

24. **Bogner B.**, Hegedűs G.: A homlok régióba metasztatizist adó mellékpajzsmirigy carcinoma esete. Klinikopathológiai Konferencia, Komló Bánusz tanya, 2002. november - előadás
25. **Bogner B.**, Péter S.: Az intestinális 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. Kővér E., Faluhelyi Zs., **Bogner B.**, Kalmár K., Horváth G., Tomóczy T.: GIST és epitheliális/neuroendokrin daganatok szinkron vagy metakron előfordulása a GIT-ban. Gyakorlás, klinikai következmények, Magyar klinikai Onkológusok Társasága Kongresszusa, 2004. november 17-20. - előadás
28. Horváth M., Garamszegi M., **Bogner B.**, Berz T.: Gastric Micropneumatosis: Endoscopic and Histopathologic Findings (Case Report) - Magyar Gasztroenterológiai Társaság 47. Nagygyűlése 2005. június 7-11. - poszter
29. **Bogner B.**, Garamszegi M.: Differenciálisan epvezeték carcinoma mindkétoldali meatalis áttétet adó esete - Klinikopathológiai konferencia BMK, 2005. november 9.
30. **Bogner B.**: Mononucleosis infectiosa lépruptúrával járó fatális kimcnetelű esete - Klinikopathológiai konferencia, Komló - Bánusz tanya, 2005. november 16.
31. **Bogner B.**: Uterine A méh masszív lymphoid infiltrációval járó, lymphomát utánozó leírománya és adenomyomája, Országos Metszetkonzultáció, 2006. május
32. Cifra J, **Bogner B.**, Harang G: Preoperatív differenciál diagnosztikus nehézségeket okozó GIST eseteink, 67. Pathologus Kongresszus, Keszthely, 2008. október 9. poszter

Összesített impact faktor (summed impact factor): 6.792

observed in only a fraction of these cases, its prognostic importance could be resolved by multicentric cooperation.
9. The centralization of operations into those hospitals where the best facilities are supplied to the network seems inevitable in Hungary.

**A colorectalis carcinomák multidiscplináris szemléletű patbologiai
vizsgálata**

Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

Dr. Bogner Barna



A PTE ETK Egészségtudományi Doktori Iskola vezetője:

Prof. Dr. Bódis József Ph.D., D.Sc.

A PTE ETK Egészségtudományi Doktori Iskola program és témavezetője:

Prof. Dr. Ember István Ph.D., D.Sc.

2008

I. Bevezetés

A colorectalis carcinoma az iparilag fejlett országokban a tüdőrák után a második leggyakoribb halálúval járó daganat. A halálozási gyakoriság hazánkban is folyamatosan emelkedő tendenciát mutat, mely az Európai Unióban a legmagasabb mindkét nemben. Jelenleg mintegy 5000 ember hal meg évente vastagbélrákban Magyarországon. 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 műtetre és így, a betegek várható túlélése elmarad az európai eredmények mögött - az öt éves túlélés nem haladja meg a 40-45%-ot. Emiatt létfonosságú, hogy a betegeket a colorectalis carcinomák ellátására szakosodott multidiszciplináris team-ek (MDT) lássák el. A team tagjaként a pathológusnak a műtétet megülő szövettani diagnózis felállításán túl vizsgálnia kell a sebészi minőséget meghatározó rezekciós síkokat, majd a műtét után mindazon prognosztikus jellemzőt, melyek a beteg adjuváns kezelését meghatározhatják.

II. Problémfelvetés 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.

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 ufonfél irányába tolódott el. Magyarországon ez a folyamat az irodalmi adatok szerint nem indult meg, mely a szűrés megkezdésének fontosságára hívja fel a figyelmet. Saját anyagunk epidemiológiai jellemzőinek vizsgálatával is ezt a célt kívántuk támogatni.

2. A rectum rákok sebészi jellemzőinek pathológiai vizsgálata

2.1. A TME sebészi jellemzőinek pathológiai vizsgálata

A rectum rezekciójánál és kiirtásoknál alkalmazott tompa disszekciót Heald munkásságának köszönhetően felváltotta az éles preparálással végzett teljes mesorectum kimetszés (TME). Mivel a kimetszés sebészi síkja szoros összefüggést mutat a nem peritonealizált sebészi szél (CRM) érintettségével és ezen keresztül a lokális recidiva aránnyal, ezért ezek pathológiai vizsgálata elengedhetetlen. A sebészi síkok vizsgálatára vonatkozó közlemények 2002-től fogva jelentek meg és napjainkra a módszertani ajánlások részévé váltak. Célunk a TME sebészi jellemzőinek pathológiai elemzése és a sebészi minőség-ellenőrzés gyakorlatának hazai elterjesztése volt saját anyagunk alapján.

2.2. Az APER sebészi jellemzőinek pathológiai vizsgálata

A felső és középső harmadú rectum tumorok esetén alkalmazott teljes mesorectum kimetszés következtében a lokális recidiva arány a legjobb centrumokban 10% alá esökkent és ezt a preoperatív neoadjuváns kemoterápiával 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 műtét technika - melynek során a kimetszett levator izmok extra védő réteget képeznek a sphincter izmok és a végbél körüli - a TME-hez hasonló arányú körkörös széli érintettséggel és lokális recidiva aránnyal

jár. Az APER pathologus által vizsgálható síkjait Quirke professzor a basingstoke-i Pelican Centrumban, majd a st. galleni Rectum Kongresszuson ismertette. Az APER síkjainak vizsgálatát a 2007. évi RCPATH ajánlás - makroszkópusan vizsgálható nem törzs adatként - már tartalmazza. Mivel az abdominoperinealis rectum kiirtás sebészi minőségéről nincs magyar adat, ezért saját anyagunkban vizsgáltuk a perforáció és a sebészi síkok kórházankénti és sebészenkénti megoszlását.

