról szóló” - pathologiai módszertani levél a sebészi síkok-, illetve nem peritonealizált sebészi szél érintettségének vizsgálatára vonatkozó megállapításokat nem tartalmaz **(6)**.

V. 2. 3. A nem peritonealizált (circumferenciális) sebészi szél érintettségének okai

A peritoneummal nem fedett sebészi szél érintettségét számos faktor befolyásolhatja, melyek az alábbi fő csoportokra oszthatók fel:

1. a beteg anatómiai adottságai
2. a tumor jellemzői
3. a sebészi minőség
4. a képalkotás hibái
5. a preoperatív kemoirradiáció okozta tumor regresszió mértéke
6. a pathologiai feldolgozásban rejlő okok.

Ad 1. A férfiak hosszabb és szűkebb medencéje az operatőr számára rosszabb látási viszonyokat és hozzáférést biztosít, melynek következtében a férfiakban logikusan magasabb CRM érintettség lenne várható. Az irodalmi adatok az anatómiai adottságok tekintetében azonban ellentmondásosak. A megítélést megnehezíti, hogy nőknél gyakrabban végeznek sphincter megtartó műtéteket, ami az APER kapcsán jelentkező CRM érintettség előfordulását

befolyásolhatja. Míg Nagtegaal és munkatársai anterior reszekcióknál mindkét nemben 12%-ban, míg APER esetén nőknél 26%-ban, férfiaknál 33%-ban észleltek CRM érintettséget, addig Tekkis és munkatársai nem találtak nemi eltérést **(72,100)**. Chaupis és munkatársai a férfiak 9%-ban, a nők 6%-ban írtak le CRM pozitivitást **(14)**. Saját anyagunkban is magasabb férfi CRM érintettséget észleltünk (14% férfi versus 8,7% nő).

Ad 2. Az előrehaladottabb stádiumú daganatok részben a mélységi kiterjedésük folytán, részben lymphovascularis invázió-, nyirokcsomó áttét- vagy perifériás ideg mentén történő terjedés révén érinthetik a nem peritonealizált sebészi szélét. A 2004-2007. évi anyagunkban észlelt 42 érintett nem peritonealizált sebészi szélű esetet analizálva a T stádium mellett, a nyirokcsomó érintettséget és az érinváziót találtuk a legjelentősebb CRM széli érintettséget befolyásoló faktornak. 93%-ban T3-T4 stádiumú daganatban, 62%-ban nyirokcsomó áttét mellett, illetve 73,8%-ban érinvázió meglétekor észleltünk CRM érintettséget. A perineuralis invázió és a perforáció kisebb szerepet játszott. Megjegyzendő, hogy perforáció az esetek többségében kemoirradiáció után a peritonealizált elülső falon, vagy abdominoperinealis végbél kiirtás esetén a tumor alatt történt.

Ad 3. A CRM érintettséget a reszekció síkja mellett, a sebész által végzett rectum műtétek száma és a műtét típusa is befolyásolta. Értelemszerűnek tűnik, hogy a nagyobb gyakorlattal bíró sebész a megfelelő síkban preparál. Ezt az állítást alátámasztani látszanak saját adataink is **(6. táblázat)**.

- Bár a „high volume” sebész Hermanek által javasolt definíciójának –havonta legalább 1 radikális rectum műtét/sebész – az ellátási területünkhöz tartozó sebészek közül 1 sem felelt meg, a műtétek nagyobb részét végző operatőröket intézetenként különválasztva az esetenként operáló sebészekről, a CRM érintettség 10,6%-al volt alacsonyabb a többet operáló sebészeknél (19,7% v. 30,3%).

Hasonló eltérést észleltünk a műtéti típustól függően is, anterior reszekció esetén a CRM érintettség 11,7%-al bizonyult alacsonyabbnak az APER-hoz viszonyítva (20,1% v.31,8%). Összehasonlításként közöljük a Dutch Trial műtéti típus szerinti értékeit: anterior reszekció: 10,7%, APER: 30,4% **(42)**. Az abdominoperinealis végbél kiirtásnál jelentkező magas CRM érintettség és az ennek következtében jelentkező lokális recidívák aránya a Holm-féle technikával jelentősen csökkenthető – az első 28 műtete után 16 hónapos utánkövetéssel 7%-nak adódott **(42)**!

A sebészi síkok szerinti érintettség várhatóan a muscularis propria síkban volt a legmagasabb (54,7%), de a mesorectalis fascialis síkban észlelt 31%-os arány csak nem sebészi okokkal magyarázható.

Ad 4. A rectum carcinomákban a CRM szél érintettségének vizsgálata optimális esetben MRI-vel történik (88,107). Az MRI vizsgálatok hosszú várakozási idejével magyarázható, hogy a Baranya Megyei Kórház gyakorlatában a rectum carcinomák preoperatív staging vizsgálata túlnyomórészt CT-vel történt. A 31%-os mesorectalis fascialis síkban végzett műtét mellett észlelt CRM érintettség nagyjából ennek rovására írható. A CT vizsgálat tehát saját adataink alapján sem tekinthető adekvát eszköznek a CRM érintettség preoperatív megítélésére szempontjából.

Ad 5. Mivel csupán 11%-ban észlelhető CRM érintettség komplett és közel komplett tumorregresszió esetén és az eseteink mintegy 40%-a ebbe a csoportba tartozott, a preoperatív kemoradioterápia hatásosnak tűnik a CRM érintettség megelőzése szempontjából saját adataink alapján.

Ad 6. A CRM érintettség közvetve a pathológiai leletezés függvénye is. Ha a pathologus nem tudja, hogy a nem peritonealizált sebészi szél vizsgáltnia kell, és csupán az orális és aboralis szélek vizsgálatára terjed ki a figyelme, úgy a CRM érintettség nem szerepel majd a pathológiai leletben. Természetesen a nem peritonealizált szélre vonatkozó pathológiai vizsgálat hiányában az R klasszifikáció értelmezhetetlen.

V.3. A preoperatív neoadjuváns kemoirradiáció okozta szöveti elváltozások és a regresszió grádus megoszlása

A preoperatív kemoirradiáció következtében létrejött szöveti elváltozások közül besugárzás okozta vasculitis – intima és media proliferatio - kevésbé bizonyult megbízható jelnek, mivel a daganatok növekedési frontjában neoadjuváns kezelés nélkül is gyakran láttunk súlyosan beszűkült, csaknem elzáródó muscularis érátmetzeteket. A fibrosis és mucinosus átalakulás mellett ritkábban a daganat oncocytoid átalakulását észleltük. Ezen esetek többségében a maradvány tumorszövet mirigyformációit megtartotta, sejtjei bőséges, szemcsés, eosinophil cytoplasmával bírtak és durva posztirradiációs magatípiát jelelt mutatták. Ritkán az oncocytoid sejtek mirigyképző hajlamukat elvesztették, összefolyó szigeteket, mezőket képezve. Ezen

sejtek benignus küllemű, histiocytákat utánzó megjelenésük miatt, különösen jelentős tumorregresszió esetén differenciál-diagnosztikus nehézséget okozhatnak. A „eosinophil” átalakulást mutató sejtekben Shia és munkatársai chromogranin immunhisztokémiai festéssel neuroendocrin differenciációt mutattak ki, melynek háttérében a preoperatív neoadjuváns terápia okozta cytotoxicus inzultust feltételeztek (86). Mások az „oncocytoid” átalakulást mutató sejtekben neuroendocrin differenciációt kimutatni sem immunhisztokémiailag (chromogranin és synaptophysin jelölődés hiánya), sem ultrastruktúrálisan (dens core granulomok hiánya) nem tudtak, ezzel szemben az oncocytoid sejtek citoplazmájában nagyszámú mitochondriumot észleltek, melynek következtében feltételezésük szerint a daganatsejtek kemoradiorezisztenssé váltak (4,81).

Saját eseteink alapján egyes esetekben neuroendocrin irányú differenciáció ritkán ugyan, de diffúz és fokális formában egyaránt előfordulhat. A neuroendocrin differenciáció sporadikus megjelenése miatt, ennek prognosztikus jelentőségét csak multicentrikus vizsgálat tisztázhatná.

A preoperatív neoadjuváns kemoirradiáció Magyarországon is elterjedt a rectum carcinomák kezelésének rutinszerűen alkalmazott módszere. A kezelés hatására a korábban irreszekábilisnak tartott daganatok is operábilissá válhatnak. Saját adataink alapján az esetek mintegy 10 %-ában komplett és további 30%-ában közel komplett regresszió mutatkozik, azaz a daganat csak részletes feldolgozást követően, mikroszkopikus fókuszok formájában mutatható ki. A kifejezett daganat regresszió esetén elengedhetetlen a daganat kezelés előtti pontos lokalizációjának és fali kiterjedésének ismerete ahhoz, hogy a megfelelő blokkokat ki tudjuk választani. Ezen információk hiányában előfordulhat, hogy a daganat által korábban nem érintett területet dolgozzuk fel, és tévesen komplett regressziót állapítunk meg. Mivel a neoadjuváns kezelés okozta lymphocytá depletio miatt a nyirokcsomók gyakran nehezen lelhetők fel, ezért különösen fontos a mesorectum kimetszés minőségének rögzítése. A megfelelő mennyiségű mesorectum standard pathológiai feldolgozás mellett indirekt módon bizonyítja, hogy az alacsonyabb kinyert nyirokcsomószám a preoperatív kemoirradiáció következménye.

V.3.1. A regresszió grádus meghatározásának ismerete a magyar pathologusok között

A bevezető fejezetben részleteztük a regresszió grádus meghatározásának módszereit. Eszerint a pathologus legalább öt eltérő rendszer alapján végezhet szöveti-regresszió

meghatározást. Kongresszusi tapasztalataink szerint Magyarországon a Japán beosztás **(108)** mellett a Wheeler-féle RCRG meghatározás terjedt el leginkább **(7,104)**.

A 2005-ben elvégzett országos felmérésünk alapján, a regresszió grádus meghatározás a városi kórházakban dolgozó pathologusok körében teljesen ismeretlen volt, melynek háttérében nyilvánvalóan az áll, hogy a preoperatív neoadjuváns kemoirradiáció egyetemi városokban és megyei központokban lévő onkoterápiás intézetekben történik és így, a városi kórházakban dolgozó pathologusok nem találkoznak ilyen típusú műtéti reszekátumokkal. Elgondolkodtató ugyanakkor, hogy az egyetemi- és országos intézetekben, illetve a megyei kórházakban dolgozó pathologusoknak is kevesebb, mint 1/3-a ismerte a kemoirradiáció utáni tumor regresszió meghatározásának módszerét.

A hatályos módszertani lével **(6)** ajánlása a regresszió meghatározására vonatkozó ajánlást nem tartalmaz, de rögzíti, hogy a rosszindulatú daganatok műtéti preparátumában vizsgálni kell a besugárzás-okozta nyálkahártya elváltozásokat. Mivel a preoperatív neoadjuváns kemoradioterápia nem csupán a nyálkahártyára, hanem a daganat egészére hat, ezért ez a javaslat a rectum carcinomák kezelés utáni állapotának leírására nem alkalmas. A következő revíziókor célszerű lenne, egy nemzetközileg is elfogadott regresszió grádus meghatározó rendszer **(7,89)** kötelezően feltüntetendő adatként történő beépítése a pathologiai leletezésről szóló hazai módszertani levélbe. Ettől - amennyiben a leletezést végző pathologusoktól azt számon is kéri – a kemoirradiációt végző intézetek eredményeinek összehasonlíthatósága, az eredmények nemzetközi publikálhatósága is várható.

V.4. Nyirokcsomó státusz

Az irodalmi adatok alapján nyilvánvaló, hogy a multidiszciplináris team valamennyi résztvevője „prognosztikus faktor” - a sebészi jellemzők mellett, a pathologiai leletezés minősége is széles ingadozást mutat **(77)**. A pathologusok által kinyert nyirokcsomó szám és az érinvázio kimutatása országonként, intézetenként is rendkívül eltérő.

A nyirokcsomóáttét megléte vagy hiánya döntő hatással bír a vastagbél carcinomás beteg további onkológiai kezelésére. A kezelésről szóló hatályos hazai szakmai ajánlás a nyirokcsomó státuszt „A” szintű bizonyítékként tünteti fel **(7)**.

A megbízható nyirokcsomó státusz megállapításához szükséges nyirokcsomószámot számos tanulmány tárgyalja **(13,18,19,29,50,74,75,80,89,95,98,109)**. Hermanek az általa feldolgozott eseteket a kinyert nyirokcsomószám szerint 1-5, 6-11, 12-20 és >20 nyirokcsomót tartalmazó

csoporthoz osztva, nem észlelt különbséget az áttétes esetek számában a 12-20 vagy 20-nál több nyirokcsomót tartalmazó csoportokban **(29)**. Feltehetőleg, e tapasztalat alapján nemzetközileg és hazánkban is legalább 12 nyirokcsomó kinyerésére tesznek javaslatot, de egyre nagyobb egyetértés mutatkozik abban, hogy az egyes betegeknél nem állapítható meg minimálisan vizsgálandó nyirokcsomó szám, az összes fellelhető nyirokcsomó kinyerésére kell törekedni **(49,89)**. Ezzel egybehangzó az Országos Pathológiai Intézet és a Pathologus Szakmai Kollégium ajánlása is, mely szerint „az összes (legalább 8) regionális nyirokcsomó állapotát kell meghatározni a tápcsatornából származó műtéti preparátumok pathológiai feldolgozása során” **(6)**.

A pathologus által a colorectalis carcinomák reszekátumaiban fellelt nyirokcsomószám számos tényezőtől függhet:

1. a sebészi minőségtől

2. a pathológiai feldolgozástól, ezen belül:

- a kigyűjtés módszerétől (manuális disszekció vagy zsírdúsító technika)

- pathologus vagy szakasszisztens végzi-e a nyirokcsomó kinyerést

- a feldolgozást végző személy tapasztalatától, motivációjától

- a technikai feltételektől – a minta rögzítésétől (megfelelő méretű edényben, elegendő mennyiségű és töménységű formalinban érkezett-e, a colorectalis minta fixálódás előtti részlegesen feltárt vagy feltáratlan voltától, a fixálódás idejétől), a preparáló kés minőségétől, a megvilágítástól, az elszívó hatékonyságától, az indító helyiség ergonomiai adottságaitól, a víztelenítő kapacitástól

3. a beteg és a tumor immunológiai sajátosságaitól, ezen belül a nyirokcsomó újdonszerűségétől

4. végül attól, hogy a leletező pathologus mit tart nyirokcsomónak, tehát a nyirokcsomó definíciójától

Ad 1. Amennyiben a sebészi reszekció a muscularis propria síkban történik, a mesorectum durva defektusainak következtében a nyirokcsomókat tartalmazó zsírszövet a betegben marad, és így nyirokcsomói nem kerülhetnek feldolgozásra **(lásd 6., 8. ábra)**. A saját anyagunkban észlelt magas inkomplett arány befolyásolhatja a nyirokcsomó számot, azonban ennek hatása a kinyert nyirokcsomószámra a patológiai feldolgozás minőségéhez képest nem számottevő. Ezt saját tapasztalataink és az irodalmi adatok is alátámasztják **(47)**.

Ad 2. Saját anyagunkban 2001-től kezdve a víztelenítő kapacitás szűkös volta, a feldolgozás technikájának tökéletlen volta ellenére emelkedni kezdett a nyirokcsomószám, de ennek mennyiségi mutatói még elmaradtak a nemzetközi elvárásoktól.

2001-ben az edinburghi Western General Hospital-ban látott CRC MDT mintájára, szerző megszervezte a Baranya Megyei Kórház Colorectalis Multidiszciplináris Team-jét.

A team összejövetelein az első évben túlnyomórészt sebészek és a diagnosztikus szakmák képviselői képviseltették magukat. A team-munka eredményének és egy 2002-ben beszerzett nagyobb kapacitású víztelenítő automata használatba-vételének tudjuk be azt, hogy a kinyert nyirokcsomószám 2002-ben megduplázódott és ezzel meghaladta a nemzetközileg ajánlott 12-es átlagot. A nyirokcsomószám további növekedése annak köszönhető, hogy a sebészeti osztályokon általánosan elterjedté vált a megfelelő méretű fixáló edények használata, melynek következtében a reszekátumok fixálódása tökéletesebbé vált, továbbá szerző tökéletesítette a nyirokcsomó preparálás technikáját, melyet manuális módon, zsírolás nélkül végzett valamennyi esetben.

