

Colorectalis tumorok laparoszkoapos sebészete. A nyirokutakon való terjedés jelentősége és a sentinel biopszia szerepe a colorectalis daganatok laparoszkoapos sebészi kezelésében.

Doktori (PhD)–Értekezés

Dr.Sikorszki László

Doktori Iskola Vezetője: Prof. Dr. Komoly Sámuel

Programvezető: Prof. Dr. Horváth Örs Péter

Témavezető: Prof. Dr. Vereczkei András



Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar

Pécs

2013

Tartalomjegyzék

I.	Rövidítések jegyzéke.....	3. oldal
II.	Bevezetés, általános áttekintés.....	5. oldal
	II.1. Epidemiológia.....	5. oldal
	II.2. Colorectalis tumorok stádiumai, terjedése, prognózisa.....	10. oldal
	II.3. Colorectalis tumorok kezelése.....	19. oldal
	II.3.1. Sebészi kezelés.....	19. oldal
	II.3.2. Onkológiai kezelés.....	22. oldal
III.	Célkitűzések.....	29. oldal
IV.	100 nyitott és 100 laparoszkópos rectum és rectosigmoidealis műtét rövid távú eredményeinek és hosszú távú túlélésének összehasonlítása.....	30. oldal
	IV.1. Bevezetés.....	30. oldal
	IV.2. Anyag és módszer.....	32. oldal
	IV.3. Eredmények.....	34. oldal
	IV.4. Megbeszélés.....	44. oldal
	IV.5. Konklúzió.....	50. oldal
V.	Nyitott és laparoszkópos úton operált, kemoirradiált rectum tumorok rövid- és hosszútávú műtéti eredményeinek összehasonlítása.....	52. oldal
	V.1. Bevezetés.....	52. oldal
	V.2. Anyag és módszer.....	52. oldal
	V.3. Eredmények.....	54. oldal
	V.4. Megbeszélés.....	67. oldal
VI.	Sentinel biopszia szerepe a colorectalis tumorok laparoszkópos és nyitott műtéti kezelésében.....	70. oldal
	VI.1. Bevezetés.....	70. oldal
	VI.2. Beteganyag és módszer.....	75. oldal
	VI.3. Eredmények.....	77. oldal
	VI.4. Megbeszélés.....	86. oldal
VII.	A disszertációban megfogalmazott új megállapítások.....	91. oldal
VIII.	Irodalomjegyzék.....	92. oldal
IX.	Köszönetnyilvánítás.....	112. oldal
X.	Saját közlemények, előadások jegyzéke.....	113. oldal

I. Rövidítések jegyzéke

a.: arteria
AJCC: American Joint Cancer Committee
AMI: arteria mesenterica inferior
AMS: arteria mesenterica superior
APC: adenomatous polyposis coli
APR: abdominoperinealis resectio
ASA: American Society of Anesthesiologists
BCL-2: B-cell lymphoma 2
BMI: body mass index
CEA: carcinoembryonic antigen
CK: cytokeratin
cm.: centiméter
CME: Complete Mesocolic Excision
CRM: circumferential resection margin
CRC: colorectalis carcinoma
CT: computed tomography
CVL: centralis vascularis ligatura
DCC: deleted in colorectal carcinoma
DFS: disease-free survival
EGFR: epidermal growth factor receptor
FAP: familiaris adenomatous polyposis
ffp: friss fagyasztott plazma
G: grade
GSK: glycogen synthase kinase
HE: hematoxylin eosin
HIA: hepatic intraarterial
HNPCC: Herediter Nonpolyposis Colon Cancer
HTC: hematocrit
IBD: inflammatory bowel disease
IHC: immunohistochemistry
ITC: isolated tumor cells
LOH: loss of heterozygosity
LX: laparoskopos

MCV: mean cell volume

MMR: mismatch repair

MOF: multiple organ failure

MRI: magnetic resonance imaging

MSI: microsatellite instability

N: nyitott

NSAID: nonsteroid antiinflammatory drug

OS: overall survival

RCT: Randomised Controlled Trial

RDW: red blood cell distribution width

RFA: radiofrequency ablation

RT-PCR: Reverse Transcription Polimerase Chain Reaction

SLNB: Sentinel Lymph Node Biopsy

TEM: transanal endoscopic microsurgery

TME: Total Mesorectal Excision

TNM: tumor node metastasis

TRUH: transrectalis ultrahang

UICC: Union Internationale Contre le Cancer

VEGF: vascular endothelial growth factor

VMI: vena mesenterica inferior

vvt: vörösvérsejt

WNT: „wringless” = szárny nélküli (a név egy Drosophilában leírt mutációból származik)

II. Bevezetés, általános áttekintés

II.1. Epidemiológia

A colorectalis carcinoma a harmadik leggyakoribb rákos megbetegedés a világon. Az USA-ban a szívbetegségek szerepelnek az első helyen a halálozási statisztikákban, a halálozások 28,5%-ért felelősek. Ezt követik a rákos betegségek 22,8%-kal. A harmadik helyen 6,7%-kal a cerebrovascularis betegségek állnak. Míg a szívbetegségek, cerebrovascularis betegségek mortalitása az elmúlt 50 évben jelentősen csökkent, addig a rákos halálozás tekintetében stagnálás mutatható ki (1). Az USA-ban 2006-ban 148 610 új esetet diagnosztizáltak. A colorectalis carcinoma incidenciája mindkét nemből növekszik. Az American Cancer Society 2005 évi felmérése alapján férfiaknál a becsült rákhalálozás tekintetében a tüdőrák szerepel első helyen 31%-kal, majd második helyen a colorectalis carcinoma a prosztatata carcinomával karöltve 10-10%-kal. Nőknél első helyen szintén a tüdőrák szerepel 27%-kal, majd második helyen az emlő carcinoma 15%-kal és ezt követi a colon és rectum carcinoma harmadikként 10%-os gyakorisággal (2). Megoszlásának tekintetében alacsony és magas incidenciájú területeket különböztetnek meg. Az alacsony incidenciájú területeken gyakorisága emelkedik, míg a magas incidenciájú területeken stagnálás mutatkozik. Nyugat-Európában évente 100000 ember haláláért felelős, a felfedezett új betegségek 25%-a már áttétes formában kerül felismerésre, évente 200000 új esetet fedeznek fel. Az újonnan felfedezett betegek körében a későbbiekben 40-50%-ban metasztázisok fejlődnek ki. Nyugat-Európában a rosszindulatú betegségek incidenciája a következő: tüdő 16%, CRC 14%, emlő 14%, prosztatata 9%, testis 9%, nőgyógyászati daganatok 8%, vérképzőszervi daganatok 8%, gyomor 6%, fej-nyak 6%, húgyhólyag 5%, vese 3%, egyéb 5% (3). A CRC a fejlett országokban, így Magyarországon is a nemdohányzók körében az első, míg a dohányzók körében a második leggyakoribb daganatos halálozások. Évente kb. 5000 beteg hal meg colorectalis carcinoma miatt. Az európai viszonyok között is magas morbiditás és mortalitást jelez. Hazánkban a colorectalis carcinoma incidenciáját tekintve pontos adatok nem állnak rendelkezésre, de egyes felmérések szerint napjainkban 7500-8000 új megbetegedéssel kell számolni évente, melyet városi, ipari körzetekben találtak magasabbnak. Egyes foglalkozások, így az azbesztmunkások, gumiipari dolgozók, vegyipari munkások, nyomdászok és az ülőmunkát végzők körében írták le nagyobb számban. Világszerte, így Magyarországon is a colon tumor valamivel gyakrabban fordul elő nőknél, míg a rectum tumor férfiaknál. Életkor tekintetében

elsősorban idősebb korban fordul elő, míg az öröklődő vastagbél-daganatok döntően fiatal korban jelentkeznek. A colorectalis rák rizikója az életkorral exponenciálisan nő. Előfordulása 40 évnél idősebb egyéneknél 10 évente megduplázódik. Az összes colorectalis daganat kb. 3%-a jelentkezik 40 éves életkor előtt. Az esetek 90%-a 50 éves korban, vagy azután jelentkezik. A CRC 70%-ban a bal colonfelet és a rectumot érinti, míg 30 %-ban a jobb colonfelet. Egyes irodalmi adatok szerint az utóbbi években lokalizáció tekintetében egyfajta jobbra tolódás figyelhető meg. Ennek oka pontosan nem tisztázott, de feltételezhetően a táplálkozási szokások uniformizálódásának lehet szerepe (4). A humán vastagbélrák az onkogénekben és a tumorszuppresszor génekben bekövetkező mutációk akkumulációjának eredményeként alakul ki. A colorectalis rákokban kb. 80 DNS mutáció változtatja meg az aminosavszekvenciát, de statisztikai elemzések azt mutatják, hogy ennek nagyobb része veszélytelen és kb. 15 mutáció tehető felelőssé az iniciációért, progresszióért és a daganatos folyamat fennmaradásáért. A genetikai eltéréseken kívül egyéb molekuláris elváltozások szerepét is igazolták. Kimutatták, hogy a tumorok genetikailag heterogének, tehát a carcinogenesis több egymástól független úton is kialakulhat bármelyik szervben, így a colorectumban is (5). Etiológiájuk szerint két nagy csoportba sorolhatjuk a colorectalis tumorokat. Az egyik a családi halmozódású, genetikailag predisponált betegcsoport. A másik az ún. sporadikus csoport, amikor az öröklődésnek nincs szerepe, de számos külső környezeti tényező hatással van a kialakulására. A pozitív családi halmozódás az esetek 20-25%-ban figyelhető meg, míg 75-80%-ban sporadikus a CRC. A pozitív családi halmozódásos csoportba tartozik a HNPCC 0,8-2,7%-os, a FAP 0,5-1%-os és a gyulladással járó bélbetegségek (IBD) következtében kialakult CRC 1%-os előfordulási valószínűséggel (6). A sporadikus vastagbélrák kialakulásában szoros összefüggés mutatható ki az 50 évnél idősebb életkor, elhízás, fokozott zsírfogyasztás, magas kalóriabevitel, jelentősebb mennyiségű vörös húsfogyasztás között. A táplálékkal bekerülő zsírok, húsok abnormalis bélhámsejt proliferációt indíthatnak el. Fokozott rizikót jelent a dohányzás, cukorbetegség, a környezeti rákkeltő, mutagén anyagokkal való érintkezés, a csökkent szelén bevitel. A kialakulással szembeni védő hatást tulajdonítanak az Aspirinnek, a NSAID szedésének, coxiboknak (cyclo-oxygenáz -2 gátlók az NSAID új csoportja), kalciumnak, a hormonpótlásra használt ösztrogénnek. Szintén védelmet biztosíthat a fokozott testmozgás, csökkentett kalória bevitel, az alacsonyabb testtömeg-index, rostos étrend, zöldség- és gyümölcsfogyasztás, karotinban gazdag étrend, a C, D, és E vitamin fogyasztása (7, 8, 9). A sporadikus

formánál a betegség kialakulásáért felelős géneket a táplálkozás és életvitel nagymértékben befolyásolhatja, ezért a kialakulás esélye csökkenthető rostdús táplálkozással, megfelelő vitamin- és mikroelem bevitellel, zöldség-, gyümölcsfogyasztással (10).

A pozitív családi halmozódású betegek közé tartozik a genetikailag örökletes szindrómák körébe sorolt hereditér non-polyposisos colorectalis carcinoma (HNPCC), melynek diagnosztikus kritériuma, hogy a családban legalább két generációhoz tartozó, legalább három családtagban igazolható legyen a CRC és közülük egyben 50 évesnél fiatalabb korban alakuljon ki. Az érintett génektől függően két fómája van; Lynch I. szindróma, amikor csak a colorectalis carcinoma kialakulásának veszélye áll fenn és a Lynch II szindróma, amikor petefészek és méhrák kialakulására is számítani lehet. Incidenciája 0,8-2,7%, megközelítőleg 50% az esély, hogy az élet során colorectalis carcinoma alakul ki, az átlagos életkor a colon carcinoma kezdetekor 45 év. HNPCC-ben történt vizsgálatok során a vastagbélrák kialakulásában a DNS mismatch repair (MMR) gén hibája okozta mikroszatellita instabilitást (MSI) fedezték fel, ez a sporadikus vastagbél daganatok 15%-ban jelen van (11). Szintén genetikailag örökletes szindróma a familiaris adenomatous polyposis (FAP). Az összes CRC 1%-át adja, az örökletes szindrómák közül a legismertebb. Az APC (adenomatous polyposis coli) gén mutációjának következtében alakul ki, így számos adenomatous vastagbélpolyp fejlődik ki, s a betegek élete során 100%-ban alakul ki CRC általában a 40. életévünk környékén. Az APC gén az 5-ös kromoszóma rövid karján elhelyezkedő szuppresszor gén, ennek felfedezésével kezdődött a colorectalis daganatok molekuláris diagnosztikája. A gén inaktivitásához, az adenoma kialakulásához a gén hibája szükséges. Az APC mutációja alapvető lépése az adenoma-carcinoma átalakulásnak. Az APC mutációja esetén a beta-catenin degradáció nem történik meg, a felhalmozódott beta-catenin a sejtmagba kerülve TCF-4 nevű T-sejt faktorhoz kötődve transzkripciós faktorok segítségével onkogéneket aktivál, melyek serkentik a proliferációt, a dedifferenciációt és gátolják az apoptózist. Az APC mutációja korán bekövetkezik, majd ezt további gének, mint pl. a proto-onkogén K-ras gén, ezen kívül a sejtciklust reguláló p53 gén mutációja követi és egyéb epigenetikus eltérések következhetnek be (12). Ezek következtében a kromoszóma instabillá válik, kromoszómális eltérések jönnek létre (egyes kromoszóma részletek vagy teljes kromoszómák elveszhetnek, vagy többletként jelentkezhetnek), melyek már a premalignus állapotokban is kimutathatóak

(13). Az APC gén mutáció nemcsak FAP-ban, hanem sporadikus vastagbélrákok 70-80%-ban jelen van (14).

A tumorszupresszor gének hibái az öröklődő és sporadikus daganatok kialakulásában egyaránt szerepet játszanak. Normál sejtekben a tumorszupresszor gének által kódolt fehérjék a sejtciklus szabályozásában, növekedés szabályozásában ezen felül jelátviteli utak, DNS javítás, átíródás és a citoszkeleton állandóságának biztosításában vesznek részt. A tumorszupresszor gének tanulmányozása során fedezték fel az ún. WNT jelátviteli utat, mely ősi, embrionális fejlődési út, amely néhány, az egyedfejlődés során fontos gén expresszióját regulálja a beta-cateninnel együtt. Felnőttkorban ez a folyamat inaktív, azonban az APC vagy beta-catenin mutációja esetén reaktiválódhat, mivel a normal APC, a GSK 3 béta és Axin faktorokkal, a beta-catenin felbomlását elősegítő komplexet képezi. A sejtekben növekedett beta-catenin szint a TCF átíró (transzkripció) faktor aktivitását, és ezen keresztül a WNT jelátviteli út célgénjeinek aktivitását fokozza. APC hiánya vagy mutációja esetén a felbomlást elősegítő komplex nem tudja lebontani a beta-catenint és ez folyamatosan WNT jel nélkül is aktiválja a WNT célgénjeit. A colorectalis rákok kialakulásában további fontos szerepe van a tumorszupresszor p53 gén mutációjának. A p53 fehérje egy átíró, azaz transzkripció faktor, legfőbb szerepe a sejtciklus felfüggesztésében, DNS javításában, az apoptózis segítésében és a sejtöregedésben van. Az egészséges sejtekben a p53 fehérje az MDM2 fehérjéhez kötődve folyamatosan lebomlik. Mutagén hatásokra és DNS károsodásra a p53 az MDM-ről leválik, állandósul és átíró faktorként aktiválódik, így a DNS kijavítása, a sejtciklus megállítása nem lehetséges, a károsodott sejt ellenőrizetlen sejtprolifерációja daganat kialakulásához vezet (15).

A sporadikus colorectalis rákok kialakulásában fontos szerepe van az olyan epigenetikus, azaz olyan génkifejeződést befolyásoló változásoknak, melyek nem változtatják meg a DNS szekvenciát. Ilyen fontos epigenetikus génkifejeződés például a DNS metiláció. Valamilyen tumorszupresszor gén hipermetilációja a sporadikus tumorok közel 30%-ban kimutatható (16).

További ritka örökletes szindrómák még a Gardner-szindróma (vastagbél polyposis, osteomák, ciszták, lágyszöveti tumorok), Turcot-szindróma (polyposis, központi idegrendszeri daganatok), Peutz-Jeghers-szindróma (juvenilis polypok, mucocutan melanin pigmentfoltok, emlő, ovarium, endometrium, hasnyálmirigy tumorok), Cowden-szindróma (vastagbél és egyéb elhelyezkedésű hamartomák, pajzsmirigy, emlő fibrocystás elváltozásai), Cronkhite-Canada-szindróma (polyposis, hasmenés,

fehérjevesztés, alopecia, macularis hiperpigmentáció, körömdisztrófia), Torre-Muir-szindróma (CRC és sebaceus adenomák) (17).

A genetikailag öröklődő betegségek esetében a genetikai diagnózis lehetőséget nyújt az érintett családok preszimptomatikus diagnózisára, így a betegség megelőzésére. Jellegzetes génmutációk jelentik a specifikus tesztek alapját. A mutáns gének a lelkődő tumorsejtek miatt detektálhatóak a székletmintából is, de a genetikai diagnózis akár in utero is elvégezhető. A genetikai elváltozások analízise prognosztikai értékű lehet a colon tumorokban, illetve egyénre szóló kezelési terv felállításában segíthet (18).

A CRC kialakulásának vonatkozásában a gyulladáshos bélbetegségben (IBD) szenvedő betegek is fokozott rizikójú csoportba tartoznak. A CRC prevalenciája 4%, colitis ulcerosa és a Crohn colitis azonos kockázatot jelent. IBD-ben a kockázat növekszik, a betegség hosszabb fenállása esetén az első 10 évben még csekély a kockázat, de a második, majd harmadik évtizedben 10 illetve 20%-ra emelkedik. Szintén magasabb a kockázat akkor, ha a folyamatnál előrehaladottabb szövettani és endoszkópos aktivitás jelei észlelhetők, ha egyúttal primer sclerotizáló cholangitis is jelen van, ha a betegség fiatalabb életkorban jelentkezik és a családban előfordult már colorectalis carcinoma (19).

A colorectalis rák patofiziológiáját az jellemzi, hogy a normális colon epitelsejtekben különféle hisztopatológiai és molekuláris hatások következtében transzformáció következik be, adenomatózus polypok alakulnak ki, melyek a karcinogenezis folyamatának átmeneti stádiumai. Az átlagpopuláció 33%-ban 50 éves korban megtalálhatóak, 70 éves korban az incidencia 50%-os. Az adenoma-colorectalis rák transzformációjának genetikai alapja korai stádiumban az APC, K-ras mutáció, majd a p53 mutációja, mely a malignus folyamat kialakulását triggereli. A változások proto-onkogéneket, tumorszupresszor géneket egyaránt érintenek (20).

Colorectalis rák kialakulásának tünetei a testsúly csökkenése, a HTC, MCV és szérumban vas csökkenése, étvágytalanság, emellett a vérsüllyedés emelkedése, RDW növekedése, véres széklet előfordulása és a széklet habitus megváltozása. Mind az öröklődő, mind a sporadikus CRC esetén fontos szerepe van a kolonoszkópos szűrésnek, mely időben felfedheti a daganat megjelenését. A rákszűrés előnye a precancerosus polypok eltávolítása, mely megelőzi a rák kialakulását, ami a vastagbélrák szűrés tekintetében egyedülálló. Emellett a korai felismerés javítja a hosszútávú túlélés esélyét. A kolonoszkópos szűrés mellett Guaiac-teszttel vagy immunokemikál teszttel a széklet okkult vér vizsgálatnak, mint szűrő módszernek igazolt a hatékonysága, ilyen irányú

randomizált, kontrollált vizsgálatok történtek az USA-ban, az UK-ban és Dániában. Ezek kimutatták, hogy az évente vagy kétevente történő szűrés esetében a túlélés 15%-ról 33%-ra nő. A kolonoszkópos szűrés segítségével a bél teljes szakaszát vizsgálhatjuk, azonban költséges, a hozzáférés korlátozott, a logisztikája nehéz, előkészületet igényel, szövődmények keletkezhetnek (vérzés, perforáció, szedáció...stb.) és a szignifikáns elváltozások kb. 10%-át elnézik. A jövőt a CRC szűrésben a CT-colonographia, azaz a virtuális kolonoszkópia jelenthetné, emellett széklet DNS teszt, mely az adenomák és vastagbél-tumороk kialakulásában szerepet játszó gének és DNS szegmentek mutációit detektálja (21, 22, 23).

A szűrés bizonyítottan hatékony, azonban hazánkban ez nem működik, így a CRC mortalitása európai viszonyok között is rossznak mondható, az ötéves túlélés megközelítőleg 45% (24). A CRC-ben szenvedő betegek kezelését multidiszciplináris csapatok által meghatározott, komplex onkoterápiás tervek szerint kell végeznünk, mellyel a betegek legjobb túlélését biztosíthatjuk. Ennek egyik fontos része a sebészi megoldás, de rendkívül fontos a korrekt, mindenre kiterjedő patológiai lelet, az adekvát onkoterápia mellett az intervenciós radiológia széles eszköztára és az endoszkópia nyújtotta lehetőségek is.

II. 2. Colorectalis tumorok stádiumai, terjedése, prognózisa

A colorectalis tumorok túlélése stádiumfüggő, tehát a stádiumbeosztás meghatározza a betegség prognózisát, illetve a kezelési stratégiát. A stádiumot a tumor lokális terjedése, nyirokcsomó áttét képződése, illetve távoli metasztázis kialakulása alapján állapíthatjuk meg (25). A CRC kórjóslatát alapvetően a primer tumor bélfali infiltrációján, kiterjedésén, a környező szövetek érintettségén, környező érintett nyirokcsomók számán, távoli áttétek jelenlétén alapuló stádium beosztás szerint prognosztizálhatjuk. A klinikumban, a betegek kezelése során az Union Internationale Contre le Cancer/American Joint Cancer Committee (UICC/AJCC) a tumor, nyirokcsomó-, metasztázis (TNM) által javasolt TNM szerinti stádiumbeosztást alkalmazzuk. Míg a III. stádiumú betegségben az adjuváns terápia széleskörben elfogadott, addig a II. stádiumú betegségben e protokoll azt nem javasolja (26). A CRC kimenetelét egyéb fontos tényezők is befolyásolhatják. Fontos a daganat differenciáltsági foka és a szövettani megjelenési formája (27). Rosszabb a prognózis, ha szövődményként rectalis vérzés, vagy bélelzáródás, bélperforáció képében nyilvánul meg. Akkor is rosszabb a prognózis, ha intravasalis-, perineuralis-, vagy nyirokérterjedés figyelhető meg, ha a

műtét előtt emelkedett illetve a műtét után növekszik a CEA értéke (28, 29, 30, 31, 32). A colorectalis tumorok kezelése alapvetően sebészi. A sebészi specimen feldolgozását követően, korrekt patológiai lelet birtokában lehet a műtét utáni kezelési tervet felállítani. A műtét előtti, a képalkotó vizsgálatok (CT, MRI, TRUH) segítségével felállított stádium különösen rectum tumoroknál fontos a neoadjuváns kezelés elbírálása, illetve a TEM elvégezhetőségének megítélése miatt is. A preoperatív diagnosztika részeként történt CT- vagy MRI vizsgálat a kiterjesztett rectum vagy colon műtétek szükségességére hívhatja fel a figyelmet, így a beteg az ezzel foglalkozó centrumokba kerülhet. A műtét alatt felállított klinikai stádium pontosabb, azonban a nyirokcsomók makroszkóposan nem látható érintettsége, a tumor környéki desmoplasticus reakció vagy tumoros infiltráció megítélése csak a hisztológiai lelettől várható. Sebészileg a szakmai szabályoknak megfelelően kivitelezett műtét után, a jó minőségű korrekt specimen, a patológiai szakmai irányelveknek megfelelően indított és feldolgozott, majd mindenre kiterjedő szövettani lelet birtokában lehet dönteni a beteg műtét utáni sorsáról, a további onkológiai kezelés mikéntjéről. Ez interdiszciplináris feladat, magasan képzett szakemberek multidiszciplináris team-ben végzett közös döntése kell, hogy legyen.

A colorectalis tumorok T, N és M stádiumait az I., II. és III. táblázatokban tüntettük fel (33).