3. A preoperatív neoadjuváns kezelés hatásának vizsgálata

Az előrehaladott vagy nyirokcsomó áttéttel rendelkező rectum carcinomák esetében alkalmazott preoperatív neoadjuváns kemoradioterápia segítségével, a korábban irresektábilisnak 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 recidíva jelentkezését a nem peritonealizált sebészi szél érintettsége szabja meg ezen esetekben is, ezért ennek alapos patológiai vizsgálata elengedhetetlen. A daganatban észlelhető regresszió mértéke emellett önmagában is prognosztikus értékűnek tűnik. A kezelés után igazolt nyirokcsomó áttét a kemoradiorezisztencia jelként értékelhető, így e betegcsoportnál nagyobb a távoli áttétképződés valószínűsége.

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

4. A nyirokcsomó stádium meghatározását befolyásoló tényezők vizsgálata

A nyirokcsomó áttét a bélfalli invázió mélysége mellett, a beteg kezelését leginkább befolyásoló jelleg. A nyirokcsomó-feldolgozás mennyiségi, minőségi és technikai jellemzői világszerte igen változatosak. A nemzetközi és hazai kongresszusi megnyilvánulások alapján az alacsony nyirokcsomó számért a pathologusok a sebészeket, a sebészek pedig a pathologusokat tartják felelősnek. A pathologusok időhiánnyal és a feldolgozási 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.

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. Az érinvázió patológiai leletben való szerepeltetése ingadozó, melynek hátterében többek között az is állhat, hogy HE festett metszetekben nehéz felismerni. Emiatt az érinvázió kimutathatóságát fokozó módszerek bevezetése indokolt. Célunk egy elcsúszó, egyszerű és könnyen megítélhető, az érfal elasztikus membránjait jelölő speciális festés vizsgálata volt.

6. A szatellit tumoros góccok / átépült nyirokcsomók vizsgálata

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

7. A colorectalis multidisciplináris team megszervezése

A colorectalis rákok kezelését a legnagyobb hatékonysággal a betegség ellátására szakosodott specialista team tudja ellátni. Nagy Britanniában a sebészről, radiológusból, onkológusból és sztomaterápiás nővérből felépülő team-ek működése kötelező, továbbképzésük a basingstoke-i Pelican Centrumban történik. Az egyes daganat-félcsoportok ellátására szakosodott multidisciplináris 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

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 patológiai leletek életkorra, nemre, lokalizációra és stádiumra vonatkozó adatait folyamatosan vezetett Excel táblázatban rögzítettük.

2. A sebészi reszekátumok patológiai jellemzőinek vizsgálata

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 vizsgálata 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 dolgozzuk fel. A sebészi minőség vizsgálata a Quirke-féle protokoll szerint történt.

A sebészi síkokat és a mesorectum jellemzőit (fascia, lümeg, berepedések) a reszekátum feltáratlan, befestetlen állapotban vizsgáltuk, majd a nem peritonealizált sebészi szél a lussal 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 szél akkor tekintettük érintettnek, ha az a daganat közvetlen átterjedés-, érinvázió- vagy átétes nyirokcsomó révén azt szemre megközelítette.

2.2. Az APER sebészi jellemzőinek patológiai 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. A reszekátumok fixálása és feldolgozása megegyezett a TME kapcsán leírtakkal.

2.3. A rectum reszekátumok patológiai minőség-ellenőrzésével kapcsolatos országos körlevélves felmérés

A mesorectalis exctisio patológiai vizsgálatával kapcsolatos körlevélünket az ország valamennyi patológiai intézetébe eljuttattuk.

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

A nem peritonealizált sebészi szél érintettségének vizsgálatát 2004-2007. évi anyagunk alapján a mélysgyi invázió (pT² stádium), nyirokcsomó státusz (N stádium), érinvázió, perineurális infiltráció, perforatio, növekedési szél mintázata, preoperatív neoadjuváns kemoterápiával, rectum carcinoma regressziós grádus, sebészi volumen, a műtét típus, a mesorectalis exctisio síkja és a nem figyelembe vétele el. Korábbi éveket azért nem vizsgáltuk, mert a sebészi síkok vizsgálata csak az erre vonatkozó irodalmi ajánlások megjelenését követően - 2003-tól kerülhetett sor. Az ezt megelőző években a jellemzőket a patológiai leletekben nem rögzítettük.

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 műteti 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 dózistól, 39.6-54 Gy összdózisú besugárzásban és Leucovorinnal kombinált 5FU kemoterápiában részesítettek. A műtétet a neoadjuváns kezelést 6 héttel követően végezték el. 55 beteg (65,5%) anterior reszekációban, míg 29 beteg (34,5%) APER-ben részesült. A műtéteket a Baranya Megyei Kórház-, a Komlói-, Mohácsi-, Siklói- és Szigetvári Városi Kórházak Sebészeti Osztályain végezték el. Mivel a kemoterápiával esetenként a tumor teljes regresszióját eredményezte, és a kezelés tényét az operatív nem mindig tüntette fel a szövettani vizsgálólapokon, ezért olyan beküldőlapot szerkesztettünk, melyen a sebész a preoperatív irradáció és kemoterápiá tényét egyszerűen fel tudja tüntetni. A daganat regressziót a Wheeler-féle klasszifikáció (RCRG) szerint határoztuk meg.