A módszerek fejezetben részletezett technikai és módszertani módosítások eredményeként a nyirokcsomószám jelentősen növekedett, az 1-9 nyirokcsomót tartalmazó reszekátumok aránya 71,8%-ról 15,7%-ra csökkent. Érdekes módon a nyirokcsomó-feldolgozás mennyiségi mutatóinak javulása nem járt együtt a Dukes stádiumok vándorlásával (**9. táblázat**). Ez arra utal, hogy az átlagosan elvárható erőfeszítéssel az áttétes nyirokcsomók túlnyomó többsége azonosítható.

A nyirokcsomó feldolgozásra vonatkozó országos felmérésünkben a kinyert nyirokcsomó számra vonatkozó válaszadás nehezen értelmezhető, mivel arra a kérdésre, hogy elégedettek-e a kinyert nyirokcsomószámmal - a pathologusok 52%-a válaszolt igennel, míg az alacsony nyirokcsomószám okait vizsgáló kérdés során már csak a megkérdezettek 23%-a tartotta a kinyert nyirokcsomó számot elégségesnek. A válaszadók 77%-a egy vagy több az alacsony nyirokcsomószámért felelős okot jelölt meg. A felmérés szerint tehát 2005-ben a kérdőívre válaszoló magyar pathologusok 48-77%-a elégedetlen volt a kinyert nyirokcsomó számmal.

A kinyert nyirokcsomók alacsony számáról, a válaszadó pathologusok szerint a sebészek tehetnek elsősorban, másodsorban a beteg és a daganat adottságai, és csak harmadsorban lehet ezért a pathologus felelős.

Saját tapasztalataink ennek ellentmondanak, a kinyert nyirokcsomószám főként a pathologus hozzáállásától függ, de alapvető a sebészi minőség – reszekátum hossza, a mesorectum-,

mesocolon minősége és a pathologiai osztály technikai felszereltsége, humán erőforrásai – a pathologusok és asszisztensek száma, leterheltsége.

Több hazai kongresszuson elhangzott, hogy a nyirokcsomó preparálás korlátja a pathologus hiány, illetve a pathologusok túlterheltsége. Ez alapján felvetődhet, hogy a nyirokcsomó preparálást egyes amerikai centrumok gyakorlatnak megfelelően pathologus helyett arra kiképzett szövettani asszisztens végezze **(28,30)**. A felmérés eredménye alapján minél nagyobb egy pathologiai intézet annál nagyobb a pathologusok hajlandósága arra, hogy a nyirokcsomó preparálás feladatát arra megfelelően kiképzett szakasszisztensnek átengedje.

Ennek lehetséges okai:

- az egyetemi és országos intézetekben az oktatási, kutatási kötelezettségek miatt a pathologusok még kevesebb - a nyirokcsomó preparáláshoz elengedhetetlen - idővel rendelkeznek
- a nagyobb intézetekben több magasan kvalifikált szakasszisztens dolgozik, akik a nyirokcsomó preparálásnál jóval bonyolultabb feladatot is el tudnak látni – pl. immunhisztokémiai festések, elektronmikroszkópos feldolgozás
- a nagyobb intézetek pathologusai kevésbé tartanak a presztízsveszteségtől, melyet egy korábban csak orvos által végezhető feladat asszisztensnek történő átengedése jelenthet.

Bár a colorectalis carcinomák reszekátumainak feldolgozására vonatkozó pontos minőségi mutatók nem állnak rendelkezésre, a Rectum Munkacsoport nem publikált, de sebész kongresszusokon bemutatott anyaga alapján az átlagosan kinyert nyirokcsomószám messze elmarad az elvárttól. Ennek következtében a betegek egy része nem részesül megfelelő kezelésben vagy ellenkezőleg, az alacsony nyirokcsomószám miatt feltételezetten áttétes betegek kapnak főlegesen toxikus és drága kemoterápiás kezelést. A nyirokcsomó feldolgozás minőségének javítása tehát valóban vitális jelentőségű és ebben a főiskolai végzettségű, diplomás asszisztensek jelentős szerepet játszhatnak.

Mivel az áttétes nyirokcsomók főként a daganat környezetében helyezkednek el, ezért a daganat teljes hossza mellett mindkét irányban 3-3 cm-es bélszakasz feldolgozásával az áttétes nyirokcsomók szinte minden esetben kinyerhetők lennének. Ezzel a feldolgozási technikával jelentősen csökkenthető lenne a nyirokcsomó kinyerésre szánt idő **(17)**.

Számos közlemény szerint alacsony nyirokcsomószám esetén a mesocolon/mesorectum zsírszövetének feloldásával a nyirokcsomószám fokozható **(5,11,28,31,47,53,84)**. A zsíroldás azonban az alapos manuális disszekcióhoz képest nem növeli meg a nyirokcsomó áttétes esetek számát, csupán az N1 stádiumot módosította N2-re néhány esetben. Mivel ennek terápiás konzekvenciája nincsen, de a zsíroldás a leletezést lelassítja, toxikus és drága ezért rutinszerű bevezetését nem javasolják **(49,53)**.

A teljes nyirokcsomó dissectio alternatívájaként felmerülhet még a szentinel nyirokcsomók alaposabb feldolgozása, mely bonyolult technikai igénye, mintegy 10%-os álnegativitása miatt rutin leletezés céljaira nem alkalmas **(8,19,93)**.

V.5. Érinvázio

A Royal College of Pathologists colorectalis colorectalis carcinomákra vonatkozó módszertani kiadványa szerint „extramuralis érinvázio megléte rögzíthető, amikor daganatszövet azonosítható egy endothellel bélelt extramuralis üregben, melyet vagy simaizom szegély övez vagy az üreg vörösvérttesteket tartalmaz **(89)**.

Talbot szerint e képlet szomszédságában, egy az érinvazióval összehasonlítható méretű artéria megerősítő értékű egyes esetekben **(96)**.

Az AJCC Prognosztikus Faktorokkal kapcsolatos konszenzus konferenciáján 2000-ben megállapította, hogy a vénás és nyirokérinvázio IIA értékű prognosztikus jelleg, azaz biológiailag és/vagy klinikailag kiterjedten tanulmányozott, a terápiában prognosztikus értékkel bíró, érdemes arra, hogy a pathologiai leletben megemlítsék **(16)**.

A vénás invázio a daganatban kedvezőtlen prognosztikus jel, melyet egy és többváltozós analízissel bizonyítottak **(16,56,66)**. Hasonló eredményeket közöltek a nyirokérvázioval kapcsolatban. Más tanulmányok szerint a vascularis érintettség helye (tehát az extramuralis vénás invázio) erős prognosztikus jellegnek bizonyult.

Az érinvázio definitív azonosítása a szövettani metszetekben nehéz, mivel a retrakciós fixálódási műtermék ezt megnehezíti. Számottevő vizsgáló közötti eltérés adódik a kis erek (tehát a postcapillaris venulák és a nyirokerek) azonosításában, valamint a nagyér (muscularis véna) falának tumoros inváziója és destrukciója megítélésében, mivel az érfalat ilyenkor már nehéz felismerni. Az érfal elasztikus szöveteinek festése megnövelheti az érinvázio

felismerését **(14. ábra),(1,24,59,91,103)**. A festési eljárás hasznosságáról megjelent közlemények hatására a Royal College of Pathologists colorectalis carcinomák leletezésére vonatkozó 2007 évi ajánlásában, problémás esetekben már javasolja az elasztikus festés használatát **(89)**. Az érinvázio megítélésének további nehézsége a mintavételből ered. Kimutatták hogy az extramuralis vénás invázio felismerésének reprodukálhatósága 59% 2 vizsgált blokk esetén, míg 5 blokk vizsgálatkor az arány 96%-ra nő **(16)**.

Saját gyakorlatunkban 2006 előtt 4 daganatos blokkot indítottunk, majd 2006 februárjától a tumoros blokkok számát 6-ban maximalizáltuk. Három blokkot indítottunk a daganatnak azon területeiből, ahol a legnagyobb volt a serosai invázio gyanúja és 3 blokkot a daganatnak a mesocolon/mesorectummal érintkező területéből. Az indítás során különös figyelmet szenteltünk azokra a területekre, ahol a daganat a zsírszövet felé csíkszerű kifutókat képezett, mivel a mikroszkópos tapasztalataink alapján itt fordult elő leggyakrabban vénás invázio. Az elasztikus festést a hematoxilin-eosin festett metszettel mindig azonos szinten vizsgáltuk, mivel az irodalmi tapasztalatok szerint a szövettani blokkok másodszori befogása és befaragása álnegatív eredményhez vezethet.

Az érinvázio elasztikus rostfestéssel történő kimutathatósága és a stádium szerinti megoszlás között Vass és munkatársai szignifikáns összefüggést észleltek. Míg Dukes A stádiumú betegekben érinvaziót rostfestéssel sem tudtak kimutatni, addig a Dukes B stádium esetén 52%-ban, Dukes C stádiumban 63%-ban és a távoli áttéttel rendelkező betegeknél 77%-ában volt az érinvázio kimutatható. A teljes beteganyag 57%-ában tudtak érinvaziót azonosítani az elasztikus festés használatával **(103)**.

Fontos megemlíteni, hogy bár a Royal College of Pathologists ajánlása szerint csak az extramuralis muscularis-falú erek inváziója bír prognosztikus jelentőséggel, ennek ellentmondó adatok is napvilágot láttak. Sternberg és Ouchi egyaránt megjegyzi, hogy bár a IV. stádiumú betegek döntően extramuralis vénás invázióval bírnak, a betegek közel egy harmadában csak intramuralis vénás invázio mutatható ki. Véleményük szerint ez arra utal, hogy a klinikailag fontos haematogen metasztázisok származhatnak intramuralis vénás invázióból, így ennek rögzítését fontosnak tartják **(73,91)**. Mivel az intramuralis vénák kisebbek, vékonyabbak és kevesebb simaizmot tartalmaznak az extramuralis vénáknál, így ezek kimutatásában az elasztikus festés még nagyobb segítséget jelent **(9. ábra)**.

Egyes szerzők az elasztikus festést bár szignifikánsan szenzitívebbnek találták a hematoxilin-eosin festésnél az érinvaziók kimutatására, de felvetették hogy nem kellően specifikus, ezért CD31 és CD34 immunhisztokémiai festésekkel megkísérelték az endotheliumot kimutatni.

Megállapításuk szerint a speciális és immunhisztokémia festés kombinálásával azonosítható a betegek azon csoportja, akik számára a kemoterapiás kezelés előnyös lenne (54). Saját tapasztalataink ennek ellentmondanak és egy korábbi tanulmány következtetésével értünk egyet, miszerint az érinvázio esetén az endothel immunhisztokémiai jelölődése feltehetőleg a daganat okozta destrukció következtében részlegesen, vagy teljesen hiányzik (45).

Az elasztikus festés további előnye, hogy a vénák elasztikus membránja mellett megfesti a hashártya mesothel rétege alatti elasztikus membránt, mely alapján azonosítható a pT3 stádiumú betegek azon csoportja, akiknél a subserosus elasztikus laminát a daganat áttörte. E betegeknél magasabb lokális recidíva arányt észleltek, így a speciális festéssel egy további kedvezőtlen prognosztikus jelleg azonosítható (87,92).

V.6. A szatellit tumoros gócok / átépült nyirokcsomók

A daganat környezetében található diszkontinuus tumoros depositumok megítélésére egységes álláspont még nem alakult ki. A nyirokcsomóként indított struktúrák egy része mikroszkóposan már nem tartalmaz felismerhető nyirokszövetet. Ezek lehetnek teljes egészében átépült nyirokcsomók, diszkontinuus tumor gócok, perineuralis, perivascularis vagy intravascularis terjedés eredményei. Saját tapasztalataink szerint a daganat fő tömegétől független, 3 mm-t meghaladó átmérőjű gócokban, számos esetben többféle elváltozás együttes megjelenése figyelhető meg. Sokszor még elasztikus rostfestéssel sem tisztázható, hogy érinvázioról vagy átépült nyirokcsomóról van-e szó, hiszen a daganat növekedésével az érfali elasztikus membrán is elvékonyodik, majd eltűnik, másrészt az erek környezetében is gyakran úgynevezett terciér lymphoid aggregátumok figyelhetők meg, mely szinte eldönthetlenné teszi, hogy a látott nyirokszövet nyirokcsomóból maradt-e vissza. Az elasztikus festés két éves tapasztalata alapján a szerzők azon csoportjával értünk egyet, akik szerint az érinvázio és nyirokcsomóáttétek –TNM 6. verzió szerinti- kontúr alapján történő elkülönítését vitatják (49,68,77). A korai érinvázio eseteiben a szatellit góc kontúrja ugyanis mindig sima, kerek; míg a nyirokcsomók tokjának áttörésével a tumoros depositum kontúrja szabálytalanná válik. Célszerűnek tartanánk ezért az újabb brit és amerikai ajánlásokkal egyetértésben a TNM 5. verziójának további használatát.

VI. Következtetések

VI.1. A colorectalis rákok epidemiológiai jellemzőiről saját anyagunk alapján

Magyarországon a colorectalis carcinoma mindkét nemben a 2. leggyakoribb daganatos megbetegedéssé vált, így megkerülhetetlen népegészségügyi problémát jelent. Saját anyagunkban a sebészi reszekció útján eltávolított daganatok döntő többsége előrehaladott stádiumú, átlagos átmérőjük közel 5cm, a műtét időpontjában az esetek felében már regionális nyirokcsomó vagy távoli áttét is igazolható szövettanilag. A székletvér kimutatáson alapuló szűréssel a daganatok feltehetőleg korábbi stádiumban kerülnének felismerésre és emellett a daganatmegelőző állapotok kezelésével megelőzhetőek lennének, ezért a veszélyeztetett korosztályok szűrésének megkezdése sürgető népegészségügyi feladat. Adataink alapján, bár a colorectális carcinomák mintegy 2/3-a továbbra is distalis elhelyezkedésű, a jobb colonfél irányába történő áthelyeződésük a fejlett ipari államokhoz hasonlóan, Magyarországon is megkezdődött. Ez arra hívja fel a figyelmet, hogy székletvér pozitív esetén csakis a teljes colonoscopia jelenthet megfelelő kivizsgálást.

VI.2. A colorectalis carcinomák makroszkópos és mikroszkópos pathológiai jellemzői

Az elmúlt évtizedekben a colorectalis carcinomák kezelésében paradigmaváltás zajlott. Az újabb sebészeti technikák (teljes mesorectum kimetszés, sphincter megtartásos műtétek, Holm-féle abdominoperinealis rectum kiirtás, a laparoszkópos sebészet terjedése), a képalkotó eljárások és az onkoterápia fejlődése, beleértve a preoperatív neoadjuváns kemoirradiáció elterjedését, a colorectalis carcinomás betegek életkilátásait alapvetően megváltoztatták.

A sebészi, radiológiai és onkológiai fejlődés a pathologusokkal szemben is újabb elvárásokat fogalmaz meg. A pathológiai leletnek tartalmaznia kell mindazon prognosztikus és prediktív jellemzőket, melyek alapján eldönthető hogy a beteg drága és gyakran toxicus kezelésekből részesüljön-e. Amennyiben a pathológiai lelet színvonala nem megfelelő, a betegek eleshetnek a számukra létfontosságú kezelésektől, illetve ezzel ellenkezőleg - olyan betegek is kezelésben részesülhetnek, akik a kemoterápiás kezeléstől további előnyt nem várhatnak, főlegesen szenvedve el annak mellékhatásait. Jó példa erre az alacsony kinyert nyirokcsomó szám melletti negatív nyirokcsomó stádium, melynek következményeként az onkológusnak a beteget potenciálisan áttétessnek kell tekintenie és ennek megfelelően ellátnia.

Saját eredményeink is alátámasztják a kinyert nyirokcsomószám fokozódása mellett észlelhető stádiumvándorlást.

A negatív nyirokcsomó-stádium mellett rögzítendő további „high risk” jellemzők – az érinvázio, serosai érintettség, perforáció és nem peritonealizált sebészi szél érintettség leletezése is igen változó a pathologusok között.