TX	primer tumor nem értékelhető
T0	nincs bizonyíték az elsődleges tumorra
Tis	carcinoma in situ: intraepithelialis vagy a mucosalis lamina propria inváziója
T1	tumor betör a submucosába
T2	tumor infiltrálja a muscularis propriát
T3	tumor a muscularis proprián keresztül betör a pericorectalis zsírszövetbe
T4a	tumor penetrál a visceralis peritonealis felszínre
T4b	tumor direkt módon ráterjed más szervekre vagy a környező strukturákra

I. táblázat: Colorectalis tumorok T stádium beosztása. TNM 7.

NX	regionális nyirokcsomó nem értékelhető
N0	regionális nyirokcsomó metasztázis nincs
N1	metasztázis 1-3 regionális nyirokcsomóban
N1a	metasztázis 1 regionális nyirokcsomóban
N1b	metasztázis 2-3 regionális nyirokcsomóban
N1c	tumor depozit(ok) a mesenterialis subserosális régióban vagy a peritoneummal nem fedett pericolicus vagy perirectalis szövetekben regionális nyirokcsomó metasztázisok nélkül
N2	metasztázis 4 vagy több nyirokcsomóban
N2a	metasztázis 4-6 regionális nyirokcsomóban
N2b	metasztázis 7 vagy több regionális nyirokcsomóban

II. táblázat. Regionális nyirokcsomók beosztás. TNM 7.

M0	nincs távoli áttét
M1	távoli áttét
M1a	az áttét egy szervre vagy területre lokalizálódik (például máj, tüdő, petefészek, nem regionális nyirokcsomók)
M1b	áttét egynél több szervben vagy területen illetve a peritoneumon

III. táblázat. Távoli áttétek osztályozása. TNM 7.

A colorectalis carcinoma regionális nyirokcsomói három régióra oszthatóak. Az első közvetlenül a colon mellett a mesocolonban található, az ún. pericolicus, perirectalis nyirokcsomók. A második a colonnal párhuzamosan futó marginalis arteriák által alkotott vascularis árkádokban helyezkedik el. A harmadik régió a colont és rectumot ellátó főerek mentén lokalizálódik, azaz az a. ileocolica, a. colica dextra, a. colica media, a. mesenterica inferior, a. rectalis superior és az a. iliaca interna mellett. Egy bizonyos colon szakaszon kialakult colorectalis carcinoma műtéti ellátásában szabály, hogy az anatómiai régió két szomszédos ellátó fő arteriája centralisan ellátásra kerüljön. Ennek megfelelően alakul a colon tumorok regionális nyirokcsomó beosztása. Coecum tumor esetén a pericolicus (anterior, posterior), az a. ileocolica és az a. colica dextra körüli nyirokcsomók adják a regionális nyirokcsomókat. A felszálló vastagbél regionális nyirokcsomói a pericolicus, az a. ileocolica, az a. colica dextra és az a. colica

media menti nyirokcsomók. A flexura hepatica tumorai a pericolicus, jobb arteria colica és az arteria colica media nyirokcsomói mentén képeznek áttéteket. A haránt vastagbél nyirokmetasztázisai az a. colica mediára lokalizálódnak. A flexura lienalis daganatainál az a. colica media és az a. colica sinistra, illetve az a. mesenterica inferior nyirokrégiója lehet érintett. A leszálló vastagbél tumorainál az a. colica sinistra, az a. mesenterica inferior és aa.sigmoideae menti nyirokcsomók képezhetik a metastázisok helyeit. A colon sigmoideum tumora aa. pericolicae, az a. mesenterica inferior, az.a.rectalis superior és az aa. sigmoideae felé adhat metastázist. A rectosigmoidealis tumorok esetén az aa. pericolicae, aa. perirectalae, az a. colica sinistra, az aa. sigmoideae, az a. mesenterica inferior, az a. rectalis superior és media környéki nyirokcsomók lehetnek érintettek. Rectum tumorok esetén az aa. perirectalae, az aa.sigmoideae, az a. mesenterica inferior, az a. lateralis sacralis, az aa. praesacralae régió artériái, az a. iliaca interna, az a. rectalis superior, media és inferior régiója válhat nyirokcsomó metastázis helyévé (34).

Napjainkban az irodalom és a szakmai közvélemény az AJCC által felállított tumor stádiumbeosztást fogadja el alapul. A társaság 2012-ben a colorectalis carcinoma stádiumbeosztását bizonyos szempontok alapján ismételten módosította. A módosítást az AJCC által kiadott irányelvek hetedik kiadása foglalja össze (34).

A hatodik kiadásban a II. stádiumon belül megkülönböztettek IIA és IIB csoportot aszerint, hogy T3N0 vagy T4N0 tumorról van-e szó. A hetedik, legújabb beosztás szerint a T4 két csoportra oszlik. Ha a daganat infiltrálja a viscerális peritoneumot T4a, ha más szervet direkt módon infiltrál T4b a besorolása. Ez alapján megkülönböztetünk IIA (T3N0), IIB (T4aN0) és IIC (T4bN0) stádiumokat.

A III. stádiumon belül megkülönböztetünk IIIA (T1-2N1M0), IIIB (T3-4N1M0), IIIC (bármelyTN2M0) alcsoportot. A hetedik kiadás ezt is tovább kategorizálja és módosítja. Az N1 kategóriát N1a és N1b csoportra, az N2 kategóriát N2a és N2b csoportra osztja. Az N1a csoportban metastázis 1 regionális nyirokcsomóban, N1b-ben 2-3 regionális nyirokcsomóban van. N2a kategóriában metastázis 4-6 nyirokcsomóban van, míg N2b a besorolás, ha minimum hét regionális nyirokcsomóban van metastázis. Ez alapján a T4bN1, ami eddig a III/B csoportba volt osztva, most magasabb kategóriába a III/C be került, tekintve a rosszabb túlélési esélyeket. Az eddigi III/C kategóriából pedig a jobb túlélési esélyek miatt a T1N2a a III/A csoportba került, a T1N2b, a T2N2a-b és a T3N2a a III/B kategóriába.

Az M1 beosztás is két csoportra osztdott, az úgynevezett M1a, amikor csak egy szervben észlelhető távoli áttét és az M1b, amikor több szervben is kimutatható az áttét. A N1 kategóriában megkülönböztetünk egy új N1c csoportot is, melyet T1-2 tumor stádiumban, negatív nyirokcsomók esetén a tumor környezetében fellelhető mesenterialis vagy mesorectalis tumor depositumok (TD) megléte alapján definiáltak. Jelentősége azért van, mert ennek jelenlétekor a prognózis kedvezőtlenebb.

A tumor depositumok eredete vitatott, fontossága azonban kétségtelen. Az irodalmi adatok alapján prognosztikai faktorként kell tekinteni (site-specific factor). Ezek az általában nyirokcsomónak gondolt struktúrák a hisztológiai feldolgozás során már nem tartalmaznak nyirokszövetet. Lehetnek teljesen átépült nyirokcsomók, diszkontinuus gócok, perineuralis, perivascularis, vagy intravascularis terjedés eredményei (35, 36, 37, 38). A TNM 5. kiadása szerint ha a gócok 3 mm-nél kisebbek, akkor diszkontinuus terjedésnek kell venni és a tumor kategóriába kell beszámítani. A 3 mm-nél nagyobbakat átépült nyirokcsomóként kell kezelni (39). A TNM 6. kiadása szerint az osztályozást a góc kontúrja szerint kell elvégezni. A sima kontúrral bírót nyirokcsomónak, a szabálytalan extramuralis érinváziónak kell tekinteni és mérettől függetlenül a T stádiumba kell beszámolni. A mikroszkópikusát V1-el kell jelölni a makroszkóposat V2-vel (33). A TNM 6. verzióját sok kritika illette, mert a radioszenzitív rectum tumorok esetében a neoadjuváns kezelés hatására visszamaradó tumoros depositumok miatt is kedvezőtlen prognózist jelez előre, holott ezeket inkább a jó terápiás válasz jeleként kell értékelni (40).

A TNM stádiumokkal párhuzamosan a klinikai gyakorlatban jelenleg is használatban vannak az egyszerűségük miatt könnyen alkalmazható Dukes és Astler-Coller stádiumok (IV. Táblázat).

stadium	T	N	M	Dukes	MAC
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
I	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
IIIA	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
IIIB	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
IIIB	T1-T2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
IIIC	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
IIIC	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IVA	bármely T	bármely N	M1a	-	-
IVB	bármely T	bármely N	M1b	-	-

IV. táblázat. Colorectalis tumorok TNM, Dukes és Astler-Coller beosztásának összehasonlítása.

A túlélés stádiumfüggő és a nyirokcsomó metasztázisok megléte egyértelműen és nagy százalékban rontja az 5 éves túlélést. A vastagbélrákok 5 éves túlélése az I. stádiumban R0 reszekciót követően 80% a colon tumor, míg 74% rectum carcinoma esetén. A IV. stádiumban colon tumor esetén 24%, míg rectum tumor esetén 9% öt éves túléléssel számolhatunk (41). A patológiai N stádium rendkívül fontos, a beteg sorsát meghatározza, a stádiumbeosztást alapjaiban befolyásolja. Ezért lényeges, hogy azoknál a radikális colon és rectum műtéteknél ahol nem történt neoadjuváns terápia legalább 12-14 nyirokcsomó kerüljön korrekt patológiai feldolgozásra. Elfogadott, hogy minimum 12 kinyert és feldolgozott nyirokcsomószám felett lehet nyilatkozni a korrekt N stádiumról (42, 43, 44). Ennek sok buktatója van. A patológus 12 kinyert nyirokcsomó után már nem vizsgál több nyirokcsomót, N0 stádium kerülhet leadásra, amikor esetlegesen érintett nyirokcsomók még lehetnek, vagy egyáltalán nem talál megfelelő számú beazonosítható nyirokcsomót, így nyirokcsomó negativitás esetén is

az onkológusnak nyirokcsomó pozitívként kell kezelnie a beteget. A sebészi specimen minősége döntő lehet, mivel csak megfelelő minőségű műtéti specimen után várható el a megfelelő minőségű patológiai feldolgozás. Ez a jelenleg érvényben lévő sebészeti szakmai elvek szerint colon tumor esetén a széles, total mesocolon excisiót, rectum tumorok esetén a total mesorectalis excisiót jelenti, az érintett daganatos szakaszok arteriás és vénás ellátó ereinek centrális (CVL), azaz eredésénél való dissectiójával. Számos irodalmi állásfoglalás található a korrekt műtét elvégzésének fontosságáról. Rectum tumoroknál Heald munkássága nyomán a TME korrekt elvégzése, míg colon tumoroknál a Hohenberger nevével fémjelzett CME kivitelezése vált rendkívül fontossá a CRC sebészetében. A sebészi technika tanítható és tanulható, melyből a beteg a legtöbbet tud profitálni, mivel a sebész is önálló prognosztikai faktor. Mindezek ellenére a pontos paraméterei egy optimálisan elvárható reszekciónak szegényesen definiáltak, a nyirokcsomószám számos sebészi és nem sebészi faktortól is függ, mind rectum, mind colon carcinománál. A centrális érlekötés szerepe továbbra is bizonyítatlan, s a betegség lokális kiújulása a legnagyobb probléma a colorectalis carcinomáknál. Mind a TME, mind a CME és CVL is tanítható és a megfelelő training vezethet a megfelelő műtéti eredményekhez. Nagyon fontos, hogy napjainkban a rendszeres és megfelelő minőségű training-ek által a betegek a legmagasabb szintű sebészi ellátás lehetőségét kaphassák meg (45). A daganat TNM stádiumán kívül több egyéb prognosztikai faktor is van. Ezek közül a legjelentősebbek a műtét előtti CEA szint (46, 47, 48), a tumor depozitok, -amennyiben neoadjuváns terápia történt- a tumor regressziós gradus, a körkörös reszekciós szél (CRM) -mely a sebészi reszekciós szél és a tumor széle közötti távolságot jelenti milliméterben-, a microsatellita instabilitás (MSI), -mely fontos de vitatott prognosztikai marker különösen colon carcinománál- (49, 50), a perineuralis és lymphovascularis invázió (51, 52), mindemellett fontos prognosztikai marker a KRAS mutációs státusz (53). Fontosnak tartják még a 18q LOH vizsgálatát és amennyiben ez igazolódik, akkor javasolt a II. stádiumú CRC adjuváns terápiája (34, 54, 55). A tumor regressziós gradus nem más, mint patológiai válasz a preoperatív neoadjuváns terápiára. Rectum carcinoma esetén kemoirradiációt követően gyakran találkozunk szignifikáns tumor válasszal és down staging-gel. A tumor regresszió foka korrelál a túléléssel. Azok a betegek, ahol kezelés után minimális tumorszövet marad vissza, sokkal jobb prognózissal bírnak, mint akikben nagy tumormassza marad vissza. Amikor viabilis tumor szövet már patológiai vizsgálattal nem bizonyítható, Grade 0-nak mondjuk, Ryan és mtsai által felállított 4 fokú skálát

alkalmazzuk. A körkörös reszekciós szél, a tumoros bélszakasz nem peritonizált régióját, sebészi dissectiós felszínét jelenti. Rendkívül fontos, hogy a patológus precíz vizsgálatnak vesse alá ezt a területet és a tumor terjedésének mélységét, esetlegesen a felszín érintettségét meghatározza. Ennek érintettsége korrelál a túléléssel. A felszálló és leszálló vastagbél valamint a felső harmadi rectum szakasz esetén a nem peritonizált és peritonizált szakasz határát patológiai feldolgozás során nem mindig könnyű beazonosítani, ezért lehet fontos, hogy a sebész azt a területet ahol a nem peritonizált felszínen a tumor a legmélyebben terjed, illetve a peritonealis áthajlást klipp vagy fonal jelöléssel a patológus számára a vizsgálat korrekt kivitelezése érdekében megjelölje. Középső és alsó harmadi rectum tumorok esetén a teljes körkörös, azaz anterior, posterior, mindkét oldali lateralis sebészi reszekciós felszín felel meg a CRM-nek az infraperitonealis lokalizáció miatt. A CRM megítélése azért fontos, mert amikor a tumor a bél anatómiai határait átlépi, akkor kiterjesztett sebészi reszekcióra van szükség, amennyiben arra lehetőség van. Ellenkező esetben R2-es sebészi reszekciót fogunk végezni, amivel a beteg sorsát megpecsételjük. A colon transversum és sigmabél teljes egészében peritonizált bélszakasz, a tumor esetlegesen környező szerveket involválhat, mesenteriumba beterjedhet. Ilyen esetekben a körkörös reszekciós szél negativitásának biztosítása érdekében akár sokszervi reszekciókat is elvégezhetünk, a mesenterium széles, komplett excisiójával, az érintett bélszakasz ereinek centrális dissectiójával. Rectum tumorok esetén a precíz sebészi technika, a TME elvégzése a betegség lokális kiújulásával szoros korrelációt mutat, ezt számos tanulmány bizonyítja. Negatívnak vehetjük a CRM-t, ha a tumor és a sebészi reszekciós felszín között több, mint 1 mm zónát igazol a szövettani vizsgálat. Amennyiben ez nem így van, a lokális kiújulás szignifikánsan magasabb, a sebészi felszín tumorosnak, pozitívnak kell értékelnünk. A CRM minősége, mikroszkópikus vagy makroszkópikus érintettsége megszabja a reszekció minőségét, úgy, mint a környező, a transversalis dissectiós felszín és a más szerv érintettsége is. Ezek alapján a reszekciót R0, R1, R2 kóddal minősíthetjük. R0: ha teljes tumor reszekció történt és szövettanilag minden reszekciós határ tumormentes. R1: inkomplett tumor reszekciót jelent, mikroszkópiusan kimutatható tumoros érintettséggel a reszekciós felszíneken. R2: szintén inkomplett reszekciót jelent, de az R1-el ellentétben itt jelentősebb, makroszkóposan is észlelhető tumorszövet maradt vissza, ami nem került eltávolításra. Ez lehet a primer tumorból, lehet a regionális nyirokcsomóknak megfelelően, vagy a reszekciós felszín területén (34).

Metasztatizáló colorectalis carcinomáknál több korszerű klinikai vizsgálat bizonyította, hogy a 12-es vagy 13-as kodonban történő KRAS mutáció szorosan korrelál az anti-EGFR kezelésre adott válasszal. Amennyiben a KRAS gén mutálódott, azaz nem az eredeti “vad” típusú, akkor az anti-EGFR kezelés nem hatékony, a beteg túlélést nem javítja (56, 57, 58). A hisztológiai típuson, a tumor grádusán és esetlegesen visszamaradt tumorszöveten, a szérum carcinoembrionális antigénjén kívül szerepe van a szérum citokin szintjének is (59, 60). Fontos az extramuralis vénás invázió hiánya vagy megléte, vagy az eltávolított adenomában talált carcinoma esetén a submucosalis vascularis invázió kimutatása, mivel ilyenkor a nyirokcsomók érintettsége lényegesen nagyobb. A nyirokút-, véna- és perineuralis érintettség is rossz prognosztikai marker. A medullaris szövettani megjelenésű carcinoma jobb prognózisú mint a kissejtes, pecsétgyűrűsejtes vagy nem differenciált forma. A jelenlegi TNM beosztás, mely egyébként a túléléssel korrelál, egyelőre nem tartalmazza ezeket a független prognosztikai faktorokat, illetve nem számol az intratumorálisan kimutatható egyéb prognózis specifikus molekuláris markerekkel sem, úgy mint “Deleted Colorectal Cancer” (DCC), vagy a 18 q “loss of heterozygosity (LOH), p27^{Kip1}, DNS mikroszatellita instabilitás (MSI) (30, 31, 54, 55) KRAS mutáció jelenléte, melyek korrelálnak a prognózissal és a kezelések hatékonyságával (31, 49, 61). Végül számolnunk kell még a prognózis terén olyannal is mint a nemek közötti különbség, a kor-, faj- és etnikai különbségek, melyek szintén befolyásolhatják a kezelés hatékonyságát és a betegség kimenetelét (34).

A sebészeti beavatkozás során “eltávolítandó”, illetve szövettani feldolgozás során megvizsgálandó minimális nyirokcsomószám tekintetében az irodalom többnyire egységes, azonban a mikrometasztázisok és a sentinel nyirokcsomók kérdésében az információk szerteágazóak. A mikrometasztázisok kimutatása időigényesebb és költségesebb, de a vizsgálatokkal egyes irodalmi adatok szerint 30%-os upstaging-et is okozhat, így a betegség prognózisát módosíthatja. A sentinel nyirokcsomók szerepe vitatott, egyelőre nincs ajánlás és evidencia emellett, sőt egyes irodalmi adatok szerint colorectalis tumoroknál nincs haszna, nem használható. Vannak azonban ezzel ellentétes vélemények is, így egyéb eljárások mellett a sentinel nyirokcsomó biopszia is biztonságossá válhat a colon és rectum sebészeténél, s mivel a szövettani feldolgozás, tumorsejtek kimutathatósága is fejlődik, nagyon kis mennyiségű tumor is detektálhatóvá válik a regionális nyirokcsomókban. A pN0 terminológia egysége is kérdésessé válhat a jövőben. Az izolált tumor sejtek (ITC) kimutatása esetén, amikor egy vagy néhány

tumorsejt figyelhető meg zárványokban, vita tárgyát képezi, hogy N0 kategóriáról van-e szó. Ezeket a hagyományos HE festéssel nem lehet kimutatni, csak speciális immunhisztokémiai vagy molekuláris vizsgálattal. Mindenesetre ITC kimutatása a prognózissal korrelál, így egyes irodalmi adatok szerint ilyen esetekben célszerű lenne egy ún. pN0(i+) "i"= izolált tumor sejt kategória felállítása (34, 62, 63).

II. 3. Colorectalis tumorok kezelése

II. 3. 1. Sebészi kezelés

A colorectalis tumorok kezelése elsősorban sebészi, műtét nélkül a betegség nem gyógyítható. A sikeres, szakmai szabályok szerint korrektül kivitelezett műtét alapvetően meghatározza a rövid- és hosszútávú eredményeket. A sebész, mint önálló prognosztikai faktor szerepel a CRC kórjóslatában. A hagyományos nyitott műtétek mellett, egyre jobban teret hódít a laparoszko-pos módszer, mely onkológiai kompromisszum nélkül a minimálisan invazív technika révén a beteg számára számos előnyt nyújt. Mindezek ellenére a sebészi beavatkozás a CRC kezelésében egy komplex onkoterápia részeként értelmezendő, melyben a neoadjuváns terápia és adjuváns terápia mellett az invazív radiológia számos lehetősége áll rendelkezésünkre, különösen metasztatizáló colorectalis carcinoma esetén.

A colorectalis reszekciós műtétek alapja a colon és a rectum vérellátásának ismerete. Alapvetően az arteria mesenterica superior (AMS), és az arteria mesenterica inferior (AMI) arteriák ellátási területeiről van szó, kivételt képez a rectum alsó és középső harmada, melyet az a.iliaca interna két ága, az a. rectalis inferior és media lát el. Az arteriákat kíséri a colorectalis területet draináló vénás és nyirok rendszer. Ennek megfelelően végezzük a reszekciós műtéteket, mivel a nyirok metasztázisok eltávolítása kuratív és egyben prognosztikai faktor is. Tekintve, hogy a felső rectalis harmadtól a coecummal bezárólag a vénás drainage a máj felé a v.portae rendszerébe folyik, ezen lokalizációjú tumoroknál gyakoribb a máj metasztázis, míg a rectum alsó és közepes harmadában a tüdő metasztázis dominálhat. A tumor lokalizáció és ennek a bélszakasznak az artériás ellátása meghatározza a reszekciós tervet. Az AMS ága az a.ileocolica, a.colica dextra és a colica media, mely az arcus Riolanin keresztül anasztomizál az AMI ágrendszerével, az a.colica sinistra, aa.sigmoideae és a.rectalis superior ágrendszerével. A bal oldali colon tumoroknál a centrális érlekötés elve könnyen kivitelezhető, mert az AMI egyéb szervet nem lát el, de az AMS esetén a vékonybélrendszer ellátása is ezen az éren múlik, ráadásul anatómiai lokalizációja, a

pancreas alóli eredése, a truncus coeliacushoz való közelsége az ér feltárását nagyon nehezé teszi. A centrális érlekötés sebészi elve a jobb oldali colon tumoroknál nehezebben megvalósítható, a technika nehezebb. Erre dolgozta ki Hohenberger a CME technikáját, mellyel -adatai szerint- szignifikánsan jobb túlélést értek el az általuk operált betegeknél. A coecum és colon ascendens tumoroknál az a. ileocolica és a. colica dextra centrális ligatúrája, az a.colica media jobb ágának eredésénél való lekötésével végzendő. A flexura hepatica és a transversum jobb felén elhelyezkedő tumoroknál ezen felül a colica media bal ága is ellátásra kell, hogy kerüljön, az a. colica media eredésénél való lekötése szükséges. Sokat vitatott kérdése a colon sebészetének az AMI magas vagy alacsonyabb ligatúrája. Jelen sebészi onkológiai elvek értelmében bizonyos műtéti típusok megkérdőjelezhetőek, úgy mint a bal flexura segment vagy a sigmabél segment reszekciója. A transversum bal felén, a bal flexurán, a colon descendensen és sigmán végzett reszekciók esetén az AMI centralis ellátásra kell, hogy kerüljön. Ennek megfelelően a bal flexura tumorainál, a colon descendens tumoroknál -amennyiben a colon transversum jobb fele a rectosigmoideummal a bél csökkent hossza miatt nem anasztomizálható, az esetek jelentős részében subtotalis colectomia végzésével állítható helyre a tápcsatorna folytonossága. A sigma tumorainál, rectosigmoidealis és rectum tumoroknál a flexura és a leszálló vastagbél megmaradhat és colorectalis, coloanalis anasztomózis készíthető. Olyan esetekben, amikor szinkron tumor van jelen vagy a későbbikeben metakrón tumor nagy valószínűséggel kialakulhat és a rectum nem érintett, colectomia végzendő. Ilyen például a HNPCC vagy a FAP. Ha a rectum is érintett, ami FAP-os betegeknél nagyon gyakori akkor proctocolectomiát végzünk ileoanalis anasztomózással, pouch képzéssel.