A neoadjuváns kezelés okozta szöveti változásokat (fibrosis, daganatsejt-mentes nyáktavak képződése, mcszesedés, óriássejtek megjelenése, sugár-vasculitis) HE metszeteken vizsgáltuk. Az oncocytoïd/cosinophil sejtjes átalakulást mutató esetekben az irodalmi adatok ellenőrzéses 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 fészket képező, histiocytákat utánozó oncocytoïd (daganatsejteket tartalmazó) esetben elektronmikroszkópos feldolgozást is végeztünk.

3.1. Regresszió grádus meghatározással kapcsolatos kérdőíves felmérés

A regresszió grádus meghatározás ismeretével kapcsolatos körlevélünket az ország valamennyi pathológiai intézetébe eljuttattuk.

4. A nyirokcsomó státusz pathológiai vizsgálata

4.1. Nyirokcsomó feldolgozás 1999-2007. évi anyagunkban

A colorectalis carcinomák 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 áttétnek tűnő nagyobb nyirokcsomók feldolgozása történt meg, 2000-tól 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, zsírdús 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. A nyirokcsomó preparálást az RCPATH ajánlásnak megfelelően a sebész által megjelölt érelketés 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 állapítva 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 bélfallhoz közelebb fekvő nyirokcsomóknál erre nem volt szükség. Az apróbb nyirokcsomókat itt a mintegy 3-4 mm-es szeletek párhuzamos bemetszésével és állapításával fejtük fel. A preoperatív neoadjuváns kezelésben részesült betegek reszekátumainak indítása a nyirokcsomók méretének csökkenése és a kifejezett lymphoid depletio miatt még alapvetőbb vizsgálatot igényelt, hiszen ezen esetekben csak a nyirokcsomó tokjának tapintási lelete vezetetheti 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 félbévágva, 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 költséghatékonyágát kívántuk fokozni.

4.2. A nyirokcsomó feldolgozással kapcsolatos országos kérdőíves felmérés

A nyirokcsomó feldolgozással kapcsolatos körlevélünket az ország valamennyi pathológiai intézetébe eljuttattuk.

5. Az érinvázio szövettani kimutathatóságának vizsgálata

Az extramuralis érinvaziók kimutatását 2000-2006 februárjáig, HE metszeteken, az RCPATH colorectalis carcinomákról szóló módszertani levetének 1998-as verziójában szereplő definíció szerint végeztük. Ezenkívül extramuralis vénás invázió állapítható meg akkor, ha daganat azonosítható egy extramuralis elhelyezkedésű, endotheliommal béltel üregben, mely vörösvérlesteget tartalmaz, vagy simaizom réteg övezi. 2006 februárjától az érinvázio kimutatására orcein-hematoxilinnel festést alkalmaztunk, mivel ez a festés azokban az esetekben is kimutatja az ér elasztikus membránját, amikor az endothélium a daganat nyomása következtében elpusztult vagy az ér 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 befuragásakor keletkező egymás utáni metszeteket vizsgáltuk, azaz, a HE, az orcein-hematoxilinnel és 10 esetben az endothelium kimutatását célzó CD31 immunhisztokémiai festéseket 4µm különbséggel, azonos szinten vizsgáltuk.

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 gócek eredetének meghatározását.

7. A colorectalis multidiscplináris team felépítése és működése

A szerző 2000. május 1.-november 1-ig TEMPIUS-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 basingsroke-i továbbképzésen vett részt.

A Baranya Megyei Kórház multidiszciplináris team-jének működési rendje:

- A team heti rendszerességgel ülésezett.
- Tagjai: a colorectalis carcinomák ellátásában értékesi 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 hitelesítették.
- Az MDT összejöveteleit a Baranya Megyei Kórház Pathológiai Osztályának archívumában tartották, 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. gableni Rectum Carcinoma Kongresszuson.

IV. Eredmények és megbeszélés

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

Életkori megoszlás – csúcsunk kevesebb, mint 10 %-a fordult elő 50 év alatti betegeken, ezt követően folyamatos emelkedés után az incidencia csúcsát 71-75 éves korosztályban észleltük. Anyagunkban a nemi megoszlás – 53/47% egybe férfi túlsúlyt mutat.

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

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 stádium megoszlás, a vizsgált évek során számottevő ingadozást nem mutatott, az esetek közel fele, a műtét időpontjában regionális nyirokcsomó áttétet vagy szövettanilag is igazolt távoli áttétet) rendelkezett.

A teljes anyag alapján észlelt átlagos 4,65 cm-es tumorátmérről is alátámasztja, hogy a daganatok a műtét során már előrehaladott stádiumúak.

2. A sebészi reszekátumok pathológiai jellemzőinek vizsgálata

2.1. A TME minőségi jellemzői

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 műtetre. Számos tanulmány kimutatta, hogy a kezelést végző intézet, a sebészi specializáció döntően befolyásolja a lokális recidívák arányát és a túlélést. Hangozóan igaz ez a véghélcarcinomák esetében, ahol a korábban végzett torpa 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 komoírrádiáció okozta fibrosis csúcsában problematikus. A nem peritonealizált (korábban circumferenciális vagy radiális szélként ismert) sebészi szél érintettség a lokális recidíva esélyét rectum és colon műtétek

esetén egyaránt fokozza. Bár az MRI használatának elterjedésével a nem peritonealizált szél érintettség, azaz a beteg operabilitása az esetek többségében eldönthető, egyes esetekben apró szatellit tumoros góccok, vagy nyirokcsomó áttétek révén a circumferenciális szél mégis érintetlennek 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. 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 kímélés esetén 54,7%-nak adódott!