A rectum carcinomák sebészi kimetszésének és a preoperatív kemoirradiatio után jelentkező szöveti regresszió meghatározásának ismertsége is alacsony a magyar pathologusok körében.

Sajnálatos módon az Egészségügyi Minisztérium módszertani levele nem nyújt kellő útmutatást a fenti jellemzők pathologiai leletezésében.

Elengedhetetlennek látjuk ezért a módszertani levél következő revíziójakor a legújabb amerikai és brit módszertani ajánlások figyelembevételét, mivel ennek hiányában a colorectalis carcinomák pathologiai leletezésében változás nem várható.

VI.3 A colorectalis multidiscplináris team

A tapasztalatok szerint a technikai fejlődés előnyeit azonban csak megfelelő felkészültségű és összehangolt munkát végző multidiscplináris team-ek tudják kamatoztatni. Nagy Britanniában a colorectalis carcinomák ellátására szakosodott valamennyi multidiscplináris team az angliai Basingstoke-ban lévő Pelican Centrumban, kötelező jellegű képzésben részesül. Az egyes szakmák számára megfogalmazott minimum-követelmény rendszeren túl ez biztosítja, hogy az egyes team-ek megfelelő szakmai színvonalon lássák el betegeiket.

Magyarországon a multidiscplináris munkacsoportok működése szintén elvárt a colorectalis carcinomás betegeket ellátó intézményektől, a team-ek működésének felépítése, működése és továbbképzése azonban intézetenként változó. Nélkülözhetetlen, hogy a pathologus a team aktív résztvevőjeként a hagyományos diagnosztikus ténykedésen túl járuljon hozzá a sebészi munka magas szintű végzésének biztosításához és a személyre szabott onkoterápia kialakításához. A pathologiai diagnosztika műveléséhez azonban világos, egyértelmű és bizonyítékokon alapuló definíciókra van szükség. Szerző jelen dolgozatával ehhez kívánt hozzájárulni.

VII. A disszertációban közölt új eredmények és ezek alapján tett szakmai ajánlások

1. A colorectalis daganatok ellátásáról szóló hatályos szakmai protokollban közölttel szemben anyagunkban a colorectalis rákok jobb colonfél irányába történő eltolódása figyelhető meg. Ez alátámasztja azt a nézetet, miszerint a colonoscopos szűrésnek a vastagbél teljes hosszára ki kell terjednie - a rectosigmoidoscopia szűrés céljából nem kielégítő.
2. A sebészi, radiológiai és onkológiai fejlődés szükségessé teszi a makroszkópos és mikroszkópos prognosztikai és prediktív pathológiai jellemzők közlését.
3. A colorectalis multidisciplinaris team munkájában a pathologusnak fontos szerepe van, mely a diagnosztikus tevékenységen túl a sebész és az onkoterápiás tevékenység minőségi kontrollját segíti, és ezzel hatékonyságát javítja. Mivel a vastagbeldaganatok leletezéséről és ellátásáról szóló hatályos módszertani ajánlásokból hiányoznak a sebészi minőségre (a reszekció síkjaira), valamint a neoadjuváns terápia után jelentkező regresszió vizsgálatára vonatkozó megállapítások, így a módszertani ajánlások következő revíziójakor ezek pótlása feltétlenül indokolt.
4. Eredményeink alapján teljes mesorectum kimetszéskor és különösen az abdominoperinealis rectum kiirtás eseteinél magas a bélhali izomzat illetve a submucosa síkjában végzett „inkomplett” műtétek aránya. Következésképpen a TME mesorectalis fascialis síkban történő elvégzése mellett, ennek pathológiai minőségellenőrzése és a Holm-féle APER technika hazai elterjesztése kívánatos.
5. A rectum carcinomák lokális recidívájában döntő fontosságú nem peritonealizált sebészi szél érintettségéért a sebészi technika minőségén túl, a preoperatív képalkotó diagnosztika, az előrehaladott T és N stádium, és az érinvázió felelős. A lokális recidívák számának csökkentése optimális esetben a daganatok korábbi stádiumban történő felfedezésével - tehát szűréssel – ennek hiányában, bár kisebb hatásfokkal, megalapozott képalkotó diagnosztika alapján történő neoadjuváns kezeléssel és betegszelekcióval valósulhat meg.
6. A sebésznek és pathologusnak egyaránt átlagosan 12 nyirokcsomó eltávolítására kell törekednie a szövettanilag is megalapozott onkoterápia érdekében, a nyirokcsomószám maximalizálását célzó zsiírolódásos technika használata indokolatlan. Alacsony intézeti

pathologus létszám mellett megfontolandó a feladatra kiképzett szövettani szakasszisztens általi nyirokcsomó kigyűjtés bevezetése.

7. Az elasztikus rostfestés használata az érinvázio kimutathatóságát szignifikánsan javítja, ezért ennek széleskörű bevezetése, a módszertani levélben történő ajánlása javasolt.

8. A kemoirradiációt követően a daganatsejtek oncocytoid átalakulása differenciáldiagnosztikus problémát jelent. Az oncocytoid átalakulás az esetek túlnyomó többségében a daganatsejtekben felszaporodó mitochondriumok következménye. Neuroendocrin differenciáció csak az esetek töredékében mutatható ki, e jelleg prognosztikus jelentősége az esetek kis száma miatt csak multicentrikus összefogással tisztázható.

9. A rectum carcinomák ellátása optimális módon csak olyan centrumokban végezhető, ahol az ellátásáért felelős valamennyi szakma személyi és technikai feltételei egyszerre adottak. Célszerű lenne ezért a brit, svéd és holland minta alapján történő multidiscplináris oktatást követően ilyen centrumok kialakítása.

VIII. Referenciák

1. Abdulkader M, Abdulla K, Rakha E, et al: Routine elastic staining assists detection of vascular invasion in colorectal cancer. *Histopathology* 2006;49:487-492.
2. Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, et al: Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994;344:707-710.
3. András Cs, Farczádi E, Szántó J: A colorectalis daganatok korszerű gyógyszeres kezelése. *Jelen és Jövő. Orv Hetil* 2006,147:409-414.
4. Ambrosini-Spaltro A, Salvi F, Betts CM et al: Oncocytic modifications in rectal adenocarcinomas after radio and chemotherapy. *Virchow Arch* 448: 442-448, 2006.
5. Andreola S, Leo E, Belli F, et al: Manual dissection of adenocarcinoma of the lower third of the rectum specimens for detection of lymph node metastases smaller than 5 mm. *Cancer* 1996;77:607-612.
6. Az Egészségügyi Minisztérium módszertani levele. A tápcsatornából vett diagnosztikus szövetminták kórszövettani feldolgozása. Készítette: Az Országos Pathologiai Intézet és a Pathologus Szakmai Kollégium. Érvényessége: 2008. december 31.
7. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a colorectalis daganatok ellátásáról. Készítette: A Gasztroenterológiai, Nukleáris Medicina, Radiológiai, Sebészeti, Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium. Érvényessége: 2010. december 31.
8. Bembenek AE, Rosenberg R, et al: Sentinel lymph node biopsy in colon cancer. A prospective multicenter trial. *Ann Surg* (2007) 245:858-863.
9. Birbeck KF, Macklin CP, Tiffin NJ, et al: Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann Surg* 2002;235:449-457.
10. Bouzourene H, Bosman FT, Seelentag W, et al: Importance of tumor regression assesment in predicting the outcome in patients with locally advanced rectal carcinoma who are treated with preoperative radiotherapy. *Cancer* 2002;94:1121-1130.
11. Brown HG, Luckasevic TM, Medich DS, et al: Efficacy of manual dissection of lymph nodes in colon cancer resections. *Mod Pathol* 2004;17:402-406.
12. Bujko K, Michalski W, Kepka L, et al: Association between pathologic response in metastatic lymph nodes after preoperative chemoradiotherapy and a risk of distant

- metastases in rectal cancer: An analysis of outcomes in a randomized trial. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2007;67:369-377.
13. Caplin S, Cerottini JP, Bosman FT, et al: For patients with Dukes' B (TNM stage II) colorectal carcinoma, examination of six or fewer lymph nodes is related to poor prognosis. *Cancer* 1998;83:666-672.
 14. Chaupis PH, Lin BP, Chan C, et al: Risk factors for tumour present in a circumferential line of resection after excision of rectal cancer. *Br J Surg* 2006;93:860-865.
 15. Compton C: Key Issues in Reporting Common Cancer Specimens. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:318-324.
 16. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, et al: American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference. *Cancer* 2000;88:1739-1757.
 17. Cserni G, Tarjan M, Bori R: Distance of lymph nodes from the tumor: an important feature in colorectal cancer specimens. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:246-249.
 18. Cserni G, Vinh-Hung V, Burzykowsky T: Is there a minimum number of lymph nodes that should be histologically assessed for a reliable nodal staging of T3N0M0 colorectal carcinomas? *J Surg Oncol* 2002;81:63-69.
 19. Cserni G., Vajda K, Tarján M, et al: Nodal staging of colorectal carcinomas from quantitative and qualitative aspects. Can lymphatic mapping help staging? *Pathol Oncol Res* 1999;5:291-296
 20. Cserni G: The influence of nodal size on the staging of colorectal carcinomas. *J Clin Pathol* 2002;55:386-390.
 21. Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bias MA, et al: Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Cancer* 2007;109:1750-1755.
 22. den Dulk M, Colette L, van de Velde, et al: Quality of surgery in T3-4 rectal cancer: involvement of circumferential margin not influenced by preoperative treatment. Results from EORTC trial 22921. *Eur J Cancer*. 2007;43:1821-1828.
 23. den Dulk M, Marijnen CA, Putter H, et al: Risk factors for adverse outcome in patients with rectal cancer treated with an abdominoperineal resection in the total mesorectal trial. *Ann Surg* 2007; 246:83-90.
 24. Dirschmid K, Lang A, Mathis G, et al: Incidence of Extramural Venous Invasion in Colorectal Carcinoma: Findings With a New Technique. *Human Pathol* 1996;27:1227-1230.

25. Dorrance HR, Docherty GM, O'Dwyer PJ: Effect of surgeon specialty interest on patient outcome after potentially curative colorectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 2000;43:492-498.
26. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A: Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 1997;12:19-23.
27. Fuszek P, Horváth HC, Speer G, et al: Change in the location of colorectal cancer in Hungarian patients between 1993-2004. *Orv Hetil* 2006;147:741-746.
28. Galvis CO, Raab SS, Amico FD, et al: Pathologists' assistants practice. A measurement of performance. *Am J Clin Pathol* 2001;116:816-822.
29. Goldstein NS, Sanford W, Coffey M, et al: Lymph node recovery from colorectal resection specimens removed for adenocarcinoma. Trends over time and a recommendation for a minimum number of lymph nodes to be recovered. *Am J Clin Pathol* 1996;106:209-216.
30. Goldstein NS, Turner JR: Pericolonic tumor deposits in patients with T3N+M0 colon adenocarcinomas: markers of reduced disease free survival and intra-abdominal metastases and their implications for TNM classification. *Cancer* 2000;88:2228-2238.
31. Goldstein NS: Recent pathology related advances in colorectal adenocarcinomas. *Eur J Surg Oncol* 2001;27:446-450.
32. Göhl J, Merkel S, Rödel C, et al: Can neoadjuvant radiochemotherapy improve the results of multivisceral resections in advanced rectal carcinoma (cT4a). *Colorectal Dis* 2003;5:436-441.
33. Graham DM, Appelman HD: Crohn's-like lymphoid reaction and colorectal carcinoma: a potential histologic prognosticator. *Mod Pathol* 1990;3:332-335.
34. Guillem JG, Chessin DB, Shia J, et al: A prospective pathologic analysis using whole-mount sections of rectal cancer following preoperative combined modality therapy. Implications for sphincter preservation. *Ann Surg* 2007;245:88-93.
35. Harrison JC, Patrick JD, Faten EZ et al: From Dukes through Jass: Pathological prognostic indicators in rectal cancer. *Hum Pathol* 1994;25:498-505.
36. Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH: The mesorectum in rectal cancer surgery - the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982;69:613-616.
37. Heide J, Krull A, Berger J: Extracapsular spread of nodal metastasis as a prognostic factor in rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:773-778.
38. Hermanek P: Impact of surgeon's technique on outcome after treatment of rectal carcinoma *Dis Colon Rectum* 1999;42:559-562.

39. Hermanek P, Hermanek P, Hohenberger W, et al: The pathological assessment of mesorectal excision: implications for further treatment and quality management. *Int J Colorectal Dis* 2003;18:335-341.
40. Herrera-Ornelas L, Justiniano J, Castollo N, et al: Metastases in small lymph nodes from colon cancer. *Arch Surg* 1987;122:1253-1256.
41. Hohenberger W, Thom N, Hermanek P, et al: Pelvic multivisceral resection from the viewpoint of surgery. *Lagenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd.* 1992;83-88.
42. Holm T, Ljung A, Häggmark T et al: Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer. *Br J Surg* 2007;94:232-238.
43. Howarth SM, Morgan JM, Williams GT: The new (6th edition) TNM classification of colorectal cancer – a stage to far. *Gut* 2006;53 (Suppl. 3);21.
44. Höhn J, Varga L, Baradnay G, és mtsai: A lokális recidíva okai a végbélrák radikális műtétei után. *Magyar Onkológia* 2003;47:355-359.
45. Inoue T, Mori M, Shimono R, et al: Vascular invasion of colorectal carcinoma readily visible with certain stains. *Dis Colon Rectum* 1992;35:34-39.
46. Jass JR, Atkin WS, Cuzick J, et al: The grading of rectal cancer: historical perspectives and a multivariate analysis of 447 cases. *Histopathology* 1986;10:437-459-
47. Jass JR, Miller K, Northover JMA: Fat clearance method versus manual dissection of lymph nodes in specimens of rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 1986;1:155-156.
48. Jass JR, Ajioka Y, Allen JP, et al: Assessment of invasive growth pattern and lymphocytic infiltration in colorectal cancer. *Histopathology* 1996;28:543-548.
49. Jass JR, O'Brien MJ, Riddel HR, et al: Recommendations for the reporting of surgically resected specimens of colorectal carcinoma. *Virchows Arch* (2007) 450:1-13.
50. Johnson PM, Porter GA, Riccardi R, et al: Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long term survival in stage IIIB and IIIC colon cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3570-3575.
51. Kapiteijn E, Putter H, van de Velde CJH: Impact of the introduction and training of total mesorectal excision on recurrence and survival in rectal cancer in the Netherlands. *Br J Surg* 2002;89:1142-1149.
52. Kapiteijn E, van de Velde CJH: Developments and quality assurance in rectal cancer surgery. *Eur J Cancer* 2002;38:919-936.

53. Kim YM, Suh HJ, et al: Additional lymph node examination from entire submission of residual mesenteric tissue in colorectal cancer specimens may not add clinical and pathologic relevance. *Hum Pathol* 2007;38:762-767.
54. Kingston EF, Goulding H, Bateman AC: Vascular invasion is underrecognized in colorectal cancer using conventional hematoxylin and eosin staining. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1867-1872.
55. Koch M, Beckhove P, Winkel J, et al: Tumor infiltrating T lymphocytes in colorectal cancer. Tumor-selective activation and cytotoxic activity in situ. *Ann Surg* 2006;244:986-993.
56. Krasna MJ, Flancbaum L, Cody RP, et al: Vascular and Neural Invasion in Colorectal Carcinoma. Incidence and Prognostic Significance. *Cancer* 1988;61:1018-1023.
57. Kuvshinoff B, Maghfoor I, Miedema B, et al: Distal margin requirements after preoperative chemoradiotherapy for distal carcinomas: are < or = 1 cm distal margins sufficient? *Ann Surg Oncol* 2001;8:163-169.
58. Láng I: A colorectalis carcinoma multidiszciplináris szemléletű belgyógyászati-onkológiai kezelése. *LAM* 2001;11:118-129.
59. MacFarlane JK, Ryall RDH, Heald RJ: Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1993;341:457-460.
60. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, et al: Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. *Cancer* 1994;73:2680-2686.
61. Marr R, Birbeck K, Garvican J, et al: The modern abdominoperineal excision. The next challenge after mesorectal excision. *Ann Surg* 2005;242:74-82.
62. Martling AL, Holm T, Rutquist LE, et al: Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. Stockholm Colorectal Cancer Study Group, Basingstoke Bowel Cancer Research Project. *Lancet*. 2000;356:93-96.
63. Mátrai Z, Lövey J, Hitre E és mtsai: Rectumcarcinomák neoadjuváns kezelést követő szövettani regressziójának vizsgálata: saját tapasztalatok és irodalmi áttekintés. *Orv Hetil* 2006;147:2011-2020.
64. McArdle CS, Hole D: Impact of variability among surgeons on postoperative morbidity and mortality and ultimate survival. *BMJ* 1991;302:1501-1505.
65. Medich D, McGinty J, Parda D, et al: Preoperative chemoradiotherapy and radical surgery for locally advanced distal rectal adenocarcinoma: pathologic findings and clinical implications. *Dis Colon rectum* 2001;44:1123-1128.