A rectum tumorok gyógyítása, hasonlóan a colon tumorokhoz elsődlegesen sebészi. A rectum műtétei komplikáltabbak az anatómiai és funcionális okok miatt. A kismedence csontos váza, a szűk, keskeny medence a bél mobilizációját, a műtét korrekt kivitelezhetőségét nagyban megnehezítheti. Két fő cél, az adekvát onkológiai reszekció és a sphincter prezervációja szabja meg a lehetőségeket, különösen az alsó harmadi rectum tumoroknál. A sebésznek számos faktoral kell számolnia a műtét során, melyeket a tumor lokalizációja, nagysága és a páciens habitusa determinál. Ezek alapján aktuálisan a hagyományos radikális eljárások, mint anterior reszekció, vagy abdominoperinealis reszekció mellett, lokális excisio mellett is dönthetünk. Az első rectum exstirpatiot Miles írta le 1908-ban, ennek során a rectum és az anus, a levator izomzat és a kétoldali ischiorectalis zsír is eltávolításra került. A későbbiekben a

varrógépek és a lokális excisio technikájának fejlődésével az APR indikációs köre jelentősen szűkült, azon esetekre amikor a tumor sphinctert infiltrálja, vagy elégtelen sphincter funkció maradna vissza, vagy alacsony rectum tumoroknál, ahol a lokális excisio kritériumai nem érvényesülnek. Az anterior reszekciót 1939-ben Dixon közölte, az analis csatorna felett legalább két cm-rel lévő szabad bélszakasz megtartása mellett, amiután a bélrekonstrukciót, colorectalis vagy coloanalis anasztomózist képezve el tudta végezni. Minél mélyebbre kerül az anasztomózis, annál nagyobb a varratelégtelenség lehetősége, ezért ultramély anasztomózisok esetén vagy kemoirradiáció után az anasztomózis védelmére átmeneti tehermentesítő ileostomát készítünk (64). Több tanulmány bizonyította, hogy a nem kemoirradiált rectum tumoroknál az intramuralis tumor terjedés miatt minimálisan 2 cm-rel a tumor alá kell reszekálnunk, a lokális kiújulás lehetősége miatt (65). A körkörös reszekciós margo, vagy másnéven radiális reszekciós szél egy független prognosztikai faktor, mely nagyon lényeges a lokális kiújulás és túlélés szempontjából (66). Ennek megfelelően dolgozta ki Heald 1982-ben a total mesorectal excision (TME) technikáját, mely a mesorectum éles, en block eltávolítását jelenti a fascia propria recti sérülése nélkül (67). A kidolgozott, majd standarddá vált technika segítségével a lokális kiújulás 15-35%-ról 7% alá volt csökkenthető (68). A rectum radikális sebészete, a TME kivitelezése azonban a morbiditás növekedését okozza, növekedhet a záróizom elégtelenség, magasabb varratelégtelenség aránnyal kell számolnunk, a sympathicus idegek sérülése miatt szexuális problémák és húgyhólyag működési zavarok alakulhatnak ki (69,70). A tumor helyi kimetszése kezdetben csak a radikális műtétre nem alkalmas betegek esetén jött szóba, vagy ha a beteg a radikális műtétet visszautasította. Napjainkban azonban a kemoirradiáció és az egyre hatékonyabb adjuváns kezelések tükrében a lokális excisio az érdeklődés középpontjába került. A TEM technika kidolgozásával a teljes falvastagságú rectum excisiók elvégezhetőek, bár a nyirokcsomók dissectiója nem történik meg (71). T1-es stadium tumoroknál a nyirokcsomó pozitivitás 6-14% körül, míg T2 stádiumú tumoroknál 17-23%, T3 stádiumnál 49-66% lehet (72, 73). Jelenleg a legtöbb ezzel foglalkozó sebész a kuratív lokális kimetszést akkor ajánlja, ha T1 tumorról van szó és az jól differenciált. Ha a rectum lumenét kevesebb mint egyharmadára szűkíti, mérete kisebb, mint 3-4 cm és az analis csatorna felett maximum 10 cm-rel helyezkedik el. Azon esetekben, amikor a tumor nem jól differenciált, a végleges stádium nagyobb, mint T1 stádiumú, lymphovascularis invázió kerül leírásra, pozitív vagy nem egyértelmű reszekciós szél igazolódik, akkor adjuváns kemoterápia,

sugárterápia, vagy radikális műtét javasolt (71, 74). Napjainkban -bár a rectum laparoszkópos sebészete nehezebb, mint a colon sebészete- egyre terjedőben van a laparoszkópos rectum sebészet is. Jó funkcionális és onkológiai eredmények kerülnek multicentrikus randomizált vizsgálatok kereteiben leírásra. Azonban a tanulmányok zöme a rectum felső harmadára vonatkozik, mivel ez könnyebb, de középső és alsó harmadi kemoirradiált rectum tumorokkal is egyre több tapasztalat és eredmény van, sőt a laparoszkópos intersphincterikus reszekciókról is jó eredményeket közöltek.

II. 3. 2. Onkológiai kezelés

Kuratív reszekciók után II. és III. stádiumú CRC esetén a későbbikeben 25-60%-ban számíthatunk a betegség kiújulására, azaz helyi recidívára, illetve távoli áttétek megjelenésére (75). Ezt redukálhatja a neoadjuváns és adjuváns kezelés, mely kemoterápia és sugárterápia lehet, vagy mindkettő a betegekre adaptálva. Az alkalmazott neoadjuváns kezelés a sebészi reszekció sikerességét segítheti elő, míg az adjuváns terápia a mikrometasztázisok elpusztítása miatt hosszabb túlélést biztosíthat a betegek számára. A lehetőségek colon és rectum tumorok esetén különbözőek és számos faktor befolyásolhatja, úgymint a tumor lokalizációja, távoli áttétek jelenléte, és a beteg fizikális állapota.

Colon carcinománál a jelenlegi standard kuratív reszekciót követően III. stádium esetén fluoropyrimidine bázisú kemoterápia jön szóba orális vagy infúziós terápia formájában kombinálva leucovorinnal (76, 77). Kemoterápia szükségessége II. stádiumú tumoroknál vitatott, statisztikailag nem igazolható a túlélésre gyakorolt előnyös hatása (78). Bizonyos esetekben, mint a lymphovascularis invázió megléte, T4 stádium, obstrukció, vagy rosszul differenciált carcinoma esetén adása azonban javasolt. III. stádiumú carcinománál oxaliplatin hozzáadása, azaz FOLFOX (5-FU/LV plus oxaliplatin) előnyös a túlélés szempontjából. Ez II. stádiumban nem bizonyított.

Rectum carcinoma esetén II. vagy III. stádiumban (T3/T4 vagy nyirokcsomó pozitív) fluoropyrimidin bázisú neoadjuváns kemo-radioterápia után javasolt a kuratív reszekció. Az adjuváns kemoterápiára nincsenek olyan szintű evidenciák, mint colon tumor esetén, azonban a végleges patológiai lelet alapján a colonhoz hasonlóan 6 hónapig tartó kemoterápia jön szóba. Rectum reszekció vagy exstirpáció esetén, azok a betegek akik preoperatív neoadjuváns radiokemoterápiát nem kaptak és végleges szövettani leletükben pT3, pT4 tumor stádium vagy nyirokcsomó pozitivitás igazolódott, műtét utáni kemoirradiációt kapnak. Ez vonatkozik azon lokális excision átesett betegekre is,

akiknek a végleges szövettan szerint pT2 stádiumban vannak vagy high-risk faktorokkal rendelkeznek (76).

A colorectalis tumorok adjuváns kezelése FOLFOX és FOLFIRI protokollok szerint történik. A FOLFOX egy mozaik szó, melyből a FOL- folinic acidot azaz a leucovorint jelenti, mely B-vitamin derivatum révén a nagy dózisú citostatikum hatás ellen véd. Az F- a fluorouracil (5-FU) pyrimidin analóg és antimetabolit, fluorinate pyrimidin, ami metabolizálódik a sejtben és a thymidilát szintetáz gátlása révén a DNS szintézist akadályozza. Az OX- az oxaliplatint (eloxatin), mely egy platina alapú alkalizáló anyag, gátolja a DNS szintézist. Előnye az 5-Fu/LV kombinációban bizonyított CRC adjuváns kezelésére III. stádiumban. Mellékhatásként gyakran okoz neutropéniát, neurotoxicitást (79). A FOLFIRI protokollnál a FOL- a folinic acid (leucovorin) rövidítése, az F- a fluorouracil (5-FU). Az IRI- az irinotecan (Campto) rövidítése, mely egy szemisztetikus analógja a növényi eredetű alkaloidának, a camptothecinnek. A topoizomeráz I enzim gátlása révén a DNS replikációját és transzkripcióját gátolja (80). Hatásosságát metasztatizáló CRC-ben bizonyították (76, 81), bár RCT-k azt mutatták, hogy 5-FU/leucovorinnal való kombinációban nincs előnye az adjuváns kezelésben (82, 83). Az adjuváns kezelés III. stádiumú colon carcinómák esetén 12 cikluson át javasolt, minden második héten, két napon keresztül.

Az 5 FU hatékonyságát a CRC adjuváns kezelésben több mint 22 éve igazolták, azóta elsődleges alkotója ezeknek a protokolloknak (84). Az adjuváns kezelésben az elmúlt években előtérbe kerültek a monoklonális antitestek, melyek között elsősorban az anti EGFR (epidermal growth factor receptor) és az antiangiogenetikus antitest szerepel, mely a VEGF azaz vascular endothelial growth factor gátlása révén rendelkezik daganatgátló potenciállal. Az anti-EGFR készítmények közé tartozik a kiméra antitestként létrehozott cetuximab és a humanizált antitest készítmény a panitumumab. A legtöbb vizsgálat ezekkel a készítményekkel történt CRC esetén (85, 86). Cetuximab gyakran szerepel a FOLFIRI regimennel kombinációban (87). Ezek a monoklonális antitestek az extracellularis domain, az EGFR funkciójának gátlása révén a tumor proliferációját és az áttétek képződését gátolják. A másik monoklonális antitest a bevacizumab, mely a VEGF működését célozza meg, ennek gátlása révén az új érképződés a tumorokban megszűnik (84). Mindhárom ágens ígéretesnek mutatkozik metasztatizáló CRC adjuváns kezelésében és számos multicentrikus tanulmány zajlik ez irányban a világon.

Colon carcinoma esetén - tekintve, hogy nem állnak rendelkezésre erős evidenciával bíró adatok - jelenleg a radioterápia nem része a rutin terápiának, azonban ha T4 tumorok esetén a retroperitonealis terület infiltrált, vannak adatok a radioterápia előnyéről, a túlélés javulásáról, a lokális kiújulás csökkenéséről. Mindemellett a sugárterápia komplikációi jelentősek, tehát gyakori a vékonybél obstrukció, enteritis és strictura (89).

Rectum tumorok esetén a radioterápia szükségessége azonban nem kétséges, erről magas szintű evidencia áll rendelkezésre. Több multicentrikus vizsgálat is bizonyította, hogy a pre- vagy posztoperatív besugárzás reszekábilis rectum carcinoma esetén csökkenti a helyi kiújulási arányt szemben a besugárzás nélküli reszekált esetekkel (90). Amennyiben a hagyományos rectum sebészettel szemben a sebészi terápiát TME-vel egészítjük ki, és az irradiáció is megtörténik, még jobb eredményeket kapunk a lokális kiújulás szempontjából, amit a Holland TME vizsgálat (Duch TME trial) bizonyított (91). A műtét előtti radioterápia előnyösebb, mint a műtét utáni, mert a lokális kiújulás kisebb a műtét előtti sugárterápia alkalmazásakor (92, 93). Ennek oka, hogy a besugárzás dóziszfüggő hatása nagyobb a műtét előtt, mivel ilyenkor még az intakt, jó vérrellátású szöveteket éri a sugár hatása (92). A műtét előtti sugárterápiánál a túlélés tekintetében is jobb eredményeket írtak le, illetve a vizsgálatok azt mutatták, hogy minden tumor stádiumban szignifikáns down staging érhető el (90). A posztoperatív radioterápia toxikusabb, mivel magasabb dózisban kell alkalmazni és besugárzás után jelentősebb mennyiségű irradiált toxikus szövet maradhat vissza, szemben a műtét előtti besugárzással, melyet kuratív reszekcióval fejezünk be (92). Sugárterápiával bizonyos határesetekben nő a sphincter megtartások száma és az eredetileg nem reszekálható tumorok is reszekábilissá válnak. Amennyiben kemoterápiával kombináljuk az irradiációt, a hatékonyság még tovább növelhető. Több tanulmány bizonyította, hogy II. és III. stádiumú rectum carcinomáknál szignifikánsan csökken a helyi kiújulás és szignifikánsan nő a patológiai komplett remisszió kemoirradiáció esetén, szemben a kizárólagos irradiációval, bár nem találtak különbséget a sphincter megtartás lehetősége és az 5 éves átlagos túlélés között. A posztoperatív morbiditást, beleértve az anasztomózis elégtelenséget mindkét csoportban hasonlóan találták (94). A neoadjuváns kezelés hátránya a beteg túlkezelése lehet, a kemoirradiáció toxicitásának tesszük ki azokat a betegeket, akik ebből csak annak hátrányait szenvednék el. Ezért rendkívül fontos a korrekt kivizsgálás, a rectalis UH és MRI vizsgálat, melyek a műtét

előtt nagy pontossággal mutathatják ki a T3 stádiumot, a patológiásnak tűnő nyirokcsomókat, melyek a kemoirradiáció indikációi (93).

Az operált és onkoterápiában részesített betegek onko-sebészeti gondozása, ellenőrzése rendkívül fontos. A szakmai szabályok szerint kezelt betegekben is 50%-ban jelenhet meg a későbbiekben a betegség kiújulása. A legtöbb kiújulás az első 2-3 évre tehető, az áttétek főleg a májban, tüdőben, peritoneumon jelennek meg és rectum tumorok esetén a helyi kiújulással, mint az egyik leglényegesebb faktorról is számolni kell, sőt a primer tumorok után nagyobb eséllyel kell számítani második tumor kialakulására (95, 96). Randomizált vizsgálatok bizonyítják a követés fontosságát. Kiújulás és metakrón tumorok esetén a korai beavatkozás révén a túlélés javulása figyelhető meg (97, 98). A legtöbb irányelv egyetért abban, hogy a betegség kiújulása az első 3 évben gyakoribb, tehát alapos követés szükséges, 5 év elteltével a beteget gyógyultnak tekinthetjük és csak tünetek esetén kell vizsgálni. A követésben a műtét előtti, majd rendszeresen ellenőrzött szérumban CEA szint fontos lehet, melynek emelkedése korai recidívára utalhat, fontos a rendszeres hasi és mellkasi képalkotók és colonoscopia végzése is (99).

A reszekált CRC-s betegek felében fejlődik ki áttét a későbbiekben és amikor a betegség felfedezésre kerül, már 25%-nál észlelhető távoli áttét. Az áttétek legtöbbször a májban, tüdőben és a peritoneumon észlelhetőek, de érintettek lehetnek az ovariumok, a csontrendszer, az agy is. Korábban a disseminált betegséget inkurábilisnek tartottuk. A sebészi technika fejlődése, a modern onkológiai terápiák, az intervenciós radiológia fejlődése oda vezetett, hogy a betegek egy részénél, ahol limitált máj- és tüdő metasztázis található, a reszekciót követően az 5 éves túlélés akár 40-50% is lehet (100,101). Amennyiben a betegnek a primer tumor mellett reszekábilis pulmonalis vagy hepaticus metasztázisa van és jó általános állapotú, megfontolandónak tartják akár az együlésben végzett műtétet is (76). Amennyiben a colon tumor jobb oldali és máj metasztázis észlelhető, illetve ennek eltávolítása minor hepatectomiával megoldható, akkor együléses műtétet javasolnak, mivel az együléses műtét során alacsonyabb morbiditást mutattak ki és az adjuváns kezeléshez a beteg hamarabb hozzájuthat (102). A kiterjesztett colon reszekciók és májreszekciók esetén magasabb komplikációs rátát mutattak ki, így a legtöbbször egyetértenek a kétszakaszos műtéttel, azaz először a primer tumor, majd 4-6 héttel később a májműtét elvégzésével, a közti intervallumban esetlegesen kemoterápia adásával (103, 104). Amennyiben az elsődleges tumor reszekálható, de a májmetasztázis nem, jelenleg elsősorban a primer tumor eltávolítása jelenti a kezelés bevezetését, azonban ez vita tárgyát képezi bizonyos esetekben (105).

A beteg sorsát az áttétek határozzák meg, s ha a primer tumor szövődményt nem okoz, nincs vérzés, perforáció vagy obstrukció, akkor érdemes először a metasztázissal foglalkozni. A metasztázisra alkalmazott kemoterápia a betegek 50%-ban csökkenti a metasztázis méretét és a primer tumorra is hatással van. A betegek közel 30%-ban a nem reszekálható metasztázis reszekálhatóvá válhat (87, 106, 107). Mindemellett érvként hozzák még fel hogy a colorectalis sebészet során bekövetkező szövődmény esetén késik a kemoterápia és a metasztázis progrediálhat. Másrészt egy klinikai marker is lehet, hogy a betegség reagál-e a kemoterápiára, a későbbiekben érdemes-e sebésziileg kezelni, mert ha nem reagál, azok a betegek sebésziileg már nagy valószínűséggel nem gyógyíthatóak (108, 109). Amennyiben a CRC fenyegető komplikációkat okozhat, a műtét az első választandó. Bizonyos esetekben, amikor a rectum carcinoma tüneteket okoz ugyan, de ezek nem okoznak éleveszélyt és néhány kisebb, egyébként operálható májmetasztázis is fellelhető, neoadjuváns terápia lehet az első lépés a kezelési stratégiában (76). A kezelési protokollok kiválasztása és hatásossága a neoadjuváns kezelésben nincsenek egyértelműen definiálva. Bizonyos készítmények hatásossága önmagában nem túl jó, de kombinációkban rendkívül fontos szerepük lehet. Vannak olyanok amelyek önmagukban is hatásosak, de kombinációkban a hatásuk tovább fokozható. A fluoropyrimidinek és a cetuximab monoterápiában is hatásos, de jobb túlélési eredmények várhatóak, ha más ágensekkel is kombináljuk, az oxaliplatin, bevacizumab monoterápiában nem nyújt túlélési előnyt a többihez képest (76). A legelterjedtebb és legtöbbet használt kombináció a FOLFOX (5-FU/LV plus oxaliplatin) és a FOLFIRI (5FU/LV plus irinotecan). Mindkét kombináció hasonló szignifikáns túlélési előnyt produkált metasztázáló CRC-ban (79, 100). A capecitabine hatásos és biztonságos per os alternatívája az 5-FU-nak, lehet kombinálni oxaliplatinnal (CAPOX vagy XELOX) (91). Kevésbé gyakran alkalmazott, de újabban elfogadott hármas kombináció, az 5-FU/LV kombinálása oxaliplatinnal és irinotecannal (FOLFOXIRI), mely a többivel szemben túlélési előnyt nem nyújt, de sebésziileg nem reszekálható májmetasztázisok ennek hatására reszekálhatóvá válhatnak (102). Palliatív kemoterápia során a túlélési esélyek tovább javíthatóak, ha a konvencionális kemoterápiát bevacizumabbal, vagy cetuximabbal egészítjük ki (83, 98, 99). Nem minden beteg profitál a monoklonális antitest terápiából. A cetuximab kezelésre való rossz válasz annak köszönhető, hogy a K-RAS onkogén mutációja vezetett kontroll nélküli sejtproliferációhoz és a sejtek differenciálatlanságához (100). Azok a betegek profitálnak csak a cetuximab kezelésből, akiknél a K-RAS gén ún. "vad", azaz mutáció

nélküli (58). A legtöbb irányelv javasolja a K-RAS verifikációját a cetuximab terápia előtt (58). Sajnos, bizonyos betegek esetén az anti-EGFR terápia akkor is sikertelen maradhat, ha a K-RAS vad típusát igazoltuk, ilyenkor egy másik proto-onkogén az ún. BRAF mutációja tehető felelőssé ezért (116). Ezek alapján azt mondhatjuk, hogy a biológiai terápiák indításakor célszerű a beteg molekuláris markereit feltérképezni és egy betegre szabott, egyéni terápiát indítani. Közismert például, hogy a tumor mikroszatellita instabilitása az 5-FU bázisú kemoterápiák hatástalanságát okozza az adjuváns kezelés során (117). A CRC operábilis metasztázisainak műtete után alkalmazott adjuváns kezelés növeli a túlélést (118). Egyes szerzők azt ajánlják, hogy metasztatikus esetben a beteg kapjon neoadjuváns kezelést és csak az után legyen operálva. Arra hivatkoznak, hogy amennyiben a metasztázis reagál, úgy kisebb sebészeti beavatkozás jöhet szóba, ha pedig nem reagál és eleve irreszekábilis volt, akkor a felesleges exploráció elkerülhető. Veszélye ugyanakkor, hogy az eleve operábilis metasztázis a kezelés alatt, mivel nem reagál, irreszekábilissá válhat (119). További hátránya, hogy a költségeket növeli, a készítményeknek mellékhatásai vannak, és a radiológiai és nem patológiai komplett válasz a metasztázis felkeresését a műtét során nagyban megnehezíti (120). Májreszekciók esetén adásuk megfontolandó, mivel a májtoxicitás révén számos szövődményt okozhatnak. Az oxaliplatin a máj vasculáris károsodását okozza, melynek eredménye a perioperatív időszak fokozott vérzékenységében nyilvánul meg (121). Az irinotecan és 5-FU adása során a máj zsíros degenerációja figyelhető meg (122, 123). Ezen rizikófaktorok a perioperatív morbiditást nagyban növelik, általánosságban azt mondják, hogy 6 ciklus neoadjuváns kemoterápia még elfogadható a cost-benefit tekintetében (124). A bevacizumab szintén jelentős mértékben fokozza az intraoperatív vérzést és rontja a sebgyógyulás esélyét, így a szerzők azt ajánlják, hogy a sebészi beavatkozás előtt 6-8 héttel adását fel kell függeszteni (125).

Tekintve, hogy a CRC az esetek zömében a májban képez áttéteket, a szisztémás kemoterápia mellett a regionális kemoterápia is fókuszba került. Az intraarterialis (HIA, hepatic intra-arterial) kemoterápia teoretikus előnye az lenne, hogy a célszervben maximális dózis mellett minimális szisztémás mellékhatások jelentkeznek. Lehet alkalmazni neoadjuváns és adjuváns formában is, de úgy találták, hogy ha csak önmagában kerül bevetésre, akkor kevésbé hatásos, mintha szisztémás kezelést is kap a beteg. A két módszer együttes alkalmazása a betegség túlélését tovább növeli (126).

Sajnos, a CRC metasztázisaiban szenvedő betegek csak kis részét lehet műtéttel meggyógyítani. Az inoperábilis esetek kezelése egyet jelent a túlélés megnyújtása mellett a minőségi élet biztosításával. Disszeminált CRC-ban csak szisztémás kemoterápia jön szóba. A leghosszabb túlélést a palliatív terápia során a fluropyrimidinekkel, oxaliplatinnal és irinotecannal érték el, irodalmi adatok szerint ez 2 évnél is több lehet (127). A legjobb eredményeket FOLFOX és FOLFIRI kombinációkkal érték el, bevacizumabbal kombinálva a túlélés tovább növelhető. A bevacizumabbal ellentétben, ami első vonalbeli kezelésként is használatos a standard kombinációkban és jó túlélési eredményeket igazol, a cetuximab kevésbé hatásos és rendszerint az első vonalbeli kezelés során fellépő progressziókor használatos (128).

Amikor limitált nagyságú és számú metasztázis csak a májban észlelhető, lokális ablatív terápia is szóba jön, nevezetesen a rádiófrekvenciás abláció (RFA). Képpalkotó segítségével elektródát juttatnak a tumorba, amin keresztül rádiófrekvenciás generátor hőt gerjeszt és a tumor destrukcióját okozza. Jelenleg a beavatkozást olyan betegek esetén javasolják ahol néhány, a modern kritériumok alapján nem reszekálható metasztázis észlelhető, ha egyébként a beteg valamilyen más oknál fogva műtetre nem alkalmas, például súlyos társbetegségek vagy májbetegség miatt a műtét nem végezhető el, vagy ha a beteg elutasítja a műtétet, illetve kevés májállomány maradna vissza (121, 128).

Mindezek birtokában azt mondhatjuk, hogy az elmúlt két évtizedben a CRC kezelési stratégiája módosult. Köszönhető ez a sebészi technika, intenzív terápia, az onkológia és az intervenciós radiológia fejlődésének. Mindezek ellenére a betegség lokális vagy távoli kiújulása esetén a gyógyulás nem minden beteg esetén érhető el. A jövőben nagy szerepe lehet az őssejt kutatásnak mind a korai, mind pedig az előrehaladottabb rákok kezelésében. A kezelési stratégiákban a molekuláris markerekre fókuszálva, egyénre szabva egy individuális terápiával biztosíthatjuk talán a betegeknek a legtöbb kezelési előnyt.

III. Célkitűzések

1. A colon tumorok laparoszkópos sebészetében számos I/a szintű evidencia támasztja alá, hogy a módszer onkológiailag biztonságos. A rectum tumorok sebészetében kevés az ilyen irodalmi állásfoglalás. Célunk volt az általunk végzett rectum és rectosigmoidealis tumorok hosszú távú onkológiai eredményeinek elemzése, a laparoszkópos és nyitott műtétek összehasonlítása.
2. A rectum alsó és középső harmadában lévő tumorok nyitott és laparoszkópos sebészete nagyobb felkészülést és kihívást jelent a sebészek számára mint a felső harmadi rectum és colon tumorok sebészete. Rendkívül fontos a TME elvégzése és az autonóm idegek megőrzése, mert csak így érhetünk el megfelelő onkológiai és jó funkcionális eredményeket. Különösen igaz ez a kemoirradiációt igénylő, előrehaladottabb esetek kapcsán. Célunk volt a laparoszkópos és nyitott módszerrel operált és megelőzően kemoirradiált középső és alsó harmadi tumorok rövid távú kezelési eredményeinek és hosszú távú túlélésének az összehasonlítása.
3. Nincs irodalmi állásfoglalás a colorectalis sentinel nyirokcsomók szerepét illetően. Klinikai hasznát illetően a vélemények megoszlanak, az erős evidenciával bíró tanulmányok száma szerény. Célunk volt a mindennapi klinikai gyakorlatban vizsgálni a colorectalis tumorok sentinel nyirokcsomó jelölésének kivitelezhetőségét, különös tekintettel a laparoszkópos sebészetre. Arra kerestünk választ, hogy patentkék festékekkel elvégzett tumor jelölés és a festődött sentinel nyirokcsomó eldöntheti-e a lymphadenectomia szintjét, így egy kevésbé kiterjesztett bélreszekció kivitelezhetőségét?
4. Célunk volt olyan, a sebészeti gyakorlatban használható, a sentinel technika során felkereshető marker nyirokcsomó meghatározása, mely a sebészi reszekciót, a lymphadenectomia szintjét meghatározhatja. Célunk volt továbbá ezen módszer során olyan nyirokcsomó marker meghatározása, mely a túlélés szempontjából jelentőséggel bír, prognosztikai szerepe van.
5. Célunk volt a sentinel technika alkalmazásával a nyirokcsomó jelölés során, a megfestődött nyirokcsomók könnyebb kimutathatóságának bizonyítása, mely magasabb vizsgált nyirokcsomó számhoz vezethet, így prognosztikai szerepe lehet, illetve a műtét utáni terápiát befolyásolhatja.
6. Célunk volt a sentinel technika biztonságát, kockázatát, kivitelezhetőségét vizsgálni.