A reszekatórnok sebészi minőségében kórházi és sebészi volumentől függően jelentős eltéréseket észleltünk. Míg a két legújhelyi operáló intézményben az inkomplett arány 34%-nak illetve 37%-nak adódott, addig a kisebb csak sporadikus műtétet 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 eszketteno 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.

2.2. Az APER minőségi jellemzői

Az abdominoperinealis rectum exstirpáció minőségi mutatói anyagunkban kórházi és sebészi volumentől függetlenül rosszak. A levátor síkban vezetett metszéssel eltávolított abdominoperinealis rectum reszekatórummal nem találkozunk. 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 végbélet.

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

A 2005-ben, az ország valamennyi pathológiai intézményébe megküldött körlevélünkre 3 egyetemi intézetből, 3 országos intézetből, 10 megyei kórházi- és 18 városi kórházi osztálytól 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 exstirpáció pathológiai minőségellenőrzésének módszerét, és aki ismeri az a bektüldött válaszok alapján kivétel nélkül, alkalmazza is. A pathologusok 95%-a szerint a sebész számára elfogadható, hogy a mesorectum

minőségi jellemzői a pathológiai felet részét képezik. Mivel a fentiek 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.

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

- A férfiak hosszabb és szűkebb medencéje az operátor számára rosszabb látási viszonyokat és hozzáférést biztosít, melynek következtében a férfiakban logikusan magasabb CRM érintettség lenne várható. Saját anyagunkban is magasabb férfi CRM érintettséget észleltünk (14% férfi versus 8,7% nő).

- Az előrehaladottabb stádiumú daganatok részben a mélységi kiterjedésük folytán, részben lymphovascularis invázió-, nyirokcsomó áttét- vagy perifériás ideg mentén történő terjedés révén érintethetik a nem peritonealizált sebészi szélét. A 2004-2007. évi anyagunkban észlelt 42 érintett nem peritonealizált sebészi széli esetet analizálva a T stádium mellett, a nyirokcsomó érintettségét 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 perineurális 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.

- A CRM érintettséget a reszekció síkja mellett, a sebész által végzett rectum műtétek száma és a műtét típusa is befolyásolta. Írtelemszerűenünk tűnik, hogy a nagyobb gyakorlattal bíró sebész a megfelelő síkban preparál. Ezt az állítást alátámasztani látszanak saját adataink is. Bár a „high volume” sebész Hermanek által javasolt definíciójának -hasonlóan legalább 1 radikális rectum műtét/sebész - az ellátási területünkhöz tartozó sebészek közül 1 sem felelt meg, a műtétek nagyobb részét végző operatórokat intézetenként különválasztva az esetenként operáló sebészekből, a CRM érintettség 10,6%-al volt alacsonyabb a többet operáló sebészeknél (19,7% v. 30,3%).

Hasonló ellérést észleltünk a műtét típusától függően is, anterior reszekció esetén a CRM érintettség 11,7%-al bizonyult alacsonyabbnak az APER-hoz viszonyítva (20,1% v.31,8%). Összehasonlíthatóként közöljük a Dutch Trial műtét típus szerinti értékeit: anterior reszekció: 10,7%, APER: 30,4%. 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!

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

- A rectum carcinómákban a CRM szél érintettségének vizsgálata optimális esetben MRI-vel történik. Az MRI vizsgálatok hosszú várakozási idejével magyarázható, hogy a Baranya Megyei Kórház gyakorlatában a rectum carcinómák preoperatív staging vizsgálatát túlnyomórészt CT-vel történt. A 31%-os mesorectalis fasciális síkban végzett műtét mellett észlelt CRM érintettség nagyjából csak rovására írható. A CT vizsgálat tehát saját adataink alapján sem tekinthető adekvát eszköznek a CRM érintettség preoperatív megítélés szempontjából.

- Mivel usupán 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.

- A CRM érintettség közvetve a patológiai leletzés függvénye is. Ha a pathologus nem tudja, hogy a nem peritonealizált sebészi szél vizsgáltnia kell, és csupán az orális és aboralis szél vizsgálatára terjed ki a figyelmé, úgy a CRM érintettség nem szerepel majd a patológiai leletben. Természetesen a nem peritonealizált szélre vonatkozó patológiai vizsgálat hiányában az R klasszifikáció értelmezhetetlen.

3. A preoperatív neoadjuváns kemoradiáció okozta szöveti elváltozások és a regresszió grádus megosztása

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

2003-2007. évi anyagunkban előforduló 84 preoperatív kemoradiációban részesült rectum adenocarcinomás beteg részakutalmi közül 30 esetben (35,7%) észleltünk oneneytoid átalakulást, melyek közül 29 esetben mirigycs, 1 eset szolid-fészes megjelenésű volt. Utóbbi esetben a daganatsejték hárn eredetét az egyes metszetekben még fellelhető eredeti mirigyves formációk megléte, a fokális cytokeratin immunhisztokémiai jelölődés és az ultrastrukturáisan kimutatható desmosomák megléte egyaránt megerősítette. Az oncocytoíd átalakulás hátterében álló mitochondrium szaporulatot elektronmikroszkópiával láttuk az alá. Neuroendocrín differenciációt chromogranin és synaptophysin immunhisztokémiai festésekkel 4 esetben (13%) láttunk kimutatni. A jelölődés 2 esetben diffúz, egyben fokális és

egy további esetben „dot”-szerű volt. Egy esetben neuroendocrín differenciációt a regenerálódó nyálkahártyában és egy másikban egy adenoma csúcsán körülírtan észleltük.