66. Minsky BD, Mies CM, Recht A, et al: Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum. II. The influence of blood vessel invasion. *Cancer* 1988;61:1417-1424.
67. Morgan MJ, Koorey DJ, Painter D, et al: Histological tumour response to pre-operative combined modality therapy in locally advanced rectal cancer. *Colorectal Dis* 2002;4:177-183.
68. Nagtegaal ID, Quirke P: Colorectal tumour deposits in the mesorectum and pericolon; a critical review. *Histopathology* 2007;51:141-149.
69. Nagtegaal ID, van de Velde CJH, van der Worp E, et al: Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol* 2002;20:1729-1734.
70. Nagtegaal ID, van de Velde CJH, Marijnen CAM, et al: Low rectal cancer: A call for a change of approach in abdominoperineal resection. *J Clin Oncol* 2005;23:9257-9264.
71. Nagtegaal ID, van Krieken JHJM: The role of pathologists in the quality control of diagnosis and treatment of rectal cancer-an overview. *Eur J Cancer* 2002;38:964-972.
72. Ottó Sz, Kásler M: A hazai és nemzetközi daganatos halálozási mutatók alakulása. A népegészségügyi programok jellegzetességei és várható eredményei. *Magyar Onkológia* 2005;49:99-107.
73. Ouchi K, Sugawara T, Ono H, et al: Histological features and clinical significance of venous invasion in colorectal carcinoma with hepatic metastases. *Cancer* 1996;78:2313-2317.
74. Pheby DFH, Levine DF, Pitcher RW, et al: Lymph node harvests directly influence the staging of colorectal cancer: evidence from a regional audit. *J Clin Pathol* 2004;57:43-47.
75. Prandi M, Lionetto R, Bini A, et al: Prognostic evaluation of stage B colon cancer patients is improved by an adequate lymphadenectomy. Results of a secondary analysis of a large scale adjuvant trial. *Ann Surg* 2002;235:458-463.
76. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, et al: Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 1986;2:996-999.
77. Quirke P, Morris E: Reporting colorectal cancer. *Histopathology* 2007;50:103-112.
78. Quirke P: Training and quality assurance for rectal cancer: 20 years of data is enough. *Lancet* 2003;4:695-702.
79. Ratto C, Ricci R, Rossi C, et al: Mesorectal microfoci adversely affect the prognosis of patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2002;45:733-742.

80. Ratto C, Sofo L, Ippoliti M, et al: Accurate lymph-node detection in colorectal specimens resected for cancer is of prognostic significance. *Dis Colon Rectum* 1999;42:143-158.
81. Rouzbahman M, Serra S, Chetty R: Rectal adenocarcinoma with oncocytic features: possible relationship with preoperative chemoradiotherapy. *J Clin Pathol* 2006;59: 1039-1043.
82. Rullier E: Sphincter saving resection for all rectal carcinomas: the end of the 1 or 2 cm rule? *Colorectal Congress, St. Gallen 2007 (szóbeli közlés)*
83. Schiessel R: Technique and long term functional and oncological results after intersphincteric resection for low rectal cancer *Colorectal Congress, St. Gallen 2007 (szóbeli közlés)*
84. Scott KW, Grace RH: Detection of lymph node metastases in colorectal carcinoma before and after fat clearance. *Br J Surg* 1989;76:1165-1167.
85. Sermier A, Gervaz P, Egger JF et al: Lymph node retrieval in abdominoperineal surgical specimen is radiation time-dependent. *World J Surg Oncol* 2006;4:29.
86. Shia J, Tickoo SK, Guillem JG et al: Increased endocrine cells in treated rectal adenocarcinomas: a possible reflection of endocrine differentiation in tumor cells induced by chemotherapy and radiotherapy. *Am J Surg Pathol* 2002;26: 863-872.
87. Shinto E, Ueno H, Hashiguci Y, et al: The subserosal elastic lamina: an anatomic landmark for stratifying pT3 colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2004;47:467-473.
88. Smith N, Brown G: Preoperative staging of rectal cancer. *Acta Oncol* 2008;47:20-31.
89. Standards and Minimum Datasets for Reporting Common Cancers - Minimum dataset for colorectal cancer histopathology reports” a Royal College of Pathologists 2007. évi kiadványa alapján. A kiadvány elérhető és letölthető a www.rcpath.org.uk címen.
90. Sternberg A, Amar M, Alfici R, et al: Conclusions from a study of venous invasion in stage IV colorectal adenocarcinoma. *J Clin Pathol* 2002;55:17-21.
91. Sternberg A, Mizrahi A, Amar M, et al: Detection of venous invasion in surgical specimens of colorectal carcinoma: the efficacy of various types of tissue blocks. *J Clin Pathol* 2006;59:207-210.
92. Stewart CJR, Morris M, de Boer B, et al: Identification of serosal invasion and extramural venous invasion on review of Dukes’ stage B colonic carcinomas and correlation with survival. *Histopathology* 2007;51:372-378.

93. Stojadinovic A, Nissan A, et al: Prospective randomized study comparing sentinel lymph node evaluation with standard pathologic evaluation for the staging of colon carcinoma. *Ann Surg* (2007) 245:846-857.
94. Suzuki O, Sekishita Y, Shiono T, et al: Number of lymph node metastasis is better predictor of prognosis than level of lymph node metastasis in patients with node-positive colon cancer. *Am J Coll Surg* 2006;202:732-736.
95. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, et al: The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol* 2003;10:65-71.
96. Talbot IC, Ritchie S, Leighton M, et al: Invasion of veins by carcinoma of rectum: method of detection, histological features and significance. *Histopathology* 1981;5:141-163.
97. Tekkis PP, Heriot AG, Smith J, et al: Comparison of circumferential margin involvement between restorative and nonrestorative resections for rectal cancer. *Colorectal Dis* 2005;7:369-374
98. Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, et al: Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:157-163.
99. TNM classification of malignant tumours, 5th edn. New York: Wiley 1997.
100. TNM classification of malignant tumours, 6th edn. New York: John Wiley 2002.
101. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguci Y, et al: Extramural cancer deposits without nodal structure in colorectal cancer: optimal categorization for prognostic staging. *Am J Clin Pathol* 2007;127:287-294.
102. Újzászy L, Horváth G, Simon L és mtsai: A colorectalis carcinoma szűrésének lehetőségei és nehézségei hazánkban. *LAM* 2004;14:313-320.
103. Vass DG, Ainsworth R, Anderson HJ, et al: The value of an elastic tissue stain in detecting venous invasion in colorectal cancer. *J Clin Pathol* 2004;57:769-772.
104. Wheeler JM, Warren BF, Mortensen NJ, et al: Quantification of histologic regression of rectal cancer after irradiation: a proposal for a modified staging system. *Dis Colon rectum* 2002;45:1051-1056.
105. Wibe A, Moller B, Norstein J ,et al: A national strategic change in treatment policy for rectal cancer. Implementation of total mesorectal excision as routine treatment in Norway: a national audit. *Dis Colon Rectum*. 2002;45:857-866.

106. Wichmann MW, Muller C, Meyer G, et al: Effect of preoperative radiochemotherapy on lymph node retrieval after resection of rectal cancer. Arch Surg 2002;137:206-210.
107. Wieder HA, Rosenberg R, Lordick F, et al: Rectal cancer: MR imaging before neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy for prediction of tumor-free circumferential resection margins and long-term survival. Radiology 2007; 243:744-751.
108. Wittekind C, Tannapfel A: Regressionsgrading des präoperativ-radiochemotherapierten Rektumkarzinoms. Pathologe 2003;24:61-65.
109. Wong JH, Severino R, Honnebier MB, et al: Number of nodes examined and staging accuracy in colorectal carcinoma. J Clin Oncol 1999;17:2896-2900.

IX. Függelékek

Stádium: T N M Dukes mód. Dukes Astler-Coller
(AJCC)

0	Tis	N0	M0		A	
I	T1,T2	N0	M0	A	A	B1
II	T3,T4	N0	M0	B	B	B2
III	T1,T2	N1,N2	M0	C	C1,C2*	C1
III	T3,T4	N1,N2	M0	C	C1,C2*	C2
IV	bármely T	bármelyN	M1	D**	D**	D**

* Ligált fő értörzs melletti nyirokcsomók érintettségének függvényében

** Mivel a D jel nem szerepelt a szerzők leírásában nem szerencsés használni (de a klinikusok használják) Cserni G. Orv Hetil 2001;142:1648-1649.

1. függelék: a stádium meghatározó rendszerek összehasonlítása

Komplett (mesorectalis fascialis sík)	Mesorectum	intakt, sima
	Defektus	nem mélyebb, mint 5 mm
	kúposítás	Nincs
	CRM	sima, reguláris
Közel komplett (intramesorectalis sík)	mesorectum	közepes tömegű, irreguláris
	defektus	m. propria nem látható
	kúposítás	Mérsékelt
	CRM	Irreguláris
Inkomplett (muscularis propria sík)	mesorectum	kis tömegű
	defektus	a m. propriáig hatol
	kúposítás	igen
	CRM	irreguláris

2. függelék: A mesorectum kimetszés minőségi mutatói Quirke szerint

Baranya Megyei Kórház Pathologiai Osztály
7623 Pécs, Rákóczi u. 2.
Tel:72/232-315
Osztályvezető főorvos: Dr. Hegedűs Géza

Tisztelt Professor Asszony/Úr!
Tisztlet Főorvos asszony/Úr!

Magyarországon a vastagbél daganat férfiakban és nőkben egyaránt a második leggyakoribb daganat, mortalitása Magyarországon a legmagasabb a fejlett ipari országok között. Ahhoz, hogy ezeken a tragikus statisztikákon változtatni tudjunk, a vastagbél daganatok multidiszciplináris megközelítése, az újabb kezelési módszerek egyre kiterjedtebb, lehetőleg általános alkalmazása és a colorectalis szűrés kiterjesztése lenne szükséges. A fenti célokhoz, lehetőségeihez mérten a pathológiának is hozzá kell járulnia. A totális mesorectalis excisio pathologiai minőségellenőrzése és a rectum carcinomákban alkalmazott preoperatív kemo-radioterápia okozta regresszió grádus meghatározás ma már a pathologiai lelet részét kell képezze.

A pathologiai leletekkel kapcsolatban gyakori kifogás a sebészek és onkológusok részéről az alacsony nyirokcsomószám és így a nyirokcsomó státusz megítélésének bizonytalansága.

Annak vizsgálatára, hogy a rectum carcinomák leletezésével kapcsolatos változások mennyire ismertek és használatosak, illetve a nyirokcsomó kinyeréssel kapcsolatos kérdések tisztázására a mellékelt kérdőívet állítottuk össze. Kérjük, hogy lehetőség szerint a kérdőívet a az intézetében vastagbél leletezéssel foglalkozó valamennyi kolléga töltsse ki. A kérdőív anonim, így a megfelelő számban sokszorosított kérdőíveken a nevet nem kérjük feltüntetni.

Kérjük, hogy a kitöltött kérdőíveket 2005. április 30-ig visszaküldeni szíveskedjenek.

Pécs, 2005. március 31.

Tisztelettel:

Dr. Bogner Barna

3. függelék

A colorectalis daganatok pathologiai vizsgálatával kapcsolatos kérdőív

A kérdőív célja annak vizsgálata, hogy a colorectalis carcinomák és ezen belül kiemelten a rectum carcinomák leletezésében beállt változások mennyire ismertek, illetve az újabb irányelvek mennyire használatosak a mindennapi gyakorlatban.

1. Ismeri-e Ön a mesorectalis excisio pathologiai megítélésének módszerét?

Igen Többféle módszer van, nem tudom melyiket használjam

Nem Nem, de érdekel

2. Amennyiben ismeri, alkalmazza-e?

Igen Nem

3. Ön szerint elfogadható-e a sebész számára, hogy a mesorectum minőségi jellemzői a pathologiai lelet részét képezzék?

Igen Nem

4. Ismeri-e Ön a rectum carcinomákban a preoperatív radio-kemoterápia után jelentkező regresszió meghatározásának módszerét?

Igen Többféle módszer van, nem tudom melyiket használjam

Nem Nem, de érdekel

5. Hány nyirokcsomó kinyerésére törekszik colorectalis carcinomákban?

1-6 7-12 12+

6. Elégedett-e az Ön által kinyert nyirokcsomó számmal?

Igen Nem

7. Amennyiben nem, úgy Ön szerint mi ennek az oka?

A sebészi reszekátum minősége

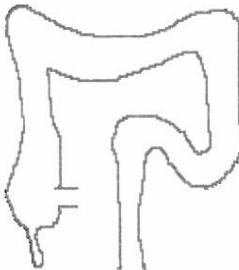
A pathologiai feldolgozás minősége

A beteg illetve a daganat adottságai

8. Elképzelhetőnek tartaná-e, hogy a nyirokcsomó kinyerést erre kiképzett asszisztens végezze?

Igen Nem

4.függelék

KÓRSZÖVETANI VIZSGÁLATKÉRŐ LAP (Colorectalis kórszövetten esetén)		Baranya Megyei Kórház 020125410 Pathologia osztály 020065499 Pathodiagnostica Kft. 7623 Pécs, Rákóczi út 2. Tel, Fax: 06-72-232-315 Fax: 06-72-511-970	
Megrendelő Intézet:		Kódja: <input type="text"/>	
Osztály neve:			
Beteg neve:		Állampolgársága: (ha nem magyar)	
Leánykori neve:		Anyja neve:	
Született: <input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/>		Taj-szám: <input type="text"/>	
Lakcím: <input type="text"/>			
Tértési kategória: 1. biztosított járóbeteg 2. menekült járóbeteg 3. államközi szerz. e. jb. 4. nem biztosított járóbeteg 5. menedékes járóbeteg 6. fekvőbeteg 9. költségvetésből (Segítő jobb) A. befogadott külföldi államp. D. menekült státusz kérelmező			
Vizsgálatkérés dátuma: <input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/>			
Colorectalis resectum: az alábbi rajzon kérjük a lokalizációt berajzolni.		Az orális resectios szél és a rectalis vagy mesenterialis ércsonkot hosszú fonállal jelölni	
		Egyéb eltávolított szövetek:	
		Nyirokcsomó:	
		Máj:	
		Egyéb:	
		
		
		
Klinikai diagnózis:			
ELŐZMÉNYEK:			
Előzetes szövettan: <input type="checkbox"/> Igen <input type="checkbox"/> Nem		Diagnózis	Leletszám
Preop. radiotherapia: <input type="checkbox"/> Igen <input type="checkbox"/> Nem			Hol
Preop. Cytost. therapia: <input type="checkbox"/> Igen <input type="checkbox"/> Nem			
T4 stád. daganat esetén egyéb szerv érintettség:		TÁVOLI ÁTTÉT:	
Egyéb bél:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Kimutatott	<input type="checkbox"/> Nincs
Hasfal:	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> Nem ismert
Húgyhólyag:	<input type="checkbox"/>	Ha kimutatott:	
Egyéb szerv:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Nyirokcsomó	<input type="checkbox"/> Tüdő
Residuum, recidíva:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Máj	<input type="checkbox"/> Egyéb:
Érkezett:	Vizsgálatkérő orvos aláírása és pecsétje		
Átvette:	vagy száma: PH		

5. függelék

Colorectalis daganat szinoptikus lelet:

Szövet-tani típus: **adenocarcinoma, mucinosus** (ha a nyáktermelő rész $\geq 50\%$, ha kevesebb nem nevezzük nyáktermelőnek csak a nyákos rész arányát adjuk meg), **pecsétgyűrűsejtes** (ha a pecsétgyűrűsejtes komponens aránya $\geq 50\%$, ha kevesebb ennek százalékát adjuk meg), **differentiálatlan-, medulláris-, adenoacanthoma, adenosquamosus-, squamosus-, sarcomatoid-, choriocarcinoma, kissejtes-, kevert (glandularis-neuroendocrin) carcinoma**

Differenciáció (grádus): rosszul differenciált, egyéb

Lokális invázió: pT (submucosa T1, m. propria interna T2, externa T2, ezen túl megmérni mm-ben a m. propria externa külső szélétől a daganat maximális kiterjedését T3a <1mm, T3b 1-5 mm, T3c >5-15mm, T3d >15mm, más szervre terjedt T4a, a serosát áttörte T4b

Rezekciós szélektől mért távolság: oralis, aboralis, rectum esetén **circumferencialis** szél is mm-ben!