IV. 100 nyitott és 100 laparoszkópos rectum és rectosigmoidealis műtét rövid távú eredményeinek és hosszú távú túlélésének az összehasonlítása

IV.1. Bevezetés

Az első laparoszkópos cholecystectomiát 1985-ben Erich Mühe Böblingenben végezte el. Azóta a laparoszkópia gold standard lett számos szerv sebészetében. A colorectalis sebészetben az első 1991-ben Jacobs által közölt cikk után, mely a colorectalis sebészet szerepét elemzi, a laparoszkópia gyors fejlődésnek indult a vastagbél sebészetben (129). A módszer negatívumaként 1994-ben port site metasztázisokról szóló közlemények jelentek meg, melyek a későbbiekben nem igazolódtak, így a fejlődés töretlen maradt (130, 131, 132). Ezt követően újabb és újabb tanulmányok zajlottak, amelyek azt kutatták, hogy miért is lehetnek jobbak az eredmények. A laparoszkópos colorectalis sebészet a minimál invazivitás révén a beteg számára számos előnyt nyújt. Rövid távú előnyei a redukált posztoperatív morbiditás, gyorsabb felépülés, korai passzázsrendeződés (133, 134, 135). A sebészi eredmények és a túlélés elemzésében a laparoszkópos colorectalis sebészet rövid távú előnyei bizonyítottá váltak, s mindemellett bizonyos esetekben a túlélés javulása is megfigyelhető volt (136). Aziz és munkatársai 1993-2004 között publikált 20 study alapján, 909 laparoszkópos és 1162 nyílt CRC műtét összehasonlítása után azt találták, hogy laparoszkópos beavatkozás után kisebb volt a vérvesztés, a posztoperatív fájdalom és sebészi trauma csökkent, rövidebb volt a kórházi ápolás és kevesebb szövődményt találtak (137). Egyes munkacsoportok vizsgálatai szerint, a vér transfúzió növeli a tumor angiogenesis faktorának effektusát, mely a betegség kiújulása szempontjából a beteg számára hátrányt jelenthet (138). Ennek kapcsán a laparoszkópos műtétek csökkent transfúziós igényét erősítette meg Kiran, Delaney és munkacsoportjuk. 147 laparoszkópos és 147 nyitott műtét elemzése után szignifikáns különbséget találtak a laparoszkópos műtétek javára (139). További onkológiai előnyöket nyújtó evidenciák láttak napvilágot a minimál invazív módszer javára. Egyes irodalmi adatok szerint a nyitott műtét során a celluláris immunitás jobban csökken (140, 141), fokozódik a tumor növekedési faktor képződése (142), kisebb mértékű citokin választ találtak a laparoszkópos műtét után (143). Széleskörű bizonyítékok vannak a sebészi manipuláció miatt létrejött tumorsejt szóródására, azonban irányított study (pilot-study) nem mutatott különbséget a két eljárás intraoperatív tumorsejt szóródása között azon esetekben, amikor a no-touch

technika érvényesült (144). Az angiogenesis és tumor növekedési faktorok akut fázis válasza nyitott és a laparoszkópos műtéteknél különbözik. Műtét után a szérumban az IL-6 és a VEGF szignifikánsan magasabb volt a laparotomiás csoportban (145). A nagy hasi beavatkozások emelik a plazma vascularis endothel növekedési faktor szintjét, a nyitott jobban mint a minimalisan invazív (146). Hosszú távú feltételezett előnyei még további kutatások tárgyát képezik, de a betegek életminősége javul, mivel kevesebb hasúri adhaesio és kevesebb hegsérv kialakulásával kell számolni. Taylor 211 laparoszkópos és 505 nyitott műtét 2,5 éves követése során 2,4%-ban talált sérvet a laparoszkópos és 12,9%-ban a nyitott csoportban, mely szignifikáns különbséget mutatott ($p < 0,05$) (147). Több RCT igazolta, hogy onkológiai kompromisszum nincs, a laparoszkópos colon sebészet onkológiailag biztonságos, a nyitott műtéttel egyenlő (136, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157). Mindezek ellenére a laparoszkópos sebészeti megoldást nem szabad minden áron erőltetni. Egy módszer, mely a beteg számára megfelelő lehetőségek birtokában, így képzettség, technikai felszereltség, korrekt indikáció mellett feltétlen előnyöket biztosít. Az erőltetett laparoszkópos műtét, a többszörös szövődmény után kikényszerített konverzió a beteg számára káros, a rövid távú eredmények mellett, a hosszú távú túlélést is rontja. Bizonyos szintű betegszelekció, a megfelelő időben hozott döntés a konverzióra az eredményeket nem rontja (149). A sebész, mint önálló prognosztikai faktor szerepel a colorectalis sebészetben, így a sebészi tapasztalat birtokában az eredmények javulnak (135, 149, 153, 155, 158, 159, 160). Előrehaladottabb tumor stádiumokban a feltételezett immunológiai előnyök révén a túlélés még kedvezőbb is lehet (150). Kezdetben a colon, majd később a rectum laparoszkópos sebészete is nagyító alá került. A rectum sebészetét nehezebbnek találva az eredmények csak később láttak napvilágot. A CLASSIC trial, mint nagy RCT a rectum tumor laparoszkópos sebészetét rutinszerűen nem javasolta, rövid távú előnyeit sem tudta igazolni a nyitott műtétekkel szemben (149). A laparoszkópos rectum sebészet kulcskérdése, hogy a nyitott műtét során precízen elvégzett, megfelelő TME és minőségi specimen eltávolítás laparoszkóposan reprodukálható-e (67)? Obes beteg, férfiak keskeny medencéje, bulky tumorok esetén az optika nyújtotta nagyítás és jobb láthatóság ellenére a laparoszkópos sebészet nehéz lehet, azonban ezen betegek nyitott műtétei sem egyszerűek. APR eseteiben a laparoszkópos módszer előnye egyértelmű. Rectum tumorok eseteiben a betegség kiújulása a beteg sorsát megpecsételi, ebben a minőségi műtét, a minőségi onkológiai specimen a mérvadó. Több tanulmány foglalkozik a rectum laparoszkópos

sebészetével, ezek kedvező tapasztalatokról biztosítottak bennünket, de további vizsgálatokra tesznek javaslatot (158, 159, 161, 162, 163, 164). Munkacsoportunk, kezdetben az irodalmi ajánlásoknak megfelelően benignus betegségek, endoszkóposan nem eltávolítható polypok eseteiben végzett műtéteket. A 2004-ben megjelent COST study után a laparoszkópos colorectalis sebészetünket megfelelő jártasság birtokában malignus betegségekre is kiterjesztettük (148). Tanulmányunk célja az volt, hogy hasonló tumor stádiumú rectum és rectosigmoidealis lokalizációjú carcinoma 100 nyitott és 100 laparoszkópos eljárással operált esetének a hosszú távú túlélését, mint az egyik legfontosabb minőségi mutatót összehasonlítsuk, elemezzük, ezzel is támogatva vagy éppen támadva a laparoszkópos módszert.

IV.2. Anyag és módszer

Betegszelekció: A vizsgált betegcsoportokba csak elektív, kuratív műtéteket válogattunk be, ahol nem volt máj- vagy távoli áttét, így biztosítva a két csoport homogenitását, a tumor stádiumok nagymértékű egyezését. A B-A-Z Megyei Kórház és Egyetemi Oktató Kórház Általános Sebészeti Osztályán 2007.01.01. és 2008.12.31 között végzett 100 nyitott és 2005.02.01 és 2009.12.31 között végzett 100 laparoszkópos rectum és rectosigmoidealis műtétet vizsgáltunk. Retrospektív elemzést végeztünk, melyben a vizsgált időszak a betegszám elérésének függvénye volt. Betegeinket 2012.04.01-ig követtük. Az elemzésbe rectum és rectosigmoidealis tumorokat vettünk be. A műtéteket magas érlelőkötéssel, az esetek zömében a bal flexura mobilizálásával végeztük, melyeket rectum tumorok eseteiben TME-vel egészítettük ki, kettős gépi anasztomózis készítési technikával, T3-T4 rectum tumoroknál előzetes kemoirradiáció után, mely esetekben protektív ileostomát is képeztünk. A carcinomákat az anus nyílástól 22 cm-ig vizsgáltuk. Tekintve, hogy a nyirokcsomó pozitivitás esetén a betegség túlélése lényegesen rosszabb, a beteganyag összehasonlítás alapját a Dukes stádium beosztás képezte. Ennek alapján történt a nyitott és laparoszkópos csoportok összehasonlítása. Kizáró kritérium volt a távoli áttétén kívül, ha sürgős műtét történt stenosis, ileus, vagy vérzés miatt. Szintén kizáró kritérium volt, ha lokális recidíva miatt végeztük a műtétet és transanalisán reszekáltuk a tumort. A preoperatív kivizsgálás magában foglalta a merev rectoscopiát, kolonoszkópiát, transanalis UH vizsgálatot, hasi- kismedencei CT vizsgálatot. Amennyiben a CT kontraindikált volt, vagy a tumor stádium nem volt egyértelmű és a preoperatív kemoirradiáció kérdésessé vált, úgy MRI vizsgálattal tisztáztuk a tumor stádiumot, a nyirokcsomók MRI státuszát. Kontrasztos

irrigoszkópiás vizsgálat történt, ha a proximális bélszakasz a stenosis miatt endoszkóppal nem volt tisztázható. Amennyiben T3 vagy T4 tumor igazolódott, illetve a CT- vagy MRI vizsgálatokkal a mesorectumban nagyobb nyirokcsomók igazolódtak, melyekben radiomorfológia alapján felmerült a metasztázis lehetősége, úgy kemoirradiáció történt, majd 6-8 hét múlva radikális műtét. A klinikai adatokat esetkontrolláltan gyűjtöttük. A tanulmány elsődleges célja az átlagos túlélés vizsgálata a két csoportban, illetve a betegség specifikus túlélés, a betegség helyi kiújulása és távoli metasztázisok vizsgálata volt. Ezen felül vizsgáltuk az intra- és posztoperatív szövődeményeket, a műtéti időt, a specimennek onkológia szempontok szerinti hisztológiai minőségét, a kórházi ápolást. A laparoszkópos műtéteket két sebész végezte, akik a nyitott műtétek terén is járatosak voltak, a nyitott műtéteket pedig 6 sebész végezte. A nyitott műtéteknél a median follow-up 39,8 hónap volt, a minimális követési idő 36 hónap volt. A laparoszkópos műtéteknél a median follow-up 41,6 hónap volt, a minimális követési idő pedig 24 hónap volt. Posztoperatív onkológiai kezelés T3N0-2 vagy bármely TN1-2 esetekben 12 ciklus kemoterápiát jelentett, FOLFOX vagy FOLFIRI protokoll szerint. Az onkológiai és sebészi gondozást a szakmai kollégiumok által javasolt elvek alapján végeztük. Az első évben 3 havonta labor, tumormarker, mellkas röntgen és hasi ultrahang vizsgálat történt. A második évtől félévente végeztük ezeket a vizsgálatokat. Műtét után fél év múlva, majd évente kolonoszkópiát indikáltunk. Onkológiai kezelést követően, amennyiben a betegség kiújulására volt gyanú PET-CT vizsgálat történt. Az ötödik évtől évente kontrolláltuk betegeinket.

Műtéti technika:

A laparoszkópos technika 4 portos módszer szerint történt, a köldök felett ejtett metszéssel át insufflálás, majd portolás és kamera bevezetése után még két 10 mm-es és egy 12 mm-es portot használtunk. A triangularis pozíció biztosításához a kamerát a jobb medioclavicularis (MC) portba helyeztük el, majd Trendelenburg-helyzetben és jobbra fordított pozícióban operáltunk. Munkacsoportunk a medialról lateral felé való preparálást alkalmazta, első lépésként az AMI, majd a VMI ligaturájával, a plexus hypogastrikus respectálásával. Az AMI-t az aorta felett 1 cm-rel, a VMI-t a pancreas síkja alatt klippeltük. A dissectiohoz sovány betegen diatermiát, kövér betegen Ultracisiont (Ethicon, US) alkalmaztunk. A Toldt-fascia mentén mobilizáltuk a bal colonfelet és a feszülésmentes anasztomózis biztosítása érdekében a bal flexurát is az esetek zömében mobilizáltuk. A distalis bélvég átvágására EndoGIA-t (Ethicon

Endosurgery, US) használtunk, az anasztomózist kettős gépi technikával készítettük, melyet minden esetben levegő-próbával ellenőriztünk. A speciment minilaparotomiás metszésen át távolítottuk el, speciális a hasfalat védő izoláló fólia behelyezése után. A minilaparotomiát vagy suprapubicusan végeztük, vagy a köldök felett, bal oldalon haránt minilaparotomia történt. A kismedencét a has felől draináltuk. A nyitott módszer alsó-középső, vagy total medián laparotomiából hasonló onkológiai elvek szerint történt, azzal a különbséggel, hogy az esetek egy részében a laterálról mediál felé való mobilizálást végeztünk.

Statisztikai elemzés:

Az elemzés az SPSS 13-as programmal történt (Chicago, Illinois).

A túlélés vizsgálatokat Kaplan-Meier eljárással végeztük, és ezen belül az egyes csoportokat a Logrank teszttel vetettük össze. Szignifikánsnak tekintettük az eredményt, ha a p értéke $\leq 0,05$.

A két műtéti csoportban a specimen hossza, reszekciós szélek, az eltávolított és pozitív nyirokcsomószám összehasonlítására és a kórházi ápolási napok számának és a műtéti idő összehasonlítására Mann-Whitney próbát alkalmaztunk, mert a változók nem normális eloszlásúak voltak. Szignifikánsnak tekintettük az eredményt, ha a p értéke $\leq 0,05$.

Ugyanezen két csoportot az olyan indikátor változók tekintetében, mint a sérv, sebfertőzés, anasztomózis elégtelenség khi-négyzet próbával és Fisher féle exact teszttel vetettük össze. Ugyanezt tettük a műtéti idő bináris változatával, ahol a 180 perc alatti és feletti időket különböztettük meg. Szignifikánsnak tekintettük az eredményt, ha a p értéke $\leq 0,05$.

IV.3. Eredmények

A betegek átlagéletkora, demográfiai adatai hasonlóak voltak a két csoportban. A laparoszkóposan (LX) operált betegek átlagéletkora 63 év volt (32-83), míg a nyitott (N) csoportban 65 év volt (31-80). Az LX csoportban 31 nő és 69 férfi, az N csoportban 27 nő és 73 férfi szerepelt. Dukes A stádium 43 volt az LX-ban, 34 az N csoportban. Dukes B stádium 23 az LX csoportban, 31 az N csoportban. Dukes C az LX-ban 34, az N csoportban 35. Neoadjuváns kezelés a laparoszkópos csoportban 40%-ban történt, míg a nyitott csoportban 57%-ban. Adjuváns kezelést mindkét csoportban 60%-ban kaptak a betegek. A különbségek nem mutattak szignifikáns eltérést. (V. táblázat)

Műtét n=200	Laparoszkópos n=100	Nyitott n=100	p (K χ^2)
Átlagéletkor (év)	63 (32-83)	65 (31-80)	ns
Férfi n=142	n=69	n=73	ns
Nő n=58	n=31	n=27	ns
Dukes A n=77	n=43	n=34	ns
Dukes B n=54	n=23	n=31	ns
Dukes C n=69	n=34	n=35	ns
Neoadjuváns terápia n=97	n=40	n=57	ns
Adjuváns terápia n=120	n=60	n=60	ns

V. táblázat. Demográfiai adatok és onkológiai kezelés.

Az intraoperatív szövődeményeket a VI. táblázat részletezi. Innen kiemelendő a tumor megnyílása, mely a beteg sorsát a tumorsejt szóródás révén megpecsételheti. Ez a laparoszkópos csoportban 4 esetben fordult elő, míg a nyitott csoportban 7 esetben. Pozitív levegő próba az LX csoportban 1 betegnél, míg az N csoportban 3 betegnél fordult elő. Ilyenkor rutinszerűen protektív ileostomát képeztünk. A proximális bélvég vérrellátási zavara az LX csoportban 1 esetben, míg az N csoportban 3 esetben fordult elő.

Intraoperatív szövődemények n=27	LX n=10	Nyitott n=17	Fisher's exact teszt
Tumor megnyílása n=11	n=4	n=7	ns
Pozitív levegő teszt n=4	n=1	n=3	ns
Vérellátási zavar miatt reszekció n=4	n=1	n=3	ns
Hüvely sérülése n=1	n=1	n=0	ns
Csipesz, fogó általi érsérülés n=3	n=3	n=0	ns
Varrógép hiba n=2	n=0	n=2	ns
Lép sérülés n=1	n=0	n=1	ns
Makroszkóposan pozitív reszekciós szél- exstirpáció n=1	n=0	n=1	ns

VI. táblázat. Intraoperatív szövődemények.

A műtét típusát a VII. táblázatban tüntettük fel. Nem volt szignifikáns eltérés a reszekciók és az exstirpációk arányában. Mindkét csoportban a betegek több mint

kétharmadánál történt reszekció. Protektív ileostoma az LX csoportban 12 esetben, az N csoportban 22 esetben történt.

Műtét típusa n=200	Laparoszkópos n=100	Nyitott n=100	Khi ² teszt:
Rectosigmoidealis reszekció n=115	n=60	n=55	ns
Rectosigmoidealis reszekció+ileostoma: n=34	n=12	n=22	ns
Abdominoperinealis reszekció: n=47	n=27	n=20	ns
Proctocolectomia n=4	n=1	n=3	ns

VII. táblázat. Műtét típusa.

A két műtégi csoportban összehasonlítottunk több mutatót is Mann-Whitney próbával, de sem a specimen hossz, sem az oralis illetve aboralis reszekciós szélek tekintetében nem találtunk szignifikáns eltérést (VIII. táblázat).

	Laparoszkópos	Nyitott	Mann-Whitney
Specimen hossz (átlag cm)	21,15	24,20	ns
Aboralis reszekciós szél (átlag cm)	3,83	3,64	ns
Oralis reszekciós szél (átlag cm)	14,06	16,45	ns
Megvizsgált (átlag eltávolított) nyirokcsomó szám	7,33	7,07	ns
Pozitív nyirokcsomó szám (átlag)	1,2	1,26	ns
Ápolási nap (átlag)	9,7	12,4	<0,001
Műtési idő (átlag perc)	165	171,7	ns

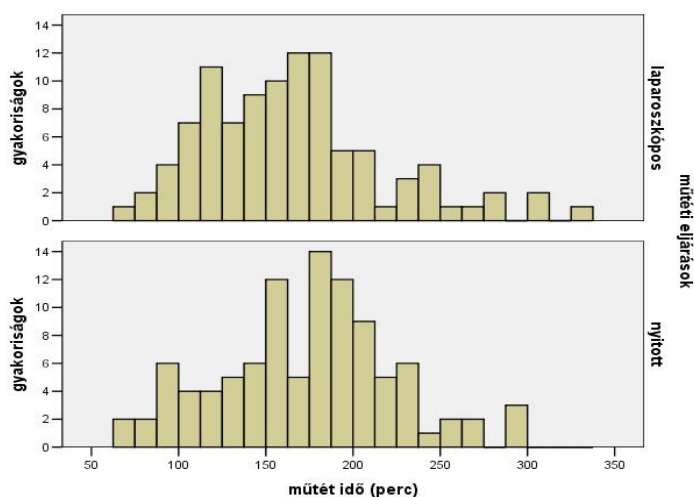
VIII. táblázat. Specimen hossz, proximális és disztális reszekciós szélek, megvizsgált nyirokcsomó szám és pozitív nyirokcsomók, ápolási napok és a műtési idők összehasonlítása a két csoportban Mann-Whitney teszttel.

Az eltávolított nyirokcsomók száma illetve a pozitív nyirokcsomó szám tekintetében sem találtunk szignifikáns különbséget (VIII. táblázat).

Az ápolási napok számát és a műtési időt tekintve szintén összevetettük a két csoportot Mann-Whitney próbával és az első esetben szignifikáns eltérést találtunk: a

laparoszkópos csoport tagjai lényegesen rövidebb ideig tartózkodtak a kórházban (VIII. táblázat).

Bár a műtéti idők esetén nem volt szignifikáns az eltérés a hisztogramok alapján, érdekes különbség vált láthatóvá. A laparoszkópos műtétek esetén a 3 óra fontos vízválasztó, e felett drasztikusan lecsökken a műtétek száma (1. ábra).



1. ábra. Műtéti idők

Ezután összevetettük a 3 óránál rövidebb illetve ennél hosszabb műtétek arányát a két műtéti csoportban azon betegeknél, akiket követtünk. A Fisher-féle exact teszt alapján szignifikáns eltérést kaptunk (IX. táblázat).

Műtéti idő	Laparoszkópos	Nyitott	Fisher's exact teszt
<180 perc	n=69	n=56	p=0,045

IX. táblázat. 180 perc alatti műtéti idők.

A posztoperatív nem sebészi szövődményeket a X. táblázatban részletezzük. Nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoportban.

Posztoperatív nem sebészi szövődmények n=17/200 műtét	Laparoszkópos n=6/100 műtét	Nyitott n=11/100 műtét	Fisher's exact teszt
Tüdőgyulladás: n=6	n=2	n=4	ns
Légzési elégtelenség n=1	n=1	n=0	ns
Vese elégtelenség n=1	n=0	n=1	ns
Húgyúti fertőzés n=1	n=1	n=0	ns
Vizelet elakadás n=2	n=0	n=2	ns
Vizelet-visszatartási képtelenség n=1	n=0	n=1	ns
Közvetlen műtét utáni halál n=5	n=2	n=3	ns

X. táblázat. Posztoperatív nem sebészi szövődmények.

Varrat elégtelenség a laparoszkópos csoportban 2 betegnél, a nyitott csoportban 5 betegnél fordult elő, a különbség nem szignifikáns. Sebsuppuratio a laparoszkópos csoportban 5, míg a nyitott csoportban 9 volt, a különbség itt sem szignifikáns (XI. táblázat). A későbbi hegység képződés terén viszont jelentős szignifikáns különbség mutatkozott. A laparoszkópos csoportban 4 esetben, míg a nyitott csoportban 18 esetben találtunk sérvet a gondozás során ($p=0,001$) (XII. táblázat).

Műtét típus	Laparoszkópos: n=100	Nyitott: n=100	Fisher's exact teszt
Anasztomózis insufficientia n=7	n=2	n=5	ns
Sebsuppuratio n=14	n=5	n=9	ns

XI. táblázat. Műtét utáni korai sebészeti szövődmények.

	Laparoszkópos n=98	Nyitott n=97	Fisher's exact teszt
Posztoperatív hegység	n=4	n=18	$p=0,001$

XII. táblázat. Hegység képződés.

A követési idő az LX csoportban átlagosan 41,6 hónap az N csoportban 39,8 hó volt. Ez alatt az idő alatt a betegség hasonló kiújulását és túlélését találtuk. Lokális recidíva a

laparoszkópos csoportban egy esetben fordult elő, míg a nyitott csoportban 4 esetben. Ezt az XIII. számú táblázatban részletezzük.

n=195 (követett betegek száma)	Laparoszkópos n=98	Nyitott n=97	Fisher's exact teszt
Betegség kiújulása n=47	n=21	n=26	ns
Helyi kiújulás n=5	n=1	n=4	ns
Távoli áttét n=42	n=20	n=22	ns

XIII. táblázat. A betegség kiújulása.

A betegség távoli kiújulása a laparoszkópos csoportban 18 esetben, míg a nyitott csoportban 26 esetben fordult elő. A távoli áttétek jellegét a XIV. táblázatban részletezzük.

Betegség távoli kiújulása n=44	Laparoszkópos n=18	Nyitott n=26	Fisher's exact teszt
Máj áttét n=15	n=8	n=7	ns
Tüdő áttét n=6	n=2	n=4	ns
Agyi áttét n=3	n=2	n=1	ns
Nyirokcsomó áttét n=2	n=0	n=2	ns
Máj áttét és bőr áttét n=1	n=1	n=0	ns
Hashártya áttét n=2	n=2	n=0	ns
Helyi kiújulás + tüdő áttét n=3	n=1	n=2	ns
Helyi kiújulás+ máj áttét n=1	n=0	n=1	ns
Máj áttét+ tüdő áttét n=2	n=2	n=0	ns
Helyi kiújulás+máj+ tüdő áttét n=1	n=0	n=1	ns
Máj áttét + nyirokcsomó áttét n=1	n=0	n=1	ns
Tüdő áttét és nyirokcsomó áttét n=1	n=0	n=1	ns
Tüdő áttét + csont áttét n=2	n=0	n=2	ns
Máj áttét + nyirokcsomó áttét n=1	n=0	n=1	ns
Tüdő áttét + nyirok áttét n=1	n=0	n=1	ns
Tüdő áttét + csont áttét n=2	n=0	n=2	ns

XIV. táblázat. Távoli áttétek típusai.

A követési idő alatt 13 beteg halt meg a laparoszkópos csoportban a rectum tumor kiújulása miatt, míg a nyitott csoportban 19 beteg. Az átlagos 3 éves túlélés a laparoszkópos csoportban 76%, míg a nyitott csoportban 69 % volt. (XV. táblázat)

	Laparoszkópos	Nyitott	Fisher's exact teszt
Rákhoz kapcsolt halál n= 32	n=13	n=19	ns
Nem rákhoz kapcsolt halál n=18	n=9	n=9	ns
Átlagos 3 éves túlélés %	76%	69%	ns

XV. táblázat. Átlagos túlélés a két vizsgált csoportban.

Összehasonlítottuk a két műtéti technikát az egyes Dukes stádiumokban külön külön is és összesítve is, a 3 éves kiújulási arány és a túlélési arány tekintetében. Az eredmények összegzése az alábbi két táblázatban látható (XVI. táblázat, XVII. táblázat).