A Baranya Megyei Kórház 2003-2007. évi anyagában preoperatív kemoradiációban részesült betegek 40%-ban észleltünk komplett és közel komplett regressziót, mely részben kompenzálhatta az anyagunkban észlelhető magas inkomplett TME arányt, ezzel hozzájárulva a lokális recidívák számának csökkentéséhez.

3.1. A regresszió grádus meghatározás ismerete a magyar pathologusok között

A mesorectum sebészi minőségének patológiai 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 kórházban dolgozó pathologusok számára a regresszió grádus meghatározás módszere teljesen ismeretlen, de az egyetemi-, országos- és megyei kórházak pathologusainak is kevesebb, mint 1/3-a rendelkezik ilyen ismerettel 2005-ben.

A hatályos minisztériumi lelet 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 carcinómák kezelés utáni állapotának leírására nem alkalmas. A következő revíziókor célszerű lenne egy nemzetközileg is elfogadott regresszió grádus meghatározó rendszer - kötelezően feltüntetendő adatként történet - beépítése a patológiai leletezésről szóló hazai módszertani levélbe. Ettől - amennyiben a leletezést végző pathologusoktól azt számon is kéri - a kemoradiációt végző intézetek eredményeinek összehasonlíthatósága, az eredmények nemzetközi publikálhatósága is várható.

4. A nyírokcsomó szám alakulása anyagunkban

A Baranya Megyei Kórház Patológiai Osztályán 1999 volt az utolsó év, amikor a colorectalis carcinómák leletezése az osztály valamennyi pathologusának részvételével, forgó rendszerben, colorectalis irányú specializáció nélkül történt. 2000 novemberétől a colorectalis carcinómák leletezését egy személy - a szerző végezte, mivel azonban így a patológiai feldolgozás szempontjából kevert év adódott, így 1999-et tekintettük referencia évnak a nyírokcsomó feldolgozása szempontjából. Ekkor egy darab 120 szövettani blokk befogadására alkalmas vízelvezető automata működött a BMK Patológiai Osztályán, mely a vizsgálható blokkszámot karbantarta. Ekkor 2 tumoros blokkon kívül általában 2-3 nagyobb, patológiának tűnő

nyirokesomót indítottunk. Ennek következtében az átlagos nyirokesomószám 1999-ben, 115 eset mellett 2,67 volt, mely a specializáció következtében átlagosan 18-19-re emelkedett.

4.1 A nyirokesomó feldolgozással kapcsolatos országos felmérés eredményeinek elemzése

A nyirokesomó feldolgozásra vonatkozó országos felmérésünkben a kinyert nyirokesomó számára vonatkozó válaszadás nehezen értelmezhető, mivel arra a kérdésre, hogy elégedettek-e a kinyert nyirokesomószámokkal - a pathológusok 52%-a válaszolt igenel, míg az alacsony nyirokesomószámokait vizsgáló kérdés során már csak a megkérdezettek 23%-a tartotta a kinyert nyirokesomó számot elégségesnek. A válaszadók 77%-a egy vagy több az alacsony nyirokesomószámért felelős okot jelölt meg. A felmérés szerint tehát 2005-ben a kérdőívre válaszoló magyar pathológusok 48-77%-a elégedetlen volt a kinyert nyirokesomó számmal.

A kinyert nyirokesomók alacsony számáról, a válaszadó pathológusok szerint a sebészek tehetnek elsősorban, másodsorban a beteg és a daganat adottságai, és csak harmadsorban lehet ezért a pathológus felelős.

Saját tapasztalataink ennek ellentmondanak, a kinyert nyirokesomószám főként a pathológus hozzáállásától függ, de alapvető a sebészi minőség - reszekatóm hossza, a mesorectum-, mesocolon minősége és a patológiai osztály technikai felszereltsége, humán erőforrásai - a pathológusok és asszisztensek száma, letérheltsége.

Több hazai kongresszuson elhangzott, hogy a nyirokesomó preparálás korlátja a pathológus hiány, illetve a pathológusok túlterheltsége. Ez alapján felvetődhet, hogy a nyirokesomó preparálást egyes amerikai centrumok gyakorlatnak megfelelően pathológus helyett arra kiképzett szövettani asszisztens végezze. A felmérés eredménye alapján minél nagyobb egy patológiai intézet annál nagyobb a pathológusok hajlandósága arra, hogy a nyirokesomó preparálás feladatát arra megfelelően kiképzett szakasszisztensnek átengedje.

5. Az érinvázió elasztikus festéssel történő kimutathatósága

A Baranya Megyei Kórház anyagában az elasztikus festés (orcein-hematoxilín) 6 szövettani blokkon történő rutinszerű bevezetésével

és a tumoros blokkok kimeztése során a vasculáris invázióra gyanús területek tudatos kiválasztásával az érinvázió kimutathatósága több mint kétszeresére nőtt. Bár egyes szerzők az elasztikus festést bár szignifikánsan szenzitívebbnek találták a hematoxilín-eosin festésnél az érinváziók kimutatására, de felvetették hogy nem kellően specifikus, ezért CD31 és CD34 immunhisztokémiai festésekkel megkísérelték az endotheliomot kimutatni. Megállapításuk szerint a speciális és immunhisztokémiai festés kombinálásával azonosítható a betegek azon csoportja, akik számára a kemoterápiás kezelés előnyös lenne. Saját tapasztalataink ennek ellentmondanak és egy korábbi tanulmány következtetésével értünk egyet, miszerint az érinvázió esetén az endothel immunhisztokémiai jelölődése feltehetőleg a daganat okozta destruktív következtében részlegesen, vagy teljesen hiányzik.