Gyűrűk: a daganattól mért 3 cm-es szabad szélén túl nem kötelező, ha nem kaptunk vagy nem vizsgáltuk: NM (nem megítélhető)

Nyirokcsomó státusz: kinyert nyirokcsomók száma, ebből áttétes nyirokcsomók száma, apicalis nyirokcsomó/k száma, ebből áttétes

Lymphovascularis invázió: a muscularis falú érinvázió, ennek intra- vagy extramuralis lokalizációja feltüntetendő

Perineuralis invázió: igen/nem

Növekedési szél mintázata: expanszív/infiltratív

Dedifferenciáció a növekedési szélben: igen/nem

Daganatos stroma jellege: érett (lazaszálás, fibrosus); éretlen (denz, hyalinizált, keloid-szerű); myxoid

Peritumoralis lymphoid infiltratum: **nincs; mérsékelt** (elszórt aggregatumok, elszórt tumor infiltráló lymphocyták); **kifejezett** (Crohn-szerű, nagyszámú aggregatum, centrum germinativumokkal, peritumoralis lymphoid sáv)

Szövet-tannal igazolt máj vagy egyéb szervi áttét: ha csak klinikailag igazolt úgy ezt zárójelben tüntessük fel (májáttét klinikailag, szövet-tanilag nem vizsgált)

Háttér abnormalitások: adenoma, adenomák; szinkron carcinoma; colitis ulcerosa; Crohn betegség; familiáris adenomatosis polyposis, pseudodiverticulosis/itis

Stádium: T N M Dukes mód. Dukes Astler-Coller
(AJCC)

0	Tis	N0	M0		A	
I	T1,T2	N0	M0	A	A	B1
II	T3,T4	N0	M0	B	B	B2
III	T1,T2	N1,N2	M0	C	C1,C2*	C1
III	T3,T4	N1,N2	M0	C	C1,C2*	C2
IV	bármely T	bármelyN	M1	D**	D**	D**

* Ligált fő értörzs melletti nyirokcsomók érintettségének függvényében

** Mivel a D jel nem szerepelt a szerzők leírásában nem szerencsés használni (de a klinikusok használják)

A totális mesorectalis excisio (TME) minősége:

Mesorectalis fascialis sík (komplett)	mesorectum	intakt, sima
	defektus	nem mélyebb mint 5 mm
	kúpositás	nincs
	circumferenciális szél	sima, reguláris
Intramesorectalis sík (közel komplett)	mesorectum	közepes tömegű, irreguláris
	defektus	a muscularis propria nem látható
	kúpositás	mérsékelt
	circumferenciális szél	irreguláris
Muscularis propria sík (inkomplett)	mesorectum	kis tömegű
	defektus	a muscularis propriáig hatol
	kúpositás	igen
	circumferenciális szél	irreguláris

A rectum carcinomákban alkalmazott preoperatív radio-, illetve kemoradioterápia okozta regresszió jellemzése:

Wheeler féle rectum carcinoma regressziós grádus (RCRG):

RCRG 1.: Sterilizáció vagy csak mikroszkópikus maradvány daganat fókuszok kifejezett fibrózissal.

RCRG 2.: Kifejezett fibrózis, de a daganat makroszkóposan is azonosítható.

RCRG 3.: Kevés fibrózis vagy a fibrózis teljes hiánya, bőséges makroszkóposan azonosítható daganattal.

6. függelék

X. táblázatok

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	átlag	Módszerteni levél (7)
coecum	13,5	11,6	11,5	10,6	9,6	11,4	8,3	10,9	2,5-4,5
ascendens	6,1	7,4	4,4	8,5	11	14,3	11,6	9,0	2,0-4,0
flex.hepatica	3,5	5,8	3,5	4,2	8,2	2,9	5,8	4,8	1,5-3,0
transversum	3,5	10,7	7,1	7,5	6,8	7,4	4,1	6,7	3,0-4,5
flex.lienalis	6,1	7,4	6,2	4,2	1,4	4,6	2,5	4,6	1,5-3,0
descendens	6,1	3,3	3,5	2,1	4,8	5,7	2,5	4,0	6,0-8,0
sigmoideum	18,2	31,4	27,4	21,3	27,4	21,7	30	25,3	18,0-25,0
Rectum	39,1	24	36,3	41,5	30,8	32	35	34,1	48,0-58,0

1. táblázat: A colorectalis carcinomák lokalizációjának százalékos megoszlása a Baranya Megyei Kórház és az Országos Onkológiai Intézet anyagában

Év	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Méret (cm) min.-max.	1-15	1-10	0-15	0.2-13	0.2-12	0.7-10	0.3-16
átlag	4.92	4.72	4.85	4.53	4.58	4.28	4.67

2. táblázat: A colorectalis carcinomák méret szerinti megoszlása a Baranya Megyei Kórház anyagában

	2003	2004	2005	2006	2007
komplett	7 (25%)	25 (50%)	20 (45%)	21 (43%)	12 (36%)
közel komplett	4 (14%)	7 (14%)	10 (23%)	5 (10%)	2 (6%)
inkomplett	17 (60%)	18 (43%)	14 (32%)	23 (47%)	19 (57%)
nem megítélhető	32	5	2	5	1
esetszám	60	55	46	54	34

3. táblázat: A rectum reszekátumor sebészi síkjainak megoszlása a Baranya Megyei Kórház Pathologiai Osztályának 2003-2007. évi anyagában

Operatőr	Komplett	Közel komplett	Inkomplett
1.	6 (2+4+0)	2 (0+2+0)	1 (1+0+0)
2.	21(1+7+7+6)	8 (3+3+1+1)	17(6+2+2+7)
3.	10(4+2+2+2)	3 (1+1+1+0)	11(3+0+4+4)
4.	10(1+1+6+2)	1 (0+1+0+0)	4(1+2+1+0)
5.	3 (1+1+1+0)	0	1(0+0+0+1)
6.	4 (2+1+0+1)	1(1+0+0+0)	1(0+0+1+0)
7.	0	0	1 (1+0+0)
8.	0	2 (0+1+1+0)	0
9.	1(0+0+1+0)	1(0+0+1+0)	1(0+1+0+0)
10.	1(0+0+1)	0	0
11.	0	0	1(- - +1 -)
	Σ56 (50%)	Σ18 (16%)	Σ38 (34%)
12.	14(8+3+1+2)	5 (2+2+1+0)	8 (1+2+4+1)
13.	1(1+0+0+0)	0	3(0+0+3+0)
14.			1(- - +1)
	Σ15(47%)	Σ5 (16%)	Σ12 (37%)
15.	4(3+1+0+0)	1(0+0+0+1)	7(1+1+4+1)
16.	1(0+0+1+0)	0	0
	Σ5 (38.5%)	Σ1(7.7 %)	Σ7 (53.8%)
17.	2(2+0+0)	1(0+0+1)	2(0+1+1)
18.	0	0	5(2+2+1)
19.	0	0	3(0+2+0+1)
20.	1(- - +0+1)	0	2(- - +2)
	Σ3 (18%)	Σ1(6%)	Σ12 (75%)
21.	0	0	5(2+1+2)
			Σ 5 (100%)

4. táblázat

(jelmagyarázat: - a számozott sorok egy-egy sebész által 2004-2007-ben végzett mesorectalis kimetszés/ek minőségét jelzi. Amennyiben az egyes kategóriáknál négy számjegy áll, úgy az illető sebész mind a 4 évben az adott helyen dolgozott, ha ennél kevesebb, úgy más kórházból érkezett, nyugdíjba vonult, más kórházba vagy külföldre távozott.

-1-11. sebész – „A” kórház

- 12-14. sebész – „B” kórház

- 15-16. sebész – „C” kórház

- 17-20. sebész – „D” kórház

- 21. sebész – „E” kórház

év	rectum/ APRE esetszám	megítélhető	a resectio síkja	perforáció
2003	60/20 (33%)	11	submucosalis: 11	8
2004	50/12 (24%)	9	submucosalis: 9	3
2005	46/13 (28%)	12	submucosalis: 11; sphinctericus: 1	6
2006	53/14 (26%)	14	submucosalis: 10; sphinctericus: 4	5
2007	34/5 (15%)	5	submucosalis: 4, sphinctericus:1	3

5. táblázat: Az abdominoperinealis rextum exstirpatio sebészi minőségének jellemzői anyagunkban

		2004	2005	2006	2007	Összesen
T stádium	T1	-	-	1	-	1 (2.3%)
	T2	-	1	1	-	2 (4.7%)
	T3	3	4	9	6	22 (52.3%)
	T4	3	7	4	3	17 (40.4%)
N stádium	N+	4	6	9	7	26 (62%)
	N-	2	6	6	2	16 (38%)
Vascularis invázió	vi+	3	6	13	9	31 (73.8%)
	vi-	3	6	2	0	11 (26.1%)
Perineuralis invázió	pni+	2	4	6	6	18 (42.8%)
	pni-	4	8	9	3	24 (57.1%)
Perforáció	perf+	3	3	4	4	14 (33.3%)
	perf-	3	9	11	5	28 (66.6%)
Növekedési szél	invazív	1	3	10	6	20 (47.6%)
	expanzív	5	9	5	2	21 (50%)
	nem megítélhető	-	-	-	1	1 (2.4%)
Preop. kemoirradiatio	történt	17/2	20/3	20/8	14/5	69/18 (25.3%)
	nem történt	33/4	28/9	33/7	20/4	114/24 (21%)
RCRG	RCRG 1	1	-	-	1	2 (11%)
	RCRG 2	-	3	6	2	11 (61%)
	RCRG 3	1	-	2	2	5 (28%)
Sebész	„high volume”	34/3	33/7	35/9	25/6	127/25 (19.7%)
	„low volume”	16/3	13/5	18/6	9/3	56/17 (30.3%)
Műtét típusa	anterior reszekció	38/4	33/7	39/10	29/7	139/28 (20.1%)
	APRE	12/2	13/5	14/5	5/2	44/14 (31.8%)
Sebészi sík	mesorectalis fascialis	2	4	6	1	13 (31%)
	intramesorectalis	-	2	2	2	6 (14.3%)
	muscularis propria	4	6	7	6	23 (54.7%)
Nem	férfi	4	6	9	7	26 (62%)
	nő	2	6	6	2	16 (38%)

6. táblázat: A circumferenciális széli érintettséget befolyásoló faktorok 2004-2007. évi anyagunkban

RCRG	2003	2004	2005	2006	2007
RCRG1	6(30%)	7(41%)	8(40%)	9(45%)	6(43%)
RCRG2	12(60%)	10(59%)	10(50%)	9(45%)	5(36%)
RCRG3	2(10%)	-	2(10%)	2(10%)	3(21%)
összes/ kezelt	60/20 (33%)	50/17 (34%)	46/20 (43%)	53/20 (37%)	34/14 (41%)

7. táblázat: A preoperatív neoadjuváns kemoirradiatio utáni daganat regresszió megoszlása 2003-2007. évi anyagunkban

Nyirokcsomó szám	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	Angol referencia kórház (1993-1997)(48)	Egyéb angol kórházak (1993-1997) (48)
1-9	79 (71.8%))	35 (28,9%))	38 (22.9%))	14 (11.3%))	22 (14.4%))	27 (15,4%)	19 (15,7%)	88 (14.55%)	498 (80.32%))
10-14	23 (20.9%))	31 (25.6%))	41 (24.7%))	33 (26.6%)	33 (22.6%))	40 (22,8%)	21 (17,3%)	129 (21.32%)	89 (14.35%)
15-19	4 (3.6%)	32 (26,4%))	32 (19.2%))	32 (25.8%))	38 (26.0%))	44 (25.1%)	29 (23,9%)	131 (21.65%)	27 (4.35%)
≥20	4 (3.6%)	23 (19.0%))	55 (33.1%))	45 (36.3%))	54 (37%)	64 (36,6%)	52 (42,9%)	257 (42.48%)	6 (0.97%)
Összes eset	114	121	166	124	147	175	121	605	620
Nyirokcsomó-szám átlag	7.4	14.78	16.5	18.58	17,72	18.36	19,0		

8. táblázat: A Baranya Megyei Kórházban kinyert nyirokcsomók számának összehasonlítása a délnyugat angliai egészségügyi régiójának „high standard” minősítésű és egyéb kórházaival

Dukes stádium	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	Saját átlag	Angol referen- -cia kórház (1993- 1997) (49)	Egyéb angol kórház- zak (1993- 1997) (49)
A és B	60 (52,6 %)	61 (50,4 %)	83 (50%)	68 (54,8 %)	80 (54,4 %)	87 (49,7 %)	62 (51,2 %)	501 (51,8 %)	307 (49.8 %)	419 (57.7 %)
C és (D)	54 (47,3 %)	60 (49,5 %)	80 (48,2 %)	55 (44,3 %)	65 (44,2 %)	85 (48,6 %)	59 (48.7 %)	458 (47,3 %)	310 (50.2 %)	307 (42.3 %)
Nem megítélhető			3 (1,8%)	1 (0,8%)	2 (1,3%)	3 (1,7%)		9 (0,9%)		
Összes	114	121	166	124	147	175	121	968	617	726

9. táblázat: A Dukes stádium esetszám szerinti megoszlása a Baranya Megyei Kórház , egy angol referencia kórház és egyéb angol kórházak anyagában

év	Esetszám	érinvázió kimutatott
2002	121	28 (23.1%)
2003	166	46 (27.7%)
2004	124	37 (29.8%)
2005	147	43 (29.2%)
2006	122 orcein festett 53 orceinnel nem festett 175	82 (67.2%) 103 (58.8%)
2007	121	81 (67%)

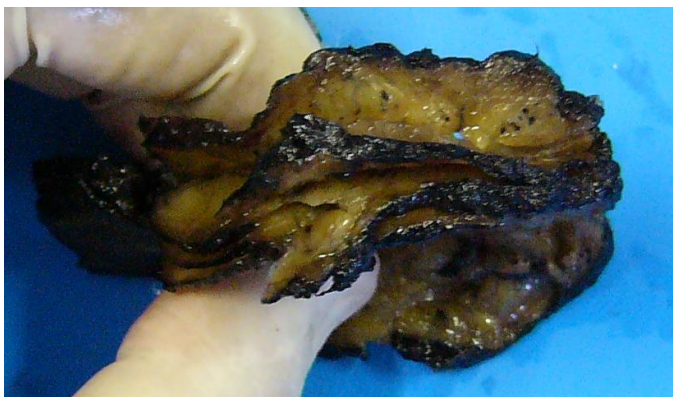
10. táblázat

Az érinvázió szöveti kimutatottsága rutin, HE festett metszeteken 2002-2005. közötti időszakban és elasztikus festés mellett 2006-2007. években