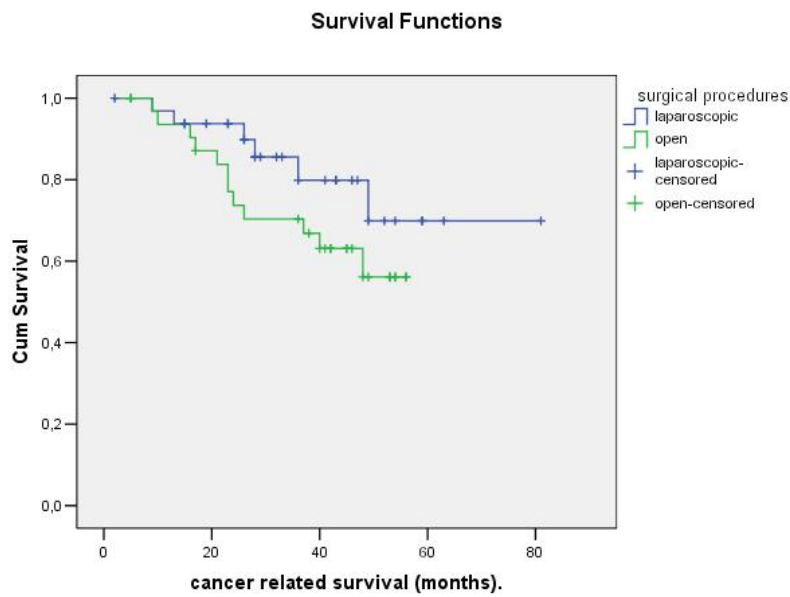
Követett betegek n=195	Laparoszkópos n=98	Nyitott n=97	Kaplan-Meier, Logrank teszt szignifikancia
Dukes A n=76	n=43	n=33	
Dukes B n=53	n=22	n=31	
Dukes C n=66	n=33	n=33	
Dukes A stádiumban a kiújulás- mentes betegek százalékos aránya	90,7%	87,9%	ns
Dukes B stádiumban a kiújulás- mentes betegek százalékos aránya	81,8%	87,1%	ns
Dukes C stádiumban a kiújulás- mentes betegek százalékos aránya	60,6%	45,5%	ns
Mindhárom Dukes stádiumban a kiújulás-mentes betegek összesített, százalékos aránya	78,6%	73,2%	ns

XVI. táblázat. Az egyes Dukes stádiumokban, a két műtéti csoportban, a kiújulásmentes, követett betegek aránya.

A követett betegek száma n= 195	Laparoszkópos n=98	Nyitott n=97	Kaplan-Meier, Logrank teszt szignifikancia
Dukes A n=76	n=43	n=33	
Dukes B n=53	n=22	n=31	
Dukes C n=66	n=33	n=33	
Dukes A stádiumban a követett betegek tumorhoz kapcsolt túlélésének százalékos aránya	95,3%	90,9%	ns
Dukes B stádiumban a követett betegek tumorhoz kapcsolt túlélésének százalékos aránya	86,4%	87,1%	ns
Dukes C stádiumban a követett betegek tumorhoz kapcsolt túlélésének százalékos aránya	75,8%	63,6%	ns
Mindhárom Dukes stádiumban a követett betegek tumorhoz kapcsolt túlélésének összesített százalékos aránya	86,7%	80,4%	ns

XVII. táblázat. A követett betegeknél, az egyes Dukes stádiumokban a két műtéti csoportban a tumorhoz kapcsolt túlélők aránya.

A Dukes C stádiumban jobbak a túlélési idők a laparoszkópos műtétek esetén, de ez az eltérés nem szignifikáns ($p=0,24$). 2. ábra

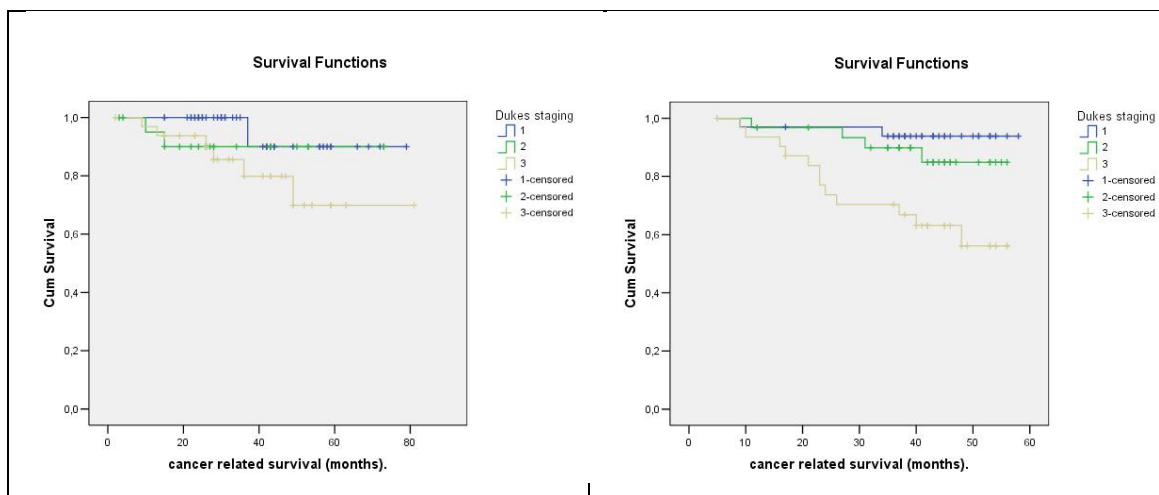


2. ábra. Kaplan-Meier grafikon, Dukés C stádiumban

Ugyanennek a ténynek egy másik megnyilvánulása szintén említést érdemel. Amíg a laparoszko­pos műtétek esetén a három Dukés csoport kiújulási idői nem térnek el szignifikánsan, addig a nyílt műtétek esetén igen, mégpedig – érte­lemszerűen – a harmadik stádium kárára (XVIII. táblázat, 3. ábra).

A követett laparoskopos és nyitott műtétek Dukes stádium szerinti megoszlása: n= 195	Dukes A n=76	Dukes B n=53	Dukes C n=66	Kaplan-Meier szignifikancia, Logrank teszt
A követett laparoskopos műtétek száma és ezeknek Dukes stádium szerinti megoszlása: n= 98	n=43	n=22	n=33	
A követett nyitott műtétek száma és Dukes stádium szerinti megoszlása: n= 97	n=33	n=31	n=33	
A követett laparoskopos műtétek Dukes stádium szerinti, kiújulás mentes betegeknek százalékos aránya	90,7%	81,8%	60,6%	ns
A követett nyitott műtétek Dukes stádium szerinti, kiújulás mentes betegeknek százalékos aránya	87,9%	87,1%	45,5%	p<0,001
A követett laparoskopos és nyitott műtétek összesített , kiújulás mentes betegeknek százalékos aránya az egyes Dukes stádiumokban	89,5%	84,9%	53,0%	p<0,001

XVIII. táblázat. Kiújulási idők összehasonlítása a különböző Dukes stádiumokban az azonos műtéti típuson belül.



3.ábra. Kaplan-Meier grafikon, laparoszkópos és nyitott csoportban a betegség kiújulása.

IV.4. Megbeszélés

Mint mindenhol, a sebészetben is egyértelmű és kimutatott, hogy az eredményeket a betegszám és a szakmai tapasztalat befolyásolja (165). A kórházi ápolás időtartama és az operatív mortalitás nagyban függ a tapasztalattól (166). Egy nagy multicentrikus randomizált tanulmány szerint laparoszkópos colon műtét hatékonysága és a rövid távú eredménye a kórházi esetszám növekedésével párhuzamosan javul (167). A konverziós ráta százalékos megoszlása a különböző munkacsoportok között széles spektrumban mozog, ezt 0-46,4% között adják meg. (168). Egyes közlemények szerint a laparoszkópos műtét után, előrehaladottabb tumor stádiumban a túlélés jobb lehet a feltételezett immunológiai előnyök révén (150). A 2004-ben publikált COST study, mely 1994-2001 között zajlott, multicentrikus, randomizált tanulmányként 66 sebész és 48 intézet bevonásával, 863 beteg adatait elemezte, 435 laparoszkópos és 428 nyitott módszerrel végezett colon tumor műtétéről számolt be. Az átlagos követési idő 4,4 év volt. Eredményei alapján a kiújulás és a túlélés tekintetében hasonló eredmények voltak kimutathatóak a laparoszkópos és nyitott műtét során. Ez volt az első nagy multicentrikus randomizált vizsgálat, amely malignus betegségekben is elismerően nyilatkozott a laparoszkópos vastagbélsebészetről (148). Ezt követően multicentrikus randomizált vizsgálatok zajlottak, melyek a pozitív kicsengésű eredményeket megerősítették (149, 167). A COST study 2007 ben publikált eredményei, 8 éves átlagos követés után nem mutattak onkológiai hátrányt a minimál invazív technikánál, a rövid távú előnyei pedig ismertek voltak. Az 5 éves betegségmentes túlélés (DFS) a nyitott csoportban 68,4%, a laparoszkóposban 69,2% volt. Az 5 éves összesített túlélés

(OS) a nyitott csoportban 74,6% volt, a laparoszkópos csoportban 76,4% ($p=0,93$). Kiújulás a nyitott csoportban 21,8%, míg a laparoszkóposban 19,4% volt ($p=0,25$). A seb áttét sem mutatott szignifikáns különbséget, a nyitott csoportban 0,9%, míg a laparoszkóposban 0,5% volt (152). Egy másik nagy RCT, a CLASSIC 2007-ben publikált eredményei is hasonlóak voltak (153). Ezek birtokában elmondhatjuk, hogy a laparoszkópos colorectalis sebészet biztonságos, onkológiai kompromisszum nincs. Stulberg és munkacsoportja NSQIP adatbázis alapján 8660 elektív laparoszkópos és nyitott colorectalis műtét 30 napon belüli komplikációit elemezte. Azt mutatták ki, hogy a laparoszkópia csökkenti a teljes és az egyéni komplikációkat, így a költségeket is (170). Az utóbbi években a colorectalis sebészetben, így a rectum sebészetében is jelentős térhódítás figyelhető meg világszerte a laparoszkópos módszer irányában. Az onkológiai elvek nem sérülnek, a minimál invazív módszer nyújtotta előnyök a beteg számára kedvezőek, de a közvetlen műtéti költségei magasabbak, amit a rövidebb ápolási idő és a kevesebb késői szövődmény ellensúlyoz, így összességében költséghatékonyan tudunk gyógyítani. Prospektív vizsgálatok bizonyítják a laparoszkópos colorectalis sebészet rövid távú előnyeit (148, 149, 150, 167, 181, 182, 183). A minimál invazivitás előnyei, mint a kisebb fájdalom, gyorsabb mobilizálás, kedvezőbb kozmetikai eredmények a módszer feltétlen előnyei (149, 159, 160, 161, 163, 174, 182, 184, 185, 186). A jelenleg is érvényben lévő, a colorectalis tumorok sebészetének alapjait meghatározó Turnbull elvek, a bélkirekesztés, a no-touch technika, a magas érlekötés mellett elvégzett nyirokcsomó dissectio a laparoszkópos sebészetben is teljes mértékben kivitelezhetők (171, 172). A colon sebészetben alkalmazott Turnbull kritériumok mellett a rectum sebészet, a középső és alsó harmadi tumorok esetén kötelezően magába foglalja a TME elvégzését, tekintve, hogy a precízen kivitelezett TME T1-T2 tumoroknál kemoirradiáció nélkül biztosítani tudja azt a túlélési eredményt, ami kemoirradiáció mellett elérhető lenne. A rectum tumorok sebészetében a TME elvégzése kardinális szempont (67). Quirke evidencia értékű tanulmánya bizonyítja, hogy a sebészi beavatkozás minősége ugyanúgy jelentős mértékben befolyásolja a helyi kiújulást, a túlélést, mint a műtét előtti vagy utáni onkológiai kezelés (172). A TME a laparoszkópos rectum-sebészetben a négyszeres nagyítás révén precízen elvégezhető (157, 179, 191, 192, 193). A laparoszkópos colon sebészet széles körben elfogadott és egyre több onkológiai evidencia áll rendelkezésre (148, 150, 153, 173, 181). A rectum és rectosigmoidealis tumorok hosszú távú onkológiai eredményeiről limitált adatok találhatóak az irodalomban. Leung és mtsai

felső harmadi rectum és sigma tumorokat vizsgált, megállapították, hogy a laparoszkópos sebészet rövid távú előnyökkel bírt és hasonló onkológiai eredményeket mutatott (181). A laparoszkópos rectum sebészet nehezebb és nagyobb kihívás a sebészet számára, mert a TME és az autonóm idegek megkímélése előfeltétele a jó funkcionális és onkológiai eredményeknek. Több tanulmány mutatta, hogy a laparoszkópos sebészet technikailag biztonságos, a négyszeres nagyítás nyújtotta előnyök jobb preparálást tesznek lehetővé (174, 175, 176, 177, 178). Az obesitas, az idős kor és a cardiopulmonalis co-morbiditás nem jelenti kontraindikációját a módszernek (158, 161). Dolgozatunkban, melynek célja a hosszú távú túlélés elemzése volt, csak laparoszkóposan befejezett műtéteket vizsgáltunk és azon konvertált eseteket, ahol nem szövődmény miatt konvertáltunk, a nyitott csoportba soroltuk. Az összehasonlításban sem a laparoszkópos, sem a nyitott csoportban távoli metasztatizis esetek nem voltak, a két csoportban a betegek tumor stádiuma, a betegek epidemiológiai jellemzői hasonlóak voltak. A konverziós rátát az irodalom széles határértékeken közli, 0-34%-ig adja meg. (157, 191, 192). Abraham és munkatársai által közölt metaanalízis 6438 betegnél 13,3%-nak írja (156), Breukink Cochrane review-ja 0-23% között adta meg (193). A CLASSIC trial, mely RCT volt és 27 centrumban 32 sebész műtéteit elemezte, a tapasztalat növekedésével a konverziós ráta jelentős csökkenését észlelte, 34%-os konverziós rátát és 59%-os morbiditást közölt a laparoszkópos sebészet utáni 30 napon belül. Megállapítják, hogy a kikényszerített konverzió nem jó, de a józan konverzió nem rontja az eredményeket. Kevés tapasztalat, kiterjedt invázió, anatómiai rendellenességek, bulky tumorok esetén (tumor átmérő > 6 cm) időben tanácsos konvertálni (149). Más irodalmi adatok is azt támasztják alá, hogy a tapasztalat növekedésével az intraoperatív komplikációk csökkennek, kevesebb lesz a konverzió, csökken a morbiditás és mortalitás (189). A mi tanulmányunkban a laparoszkópos műtéteknél a morbiditás 11%-os, míg a mortalitás 2% volt. A nyitott műtéteinknél a morbiditás 22%-os volt, a mortalitás pedig 3%. A különbség nem szignifikáns. Ez az irodalmi adatokkal korrelál (135, 158, 193). Egyes szerzők szerint a laparoszkópos műtéteknél a morbiditást, az anasztomózis elégtelenséget a férfi nem, a kövérség és a mély anasztomózis értelemszerűen növeli (159, 162, 194, 196). Zhou és munkatársai 6,1%-os morbiditást találtak a laparoszkóposan operált rectum és 12,4%-os morbiditást a nyitott csoportban, mely szignifikánsan jobb volt (174), más tanulmányok a minimál invazív technika előnyei mellett a morbiditási mutatókban nem találtak szignifikáns eltérést (149, 160). Kim és munkatársai 21,1%-os morbiditást találtak (186) egy másik

tanulmány, mely egy nagy meta-analízis, 6438 rectum reszekciót vizsgált 24%-os morbiditást írt le, 1,2%-os mortalitással (156). Más tanulmányok a morbiditási mutatók javulását írták le a laparoszkópos műtéteknél (156, 157, 185, 190, 191, 192). Az anasztomózis elégtelenség igen fontos szempont. Számos tanulmány foglalkozik a kérdéssel, 0 és 27% között található adatok (155, 159, 162, 163, 181, 186, 196). Az irodalmi adatok szerint a laparoszkópos és nyílt csoportban azonos az anasztomózis elégtelenség (149, 195). Munkacsoportunk anyagában a laparoszkópos csoportban 2%-os, míg a nyitott csoportban 5%-os varratelégtelenségi ráta volt tapasztalható, a különbség nem szignifikáns ($p=0,20$). Akiyoshi 5 év alatt 363 laparoszkópos rectum reszekció során 3,6%-os varratelégtelenséget talált, s a korábbi tanulmányokban leírt, double stapler technikánál a rectum átvágására használt 2 vagy több cartridge nem bizonyult szignifikáns tényezőnek (197). Nagyon fontos szempont a betegség helyi kiújulási aránya, mely a sebészeti beavatkozás minőségét jelzi. A rectum T3, T4 és N+ tumorai esetén is preoperatív kemoirradiáció ajánlott, amennyiben ez nem történt meg és a szövettani feldolgozás a körkörös reszekciós szél 2 mm-en belüli érinttségét igazolja, akkor posztoperatív irradiáció szükséges. A preoperatív kemoirradiációval jobbak az eredmények, mint azt Sauer tanulmánya is mutatja, 3 éves követés után a műtét előtti kemoirradiációval 4% lokális recidíva arányt igazoltak, míg a műtét utánival ennek dupláját 8%-ot (93). Ez a tanulmány főleg nyitott műtétekre vonatkozott, de más szerzők tollából a nyitott és laparoszkópos rectum műtéteknél is hasonló eredmények mutatkoztak. A German Rectal Cancer Study Group vizsgálata szerint a preoperatív kemoirradiáció javítja az 5 éves lokoregionális kiújulás és a sphincter prezerváció arányát T3, T4 és nyirokcsomó pozitív esetekben (93). Kemoirradiált rectum tumorok esetén a tehermentesítő ileostoma ajánlott, tekintve, hogy a varratelégtelenség közel 30%-os is lehet. Egyes munkacsoportok ezt rutinszerűen ajánlják. A tehermentesítő ileostoma nem előzi meg az anasztomózis elégtelenséget, de az ennek következtében kialakult hasúri katasztrófát igen (159). Egyes irodalmi adatok, az alsó és középső harmadi kemoirradiált rectum tumorok nyitott és laparoszkóposan operált eseteinél, a már ismert rövid távú előnyöket igazolták és nem találtak onkológiai kompromisszumra utaló jelet, sem a specimen minőségében, sem a kiújulás és túlélés tekintetében a nyitott és laparoszkópos módszer között. Hátrányként a hosszabb műtéti idő mutatkozott (179, 180). Mi a műtéti időt jobbnak találtuk, azonban az irodalomban ezt hosszabbnak közlik (183, 198). Amennyiben a műtéti időket hisztogram képében demonstráltuk, láthatóvá vált, hogy a műtétek zöme 3 óránál befejeződik (3. ábra).

Ennek megfelelően megvizsgáltuk a két csoportban a 3 óra alatti műtéti időket és statisztikailag is szignifikáns különbséget kaptunk a laparoszkópos módszer javára ($p=0,045$) (XVIII. táblázat). Az intraoperatív sérülések, műtéti komplikációk a két csoportban nem voltak számottevők, a különbség nem volt szignifikáns. A laparoszkópos csoportban 10%-os volt, míg a nyitott csoportban 17%-os. Egyik sem major, fatális kimenetelű és nem ellátható sérülés, szövődmény volt. Ez korrelál az irodalmi adatokkal, mely 5-20%-ban közli ezeket (137, 149, 154, 183, 185, 186, 187, 193, 199, 200, 201). Posztoperatív sérvképződés tekintetében szignifikánsan jobb eredményeket kaptunk a laparoszkópos csoport javára ($p=0,001$). Ezen előnye mellett az irodalom, a sebgyógyulás, késői anasztomózis szűkületek, bélelzáródások, adhaesiók tekintetében is pozitívan értékeli a laparoszkópos módszert (137, 199). Sebfertőzés tekintetében különösen szembetűnő a különbség APR esetén. Aziz anyagában ez a laparoszkópos csoportban 0%, míg a nyitott csoportban 13,9%-nak bizonyult (137). Az onkológiai-sebészeti radikalitást minősíti az eltávolított nyirokcsomók száma és a specimen minősége, a fascia propria recti épsége. Az onkológiailag elvárt nyirokcsomó szám minimálisan 12 darab, de kemoirradiáció után számtalan esetben ezt nem lehet elérni. A minőség biztosításában a patológia szerepe is rendkívül fontos. A cirkumferenciális reszekciós szél minősége szintén nagyon fontos onkológiai paraméter, bár a prospektív randomizált CLASSIC vizsgálat nem talált szignifikáns kapcsolatot a reszekciós szél és a helyi kiújulás között (153). Az irodalomban viszonyítási pontként a CLASSIC trial szerepel, mely átlagosan 12 nyirokcsomót és 16%-ban pozitív cirkumferenciális széllel írt le (149). Larson és munkatársai ettől jobb eredményeket közöltek, átlagosan 16 nyirokcsomót talált a patológus (range 0-84), anyagukban az átlagos distalis reszekciós szél a tumortól 3,4 cm volt és csak 1% volt a pozitív mikroszkópikus reszekciós szél aránya. Nem találtak az átlagos 1,8 éves követés alatt helyi kiújulást, a 3 éves OS 94,5%, a DFS 86,2% volt (157). Kuhry anyagában, mely Cochrane review az eltávolított átlagos nyirokcsomó szám tapasztalt centrumokban átlagosan 18 db volt és a specimen distalis reszekciós széle átlagosan 2,6 cm volt (194). Az irodalmi adatok az eltávolított nyirokcsomók számát laparoszkópos módszernél 6,9 és 25,4 között, míg nyitott műtétnél 6,7 és 25 között adják meg (150, 158, 181, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210). Az eltávolított nyirokcsomók száma, a reszekált bélszakasz hossza, a reszekciós felszínnek érintettsége nem különbözik, laparoszkópos reszekciónál is radikálisnak tartható (137, 182, 211, 212). Anyagunkban csak 2 esetben volt érintett a cirkumferenciális reszekciós szél a laparoszkóposan

operáltaknál, a nyitott csoportban pedig 3 betegnél. Minden esetben műtét előtt kemoirradiáció történt és T4 tumorokról volt szó. A laparoszkópos csoportban a műtétek 98%-a kuratív volt a szabad cirkumferenciális szél tekintetében. Nem találtunk szignifikáns különbséget a nyitott és laparoszkópos műtéteknél az eltávolított nyirokcsomó szám és a műtéti specimen hossza tekintetében. Laparoszkópos módszerrel az átlagosan eltávolított nyirokcsomó szám 7,33 db volt, míg nyitott műtéttel 7,07 db volt. Az átlagos distalis reszekciós szél laparoszkóposan 3,83 cm volt, míg nyitott technikával 3,64 cm volt. A lokális recidíva a mi anyagunkban a laparoszkópos műtéteknél 1% volt, míg a nyitott műtéteknél 4%. Ez is alátámasztja azon irodalmi állásfoglalást, hogy a laparoszkóposan operált betegek lokális recidíva aránya a nyitott műtétekkel összevethető, hasonló (202, 203). A helyi kiújulás az irodalmi adatok szerint 3%-tól 7,6%-ig terjed (154, 183, 185, 213, 214). Leroy anyagában 36 hónapos követés után ez 6%-os 90 laparoszkópos rectum műtét után (159). Scheidbach és munkacsoportja 25 hónapos követés után 6,6% lokális recidíva arányt talált laparoszkópos rectum reszekciók után (162). Ptok és munkatársai multicentrikus vizsgálatukban, kizárva a UICC IV. stádiumot 34 hónapos követési idő után 150 laparoszkópos rectum műtét esetén 2% lokális recidívát írt le. Ez nagyon jó eredmény, azonban a betegek 46%-a UICC stádium I-stádiumba, míg 25,7 % a II. stádiumba. A nyitott műtéteknél 33 hónapos átlagos követés után 6,8% lokális recidívát írtak le 4611 nyitott reszekció esetén (200). Hasegawa 42 hónapos átlagos követés után, laparoszkóposan operált rectum és rectosigmoidealis tumoroknál 6%-os lokális recidívát írt le (163). Ayman és munkacsoportjuk 46 hónapos követés után 5,8% helyi kiújulási arányt írt le 225 laparoszkóposan operált rectum carcinoma után (201). A túlélés tekintetében az irodalomban főleg monocentrikus case control study-k találhatóak, melyek hasonló eredményeket mutatnak a nyitott műtétekkel (155, 159, 162, 184, 201, 204, 205, 206). Scheidbach 24,8 hónapos követés után 86,6%-os átlagos túlélést és 62,4% betegségmentes túlélést írt le a laparoszkópos APR-nál, laparoszkópos rectum reszekcióknál ez 71,7% illetve 54,8% volt. Aziz 20 tanulmányt felölelő metaanalízise amely 909 laparoszkópos és 1162 nyitott rectum műtét eredményeit elemzi, nem talált szignifikáns eltérést a kiújulás és túlélés tekintetében a két csoport között, bár csak 4 tanulmány hasonlította össze a kiújulást és túlélést összesen 166 laparoszkópos és 179 nyitott műtét esetén (162). Ayman és munkatársai 76,1%-os 3 éves átlagos túlélést írtak le (201). Scheidbach és munkacsoportja azt találta, hogy UICC III. stádiumban a laparoszkópos módszer technikailag bonyolult, a dissectio

korlátozott, így ebben a stádiumban nem ajánlja (215), míg a CLASSIC vizsgálat a magasabb CRM pozitivitás mellett, nem talált különbséget az összesített túlélés, átlagos tumormentes túlélés és lokális recidíva között (153). T3, T4 tumoroknál a műtét előtti kemoirradiáció javítja az eredményeket, növeli a betegségmentes túlélést (92, 216). Tanulmányunkban a laparoszkópos rectum és rectosigmoidealis műtétek biztonságosnak bizonyultak és bizonyos előnyöket biztosítottak a beteg számára. Anyagunkban a 3 éves túlélési idő a laparoszkópos csoportban 76%-os volt, míg a nyitott csoportban 69%-os. A különbség nem szignifikáns. Az eredmények az irodalmi adatokhoz hasonlóak mind laparoszkópos (159, 161, 163, 164), mind nyitott műtétek után (202).