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.

6. A szatellit tumoros göcök / átépült nyirokesomók

A daganat környezetében található diszkontinuos tumoros depositumok megítélésére egységes álláspont még nem alakult ki. A nyirokesomókat indított struktúrák egy része mikroszkóposan már nem tartalmaz felismerhető nyirokszövetet. Ezek lehetnek teljes egészében átépült nyirokesomók, diszkontinuos tumor göcök, perineuralis, perivascularis vagy intravasculáris terjedés eredményei. Saját tapasztalataink szerint a daganat fő tömegétől független, 3 mm-t meghaladó átmérőjű göcökben, számos esetben többféle elváltozás együttes megjelenése figyelhető meg. Sokszor még elasztikus rostfestéssel sem tisztázható, hogy érinvázióról vagy átépült nyirokesomóról van-e szó, hiszen a daganat növekedésével az érül elasztikus membrán is elvékonyodik, majd eltűnik, másrészt az erek környezetében is gyakran úgynevezett tercier lymphoid aggregátumok figyelhetők meg, mely szinte eldönthetetlené teszi, hogy a látott nyirokszövet nyirokesomóból maradt-e vissza. Az elasztikus festés két éves tapasztalata alapján a szerzők azon csoportjával értünk egyet, akik szerint az érinvázió és nyirokesomóáttétek TNM 6. verzió szerinti- kórtér alapján történő elkülönítését vitatják. A korai érinvázió esetében a szatellit göc kontúrja ugyanis mindig sima, kerek; míg a nyirokesomók tokjának áttörésével a tumoros depositum kontúrja szabálytalanná válik. Célszerűnek tartanánk ezért az újabb brit és amerikai ajánlásokkal egyetértésben a TNM 5. verziójának további használatát.

7. 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 állják el betegeiket. Magyarországon a multidiscplináris munkacsoportok működése szintén elvart a colorectalis carcinomás betegeket ellátó intézményektől, a team-ek működésének felépítése, működése és továbbképzése azonban intézetenként változó. Nélkülözhetetlen, hogy a pathológus 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 patológiai diagnosztika műveléséhez azonban világos, egyértelmű és bizonyítékokon alapuló definíciókra van szükség. Szerző jelen dolgozatával ehhez kívánt hozzájárulni.

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

1. A colorectalis daganatok ellátásáról szóló hatályos szakmai protokollban közölttel szemben anyuagunkban a colorectalis rákuk jobb coloufél irányába történő eltolódása figyelhető meg. Ez alátámasztja azt a nézetet, miszerint a colonoscopos szűrésnek a vastagbél teljes hosszára ki kell terjednie - a rectosigmoidoscopya 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 multidisciplinális team munkájában a pathologusnak fontos szerepe van, mely a diagnosztikus tevékenységen túl a sebész és az onkoterápiás tevékenység minőségét kontrollálja segíti, és ezzel hatékonyságát javítja. Mivel a vastagbélidaganatok 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 eseténél magas a hétfali 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 felcélós. 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 botgyszekcióval valósulhat meg.
6. A sebésznek és pathologusnak egyaránt átlagosan 12 nyirokcsomó eltávolítására kell törekednie a szövettanilag is megalapozott onkoterápia érdekében, a nyirokcsomószármáximalizálását célzó zsírolódos technika használata indokolatlan. Alacsony intenzív pathologus létszám mellett megfontolandó a feladatra kiképzett szövettani szakasszisztens általi nyirokcsomó kigyűjtés bevezetése.

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

8. A kemoirradiációt követően a daganatsejtek oncocytoíd átalakulása differenciálbiognosztikus problémát jelent. Az oncocytoíd 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 multiceptrikus 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 multidisciplináris oktatást követően ilyen centrumok kialakítása.

VI. Publikációs jegyzék / List of publications

Az értekezés témakörében megjelent közlemények (Publications dealing with the subject of doctoral thesis):

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., Némethi Á., **Bogner B.**, Pajkos G., Orsós Zs., Sándor J., Csejtei A., Faluhelyi Zs., Rödler I., Ember I.: Polymorphisms of Glutathione-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.**, Kulmár K., Horváth G., Tornóczky T.: Kettős tumorok a gastrointestinalis traktusban: szinkron és metakron stromális (GIST) és epitheliális/neuroendokrin daganatok. *Magy Onkol* 2004;48:315-321.
4. Lomb Z., Bajor J., Garamszegi M., Grécs 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.: Invaginációt okozó lobos fibroid polyp az ileumban. *Magy Seb* 2005;58:237-240.
6. Kiss I, Orsós Z, Gombos K, **Bogner B.**, Csejtei A, Tibold A, Vargu Z, Pázsit E, Magda I, Zolyomi A, Ember I. Association between allelic polymorphisms of metabolizing enzymes (CYP 1A1, CYP 1A2, CYP 2E1, mEII) and occurrence of colorectal cancer in Hungary. *Anticancer Res.* 2007;27:2931-2937. **Impakt faktor: 1.414.**

Könyvfejezet (Book chapter):

7. **Bogner B.**: A colorectalis carcinomák pathológiai feldolgoása. *Gastro Update* 2008, Gastro Update Alapítvány ISSN 1587-964X

Konferencia előadások és poszterek az értekezés témájában (conference presentations dealing with the subject of doctoral thesis):