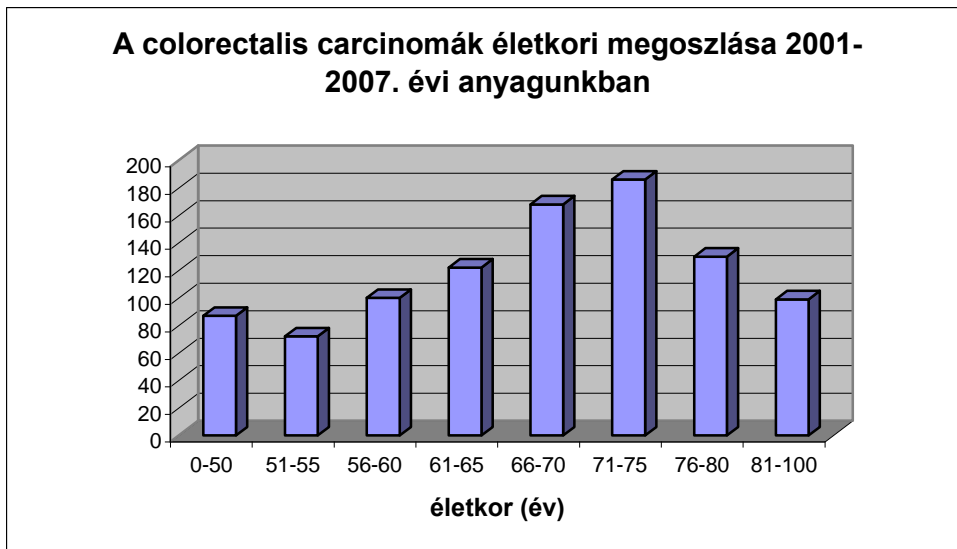
XI. ábrák



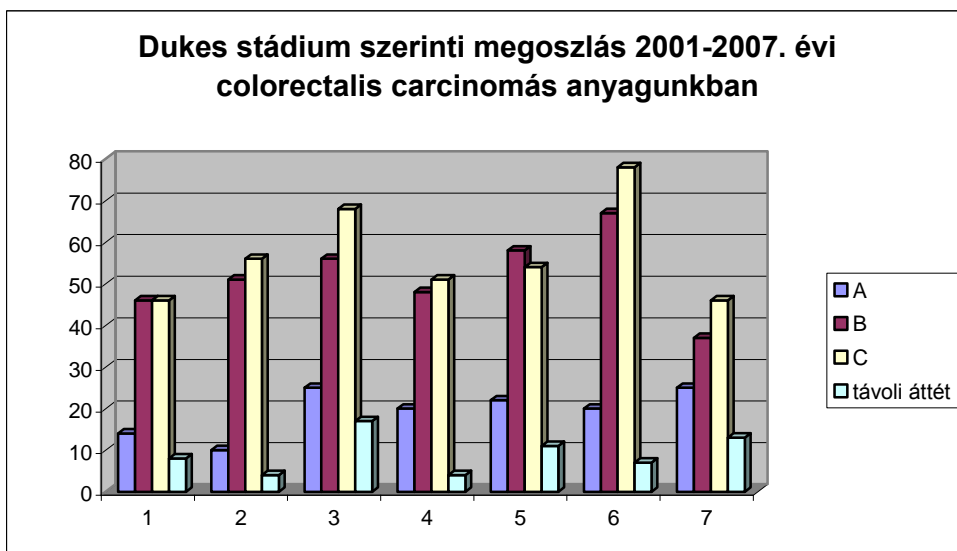
1. ábra: Jobb oldali haemicolactomiás reszekátum a befestett nem peritonealizált sebészi széllel; a mesocolon lepreparálását követően; majd a terminalis ileumkacs, az appendix és a nem tumoros aboralis bélszakasz leválasztása után a tumort tartalmazó coecum és colon ascendens felkorongolását követően



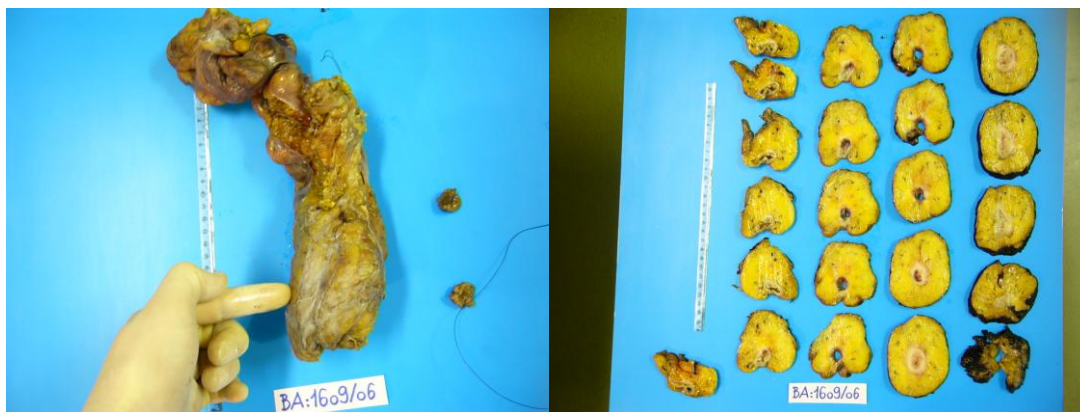
2. ábra: A nyirokcsomó preparálás a felkorongolt rectum egy korongján, a mesorectumon ejtett haránt irányú bemetszésekkel



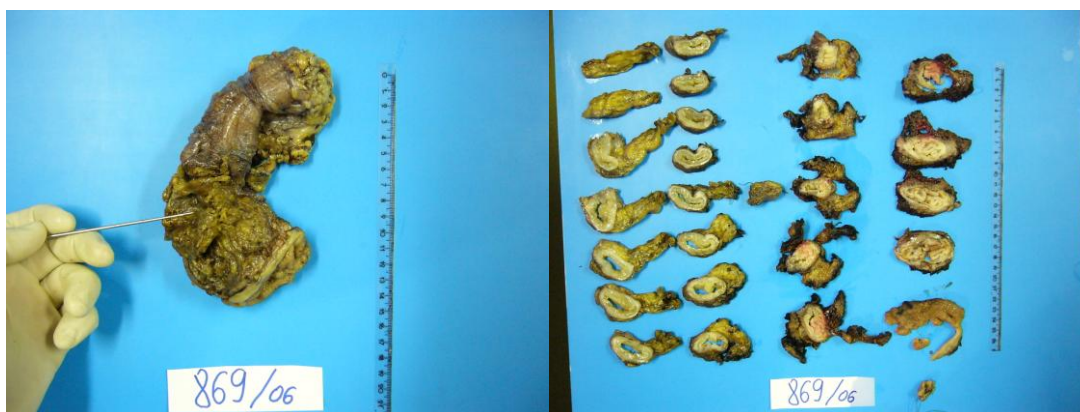
3. ábra



4. ábra



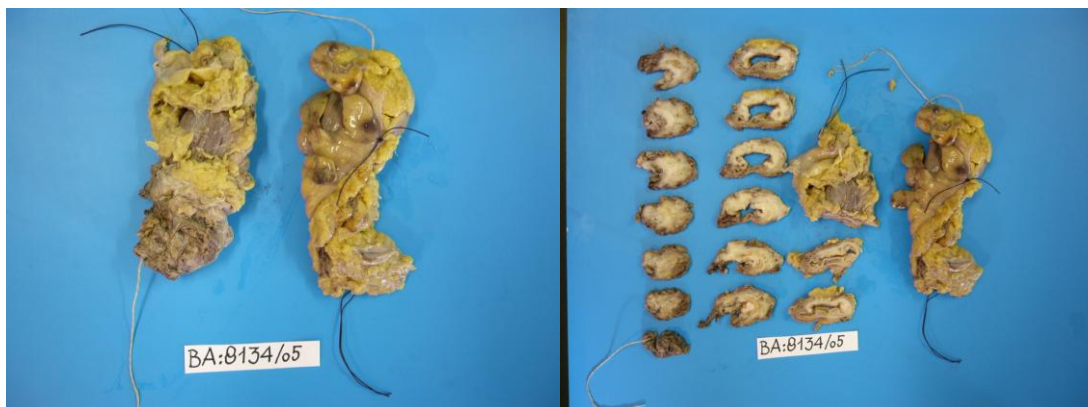
5. ábra: Komplet mesorectalis excisio, egyenletes circumferenciális széllel, kúposítás nélkül



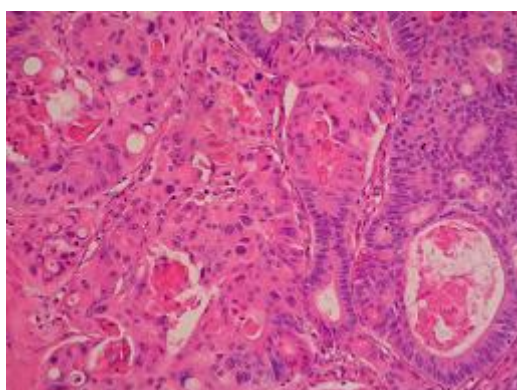
6. ábra: Inkomplet mesorectalis excisio, durván egyenetlen felszínű mesorectum, mély berepedésekkel, előtűnő muscularis propriával, durván irreguláris circumferenciális széllel



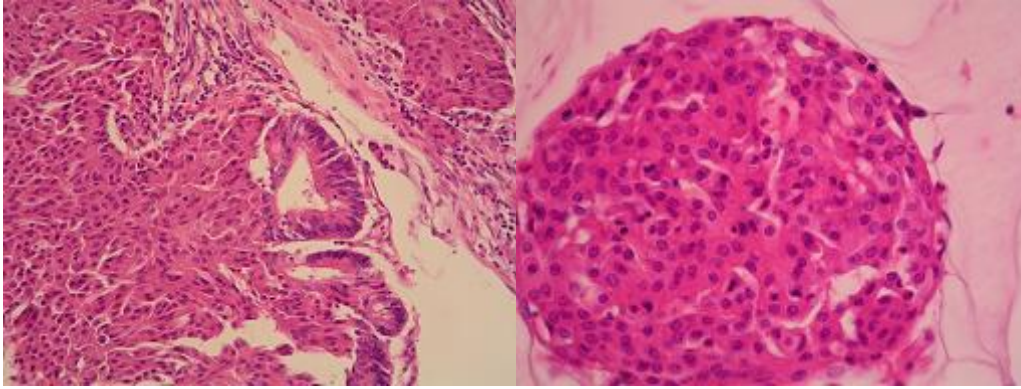
7. ábra: APRE – komplett mesorectum, mely alatt a sphincter izmok képezik a sebési síkot, a levator izmoknak csak kis részletei azonosíthatók, a reszekátumnak „dereka van”



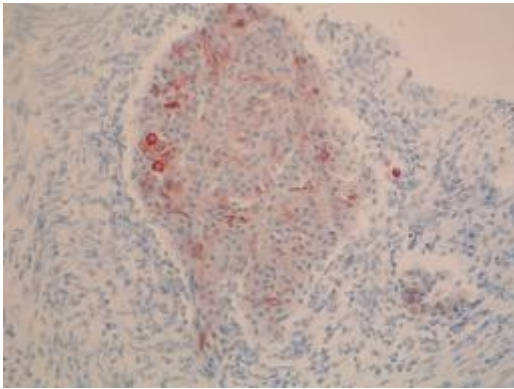
8. ábra: APRE útján két részletben eltávolított rectum. Kiterjedt mesorectum hiány, inkomplett mesorectum kimetszés, perforált alsó harmad, a nem peritonealizált sebési szél szinte körkörösén tumorosan infiltrált



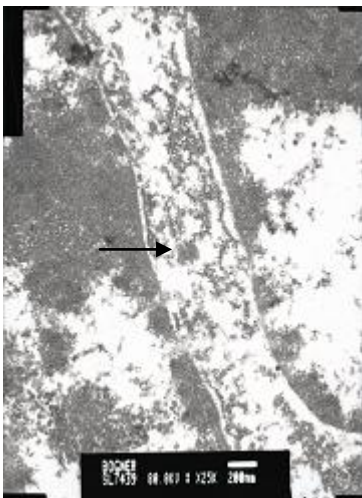
9. ábra: Oncocytoid átalakulás mirigyes formája. A felvétel jobb oldalán a konvencionális, a bal oldalon a durva sugár-atypia jeleit mutató oncocytoid megjelenésű mirigyek láthatók (HE 100x)



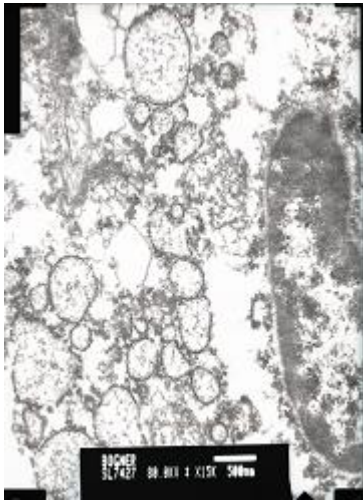
10. ábra: A bal oldali felvételen szolid mezőt képező oncocytoid átalakulást mutató carcinoma látszik, mely széli részén konvencionális jellegét még megtartotta (HE 40x), a jobb oldali felvételen mirigyeket nem képező monomorph sejtmagokkal bíró, histiocytákat utánzó, nyáktóban úszó daganatsejtek mutatkoznak (HE 100X)



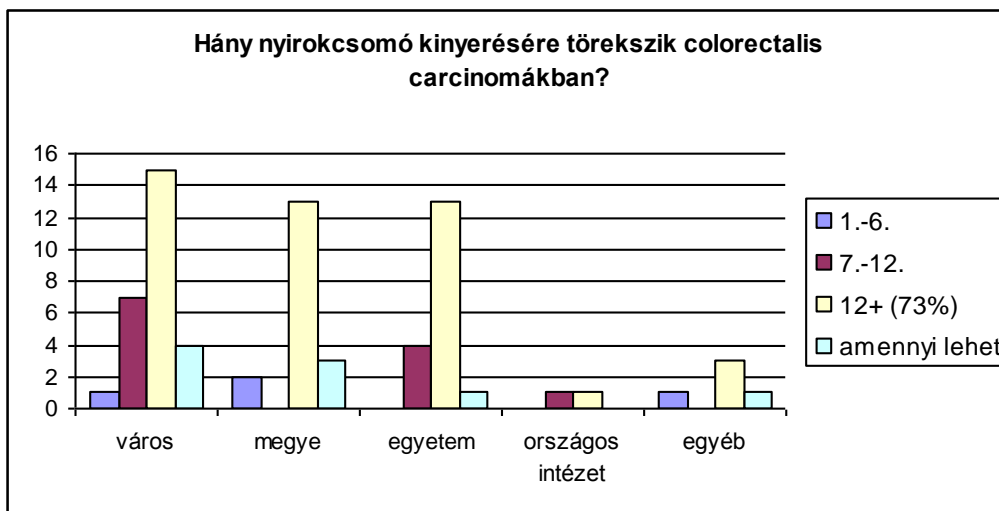
11. ábra: Cytokeratin immunhisztokémiai festéssel a daganatsejtek fokális jelölődést mutatnak (CK 40x)



12. ábra: Elektronmikroszkópos felvételen a szolid mezőt képező monomorph sejtek közötti sejtkapcsoló struktúra, a nyíl a dezmoszómára mutat



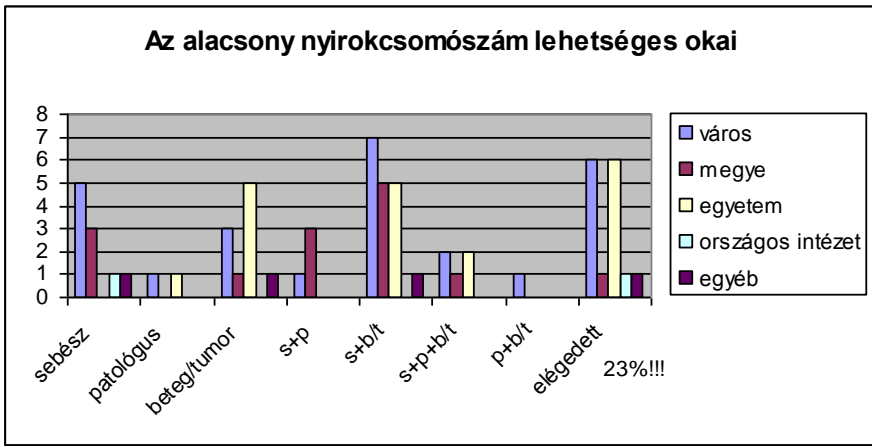
13. ábra: Az ultrastruktúrálisan kimutatható megnagyobbodott mitokondriumok az oncocytoid sejt cytoplazmájában