IV.5. Konklúzió

A laparoszkópos rectum és rectosigmoidealis műtéteket a nyitott műtétekkel összehasonlítva onkológiai kompromisszum nincs. Előnyei miatt, úgy-mint a kisebb műtéti stressz reakció, kisebb műtéti fájdalom és gyorsabb mobilizálás, gyorsabb felépülés, immunológiai előnyök, kozmetikai előnyök, kevesebb hasúri összenövés, rövidebb kórházi ápolás, esetünkben rövidebb műtéti idők, kevesebb posztoperatív hegyszer képződés,- inkább ajánlható módszer a colorectalis daganatok kezelésében, mint a nyitott műtétekkel végzett reszekciós eljárás. A tanulmányunk egy szigorú értelemben vett összehasonlítása a nyitott és laparoszkópos rectum és rectosigmoidealis műtéteknek, mely hasonló tumor stádiumú beteganyagot ölel fel. Legfőbb célunk a hasonló tumor stádiumú betegek onkológiai eredményeinek az értékelése volt. Eredményeink bizonyítják, hogy a laparoszkópos módszerrel megoldott rectum és rectosigmoideális tumorok esetén a rövid távú eredmények jók, a technika biztonságos és effektív, a hosszabb távú onkológiai eredmények előrehaladottabb tumor stadiumokban (Dukes C), a feltételezett immunológiai előnyök miatt, ha nem is szignifikánsan, de említésre méltóan jobbak. Mindezek ellenére a hosszú távú eredmények és a feltételezett előnyök bizonyítása végett további kontrollált randomizált vizsgálatok szükségesek, mint pl. a folyamatban lévő COLOR-II study. A jelenleg elérhető vizsgálatok zöme retrospektív study és meta-analízis. Saját eredményeink és az irodalmi ajánlások alapján is elmondhatjuk, hogy laparoszkópos onkológiai colorectalis sebészet centrumokba való, ahol a nyitott műtéteket is tökéletesen végzik. Olyan centrumokba, ahol a laparoszkópos jártasság mellett az eszközpark is megfelelően jelen van és megfelelő esetszám biztosíthatja a gyakorlat szinten tartását. Mindemellett a

társszakmák is tapasztaltak, a műtét előtti kivizsgálás a szakmai szabályoknak megfelelően zajlik, majd tapasztalt onkoterápiás szakbizottságok dönthetnek a továbbiakról. Úgy gondoljuk, hogy a sebészeti szakma összefogására, a centrumok közötti szoros együttműködésre van szükség a módszer széleskörű elfogadtatásához. Az eddigi eredmények kedvezőek, de további erőfeszítések szükségesek.

V. Nyitott és laparoszópos úton operált, kemoirradiált rectum tumorok rövid- és hosszútávú műtéti eredményeinek összehasonlítása

V.1. Bevezetés

A laparoszópos colontumor-sebészet létjogosultságát több I/a szintű evidencia támasztja alá (148, 153, 173). A sigma tumorok és felső harmadi rectum tumorok esetén is kiváló korai és késői eredményekről számoltak be a laparoszópos sebészet javára (153, 181). A kemoirradiált rectum tumorok sebészetében kevés az ilyen szintű irodalmi állásfoglalás (176, 179). A rectum tumorok laparoszópos sebészete nagyobb kihívást jelenthet a sebész számára, mivel a TME és az autonóm idegek megkímélése vezethet jó funkcionális és onkológiai eredményekhez (217). A German Rectal Study Group vizsgálata azt mutatta, hogy T3, T4 és nyirokcsomó pozitív esetekben, a preoperatív kemoirradiációt összehasonlítva a posztoperatívval, a preoperatív esetén kevesebb a betegség öt éven belüli lokoregionális kiújulása és emelkedik a sphincter megtartás lehetősége (93). A National Comprehensive Cancer Network ennek megfelelően azt ajánlja, hogy cT3N0 vagy bármelyik cTN1-2 elváltozás esetén műtét előtt kemoirradiáció szükséges (218). Célunk volt, hogy megvizsgáljuk és összehasonlítsuk a kemoirradiáció utáni alsó-középső harmadi rectum tumorok nyitott és laparoszópos ellátását. Megvizsgáljuk és elemezzük a műtétek minőségét, a specimen patológiai jellemzőit, a perioperatív időszakot, illetve a betegek műtét utáni túlélését, a betegség kiújulását.

V.2. Anyag és módszer

2006. január 1. és 2011. december 31. között 378 betegnél történt alsó és középső harmadi rectum tumor miatt műtét. Ezen betegek közül 182 nem kapott neoadjuváns kezelést, 24 betegünkönél csak exploráció vagy sztóma képzés történt. A 378 beteg közül 62 betegnek volt távoli áttéte, 15 esetben szinkron tumora is volt a betegnek, 12 betegünk anamnézisében más tumor is szerepelt. A 378 beteg közül 196 beteg kapott neoadjuváns kezelést. A 196 beteg közül 12 beteg nem volt követhető, így 184 beteg adatait elemeztük. Azon betegeket vizsgáltuk, akiknél a tumor 10 cm-en belül helyezkedett el az analis csatorna felett. A kivizsgálás során rektoszkópia, kolonoszkópia, mellkas-, has-, kismedencei CT vizsgálat történt. Azon esetekben, amikor a tumorstádium bizonytalan volt és a kemoirradiáció nélküli műtét jött volna szóba kismedencei MRI és transanalis UH vizsgálat szolgáltatta a bizonyítékot.

Betegeink fluoropyrimidin-alapú radiokemoterápiában részesültek műtét előtt, majd műtét után adjuváns kemoterápia történt. A műtétet a kemoirradiációt követően 6-8 héttel végeztük el. A laparoszkópos műtéteket két sebész végezte, akik nyitott műtéteket is végeztek. A nyitott műtéteket 8 sebész végezte. Műtéteink során törekedtünk az arteria mesenterica inferior eredésénél való lekötésére, az autonóm idegek megkímélésével és a TME precíz elvégzésére. A laparoszkópos technika során medialról lateral felé preparáltunk a mesocolon dissectioja során, nyitott műtétnél a lateralról medial felé illetve a medialról lateral felé való módszert is alkalmaztunk. A reszekciós műtétek zömében a flexura lienalist is mobilizáltuk, mivel a feszülésmentes, jó vérellátású anasztomózist csak így tudtuk biztosítani. Mind nyitott, mind laparoszkópos műtéteinknél, amikor anasztomózis készült kettős gépi technikát alkalmaztunk. Az anasztomózis elkészítése előtt a rectum csonkot Betadine oldattal mostuk tisztára az esetleges tumor szóródás kiküszöbölése végett. A laparoszkópos műtéteinket többnyire 4 port behelyezése mellett végeztük, az optika a jobb medioclavicularis vonalban a köldök szintjében volt behelyezve, a jobb alsó port pedig a műtét végén elkészített tehermentesítő ileostoma helyének megfelelően. Amennyiben rectum exstirpáció történt, úgy a bal alsó port behelyezésének megfelelően készítettük el a definitív anus sigmoideust. Ezen portok helyét műtét előtt sztómaterápiás nővér segítségével jelöltük ki. Szűk medencéjű, többnyire férfi betegeinknél, ahol közvetlenül a sphincter felett helyezkedett el a tumor, néhány esetben a nyitott műtéteknél is használatos vágó-varrógépet használtunk, mivel a kifejezetten szűk medence anatómiája az endoszkópos vágó-varrógépek megfelelő pozicionálását nem tette lehetővé. Ennek felhelyezését a specimen eltávolításra kijelölt minilaparotomián, egy suprapubicusan ejtett metszéssel végeztük. Minden egyéb esetben a jobb oldali porton át behelyezett endoszkópos vágó-varrógépekkel végeztük a rectum átvágását egy vagy két tárral, majd körkörös varrógép segítségével elkészítettük az anasztomózist. A specimeneket minden esetben speciális védőfólia használatával távolítottuk el vagy suprapubicus vagy bal haránt minilaparotomia segítségével, attól függően, hogy a mesosigma sceletizálását intra- vagy extracorporalisan végeztük el. A proximális bélszakasz dissectióját és a bél átvágását minden esetben igyekeztünk hideg technikával, diatermia nélkül elvégezni, ezzel is kontrollálva a megfelelő vérellátást a proximális bélcsonkban. A kettős gépi anasztomózisok e vizsgált periódus első részében vég a véghez készültek, újabban az oldal a véghez módszert preferáljuk. Az anasztomózisok ellenőrzésére levegőpróbát végeztünk. Minden betegünk epidurális

fájdalomcsillapításban részesült. Műtétet követő napon folyadékot, majd szilárd táplálékot fogyasztottak, illetve esetleges társbetegségeik miatti speciális diétával láttuk el őket.

Betegeinket átlagosan 31 hónapig követtük (1-73 hó).

Statisztikai elemzés:

Az elemzés az SPSS 13-as programmal történt (Chicago, Illinois).

A túlélés vizsgálatokat Kaplan-Meier eljárással végeztük, és ezen belül az egyes csoportokat a Logrank teszttel vetettük össze. Szignifikánsnak tekintettük az eredményt, ha a p értéke $\leq 0,05$.

A két műtéti csoportot a specimenhossz, az orális és aboralis reszekciós távolságok, az eltávolított nyirokcsomók száma és az ápolási idők, műtéti idő tekintetében Mann-Whitney próbával hasonlítottuk össze, mert a változók nem voltak normális eloszlásúak. Szignifikánsnak tekintettük az eredményt, ha a p értéke $\leq 0,05$.

Ugyanezen két csoportot az olyan indikátorváltozók tekintetében, mint a hernia, sebfertőzés, anasztomózis-elégtelenség khi-négyzet próbával és Fisher's exact teszttel vetettük össze. Szignifikánsnak tekintettük az eredményt, ha a p értéke $\leq 0,05$.

V.3. Eredmények

Az elemzett 184 beteg közül 132 férfi volt, 52 nő. A betegek átlagéletkora 62 év volt, a legfiatalabb betegünk 32 éves volt, míg a legidősebb 85 éves volt. A betegek általános állapota, műtéti rizikója hasonló volt a két csoportban. Ezt az ASA beosztással hasonlítottuk össze. A laparoszkópos és nyitott csoport hasonlóan alakult, a konvertált csoportban volt valamelyest nagyobb arányban az ASA III beteg csoport. Ez valószínűleg a konverzió döntésének meghozásában is szerepet játszott (XIX. táblázat). A három műtéti csoport között az ASA beosztásban nem találtunk szignifikáns eltérést (khi-négyzet teszt, $p=0.37$).

	Laparoszkópos n=52	Nyitott n=117	Konvertált n=15
ASA I	n=7 (13%)	n=15 (13%)	n=3 (20%)
ASA II	n=40 (77%)	n=80 (69%)	n=8 (53%)
ASA III	n=5 (10%)	n=22 (18%)	n=4 (27%)

XIX. táblázat. ASA beosztás. khi-négyzet teszt, $p=0.37$

A betegek testtömegindexét is megvizsgáltuk (XX. táblázat), ez hasonlóképpen alakult a két csoportban.

	laparoszkópos n=52	nyitott n=117	konvertált n=15
Átlag BMI	26	27,5	27,8

XX. táblázat. BMI értékek.

Laparoszkóposan operáltunk 67 beteget, ebből 15 esetben konverzió történt. Nyitott műtétet végeztünk 117 betegnél. A 184 beteg közül 39 esetben történt reszekció ileostoma képzés nélkül. Ebből laparoszkópos 11 műtét volt, melyből 3 betegnél konverzió történt. 28 betegnél nyitott műtétet végeztünk. Reszekciót végeztünk tehermentesítő ileostomával 70 betegnél. Ebből 36 laparoszkópos volt, melyből 11 esetet konvertáltunk, 34 betegnél pedig nyitott műtétet végeztünk. A betegek 38,6%-nál történt rectum exstirpáció, ez 71 beteget jelentett. Laparoszkópos rectum exstirpációt 20 alkalommal végeztünk, ebből 1 beteget konvertáltunk, nyitott műtét 51 betegünkénél volt. Hartmann szerinti reszekció 2 esetben volt, 1 betegnél nyitott proctocolectomia történt, 1 betegnél pedig exenterációt végeztünk (XXI. táblázat).

Neoadjuvánsan kezelt rectum tumorok	Laparoszkópos műtét	Konverzió	Nyitott műtét
n=184	n=52	n=15	n=117
Reszekció ileostoma nélkül n=39	n=8	n=3	n=28
Reszekció ileostomával n=70	n=25	n=11	n=34
Exstirpáció n=71	n=19	n=1	n=51
Hartmann reszekció n=2	n=0	n=0	n=2
Proctocolectomia n=1	n=0	n=0	n=1
Exenteráció n=1	n=0	n=0	n=1

XXI. táblázat. Műtét típusai. A különbség nem szignifikáns. (khi-négyzet teszt, p=0.07).

Az intraoperatív szövödményeket a XXII. táblázatban részletezzük. Ezen betegek nem tartalmazzák a konvertált csoportot, mivel a konverzió okait a következő táblázatban fogjuk ismertetni.

Intraoperatív szövődmények	Laparoszkópos műtéti szám: n=52	Nyitott műtéti szám: n=117	Khi ² teszt
Bélsérülés	n=1	n=1	ns
Tumor megnyílása	n=5	n=6	ns
Hüvely megnyílása	n=1	n=1	ns
Húgyhólyagsérülés	n=1	n=0	ns
Lépsérülés	n=1	n=0	ns
A.epigastrica sérülés	n=1	n=0	ns
Fogó általi bélsérülés	n=2	n=0	ns
Proximális bélvég keringési zavar	n=1	n=1	ns
Rectum megnyílása	n=1	n=0	ns
Sacralis vénasérülés	n=0	n=1	ns
Vesicula sérülés	n=0	n=1	ns
Gáti sebvérzés	n=0	n=1	ns
Levegő próba pozitivitás	n=0	n=3	ns
Varrógép hiba	n=0	n=2	ns
Tumor a reszekciós vonalban	n=0	n=4	ns

XXII. táblázat. Intraoperatív szövődmények.

Konverzióra 15 betegünknel kényszerültünk, az esetek közel felében a kismedencét kitöltő nagy tumor miatt. Egy-egy esetben lépsérülés, hüvelysérülés, vesicula sérülés, identifikálási nehézség, vagy a colon descendens vérellátási zavara, az arcus Riolani elégtelensége vezetett konverzióhoz (XXIII. táblázat).

Konverzió okai	n= 15
Lépsérülés	n=1
Colon descendens vérellátási zavara	n=1
Tumor alá nem fér gép	n=2
Nagy tumor	n=7
Identifikálási nehézség	n=1
Hüvelysérülés	n=1
Vesicula sérülés	n=1
Bal ureter izolálási nehézség	n=1

XXIII. táblázat. Konverzió okai.

A műtéti típusokra lebontott reoperációs okokat a XXIV. táblázatban részletezzük. Itt külön tárgyaljuk a konvertált műtéteket. A nyitott csoportban több reoperáció volt, mint a laparoszkópos csoportban, de a különbség nem szignifikáns.

Műtét típusa és szövődmény típusa	Reoperáció laparoszkóp n=1 (1,9%)	Reoperáció konvertált n=1 (6,66%)	Reoperáció nyitott n=12 (10,25%)	Khi ² teszt
Reszekció recti + ileostoma: varratelégte-lenség	n=1 lavage+drain	n=0	n=1 lavage+drain	ns
Reszekció recti ileostoma nélkül: varratelégte-lenség	n=0	n=1 ileostoma +lavage	n=3 ileostoma +lavage	ns
Perinealis seb suppuratioja	n=0	n=0	n=1	ns
Ileostomát a beteg kitépte	n=0	n=0	n=1	ns
Peptikus duodenalis ulcus perforáció	n=0	n=0	n=1	ns
Steril sebszétválás	n=0	n=0	n=4	ns
Ileus	n=0	n=0	n=1	ns

XXIV. táblázat. Reoperációk okai.

A műtéti beavatkozás onkológiai minőségét több szempont szerint vizsgáltuk. A műtéti leírások szerint az arteria mesenterica inferior magas vagy alacsony lekötését elemeztük (XXV. táblázat). A khi-négyzet teszt szerint ($p=0.002$) az egyes műtéti típusoknál nem azonos az AMI magas vagy alacsony lekötésének a megoszlása. Amíg laparoszkópos műtéteknél az AMI magas lekötése gyakoribb, addig nyitott műtéteknél az AMI alacsony lekötése a jellemzőbb.

Műtéti típus és szám	Laparoszkópos n=52	Nyitott n=117	Konvertált n=15
AMI magas lekötése	n=32 (62%)	n=48 (41%)	n=13 (87%)
AMI alacsony lekötése	n=20 (38%)	n=61 (52%)	n=1 (6.5%)
Az operátor nem nyilatkozik	n=0	n=8 (7%)	n=1 (6.5%)

XXV. táblázat. Az arteria mesenterica inferior magas és alacsony lekötése a két csoportban. A különbség szignifikáns a khi-négyzet teszt szerint ($p=0.002$)

A korrekt onkológiai műtét legfőbb bizonyítéka alsó és középső harmadi rectum tumoroknál a TME precíz kivitelezése, melyet az intakt fascia propria recti jelent. Tekintve, hogy a TME minősége a szövettani leleteken nem szerepelt, ezt csak a műtéti leírások elemzésével tudtuk vizsgálni, a TME minőségét az operáló sebész véleménye alapján, utólagosan minősítettük. Ennek hibája, hogy teljesen szubjektív, de egyéb adat utólagosan nem állt rendelkezésünkre. Megvizsgálva a következő adatokat kaptuk (XXVI. táblázat). A sebészi ellátás minősége szerinti megoszlása nem tér el szignifikánsan a három műtéti csoport esetén (khi-négyzet teszt, $p=0.6$).

TME minősége	Laparoszkópos műtéti szám: n=52	Nyitott műtéti szám n=117	Konvertált műtéti szám n=15
Jó	n=46 (88,5%)	n=98 (83,8%)	n=12 (80%)
Nem jó	n=4	n=13	n=3
Nem nyilatkozik	n=2	n=6	n=0

XXVI. táblázat. TME minősége a sebész szerint. Khi-négyzet teszt, $p=0.6$.

A betegség kiújulásának szempontjából és így a túlélés vonatkozásában is rendkívül fontos a körkörös reszekciós szél (CRM) épsége, érintettsége. Ezt a szövettani leletek feldolgozása alapján a következőképpen csoportosítottuk (XXVII. táblázat). A három műtéti típus között nem találtunk szignifikáns eltérést (khi-négyzet teszt, $p=0.94$).

Körkörös reszekciós szél patológus szerint	Laparoszkópos műtéti szám n=52	Nyitott műtéti szám n=117	Konvertált műtéti szám n=15
A tumor a CRM-t eléri	n=2	n=5	n=1
Megközelíti	n=4	n=7	n=1
A CRM koagulált	n=1	n=0	n=0
Szakadozott, roncsolt	n=1	n=1	n=0
Dezmoplasztikus	n=2	n=4	n=0
Egyik sem	42	100	13

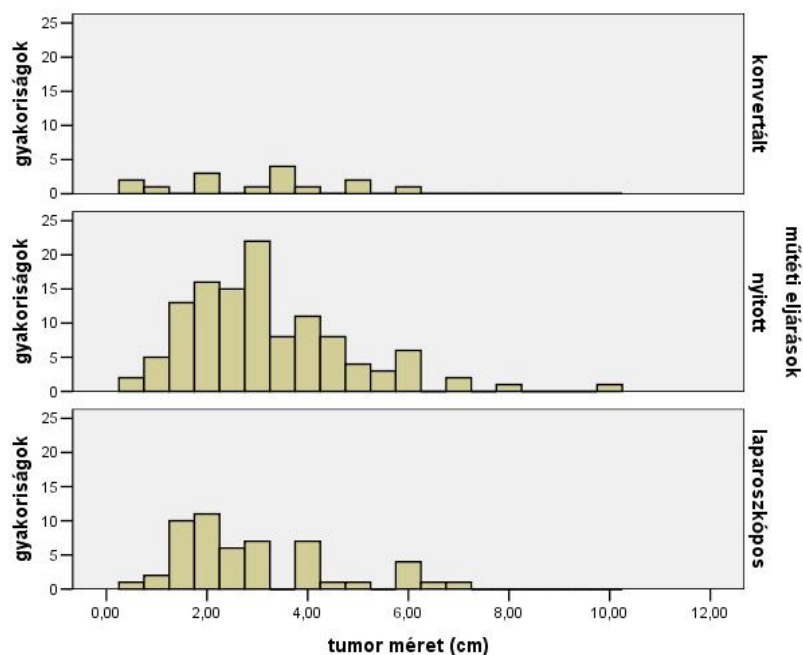
XXVII. táblázat. Körkörös reszekciós szél patológiai leírása. Khi-négyzet teszt, p=0.94.

Megvizsgáltuk a kemoirradiált alsó és középső harmadi rectum tumorok műtéti típusként patológiai stádiumát, melyet a Dukes beosztás szerint osztályoztunk (XXVIII. táblázat), ennek megoszlása nem tér el szignifikánsan a három műtéti csoport esetén (khi-négyzet teszt, p=0,3).

Dukes (ypTNM)	Laparoszkópos műtéti szám n=52	Nyitott műtét szám n=117	Konvertált műtéti szám=15
Dukes A	n=12 (23%)	n=28 (24%)	n=1 (7%)
Dukes B	n=18 (34%)	n=38 (32%)	n=4 (26%)
Dukes C1	n=12 (23%)	n=23 (20%)	n=3 (20%)
Dukes C2	n=5 (10%)	n=11 (9%)	n=1 (7%)
X (nem nyilatkozott)	n=5 (10%)	n=17 (15%)	n=6 (40%)

XXVIII. táblázat. Dukes stádiumok (khi-négyzet teszt, p=0,3).

A beteganyag összehasonlítása végett elemeztük a különböző műtéti csoportokban a tumor méretét. Mann-Whitney tesztet alkalmazva nem találtunk szignifikáns különbséget a tumor méret között. A laparoszkópos csoportban az átlagos tumor méret 2,9 cm (0,5-7cm) volt, míg a nyitott csoportban 3,2 cm (0-10 cm), a konvertált műtéteknél pedig 3 cm (0-6 cm) (4. ábra).



4. ábra. Tumor méret az egyes műtéti csoportokban.

Az eltávolított specimen más szempontok szerint, így a distalis reszekciós szél és a specimen nagysága szerint is megvizsgáltuk (XXIX. táblázat) Ezekben sem kaptunk szignifikáns különbséget a nyitott és a laparoszkoópos csoportban.