1. **Bogner B.**: A gastrointestinalis traktus pathológiája, kreditpontos kurzus pathologus rezidens orvosok részére, PTE ÁOK Pathológiai Intézet, 2001. tavaszán, előadás és metszetszeminarium
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 Coloproctológiai 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 gradusainak meghatározása. 62. Pathologus Kongresszus, Budapest, 2003, szeptember 25-27.- poszter
8. **Bogner B.**: Változások, újánlások a colorectalis carcinomák pathológiai leletezésében. A Magyar Onkológusok Társaságának XXV. Kongresszusa, Szeged 2003. november 12-15.- előadás
9. **Bogner B.**: A colorectalis carcinomák pathológiája. Kreditpontos 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, Péus, 2003. november 28-29. előadás
Legjobb előndő díj.
11. **Bogner B., Hegedűs G.:** A preoperatív rádió-chemoterápia okozta szöveti regresszió grádusának meghatározása a Baranya Megyei Kórház és Pathodiagnostica Kft. 2003. évi anyaga alapján. A Magyar Gasztroenterológiai Társaság Colon Szekciós Ülése 2004. január23-24., Szekszárd - előadás
12. **Bogner B., Hegedűs G.:** A mesorectalis excisióval kapcsolatos ajánlásokról a Baranya Megyei Kórház és Pathodiagnostica Kft. 2001-2003. évi anyaga alapján. A Magyar Gasztroenterológiai Társaság Colon Szekciós Ülése 2004. január23-24., Szekszárd - poszter
13. **Bogner B.:** A colorectalis daganatok komplex terápiája, Mohácsi Városi Kórház kreditpontos kurzusa, 2004. március 2. - előadás
14. **Bogner B.:** Pathológiai standardok a colorectalis tumoros preparátumok értékelésében. Magyar Sebész Társaság Coloproctológiai Szekciós 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 Coloproctológiai Szekciós 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 Pathológusok Társasága közös- nemzetközi részvételű továbbképző kongresszusa, Hortobágy-Méta, 2004. április 22-24. - előadás
17. **Bogner B., Szilágyi K.:** A mesorectalis excisióval kapcsolatos ajánlásokról a Baranya Megyei Kórház és Pathodiagnostica Kft. 2001-2004. évi anyaga alapján. Magyar Koloproktológus Társaság és a Magyar Pathológusok Társasága közös- nemzetközi részvételű továbbképző kongresszusa, Hortobágy-Méta, 2004. április 22-24. - előadás
18. **Bogner B., Szilágyi K., Grexa E., Lomb Z., Horváth G., Varga Zs.:** Bemutakozik 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 excisióval 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 pathológiai leletczésében különös tekintettel a mesorectalis excisio pathológiai minőségellenőrzésére és a peroperatív kemoradioterápia okozta regresszió grádus meghatározásra a rectumban. – Pathologus rezidensek és szakorvosok részére tartott előadás, PFE OEC ÁOK Pathológiai Intézet, 2004. november – **meghívott előadó**
22. **Bogner B.:** Változások a rectum carcinomák leletczésében. Klinikopathologia, Fejér megyei Szent György Kórház, 2005. január 20. - meghívott előadó
23. **Bogner B., Péter S., Varga G., Orbán L.:** Colon daganatol illetve annak úttétét utánzó elváltozások a Baranya Megyei Kórház és Pathodiagnostica Kft. 2002-2004. évi anyagában. A Magyar Sebész Társaság Coloproctológiai Szekciós 2005. évi kongresszusa – előadás
24. **Szilágyi K., Göbel Gy., Papp G., Bogner B.:** Műtéli- és perioperatív standardok colorectalis daganat miatt végzett műteteinknél. A Magyar Sebész. Társaság Coloproctológiai Szekciós 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 pathológiai feldolgozása. Dunántúli Pathologus Találkozó, Székesfehérvár 2005. június 3. - meghívott előadó
27. **Bogner B.:** A colorectalis carcinomák pathológiai leletczésének minimum követelményei. A Dansac cég szakmai napja, Budapest, 2005. november 12. - **meghívott előadó**
28. **Bogner B.:** A colorectalis carcinomák pathológiai leletzése. 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 pathológus 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 extramarális vénás invázióinak és átépült nyirokcsomó áttétjeinek elkülönítésében, valamint az érinvázciók számának meghatározásában. 2nd East-West Colorectal Days, Hajdúszoboszló, 2006. Október 26-28. - **felkért előadó**
32. **Bogner B.:** A míteti preparátum a patológus szemévé. A Magyar Sebész. Társaság Coloproctológiai 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. Patológus Kongresszus, plenáris ülés, Balatonfüred, 2007. október 4-6. - **felkért előadó**
36. **Bogner B.:** Neoadjuváns kemoterápiát követően kialakult oncocyta átalakulás rectum adenocarcinómában. 66. Patológus 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. Patológus Kongresszus, Gasztrointesztinális metszet szeminárium, Balatonfüred, 2007. október 4-6. - **előadó**
38. **Bogner B.:** Az emésztőtractus lobos fibroid polypjairól, két ilcumban előforduló eset kapcsán. 66. Patológus Kongresszus, Gasztrointesztinális metszet szeminárium, Balatonfüred, 2007. október 4-6. - **előadó**
39. **Bogner B.:** Colon, rectum, vékonybél -- Pathologia, TNM, UICC. Gastro Update 2008, Bad Kleinkirchern, 2008. március 11-14.- **meghívott előadó**
40. **Bogner B.:** A peritoneummal nem fedett (körtörös) sebészi szél érintettségének oka. Magyar Sebész. Társaság 59. Kongresszusa, Debrecen, 2008. június 18-20.- **előadó**