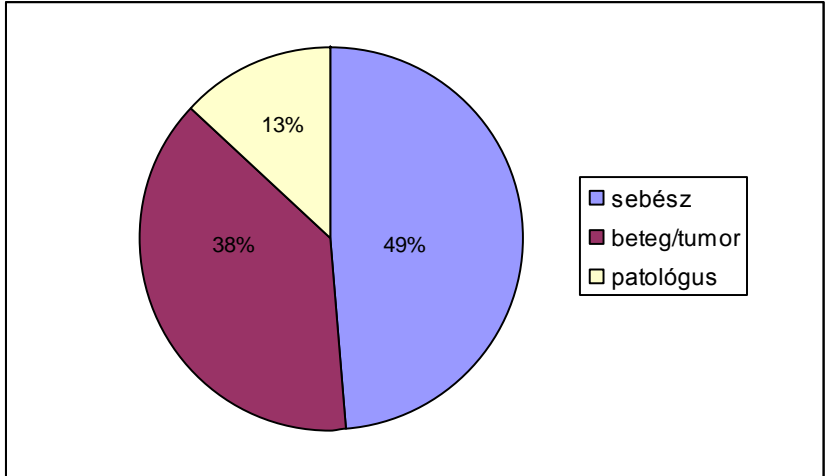
14. ábra



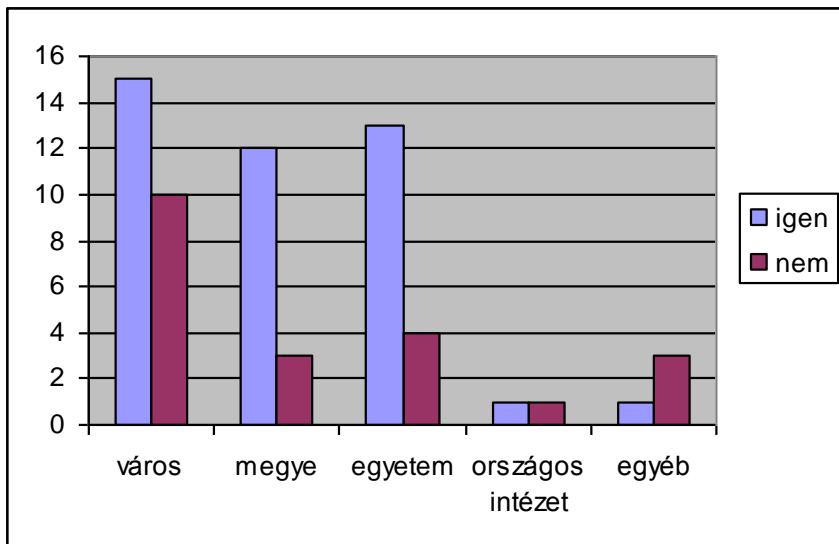
15. ábra



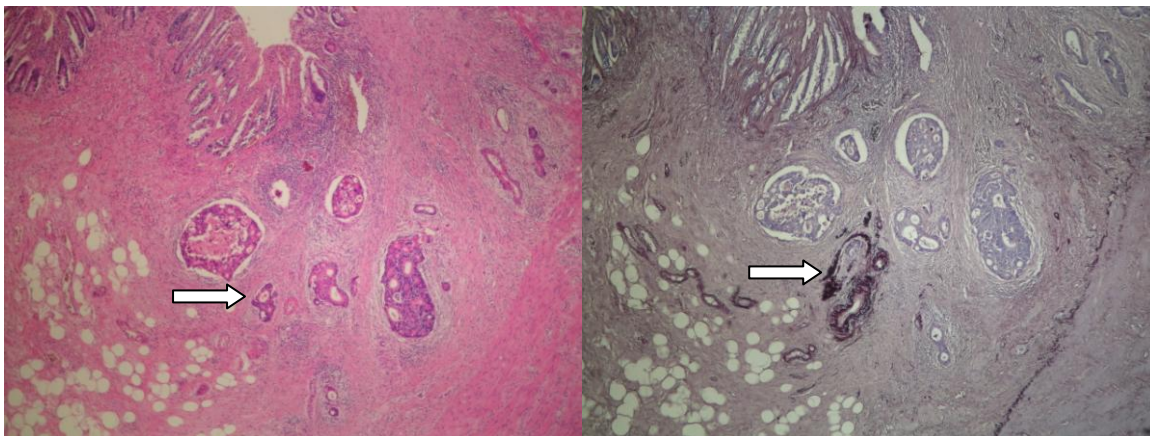
16.ábra: Jelmagyarázat: s=sebész, p=pathologus, b/t=beteg/tumor



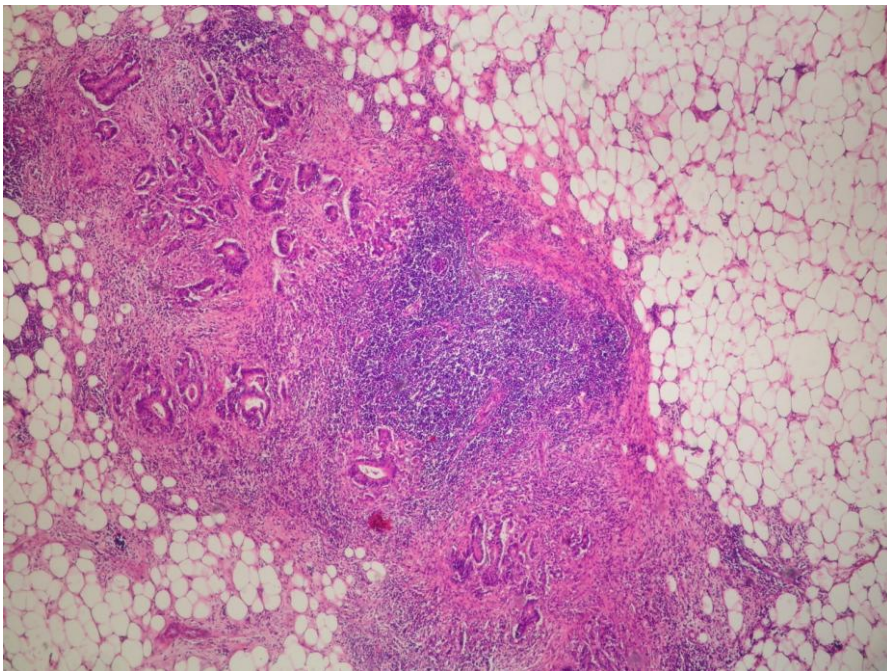
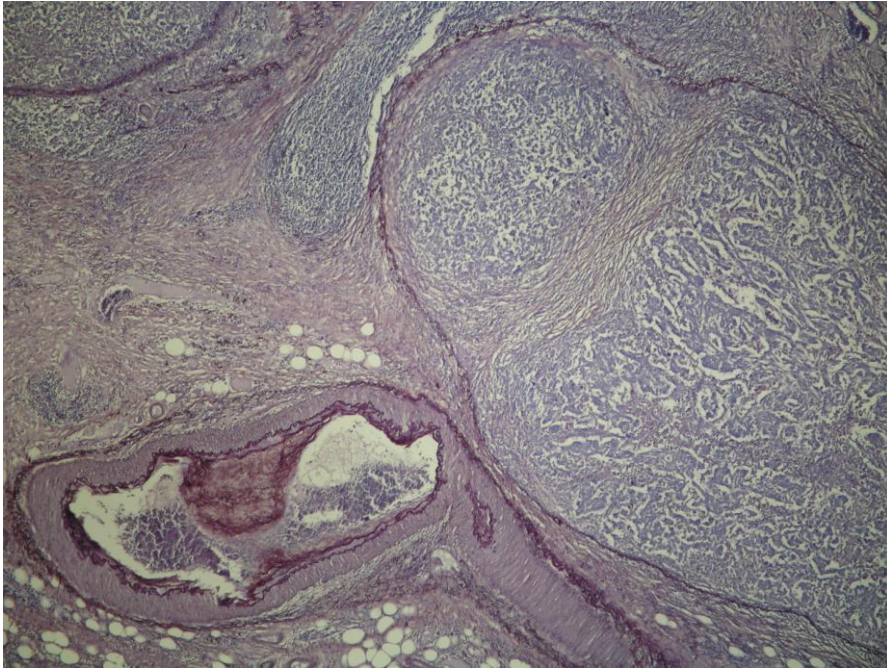
17.ábra: A nyirokcsomószám alacsony voltának lehetséges okai



18.ábra: Elképzelhetőnek tartaná-e, hogy a nyirokcsomó kinyerést erre kiképzett asszisztens végezze?



19. ábra: Intramuralis érinvázio, a bal oldali felvétel hematoxylin-eosin, a jobb orcein-haematoxylin festéssel készült. 40x-es nagyítás, a nyíl az érinváziora mutat



20. ábra: Felül sima kontúrú vénás invázió, mely alatt középnagy arteria látszik (Orcein-hematoxylin 40x). Az alsó képen a nyirokcsomó tokjának áttörése következtében kialakult szabálytalan kontúrú nyirokcsomóáttét látható (HE 40x).

XII. Köszönetnyilvánítás:

Köszönettel tartozom:

- Dr. Ember István professzor úrnak témavezetőmnek
- Dr. Hegedűs Gézának főorvos úrnak
- Dr. Kiss István docens úrnak
- Horváth Lászlónénak
- a Magyar Sebész Társaság Colon Szekciójának
- a Magyar Pathologus Társaságnak
- a Magyar Koloproktológus Társaságnak
- a Magyar Molekuláris és Prediktív Epidemiológiai Társaságnak
- végül, de nem utolsó sorban a családomnak, akiknek mindenben támogattak.

XIII. A dolgozat témájához kapcsolódó közlemények:

1. Kiss, I., Sándor, J., Pajkos, G., **Bogner, B.**, Hegedűs, G., Ember, I.: Colorectal Cancer Risk in Relation to Genetic Polymorphism of Cytochrome P450 1A1, 2E1, and Glutathione-S-Transferase M1 Enzymes. *Anticancer Res* 2000;20:519-522. **Impakt faktor: 1.331**
2. Kiss I., Németh Á., **Bogner B.**, Pajkos G., Orsós Zs., Sándor J., Csejtei A., Faluhelyi Zs., Rodler I., Ember I.: Polymorphisms of Glutathion-S-Transferase and Arylamine N-Acetyltransferase Enzymes and Susceptibility to colorectal Cancer. *Anticancer Res* 2004;24:3965-3970. **Impakt faktor: 1.395**
3. Kövér E., Faluhelyi Zs., **Bogner B.**, Kalmár K., Horváth G., Tornóczky T.: Kettős tumorok a gasztrointesztinális traktusban: szinkron és metakron stromális (GIST) és epitheliális/neuroendokrin daganatok. *Magy Onkol* 2004;48:315-321.
4. Lomb Z., Bajor J., Garamszegi M., Grexa E., **Bogner B.**, Tóvári L., Beró T.: Pneumatosis cystoides intestinalis, mint a coeliakia egy lehetséges ritka szövődménye. *Orv Hetil* 2005; 146:369-374.
5. **Bogner B.**, Péter S.: Invaginatiót okozó lobos fibroid polyp az ileumban. *Magy Seb* 2005;58:237-240.
6. Kiss I, Orsos Z, Gombos K, **Bogner B.**, Csejtei A, Tibold A, Varga Z, Pazsit E, Magda I, Zolyomi A, Ember I. Association between allelic polymorphisms of metabolizing enzymes (CYP 1A1, CYP 1A2, CYP 2E1, mEH) and occurrence of colorectal cancer in Hungary. *Anticancer Res.* 2007;27:2931-2937. **Impakt faktor: 1.414**

A dolgozat témájával kapcsolatos előadások, poszterek:

1. **Bogner B.**: A gastrointestinalis traktus pathológiája , creditpontos kurzus pathologus rezidens orvosok részére, PTE ÁOK Pathologiai Intézet, 2001. tavaszán, előadás és metszetszeminárium
2. **Bogner B.**, Szilágyi K., Hegedűs G.: A colorectalis carcinomák sebészi és pathológiai jellemzői a Baranya megyei kórházak 2001. évi anyagában. A Magyar Sebészeti Társaság Coloproctologiai Szekciójának XI. nemzeti kongresszusa – 2002. március 21-23. - poszter

3. **Bogner B.**, Szilágyi K., Hegedűs G.: A colorectalis carcinomák sebészi és pathológiai jellemzői a Baranya megyei kórházak 2001-2002.évi anyaga alapján. 61. Pathologus Kongresszus, Győr 2002. szeptember 26-28. – poszter
4. **Bogner B.**: A colorectalis carcinomák pathológiája és a pathológiai diagnózis konzekvenciái. Újévi onkológiai délután, Baranya Megyei Kórház, 2003. 01. 31. – előadás
5. **Bogner B.**, Szilágyi K., Hegedűs G.: A colorectalis carcinomák sebészi és pathológiai jellemzői a Baranya megyei Kórházak 2001-2002. évi anyagában. A Magyar Sebész Társaság Coloproctológiai Szekciójának 2003. évi kongresszusa, Zalakaros, 2003. 03. 6-7. – előadás
6. Szilágyi K., **Bogner B.**, Kövér E., Kelemen D., Tornóczky T., Kereskai L., Horvát Örs P., Hegedűs G.: Szinkron előfordulású colorectalis adenocarcinoma és vékonybél kiindulású GIST két esete. A Magyar Sebész Társaság Coloproctológiai Szekciójának 2003. évi kongresszusa, Zalakaros, 2003. 03. 6-7. – előadás
7. **Bogner B.**, Hegedűs G.: A rectum carcinomákban alkalmazott preoperatív radio-chemoterápia hatására létrejött regresszió szövettani grádusainak meghatározása. 62. Pathologus Kongresszus, Budapest, 2003 szeptember 25-27.- poszter
8. **Bogner B.**: Változások, ajánlások a colorectalis carcinomák pathológiai leletezésében. A Magyar Onkológusok Társaságának XXV. Kongresszusa, Szeged 2003. november 12-15.- előadás
9. **Bogner B.**: A colorectalis carcinomák pathológiája. Creditpontos kurzus orvostanhallgatók részére. BMK Sebészeti Osztály Könyvtár, 2003. november 25. – előadás
10. **Bogner B.**: A colorectalis carcinomák sebészi és pathológiai jellemzői a Baranya Megyei Kórházak 2001-2003. évi anyagában. Magyar Molekuláris és Prediktív Epidemiológiai Társaság I. Kongresszusa, Pécs, 2003. november 28-29. – előadás – **Legjobb előadó díj.**
11. **Bogner B.**, Hegedűs G.: A preoperatív radio-chemoterápia okozta szöveti regresszió grádusának meghatározása a Baranya Megyei Kórház és Pathodiagnostica Kft. 2003. évi anyaga alapján. A Magyar Gasztroenterológiai Társaság Colon Szekció Ülése 2004. január23-24., Szekszárd –előadás