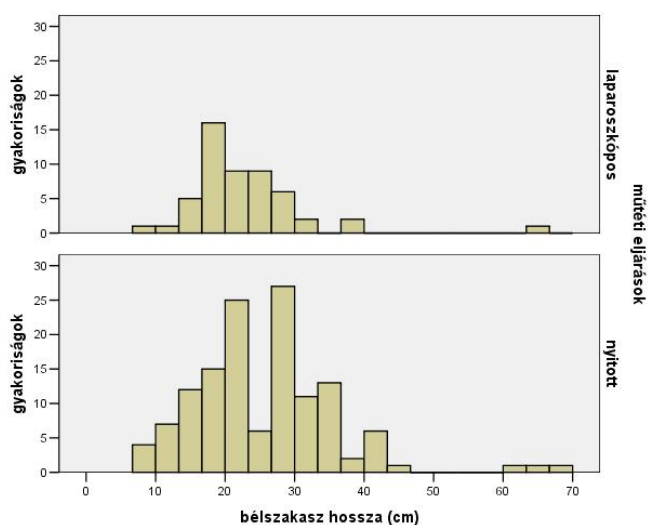
	laparoszkoópos	nyitott	konvertált	Mann-Whitney
Átlagos distalis reszekciós szél (cm)	2,8	2,7	1,7	ns
Átlagos proximális reszekciós szél (cm)	17,2	19,5	24,9	ns
Átlagos tumor méret (cm)	2,9	3,2	3	ns

XXIX. táblázat. Tumor méret és reszekciós szélek távolsága.

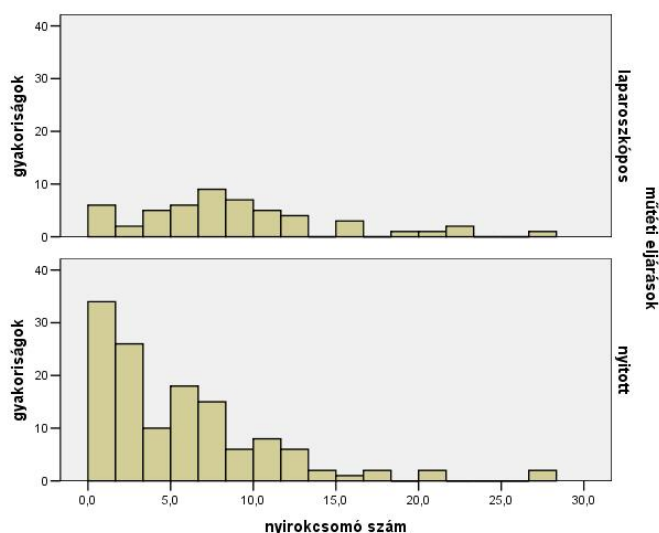
Tovább vizsgáltuk a specimen. Megvizsgáltuk a formalinban fixált specimen hosszát, az eltávolított nyirokcsomók számát és ezek közül a pozitív nyirokcsomók arányát. A következő adatokat kaptuk, melyek a laparoszkoópos és nyitott csoportban nem mutattak statisztikailag kimutatható eltérést (XXX.táblázat). Ezen adatok grafikus megoszlását mutatja a 5. és 6. ábra.

	laparoszkópos	nyitott	konvertált	Mann-Whitney
Eltávolított, átlag nyirokcsomó szám	n=9	n=5	n=6	ns
Átlagos bélszakasz hossz (cm)	22,9	25,4	29,5	ns

XXX. táblázat. Átlagos eltávolított nyirokcsomó szám és specimen hossz a különböző műtéti csoportokban.



5. ábra. A specimen hossz grafikus ábrázolása a laparoszkópos és nyitott csoportban.



6. ábra. Az eltávolított nyirokcsomók számbeli megoszlásának grafikus ábrázolása a két csoportban.

A tumor perineurális terjedését vizsgálva -, mely szintén fontos prognosztikai faktor- azt kaptuk, hogy a három műtéti típusnál nem azonos a perineurális terjedés megoszlása (khi-négyzet teszt, $p=0.01$) (XXXI.táblázat). Ezt azonban nem vehetjük mérvadónak, mivel a nyitott és konvertált műtétek közel felénél a patológus a perineurális terjedésről nem nyilatkozott. Amennyiben a patológiai leletben azért nem nyilatkoztak a perineurális terjedésről, mert az nem volt jelen, akkor hasonló arányokat kapnánk.

Perineurális terjedés	Laparoszkópos műtéti szám n=52	Nyitott műtéti szám n=117	Konvertált műtéti szám n=15
Igen	n=5 (9.6%)	n=10 (8.5%)	n=0 (0%)
Nem	n=37 (71.2 %)	n=53 (45.3%)	n=8 (53.3%)
Nincs adat	n=10 (19.2%)	n=54 (46.2%)	n=7 (46.7%)

XXXI. táblázat. Perineurális terjedés.

Jelentős különbség mutatkozott a laparoszkópos és nyitott csoport transfúzió igényében. A perioperatív időszakban a laparoszkópos csoportban 1 betegnél 2 E (egység) vörösvértest koncentrátum (vvt) adására került sor, míg a nyitott csoportban 20 betegnél 55 E vvt adása történt, ami jelentős számbeli különbség, illetve ezzel egy időben 15 E friss fagyasztott plazma beadása is megtörtént (XXXII. táblázat). A két csoport között a nyitott kárára szignifikáns eltérés mutatkozik (khi-négyzet teszt $p=0,04$).

	Laparoszkópos n=52	Nyitott n=117	Konvertált n=15	Khi ² teszt
Transzfúzió műtét alatt	n=0	n=2 (5E vvt,5 E ffp)	n=0	ns
Transzfúzió műtét után	n=1 (2E vvt)	n=18 (50Evvt,10E ffp)	n=2 (5Evvt,4E ffp)	p= 0.04

XXXII. táblázat. Transzfúziós igény. A khi-négyzet teszt: $p=0,04$.

Posztoperatív szövődmények szempontjából is hátrány mutatkozott a nyitott csoportnál. Több láz és sebszövődmény volt megfigyelhető, ami valószínűleg a nagy hasi feltárásnak tudható be. Ezen felül több volt a vizeletürítéssel kapcsolatos probléma, aminek oka viszont a kevésbé atraumatikus technikában kereshető. Érdekes módon a

hasüreg felfúvásának ellenére kevesebb kardiális szövődmenyt kaptunk a laparoszkópos csoportban (XXXIII. táblázat).

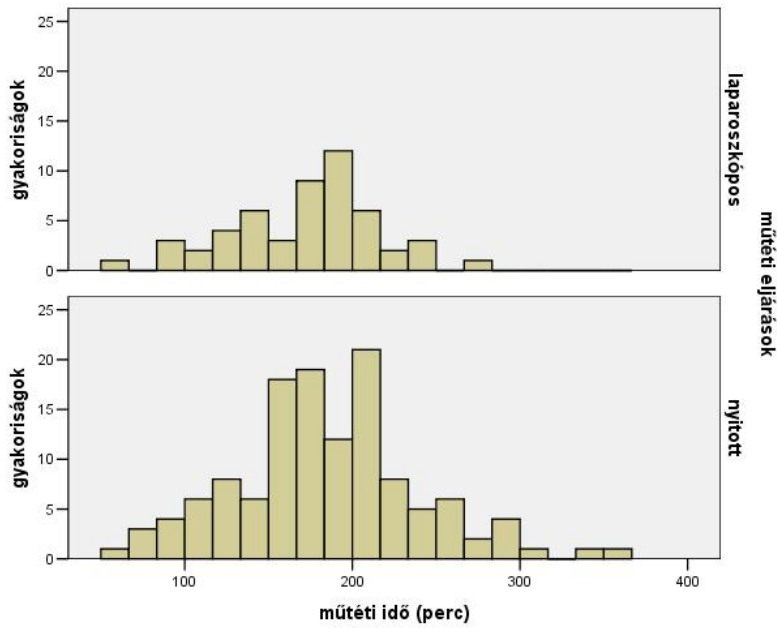
	Laparoszkópos műtéti szám n=52	Nyitott műtéti szám n=117	Konvertált műtéti szám n=15	Khi ² teszt
Láz	n=4	n=36	n=4	p= 0.005
Sebsuppuratio	n=1	n=13	n=1	ns
Tüdőgyulladás	n=1	n=4	n=0	ns
Tüdőembólia	n=0	n=1	n=0	ns
Kardiális szövődmeny	n=0	n=6	n=1	ns
Vizelési nehézség	n=1	n=11	n=1	ns
Hasmenés	n=2	n=7	n=1	ns
Széklet inkontinencia	n=0	n=1	n=0	ns

XXXIII. táblázat. Műtét utáni szövődmenyek.

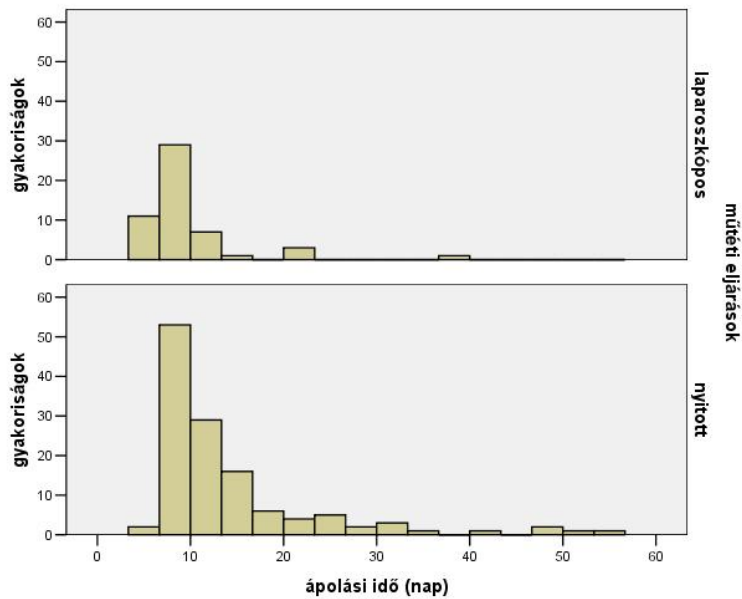
A műtéti idők a laparoszkópos, konvertált és nyitott csoportban hasonlóak voltak, nem volt szignifikáns különbség. Az ápolási idők a laparoszkópos csoportban valamelyest rövidebbek voltak, de a Mann-Whitney teszt nem mutatott szignifikáns különbséget (7. ábra, 8. ábra). A posztoperatív halálozás sem volt szignifikánsan eltérő (XXXIV. táblázat).

	Laparoszkópos műtét n=52	Konvertált műtét n=15	Nyitott műtét n=117	
Műtéti idő (perc)	164 (60-270) perc	184 (75-360) perc	174 (150-230) perc	Mann-Whitney: p=ns
Ápolási idő: (nap)	11 (5-40) nap	12 (6-48) nap	15 (6-55) nap	Mann-Whitney: p=ns
Posztoperatív halál	n=0	n=0	n=6	Khi ² teszt: p=ns

XXXIV. táblázat. Műtéti idő, ápolási idő, 1 hónapon belüli posztoperatív halál.



7. ábra Műteti idők grafikus ábrázolása.



8. ábra. Ápolási idők megoszlása.

A nyitott műtételnél előforduló 6 közvetlen műtési halálozás oka három esetben szepszis volt, mely varratelégtelenség következtében lépett fel, a másik 3 betegnél két kardiális dekompensáció, és egy stroke okozta a fatális kimenetelt.

Betegeinket átlagosan 31 hónapig követtük (1-73 hó). A laparoszkópos csoportban 17%-os kiújulási arány volt, míg a nyitott/konvertált csoportban 22,7%. A betegség kiújulásának lokalizációját a lenti táblázat részletezi (XXXV. táblázat).

Összes műtéti szám n=178 (184- 6 postop halál)	LX műtéti szám n=52	Nyitott/konvertált műtéti szám n=111+15=126	Khi ² teszt:
Összes recidíva	n=9 (17%)	n=30 (23,8%)	ns
Lokális recidíva	n=2	n=10 (ebből 3 betegnek később máj metasztázis is megjelent)	ns
Májmetasztázis	n=4	n=4	ns
Tüdőmetasztázis	n=2	n=6	ns
Többszervi metastázis	n=1	n=5	ns
Agyi áttét	n=0	n=1	ns
Peritonealis áttét	n=0	n=2	ns
Nyirokcsomó áttét	n=0	n=2	ns

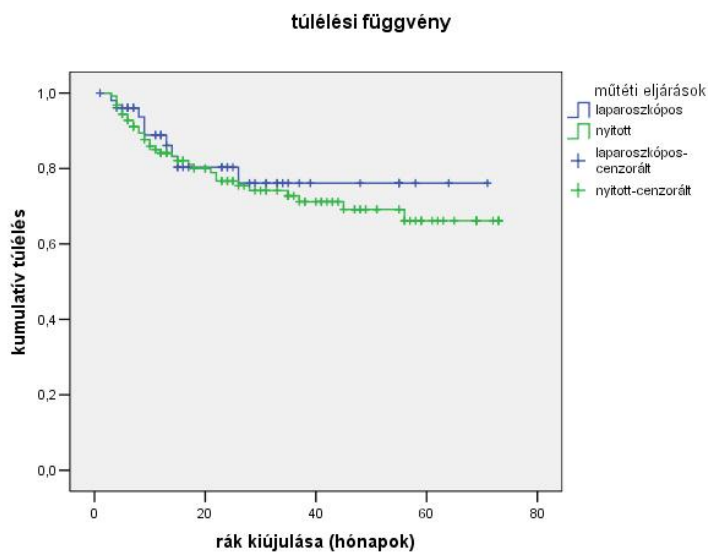
XXXV. táblázat. Recidíva megoszlása, lokalizációja.

A követési idő alatt, bár a nyitott csoportban magasabb százalékos arányban mutatható ki a tumoros halál, a különbség statisztikailag nem szignifikáns (XXXVI. táblázat).

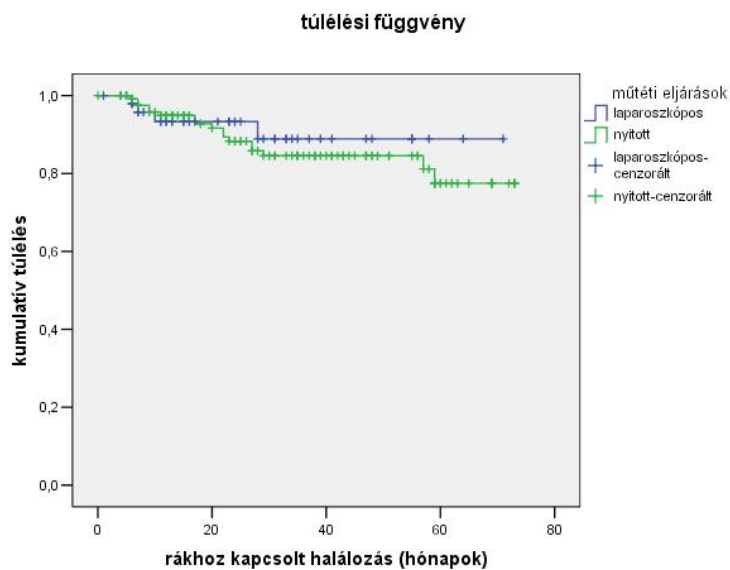
Követési idő 31 hó (1-73 hó)	Laparoszkópos n=52	Nyitott/konvertált n=111+15=126	Mann- Whitney:
Összes halálozás	n=5 (9.6 %)	n=24 (19,04 %)	ns
Tumoros halálozás	n=4 (7,7%)	n=20 (15,87%)	ns
Nem tumoros halálozás	n=1 (1.9 %)	n= 4 (3,17%)	ns

XXXVI. táblázat. Halálozási adatok.

A betegség kiújulását Kaplan-Meier eljárással vizsgálva nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között. A Logrank teszt: p=0,559 (9. ábra).



9. ábra. Kaplan-Meier grafikon, a betegség kiújulását mutatja. A Logrank teszt: $p=0,559$
 A betegek túlélését Kaplan-Meier eljárással vizsgálva nem találtunk szignifikáns eltérést a laparoszkópos és a nyitott csoport között. A Logrank teszt: $p=0,611$ (10. ábra).



10. ábra. Kaplan-Meier grafikon, mely a halálozási gyakoriságot mutatja a két csoportban. A különbség nem szignifikáns. A Logrank teszt: $p=0,611$

A két csoportban összehasonlítottuk a posztoperatív hasfali sérv kialakulását (XXXVII. táblázat). A Fischer féle exact teszt nem mutatott szignifikáns különbséget. Az 52 követett laparoszkópos betegnél 1 hasfali sérvet észleltünk, ez 1,9%-nak felelt meg, míg a nyitott és konvertált betegcsoportot együtt vizsgálva, a követett 126 betegnél 7 műtét

utáni sérvet észleltünk, ez 5,6 %-nak felelt meg. A két műtéti csoport közötti eltérés nem szignifikáns (khi-négyzet teszt, $p=0.26$).

	Laparoszkópos n=52	Nyitott n=126
Nincs sérv	51 (98.1%)	119 (94.4%)
Van sérv	1 (1.9 %)	7 (5.6%)

XXXVII. táblázat. Posztoperatív sérvképződés. khi-négyzet teszt, $p=0.26$

V.4. Megbeszélés

A rectum tumorok korrekt sebészete mind nyitott, mind laparoszkópos technikával nehéz feladat. Különösen igaz ez alsó és középső harmadi tumorok esetén kemoirradiáció után (219, 179). A laparoszkóp nyújtotta négyszeres nagyítás és az atraumatikus technika előnyei az autonóm idegek és a húgyhólyag kímélése révén a későbbi hólyag ürítési panaszok elmaradásában és a szexuális funkciók megtartásában nyilvánulnak meg (177). A COST és CLASSIC vizsgálat szerint legalább 20 laparoszkópos műtét után várhatóak jó eredmények (148, 149). Tanulmányunkban 67 laparoszkópos alsó és középső harmadi rectum tumor szerepelt, melyet két sebész végzett. Ez a két sebész a colorectalis laparoszkópos sebészetet a rectum felső harmadán és a colon egyéb szakaszain is végezte. Ennek megfelelően a kellő jártasság műtéti szám terén megvolt. A műtétekhez kellő elméleti és gyakorlati jártasságot nemzetközi továbbképző fórumokon (St. Gallen, Strasburg, EAES, IASGO, ESCP) sajátították el. A laparoszkópos módszer jól begyakorolt módon történt, a nyitott műtétekkel egyetemben. A beteganyag nem volt válogatott, betegszelekciót nem végeztünk. Talán ennek köszönhető a viszonylag magas 22,4%-os konverziós ráta. A konverzió legfőbb oka a nagy tumorméret volt, ami mellett a laparoszkópos eszközpark is nehezen fért el. Sajnálatos módon a betegeink zöme előrehaladott T3, T4 stádiumban kerül felfedezésre, ezek aránya meghaladja az 50%-ot. Annak bizonyítéka, hogy a beteganyag nem volt válogatott és a laparoszkópos eredmények mégis jók, az, hogy a Dukes stádiumok hasonlóak voltak, az ASA stádium szintén. A betegek BMI-je sem mutatott jelentős különbséget. Az eltávolított specimének hossza és a tumor méret is hasonló volt. Rendkívül fontos a TME komplett kivitelezése (67, 172, 192, 193, 214) mely saját anyagunkban a laparoszkópos technikánál is az elvárható szinten közel 90%-ban érvényesült. A TME pontos megítélése a patológus feladata, azonban ennek objektív leírása, mely a „M.E.R.C.U.R.Y Grade”-del történik, a szövettani leletekben nem volt

fellelhető, így a műtéti leírásokra és az eltávolított natív specimének fotódokumentációjára voltunk kénytelenek hagyatkozni. Ennek megfelelően adataink a TME minőségének szempontjából nem tekinthetők reprezentatívnak. A betegség kiújulását meghatározó faktor a körkörös reszekciós szél (CRM) érintettsége, mely csak néhány esetben volt pozitív. Kemoirradiált tumorok esetén nem mindig tudjuk a megfelelő nyirokcsomó számot biztosítani, mivel a sugárterápia következtében a nyirokszövet is elpusztul, így ez nem volt mérvadó minőségi jellemző, de azt mondhatjuk, hogy mindkét csoportban hasonlóan alakult. A nemzetközi irodalom ezen betegeknél adjuváns kemoterápiát javasol FOLFOX vagy FOLFIRI protokoll szerint (78, 79, 81, 86, 119). A laparoszkópos csoportban magasabb nyirokcsomó számot tudtunk elérni. A centrális érlekötés elve is valamivel nagyobb arányban érvényesült a laparoszkópos csoportban. Ennek oka a medialról lateral felé való preparálásban keresendő mivel az erek centrális ligálása után a Toldt fascia mentén érmentes területen haladó dissectio a műtét menetét, a plexus hypogastricus, az ureter és a gonadalis képletek megkímélését nagyban megkönnyíti. Összefoglalva a laparoszkópos műtétek onkológiai minősége jó, hasonlóan a nyitott műtétekhez. Az intraoperatív szövődmények hasonlóképpen alakultak, azonban lényeges eltérés mutatkozott a perioperatív időszakban adott transzfúzió mennyiségében. A nyitott műtéteknél lényegesen többször történt vér adása. Ez a kevésbé precíz technika vagy a nyitott műtétet végző, kevésbé gyakorlott operatőr technikája miatt fordulhatott elő. Mindenesetre a transzfúzió adása az immunológiai státusz negatív befolyásolása miatt onkológiai szempontból hátrányt jelent (139). A posztoperatív szövődmények is jelentős hátrányát képezték a nyitott műtéteknek. Az irodalmi adatokkal összhangban jóval kevesebb sebszövődményt és ezzel járó infekt állapotot, lázat észleltünk (181). A laparotómiák 10%-ban lehet később sérvképződésre számítani, infekció esetén ez hatványozódhat (137, 199). A sebsuppuratiók, egyéb szövődményeknek nemcsak az ápolási időben és a beteg életminőségének romlásában játszanak szerepet, hanem a szükséges adjuváns onkoterápia csúszásában is, így ezek a betegek onkológiai hátrányt szenvedhetnek el. A laparoszkópos csoportban a posztoperatív sérvek száma kevesebb, de ez nem mutatott szignifikáns különbséget. A műtéti idők és az ápolási napok is hasonlóan mutatkoztak, sőt a laparoszkópos műtétek ideje rövidebb volt, de nem szignifikánsan, ezt a laparoszkópos műtéteket végző sebészek nagyobb jártasságával magyarázzuk. A laparoszkópos műtétek átlagos ideje 164 perc, a nyitottaké 184 perc volt. Az ápolási napok száma hasonló, tekintve, hogy az esetek zömében, az irodalmi

ajánlásoknak megfelelően tehermentesítő ileostoma képzés történt és ennek ápolása, sztómaterápiája időt vesz igénybe (159). Minden betegünket sztómaterápiás nővér vezetésével oktatásban és gyakorlati segítségben részesítettünk. A másik problematikája az ileostoma képzésnek a kezdeti bőséges folyadék- és ionvesztés, melyet sokszor csak parenteralis folyadék- és ionpótlással tudunk kompenzálni. Betegeink utánkötése során sem a betegség kiújulásában, sem a túlélésben nem találtunk szignifikáns különbséget, azonban az értékek mindig a laparoszkópos csoportban kedvezőbbek. A betegség kiújulását a laparoszkópos csoportban 17,3%-ban, míg a nyitott és konvertált csoportban 22,72%-ban találtuk. A követés alatt a laparoszkóposan operáltaknál 7,69%-ban, nyitott eseteknél 15,15%-ban halt meg beteg a tumor kiújulása miatt. Mindezek alapján elmondhatjuk, hogy laparoszkópos műtét rövid távú előnyei mellett onkológiailag is biztonságos a rectum kemoirradiált tumorainak megoldására. A rectum tumorok sebészete mind nyitott, mind laparoszkópos eljárással nagyfokú hozzáértést és képzettséget igényel. A betegség túlélésben a sebész önálló prognosztikai faktorként szerepel. Bár a laparoszkópos megoldást jelenleg inkább centrumokban és ebben jártas sebészeknek ajánlják, az eredmények azt sugallják, hogy preferálandó eljárásnak kellene lennie minden colorectalis sebész számára.