41. **Bogner B., Hegedűs G., Seres L.:** A kemoterápiát okozta oncocyta átalakulás szövettani, immunhisztokémiai, ultrastrukturális jellemzői és lehetséges prognosztikus jelentősége rectum adenocarcinomákban. 67. Patológus Kongresszus, Keszthely, 2008. október 9. - **előadó**
42. **Cifra J., Bogner B.:** Az érinvázció kimutathatóságának fokozása elasztikus rostfestéssel gastrointesztinális neuroendocrín tumorokban. 67. Patológus Kongresszus, Keszthely, 2008. október 9. - **poszter**

A szerző egyéb közleményei (other publications):

1. Bajnóczy, I.; **Bogner, B.;** Kádas, L.: 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 implantációval. Orv Hetil 1997;138:1069-1064.
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. **Impact faktor: 1.380**
4. **Bogner B., Hegedűs G.:** Ciliated hepatic foregut cyst. Pathol Oncol Res 2002;8:278-280.
5. **Bogner B., Enyedy J., Bódis J., Hegedűs G.:** Endometriázis, illetve primer scrosum peritonealis adenocarcinómával együtt megjelenő lipoleiomyomák a nőknél -- patológiai és immunhisztokémiai jellegzetességek, Magy Nőorv Lap 2004;67:277-279.
6. Kálmán G., Bogdán L., Fok É., **Bogner B., Dénes L.:** Atipusos 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, Egészségudomány 2006;50:32-38.
8. Horváth M., Garaszczi M., **Bogner B., Deró T.:** A gyomor micropneumatisa -- egy ritka endoszkópos kórkép, Orv Hetil 2007;148:799-802.
9. **Bogner B., Pajor I.:** Fatal spontaneous splenic rupture in a patient with infectious mononucleosis. Pathol Oncol Res -- közlésre elfogadva. **Impact faktor: 1.272**

A szerző egyéb előadásai, poszterei (other conference presentations):

1. **Molnár, A., Bogner B.:** Festőkes daganatok elemzése 10 éves kórszövettanú anyagunkban - Fejér Megyei Orvosnapok 1992. november 12-14. - előadás
2. **Bogner, B.; Angyal, M.:** Életkor meghatározás a szájpadi varratok efesontosodása alapján - POIE 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.; Kőnczöl, F.; Kádás, I.:** A gombamérgezésekről - három eset kapcsán - MIOT Kazuisztikus Nap 1994. december 16. - előadás
5. **Bogner, B.; Kőnczöl, F.; Kádás, 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 " Fehérck templomából " származó természetes úton mumifikálódott holttest CT vizsgálata. MIOT XI. Kongresszusa, Debrecen 1996. augusztus 21-23. - előadás
9. **Bogner, B.; Kőnczöl, F.; Kovács, M.:** Az 1994 évi Baranya- és Csongrád megyei gyalogos és kertékpáros balesetek halálos áldozatainak összehasonlítható elemzése. MIOT XI. Kongresszusa, Debrecen 1996. augusztus 21-23. - előadás
10. **Bogner, B.; Juhász, H.:** A bírtelen esecsomóhalál 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.:** TUD viselés mellett fellépő - peritonitissal szövődött, fatális kimenetű kismenedeai Actinomyces esete. Baranya Megyei Kórház 1998. május 28. - Klinikopathológiai előadás

13. **Bogner, B. ; Hegedűs, G.:** Hepatocellularis carcinoma szakatlan viselkedésű esete. Fialat Pathológusok Fóruma, Budapest 1998. június 19. - Előadás
14. **Bogner B.:** A pleura soliter fibrosus tumora, Dunántúli pathológus Klub, Siófok, 1999. július - előadás
15. **Bogner, B., Hegedűs, G., Traiber, I., Herbert, T.:** CD34 pozitív daganatok – bővíül a kör. Magyar Pathológus Találkozó, Sopron 1999. október 7. - poszter
16. **Hegedűs, G., Anga, B., Bogner, B.:** Retroperitonealis cysticus lymphangioma. Magyar Pathológus Találkozó, Sopron 1999. október 7. - poszter
17. **Bogner, B., Lambah, P.A., Chetty, U., Anderson, JF.:** 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 kórbemelés jelentősége a szilikózis foglalkozási betegségben elhnyttak esetében. A Magyar Pathológus Társaság 60. Kongresszusa 2001. szeptember 1. - poszter
19. **Bogner B., Hegedűs G., Herbert T.:** Az adenomyomák előfordulása és jelentősége. A Magyar Pathológus Társaság 60. Kongresszusa 2001. szeptember 1. - poszter
20. **Bogner B., Zibótics H., Hegedűs G.:** A kórbemelés igazságügyi orvosi jelentősége szilikózis foglalkozási betegségben elhnyttaknál a Baranya Megyei Kórház Pathológiai Osztályának és Szilikózis Szakrendelésének 1996-2000. évi anyag alapján. Fialat Igazságügyi Orvosok V. Fóruma, 2001. Október 27. Kaposvár - előadás
21. **Bogner B.:** A gyulladáshas bélbetegségek korszerű diagnosztikája és terápiája - A Baranya Megyei Kórház Belgyógyászat-Gasztróenterológiai, Radiológiai, Pathológiai és sebészeti Osztályának tudományos rendezvénye (8 kredit pont értékű): A gyulladáshas bélbetegségek pathológiai megítélése - 2001. november 24., Pécs - előadás
22. **Bogner B., Hegedűs G.:** A végtagok distalis részének inflammatorikus myxohyalinos tumora vírusnya-szerű sejtekkel és/vagy Sternberg-Reed-szerű óriássejtekkel - esetbemutató - 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. Pathológus Kongresszus, Győr 2002. szeptember 26-28. poszter