12. **Bogner B.**, Hegedűs G.: A mesorectalis excisioval kapcsolatos ajánlásokról a Baranya Megyei Kórház és Pathodiagnostica Kft. 2001-2003. évi anyaga alapján. A Magyar Gasztroenterológiai Társaság Colon Szekció Ülése 2004. január23-24., Szekszárd - poszter
13. **Bogner B.**: A colorectalis daganatok komplex therápiája, Mohácsi Városi Kórház kreditpontos kurzusa. 2004. március 2. – előadás
14. **Bogner B.**: Pathológiai standardok a colorectalis tumoros preparátumok értékelésében. Magyar Sebész Társaság Coloproctologiai Szekció 2004. évi kongresszusa, Eger, 2004. március 18-20.- meghívott előadó
15. **Bogner B.**, Hegedűs G.: A preoperatív radiokemoterápia okozta szöveti regresszió grádusának meghatározása a Baranya Megyei Kórház és Pathodiagnostica Kft. 2003. évi anyaga alapján. Magyar Sebész Társaság Coloproctologiai Szekció 2004. évi kongresszusa, Eger, 2004. március 18-20.- előadás
16. **Bogner B.**, Hegedűs G.: A preoperatív radio-chemoterápia okozta szöveti regresszió grádusának meghatározása a Baranya Megyei Kórház és Pathodiagnostica Kft. 2003-2004. évi anyaga alapján. Magyar Koloproktológus Társaság és a Magyar Pathologusok Társasága közös- nemzetközi részvételű továbbképző kongresszusa, Hortobágy-Máta, 2004. április 22-24.- előadás
17. **Bogner B.**, Szilágyi K.: A mesorectalis excisioval kapcsolatos ajánlásokról a Baranya Megyei Kórház és Pathodiagnostica Kft. 2001-2004. évi anyaga alapján. Magyar Koloproktológus Társaság és a Magyar Pathologusok Társasága közös- nemzetközi részvételű továbbképző kongresszusa, Hortobágy-Máta, 2004. április 22-24.- előadás
18. **Bogner B.**, Szilágyi K., Grexa E., Lomb Z., Horváth G., Varga Zs.: Bemutatkozik a colorectalis team. A Baranya Megyei Kórház rendezvénye, 2004. június 15.
19. **Bogner B.**, Faluhelyi Zs., Grexa E., Lomb Z., Sinkó E., Szilágyi K.: A colorectalis team – és ezen belül a pathologia szerepe a colorectalis daganatok multidiszciplináris ellátásában. 63. Pathologus Kongresszus, Balatonszéplak, 2004. szeptember 23-25. – előadás
20. **Bogner B.**, Szilágyi K., Hegedűs G.: A mesorectalis excisioval kapcsolatos ajánlásokról a Baranya Megyei Kórház és a Pathodiagnostica Kft. 2001-2004. évi anyaga alapján. 63. Pathologus Kongresszus, Balatonszéplak, 2004. szeptember 23-25. – előadás
21. **Bogner B.**: Változások a colorectalis daganatok pathologiai leletezésében különös tekintettel a mesorectalis excisio pathologiai minőségellenőrzésére és a peroperatív

- kemoradioterápia okozta regresszió grádus meghatározásra a rectumban. – Pathologus rezidensek és szakorvosok részére tartott előadás, PTE OEC ÁOK Pathologiai Intézet, 2004. november – **meghívott előadó**
22. **Bogner B.**: Változások a rectum carcinomák leletezésében. Klinikopathologia, Fejér megyei Szent György Kórház, 2005. január 20. - meghívott előadó
23. **Bogner B.**, Péter S., Varga G., Orbán L.: Colon daganatot illetve annak áttétét utánzó elváltozások a Baranya Megyei Kórház és Pathodiagnostica Kft. 2002-2004. évi anyagában. A Magyar Sebész Társaság Coloproctologiai Szekció 2005. évi kongresszusa – előadás
24. Szilágyi K., Göbel Gy., Papp G., **Bogner B.**: Műtéti- és perioperatív standardok colorectalis daganat miatt végzett műtéteinknél. A Magyar Sebész Társaság Coloproctologiai Szekció 2005. évi kongresszusa – előadás
25. **Bogner B.**, Péter S., Varga G., Orbán L.: Tumor like lesions in the colorectal tract. East-West Colorectal Days, Hajdúszoboszló, 2005. április 14-16. – meghívott előadó
26. **Bogner B.**: A CRC anyagok ideális pathologiai feldolgozása. Dunántúli Pathologus Találkozó, Székesfehérvár 2005. június 3. - meghívott előadó
27. **Bogner B.**: A colorectalis carcinomák pathologiai leletezésének minimum követelményei. A Dansac cég szakmai napja, Budapest, 2005. november 12.- **meghívott előadó**
28. **Bogner B.**: A colorectalis carcinomák pathologiai leletezése. A Sanofi-Aventis Tudományos továbbképzése, Bükfürdő, 2006. 04.07. – **meghívott előadó**
29. **Bogner B.**: A radikális végbél tumor eltávolítás patológiai minősítése, vastagbélsebészet kerekasztal megbeszélés. Magyar Sebész Társaság 58. Kongresszusa, Budapest, 2006. Szeptember 6-9. – **felkért előadó**
30. **Bogner B.**: A pathologus szerepe a residualis betegség kimutatásában colorectalis carcinomákban. 65. Patológus Kongresszus, Hajdúszoboszló, 2006. Október 5-7. - plenáris ülés - **felkért előadó**
31. **Bogner B.**: Az elasztikus rostfestés jelentősége a colorectalis carcinomák extramurális vénás invázióinak és átépült nyirokcsomó áttéteinek elkülönítésében, valamint az érinváziók számának meghatározásában. 2nd East-West Colorectal Days, Hajdúszoboszló, 2006. Október 26-28. – **felkért előadó**
32. **Bogner B.**: A műtéti preparátum a patológus szemével. A Magyar Sebész Társaság Coloproctologiai szekciójának továbbképzése, akkreditált tanfolyam, Budapest, Európa Kongresszusi Központ, 2006. november 10.- **felkért előadó**

33. **Bogner B:** Lymphoid neogenesis in the colorectal tract. Magyar Sebész Társaság Coloproctológiai Szekció 2007. évi kongresszusa – Joint Meeting with the European Federation for Colorectal Cancer, Debrecen, 2007. március 22-24. – **idegen nyelvű előadás**
34. **Bogner B,** Hegedűs G.: The immunohistochemical differentiation of invaded venous and lymphatic vessels in colorectal carcinomas – is it a myth or a real possibility? 3rd East-West Colorectal Days, Hajdúszoboszló, 2007. május 17-19. – **idegen nyelvű előadás**
35. **Bogner B:** A vastagbélrákok klinikopathológiája. 66. Pathologus Kongresszus, plenáris ülés, Balatonfüred, 2007. október 4-6. – **felkért előadó**
36. **Bogner B:** Neoadjuváns kemoirradációt követően kialakult oncocytás átalakulás rectum adenocarcinómában. 66. Pathologus Kongresszus, Gasztrointesztinális metszet szeminárium, Balatonfüred, 2007. október 4-6. – előadó
37. **Bogner B:** A pT1 stádiumú colorectalis carcinomák rizikó csoportjainak meghatározása nyirokcsomó áttét szempontjából. 66. Pathologus Kongresszus, Gasztrointesztinális metszet szeminárium, Balatonfüred, 2007. október 4-6. – előadó
38. **Bogner B:** Az emésztőtractus lobos fibroid polypjairól, két ileumban előforduló eset kapcsán. 66. Pathologus Kongresszus, Gasztrointesztinális metszet szeminárium, Balatonfüred, 2007. október 4-6. – előadó
39. **Bogner B:** Colon, rectum, vékonybél – Pathologia, TNM, UICC. Gastro Update 2008, Bad Kleinkirchem, 2008. március 11-14.- **meghívott előadó**

XIII. A szerző egyéb közleményei:

1. Bajnóczky, I.; **Bogner, B.**; Kádas, I.: Tuba sterilizációt követő halálos kimenetelű méhen kívüli terhesség. Magy Nőorv Lap 1996;59:403-405.
2. Solt, J.; Moizs, M.; Oravicza, A.; Gárdos, A.; Battyányi, I.; **Bogner, B.**: Postoperatív ischaemiás jejunalis stenosis kezelése ballonkatéteres tágítással vagy/és Wallstent implantatioval. Orv Hetil 1997;138:1059-1064.
3. J. Solt, M. Moizs, A. Oravicza, A. Gárdos, I. Battyányi, **B. Bogner**: Postoperative ischemic jejunal stenosis treated with balloon catheter dilation and wallstent implantation. Endoscopy 1997;29:409-412. **Impakt faktor:1.380**
4. **Bogner B.**, Hegedűs G.: Ciliated hepatic foregut cyst. Pathol Oncol Res 2002;8:278-280.
5. **Bogner B.**, Enyezdi J., Bódis J., Hegedűs G.: Endometriális, illetve primer serosus peritonealis adenocarcinomával együtt megjelenő lipoleiomyomák a méhben – patológiai és immunhisztokémiai jellegzetességek, Magy Nőorv Lap 2004;67:277-279.
6. Kálmán G., Bogdán L., Fok É., **Bogner B.**, Dénes L: Atípusos cysta vagy valami más? Magyar Radiológia 2003;77:129-130.
7. Tibold A., **Bogner B.**, Dombi Zs., Prantner I., Kvarda A., Molnár K., Bujdosó L., Kiss I.: A szilikózis és p53 allél-polimorfizmus kölcsönhatásának vizsgálata tüdőrákokban, Egészségtudomány 2006;50:32-38.
8. Horváth M, Garamszegi M, **Bogner B**, Beró T. A gyomor micropneumatosisa – egy ritka endoszkópos kórkép, Orv Hetil 2007;148:799-802.
9. **Bogner B**, Pajor L: Fatal spontaneous splenic rupture in a patient with infectious mononucleosis. Pathol Oncol Res – közlésre elfogadva. **Impakt faktor: 1.272**

A szerző egyéb előadásai, poszterei:

1. **Molnár, A., Bogner B.**: Festékes daganatok elemzése 10 éves kórszövettani anyagunkban - Fejér Megyei Orvosnapok 1992. november 12-14. - előadás
2. **Bogner, B.**; Angyal, M.: Életkormeghatározás a szájpadi varratok elcsontosodása alapján - -POTE Tudományos Ülés 1993. február 21. - előadás

3. **Bogner, B.;** Angyal, M.: Age estimation: Maxillary suture closure. 73. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin München 6-10. Sept. 1994. Poster (Zentralblatt Rechtsmedizin 42: 6, 1994)
4. **Bogner, B.;** Könczöl, F.; Kádas, I.: A gombamérgezésekről - három eset kapcsán - MIOT Kazuisztikus Nap 1994. december 16. - előadás
5. **Bogner, B.;** Könczöl, F.; Kádas, I.: Der Grüner Mörder (Amanita Phalloides) –74. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin Aachen 19-23. Sept, 1995. Poster
6. **Bogner, B.;** Jegesy, A.: Lachgas ist nicht zum lachen -Ein Strafverfahren gegen einen Gesundheitsarbeiter. Treffen der Gerichtsmediziner Alpe-Adria-Pannonia Jennersdorf, Burgenland 16-18. Mai, 1996.- előadás
7. **Bogner, B.;** Osváth, P.; Bajnóczky, I.: Ein seltener Fall des während des Geschlechtsverkehrs geschehen plötzlichen Todes. 75. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin Zürich Sept, 1996. - Poster
8. **Bogner, B.;** Pap, I.; Berényi, E.; Repa, I.: A Váci " Fehérek templomából " származó természetes úton mumifikálódott holttest CT vizsgálata. MIOT XI. Kongresszusa, Debrecen 1996. augusztus 21-23. - előadás
9. **Bogner, B.;** Könczöl, F.; Kozma, M.: Az 1994 évi Baranya- és Csongrád megyei gyalogos és kerékpáros balesetek halálos áldozatainak összehasonlító elemzése. MIOT XI.Kongresszusa, Debrecen 1996. augusztus 21-23. - előadás
10. **Bogner, B.;** Juhász, H.: A hirtelen csecsemőhalál okai és diagnózisa. Az igazságügyi orvosok 6. Alpok-Adria-Pannonia találkozója, Veszprém 1997. június 5-7. előadás
11. **Bogner, B. ;**Hegedűs, G.: A boncolás szükségességéről a modern képalkotó diagnosztikai eljárások fényében. Baranya Megyei Kórház 1998. április 2. - előadás
12. **Bogner, B.;** Hegedűs, G.: IUD viselés mellett fellépő - peritonitissel szövődött, fatális kimenetelű kismencedei Actinomycosis esete. Baranya Megyei Kórház 1998. május 28. - Klinikopathologiai előadás
13. **Bogner, B. ;** Hegedűs, G.: Hepatocellularis carcinoma szokatlan viselkedésű esete. Fiatal Pathologusok Fóruma, Budapest 1998. június 19. – Előadás
14. **Bogner B.:** A pleura soliter fibrosus tumora, Dunántúli pathologus Klub, Siófok, 1999. július - előadás
15. **Bogner, B.,** Hegedűs, G, Traiber , I., Herbert, T: CD34 pozitív daganatok – bővül a kör. Magyar Pathologus Találkozó, Sopron 1999. október 7. - poszter

16. Hegedűs, G., Anga, B., **Bogner, B.**: Retroperitonealis cysticus lymphangioma. Magyar Pathologus Találkozó, Sopron 1999. október 7. – poszter
17. **Bogner, B.**, Lambah, PA., Chetty, U., Anderson, TJ.: Assessment of Phenotypical Variation in Metastatic Lymph Nodes of Invasive Breast Carcinomas, Joint Meeting of the Pathological Society of Great Britain and Ireland with the Dutch Pathological Society (NVVP), Maastricht 2001, január 3-5. - Poster
18. **Bogner, B.**, Hegedűs G.: A kórboncolás jelentősége a szilikózis foglalkozási betegségben elhunytak esetében. A Magyar Pathologus Társaság 60. Kongresszusa 2001. szeptember 1. – poszter
19. **Bogner B.**, Hegedűs G., Herbert T.: Az adenomyomák előfordulása és jelentősége. A Magyar Pathologus Társaság 60. Kongresszusa 2001. szeptember 1. – poszter
20. **Bogner B.**, Zibotics H., Hegedűs G.: A kórboncolás igazságügyi orvosi jelentősége szilikózis foglalkozási betegségben elhunytaknál a Baranya Megyei Kórház Pathologiai Osztályának és Szilikózis Szakrendelésének 1996-2000. évi anyag alapján. Fiatal Igazságügyi Orvosok V. Fóruma, 2001. Október 27. Kaposvár - előadás
21. **Bogner B.**: A gyulladáshoz vezető bélbetegségek korszerű diagnosztikája és terápiája – A Baranya Megyei Kórház Belgyógyászat-Gasztroenterológiai, Radiológiai, Pathológiai és sebészeti Osztályának tudományos rendezvénye (8 kredit pont értékű): A gyulladáshoz vezető bélbetegségek pathológiai megítélése - 2001. november 24., Pécs - előadás
22. **Bogner B.**, Hegedűs G.: A végtagok distalis részének inflammatorikus myxohyalinos tumora virocyta-szerű sejtekkel és/vagy Sternberg-Reed-szerű óriássejtekkel - esetbemutatás – Országos metszetkonzultáció, Budapest – 2002. május – előadás
23. **Bogner B.**, Szabados S., Csizmadia Cs., Rajnai I.: A mitrális műbillentyű beültetés lehetséges szövődményeiről egy fatális műbillentyű elégtelenség esete kapcsán. 61. Pathologus Kongresszus, Győr 2002. szeptember 26-28. – poszter
24. **Bogner B.**, Hegedűs G.: A homlok régióba metasztázist adó mellékpajzsmirigy carcinoma esete. Klinikopathológiai Konferencia, Komló – Bánusz tanya, 2002. november - előadás
25. **Bogner B.**, Péter S.: Az intestinalis traktus endometriosisa. Klinikopathológiai konferencia, Mohács 2002. november 28. – előadás
26. **Bogner B.**, Anga B., Hegedűs G.: A Bethesda és Papanicolaou klasszifikáció és a kolposzkópos leletek összehasonlító elemzése a Baranya Megyei Kórház 2001-2003.

évi anyagában 62. Pathologus Kongresszus, Budapest 2003 szeptember 25-27.- előadás

27. Kövér E., Faluhelyi Zs., **Bogner B.**, Kalmár K., Horváth G., Tornóczy T.: GIST és epitheliális/neuroendokrin daganatok szinkron vagy metakron előfordulása a GIT-ban. Gyakoriság, klinikai következmények, Magyar klinikai Onkológusok Társasága Kongresszusa, 2004. november 17-20. - előadás
28. Horváth M., Garamszegi M., **Bogner B.**, Beró T.: Gastric Micropneumatis: Endoscopic and Histopathologic Findings (Case Report) – Magyar Gasztroenterológiai Társaság 47. Nagygyűlése 2005. június 7-11. - poszter
29. **Bogner B.**, Garamszegi M.: Differenciálatlan epevezeték carcinoma mindkétoldali meatalis áttétet adó esete – Klinikopathológiai konferencia BMK, 2005. november 9.
30. **Bogner B.**: Mononucleosis infectiosa lépruptúrával járó fatális kimenetelű esete – Klinikopathológiai konferencia, Komló – Bánusz tanya, 2005. november 16.
31. **Bogner B.**: Uterine A méh masszív lymphoid infiltrációval járó, lymphomát utánzó leiomyomája és adenomyomája, Országos Metszetkonzultáció, 2006. május

Összesített impakt faktor: 6.792