VI. Sentinel biopszia szerepe a colorectalis tumorok laparoszkópos és nyitott sebészi kezelésében

VI.1. Bevezetés

A minimal invazív sebészet a beteg számára számos előnyt nyújt, onkológiai kompromisszum nélkül. Ezt számos RCT bizonyítja (149, 167). A nyitott műtétnél elvégezhető onkológiailag korrekt beavatkozás laparoszkóposan is tökéletesen elvégezhető, sőt az optika által nyújtott négyszeres nagyítás, a no-touch technika könnyebb betartása, a kisebb műtéti stressz előrehaladottabb tumor stádiumban onkológiai előnyöket is biztosíthat, tekintve, hogy immunológiailag kedvezőbb hatások érvényesülnek a laparoszkópos műtét során (139, 140, 141, 144, 145, 146). Ennek kapcsán merült fel bennünk a kérdés, hogy a kisebb műtéti metszés, a minimal invazivitás előnyeit kihasználva bizonyos esetekben kevésbé kiterjesztett reszekció végzhető-e? Ez csak akkor fogadható el, ha onkológiai elveket nem sértünk, kiterjesztett mesocolon excisioval végzett R0-ra operálható betegnél a csökkentett radikalitású beavatkozással sem marad vissza tumoros nyirokcsomó. Potenciálisan gyógyítható, azaz sebészileg a jelenleg érvényben lévő onkosebészeti elveknek megfelelően operált, R0 reszekcióval eltávolítható colorectalis carcinoma legfontosabb prognosztikai indikátora a regionális nyirokcsomók státusza. A sentinel nyirokcsomó vizsgálat alapjait a colorectum szekvenciális limfatikus drenázsa adja, mivel az érintett bélszakasz nyirokelfolyása periféria felől a centrális szövetek felé irányul, behatárolt collateralis területtel a domináns vascularis ellátó erek mentén. Az eljárás lényege az, hogy a peritumoralis területen subserosusan vagy submucosusan bejuttatott patent kék festék és/vagy radioaktív technécium a nyirokdrenázssal az első, azaz a tumoros bélszakaszt drenáló „örszem nyirokcsomóba” kerül és ennek vizsgálata alapján kellene eldöntenünk, hogy a nyirokcsomó dissectio terén további kiterjesztésre van-e szükség. Számos tanulmány javasolja a sentinel nyirokcsomó biopszia elvégzését a pontosabb és magasabb szintű nyirokcsomó státusz meghatározása végett. A módszer akkor igazán értékes, ha a mikrometasztázisok detektálására is alkalmas hisztopatológiai eljárással kombináljuk. A hagyományos hisztopatológiai staging esetén, amikor nem mutatható ki nyirok érintettség a betegek több mint 25%-ban a betegség 5 éven belül kiújul. Ha a sentinel nyirokcsomóban mikrometasztázist mutatunk ki, upstaging miatt a kemoterápia szükségessé válhatna és ez a 25% kiújulási arány valószínűleg jelentősen csökkenthető lenne. A sentinel technika megbízhatóságáról több tanulmány is született, további

vizsgálatokat javasoltak, de egyben megegyeznek, hogy az eljárás a mikrometasztázisok kimutatásával kombinálva a klinikumban jelentőséggel bír, mivel pontosítja a nyirokcsomó státuszt, ezzel a stádiumot és a stádiumfüggő onkológiai kezelést, valamint a prognózist (220). Mindez, pedig laparoszkópos technikával kombinálva a beteg számára jelentős előnyöket biztosíthat. Ennek megfelelően vizsgáltuk a nyitott és laparoszkópos módszerrel jelölt colorectalis sentinel nyirokcsomókat és ezek klinikai hasznát. Hazánkban elsőként vizsgáltuk a laparoszkópos colorectalis műtétek során jelölt sentinel nyirokcsomókat. A beteg túlélését, a betegség prognózisát nagyban befolyásolja a nyirokcsomók státusza. A Dukes C stádium öt éves túlélése adjuváns onkológiai kezelés mellett is 30-40% míg a hasonló adat a Dukes A-ban 90%, Dukes B-ben 70%. A bal colonfél és rectum tumorainál az AMI magas vagy alacsony lekötése továbbra is vitatott (221, 222), hasonlóképpen a jobb colonfél tumorainál is kérdéses a kiterjesztés mértéke, bár az erlangeni munkacsoport a total mesocolon excisioval (TMC) meglepően jó túlélési eredményeket közölt (223, 224). Jelen onkológiai elvek a centrális érlekötés mellett szólnak (225), mely azonban növelheti az intraoperatív szövődeményeket, a posztoperatív morbiditást, a műtéti idő is hosszabb, mely további szövődeményeket okozhat. Bal oldali colonfél és rectum tumoroknál a plexus hypogastricus sérülése révén vizeletürítési zavarok, szexuális problémák miatt a beteg életminősége romolhat. A bal flexura az európai populáció anatómiai viszonyai miatt az esetek zömében mobilizálásra kerül, ezzel a lépsérülések száma növekedhet. A kiterjedtebb reszekció révén vérellátási zavarok léphetnek fel különösen idős, dohányos vagy cukorbeteg pácienseken, melyek fatális varratelégtelenségekhez vezethetnek (225). Ezen szövődeményeket lenne hivatott kiküszöbölni a sentinel nyirokcsomó technikája. Végezhetünk-e kisebb reszekciós műtétet és mik ennek a feltételei? Nyújt-e többletinformációt a nyirokcsomó jelölés a műtét alatt illetve a későbbiekben, a beteg kezelése során a staging pontosításával, vagy lehet-e prognosztikai szerepe? Akkor lehetne kisebb reszekciós műtétet végezni, ha a beteg nyirokcsomó státusza már a műtét alatt ismertté válhatna és olyan metasztatikus nyirokcsomó, melyet a jelenleg érvényben lévő onkológiai szabályok betartása mellett el tudnánk távolítani, nem maradna vissza a betegben. A nyirokstátusz intraoperatív meghatározására lenne hivatott a sentinel nyirokcsomó jelölés, mely a melanoma és az emlőrák sebészeti terápiájában jól bevált (227, 228). A colorectalis sebészetben a sentinel meghatározás szerepe vitatott, az irodalom inkább ellene foglal állást (229). A sentinel technika hátránya, hogy időigényes, mivel számos metszetet kell készíteni az őrszem nyirokcsomóból, de a

colorectalis sebészetben minimálisan elvárt 12 vizsgált nyirokcsomó feldolgozása is időigényes (230). Emlő tumoroknál és melanoma esetén a sentinel technika előnye egyértelmű, számos végtagi lymphoedema előzhető meg. A colorectalis sentinel technikának ugyanakkor csak abban az esetben lenne értelme, ha a hagyományos hisztopatológiai eljárások mellett kiegészítő metódusokkal, mikrometasztázis keresésére alkalmas módszerekkel komplettáljuk, így kb. 10%-os upstaging érhető el (231). Arra kerestünk választ, hogy a mindennapi munkánk során, klinikai körülmények között, a szűrés nélküli válogatlan hazai beteganyagban elvégezhető-e a jelölés, van-e szerepe a sentinel technikának, befolyásolhatja-e a műtét menetét és későbbiekben a beteg sorsát, különösen laparoszko-pos reszekciók során, ahol az esztétikai előnyök előtérbe kerülnek. Betegeink 50%-a T3-T4 tumor miatt kerül műtétre, kb. 40%-a Dukes C stádiumban van. Ha a szabályokat betartva operálunk, a centrális érlekötés elvét alkalmazva az erlangeni munkacsoport által ajánlott CME-t végezzük el, az érintett colon szakaszt ellátó két szomszédos artériát kötjük le centrálisan, akkor bizonyos műtéteknek el kellene tűnniük a sebészi palettáról, mivel a vastagbél artériás és vénás érellátása limitált. Jobb oldali tumoroknál nagyobb probléma nélkül, gondos preparálással ez megoldható és a jobb oldali hemicolectomia kivitelezhető, még az a. colica media centrális lekötése esetén is az esetek 97%-ában meglévő arcus Riolani révén, a colon transversum bal felét és a bal oldali colon felet meg tudjuk őrizni. Így jobb életminőséget tudunk biztosítani. Bal oldali tumoroknál a helyzet sokszor nem ilyen egyszerű, például colon descendens, vagy flexura lienalis tumoroknál az AMI és VMI lekötése után a distalis bélszakasz átvágását a vérellátás hiánya miatt a rectosigmoideumban vagy a rectum felső harmadán kell elvégeznünk. Az a. colica media bal ágának lekötése után a colon transversum distalis részének reszekciójával a bél rövidege miatt bélrekonstrukció vagy csak colectomiával és ileorectalis anasztomózis készítésével, vagy a colon ascendens lefordításával érhető el. Ez nagy áldozat és a beteg életminőségét negatív irányba jelentősen befolyásoló tényező, ha egyébként az erek eredésénél nem volt pozitív nyirokcsomó. Szükségünk van tehát egy olyan markerre, ami a csökkentett radikalitású reszekciót lehetővé teszi. Az általunk végzett módszer alkalmasnak tűnik erre. Mindezen felül, ha a betegek zöme nem előrehaladott T3 és T4 stádiumban kerül műtétre és a colorectalis szűrés megvalósulna, a korai tumor stádiumokban a sentinel technikával, laparoszko-pos reszekcióval, kiterjesztett lymphadenectomia nélkül, kisebb bélszakasz reszekciójával is jó eredményeket tudnánk elérni, hiszen jól ismert, hogy T1 tumoroknál a nyirokcsomó pozitivitás kb. 10%-ban, T2 tumoroknál 20%-ban, T3

tumoroknál már 40%-ban várható. Az irodalomban a CRC sentinel biopsziájára két eljárást javasolnak: a kék festékekkel való jelölést, -melynél Európában főleg a Patentblue V[®] (Gourbet Roissy), míg Észak-Amerikában Lymphazurin[®] (Covidien) került felhasználásra- és az izotóppal végzett jelölést (232, 233, 234, 235, 236). A radioaktív izotóppal való jelzés bonyolultabb és drágább eszközparkot is igényel, szükség van gamma detektorra, mely a nyirokcsomók radioaktivitását jelzi. A kék festékekkel való jelölés egyszerűbb, így könnyebben hozzáférhető és elvégezhető. Az irodalomban főleg az intraoperatív subserosalis jelölést alkalmazták, de ha endoszkóposan jelöltek, akkor submucosusan adták a festéket, melyet leginkább rectum tumoroknál végeztek (235, 237). A két módszert összehasonlítva nem találtak szignifikáns különbséget a szenzitivitásban (238, 239). A kék festék mennyiségét 0,5 ml-től 4x4 ml-ig is használták, a jelöléstől a sentinel biopsziáig eltelt időt 1 perctől 60 percig adták meg, a módszert többnyire in vivo, de ex vivo is sikeresen alkalmazták (233, 234, 235, 240, 241, 242). Egy nagy metaanalízis, mely 33 tanulmányt dolgozott fel, a CRC SLNB diagnosztikus értékét hasonlította össze a hagyományos hisztopatológiai feldolgozással. Azt állapították meg, hogy az átlagos sentinel nyirokcsomó feltérképezés tévedési ráta 10%-os volt, a szenzitivitás 70%-os és a specificitás 81%-os. Az összesített esély hányadost 10,7-nek adták meg. Ez azt jelentette, hogy ahol sentinel nyirokcsomó pozitívítást találtak 10,7-szer veszélyeztetettebbek voltak a betegek további nyirokcsomó pozitívításra, mint ahol sentinel nyirokcsomó negativitás volt (220). Egy másik, viszonylag nagy esetszámú és hosszú vizsgálati periódust felölelő tanulmány, mely 10 év alatt 418 beteg adatait elemezte, ugyanezt az összesített esély hányadost 25,8-nak adta meg, ellentétben az előbb említett nagy metaanalízissel (240). Ezen adatok azt sugallják, hogy a sentinel technika könnyen alkalmazható colorectalis tumorok esetén és mikrometasztázis kereséssel kiegészítve hasznos prognosztikai marker lehet. A colorectalis tumoroknál rendkívüli fontossággal bír a nyirokcsomó státusz precíz meghatározása. A nyirokcsomó státusz ismerete döntően meghatározza a prognózist és a műtét utáni kezelést, ezzel a beteg sorsát. Egyes irodalmi adatok a sentinel technika fals negatív eredményét 9%-ban adják meg (230). Ha ezt összevetjük az egyébként általánosan elfogadott és alkalmazott emlősebészeti fals negatív százalékkal, ahol ezt 8,4%-nak adták meg, nem kapunk sokkal rosszabb eredményt (243). A sentinel technikának korai stádiumokban van értelme, ahol makroszkópos nyirokcsomó pozitívítás kevésbé várható, illetve a tumor stádium önmagában még nem jelentené a rossz prognózist és az adjuváns kezelés szükségességét. Emlő tumoroknál is kizárólag

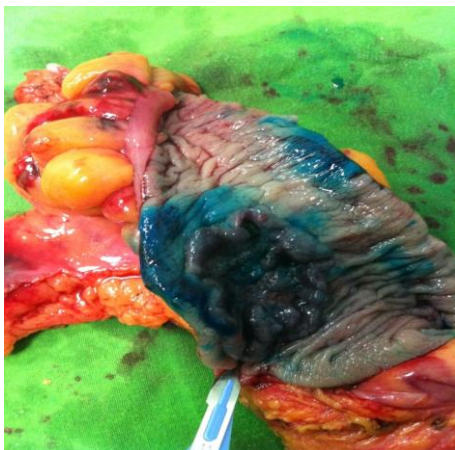
bizonyos T_{is} , továbbá T1 és 3 cm alatti T2-es tumoroknál javasolt (243), az irodalomban lévő adatok azt mutatják, hogy CRC esetén viszont az esetek jelentős részében T3, T4-es tumoroknál is elvégezték, így a fals negatív eredmények száma növekedhetett, mivel masszív nyirokcsomó érintettség esetén a jelölés már nem lehet pontos (240, 244, 245). Amennyiben megvizsgáljuk az összesített T1-T2 és T3-T4 stádiumok fals negatív eredményeit, azt kapjuk, hogy T3-T4 stádiumokban lévő masszív nyirokcsomó érintettségénél kapjuk a legtöbb fals negatív eredményt (246). Azt is megvizsgálták, hogy a colon tumor és rectum tumor között van-e különbség az okkult metasztázisok és ugró metasztázisok szempontjából, de nem kaptak szignifikáns különbséget, viszont a jelölést sikeresebbnek írták le colon tumor esetén. Azt találták, hogy a sikeresség sebészfüggő is volt, tehát fontosnak tartják a learning curve-öt és a sebész motiváltságát a módszer irányába (233, 247, 248). Ezt bizonyos tanulmányok minimálisan 8 jelölés elvégzésében adják meg (249). Ezen optimista álláspontot képviselő tanulmányokkal szemben vannak kevésbé optimisták is, például a Fearden és munkatársai által közölt tanulmány, mely két centrumban történt és 200 beteget vizsgáltak. A sentinel technika szenzitivitását 53%-nak írták le és nem észlelték, hogy a technika elősegítette volna a pontosabb stádium meghatározást (250). Egy másik tanulmány, mely Lim és munkatársai tollából született, prospektív vizsgálat és 120 beteg adatait közölte. A módszer szenzitivitását 59%-nak az upstaging-et pedig 7%-nak találták (251). Mindenesetre a sentinel technika mikrometasztázis detektálásával értékes klinikai eljárás lehetne, mivel bizonyos esetekben eldönthetné a kemoterápia szükségességét. Legnagyobb jelentősége a II. stádiumú CRC-ben van. Jelenleg III. stádiumú CRC esetén feltétlenül szükséges az adjuváns kemoterápia, mely 5-FU/leucovorin/oxaliplatin (FOLFOX) adását jelenti (80). Az adjuváns kemoterápia szükségessége a II. stádiumban még nem eldöntött, néhány szerző perforáció, okklúzió vagy bizonyos hisztopatológiai jellemzők esetén, úgy mint nyirokér invázió, perineurális terjedés, az adjuváns kezelést szükségesnek tartja (252). Hasonló indikációt képezhet a mikrometasztázisok jelenléte. Az első ilyen vizsgálatokat közlő prospektív multicentrikus vizsgálat eredményei azt bizonyították, hogy a mikrometasztázisok detektálása releváns és befolyásolhatja a szisztémás adjuváns kemoterápiát. A nyirokcsomók vizsgálatát colon és rectum carcinomáknál összehasonlítva szignifikánsan jobbnak találták colon carcinomák esetén. A mikrometasztázisok detektálására, HE negatív esetekben IHC és kvantitatív RT-PCR-t használtak. Az eredmények korreláltak a betegségmentes túléléssel. 152 betegnél történt kuratív műtét reszekábilis CRC miatt, ebből 92 betegnek a

hagyományos HE festéssel nem volt nyirokcsomó pozitivitása. Ezek közül 18 betegnél mutattak ki IHC-vel mikrometasztázist és a HE és IHC-vel negatív betegeknél 4 esetben még qRT-PCR-al mikrometasztázist tudtak kimutatni. A 152 betegből 12 kiújulást észleltek. Ebből 4 betegnél volt a sentinelben makrometasztázis, 6 esetben (2 IHC, 4 qRT-PCR) mikrometasztázist detektáltak a sentinelben és 2 kiújulás esetén a sentinel álnegatív volt, de ott HE-nal más nyirokcsomóban metasztázist találtak. Mindebből azt a következtetést vonták le, hogy a mikrometasztázisok jelenlétének prognosztikai jelentősége van, eldöntheti az adjuváns kezelés szükségességét, illetve ahol nyirokcsomó negativitás van és a sentinel nyirokcsomókban sem IHC-vel sem qRT-PCR-al nem tudunk kimutatni mikrometasztázist, a sebészi terápia önmagában kuratív lehet (253). Egy másik prospektív randomizált tanulmány azt is igazolta, hogy a colorectalis sentinel nyirokcsomók vizsgálata IHC pan-citokeratinnal és ún. "step sectioning", azaz még részletesebb sorozat metszetek készítésével HE-nal festve is növeli a kimutatható mikrometasztázisok számát, a hagyományos kórszövetteni feldolgozással szemben, így pontosítja a reszekábilis colorectalis carcinomák stádium beosztását, ezzel pedig az esetleges adjuváns kezelést befolyásolhatja (254). Hazánkban a CRC miatt operált beteg T2N0 stádiumban Grade III, fiatal kor, nyirokér betörés, perineurális invázió vagy magas Ki67 esetén DeGramont séma szerint adjuváns kemoterápiát kap, egyébként nem, ezt az onkoteam dönti el. Minden II. stádiumú beteg kap adjuváns kemoterápiát DeGramont séma szerint. Ennek megfelelően hazai viszonylatban egy N0-nak tartott esetben, ha a sentinel nyirokcsomóban mikrometasztázis igazolódik, az azt befolyásolja, hogy a beteg nem DeGarmont kezelést, hanem a hatékonyabb FOLFOX (colon) vagy FOLFIRI (rectum) kezelést kapja. Mindezek birtokában elmondhatjuk, hogy a sentinel technikának, mikrometasztázis kereséssel együtt prediktív értéke van, mely a terápiát befolyásolhatja, ezzel a beteg túlélési esélyeit.

VI.2. Beteganyag és módszer

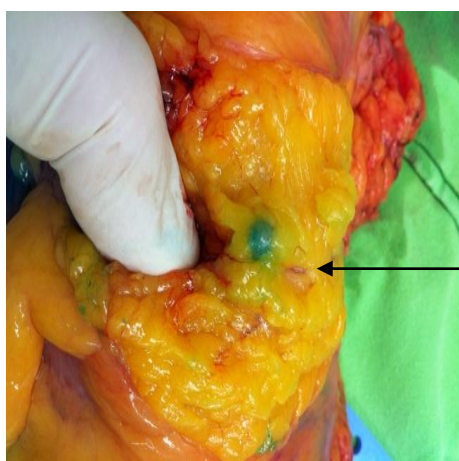
Válogatás nélkül a vizsgálatba választott 188 colorectalis betegen végeztük el a sentinel nyirokcsomó jelölést intraoperatíván mind nyitott és mind laparoszkópos műtétek során. A vizsgálat 2009. október 1.-től 2012. július 1.-ig tartott. Ebből a későbbiekben 180 beteget vizsgáltunk tovább, mert 7 esetben benignus polyp egy esetben pedig diverticulitis igazolódott a végleges szövettanból. A műtét kezdetén 1-1 ml patent kék

festéket subserosusan injektáltunk az antimesenterialis oldalon közvetlenül a tumor elé (11. ábra).



11. ábra. Patent kék festéssel való peritumoralis jelölés.

Az erek dissectióját 10 percig nem végeztük el, ez idő alatt a colont mobilizáltuk, vagy az intraabdominális összenövéseket oldottuk, a máj intraoperatív UH vizsgálatát elvégeztük, esetleg citológiai vizsgálatra anyagot aspiráltunk. Tíz perc után a műtét ér-dissectios részét is el tudtuk kezdeni a jelenleg érvényes onkológiai elveknek megfelelően mind nyitott, mind laparoszko-pos technikánál. A műtét végén in vitro körülmények között a formalinban nem fixált natív specimen fotó dokumentációja után, a tumorhoz legközelebb eső intenzíven kékre festődő nyirokcsomót kipreparáltuk és ezt neveztük el sebészi sentinelnek (12. ábra).



sebészi sentinel nyirokcsomó

12. ábra. Sebészi sentinel nyirokcsomó.

A patológus a formalinban fixált specimennél a hisztológiai feldolgozás során talált tumorhoz legközelebb eső, legintenzívebben kékre festődő nyirokcsomót nevezte el

patológiai sentinelnek, mely pontosabbá tette jelölés technikáját azáltal, hogy ha sebészileg nem találtunk sentinelt, akkor a patológus még találhatott. Nyirokcsomó negatív esetekben a sentinel nyirokcsomókban a mikrometasztázist pan-CK immunhisztokémiával vizsgálták (13. ábra).



sentinel nyirokcsomóban
pan-CK-val kimutatott
mikrometasztázis

13. ábra. Mikrometasztázis kimutatása pan-CK immunhisztokémiával.

VI.3. Eredmények

Az átlagos életkor 66 év volt. A legfiatalabb beteg 32 éves, míg a legidősebb 85 éves volt. 132 férfi és 56 nő került műtétre. Laparoszkoos műtét 95 esetben (50,5%), nyitott műtét 93 esetben történt. Konverzió 20 esetben történt, ez 21%-nak felelt meg. A 188 műtétből 8 esetben benignus elváltozást igazolt a szövettan. A fennmaradó 180 tumoros beteg Dukes stádiuma a következőképpen alakult. A 90 laparoszkoos műtétnél Dukes A stádium 20, Dukes B 30, Dukes C 40 betegnél volt. A nyitott csoportban operált 90 betegnél Dukes A 7, Dukes B 41, Dukes C 32, Dukes D 10 esetben volt igazolható (XXXVIII. táblázat).

	Laparoszkoos műtét n= 90	Nyitott műtét n=90	Chi ² teszt
Dukes A	n=20	n=7	p<0.001
Dukes B	n=30	n=41	
Dukes C	n=40	n=32	
Dukes D	n=0	n=10	

XXXVIII. táblázat. Dukes stádiumok a két műtéti csoportban.

A laparoszópos csoportban posztoperatív komplikáció csak a konvertált eseteknél volt, itt egy sebfertőzés és egy esetben posztoperatív peritonitist találtunk. A nyitott csoportban 2 varratelégtelenség miatt reoperáció történt, egy peritonitis miatt szintén reoperáció történt. A nyitott csoportban 5 sebfertőzést találtunk, egy rectovaginalis fistula alakult ki (XXXIX. táblázat).

	Laparoszópos műtét n=70	Nyitott műtét n=90	Konvertált műtét n=20	Khi ² teszt
Sebsuppuratio	n=0	n=5 (5,55%)	n=2 (10%)	0.064
Peritonitis, reoperáció	n=0	n=1	n=1	ns
Varratégtelenség, reoperáció	n=0	n=2	n=0	ns
Rectovaginalis fistula	n=0	n=1	n=0	ns

XXXIX. táblázat. Posztoperatív szövődmények.

A tumorok lokalizáció szerinti megoszlása a következő volt. A colon ascendensen helyezkedett el 32 tumor, a colon transversumon 12, descendens tumort operáltunk 14 betegnél, sigma tumort 31 betegnél. Rectosigmoidealis lokalizációjú volt 25 esetben a tumor, a rectum felső harmadára 20, míg a középső harmadára 37, a rectum alsó harmadára 9 tumor lokalizálódott (XL. táblázat).

tumor lokalizációja	Műtéti szám n=180
colon ascendens	n=32
colon transversum	n=12
colon descendens	n=14
colon sigmoideum	n=31
rectosigmoideum	n=25
felső harmadi rectum	n=20
középső harmadi rectum	n=37
alsó harmadi rectum	n=9

XL. táblázat. Tumor lokalizáció.

Rectum tumor miatt 39 esetben történt kemoirradiáció, melyek közül 37 esetben tehermentesítő ileostomát képeztünk. Abdominoperinealis rectum exstirpáció nem szerepelt a beteganyagban. Az átlagos BMI laparoszkópos műtéteinknél 26 (22-29), nyitott műtéteknél 27 (20-33) volt. Az átlagos ápolás a laparoszkópos csoportban 8 nap (4-19), a nyitott csoportban 9 nap (5-22) volt. Az átlagos műtéti idő a laparoszkópos csoportban 142 perc (75-215), a nyitott csoportban 132 perc (50-215) volt (XLI. táblázat).

	Laparoszkópos	Nyitott	Mann-Whitney
BMI	26 (22-29)	27 (20-33)	ns
Átlagos ápolási idő	8 (4-19) nap	9 (5-22) nap	ns
Átlagos műtéti idő	142 (75-215) perc	132 (50-215) perc	ns

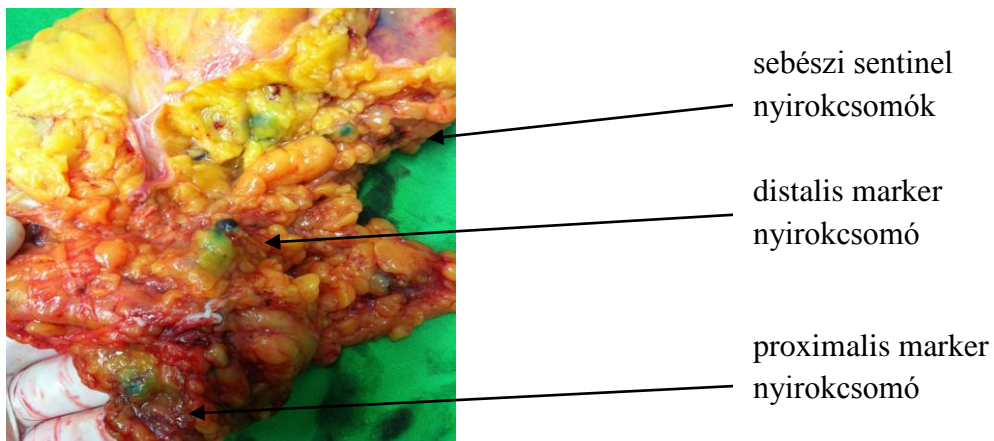
XLI. táblázat. BMI, átlagos ápolási és műtéti idők a két csoportban.

Vizsgálataink kezdetén csak sentinel nyirokcsomó jelölést és preparálást végeztünk, mely alatt 85 beteg adatait elemeztük. Dukes A:16, Dukes B:32, Dukes C:29, Dukes D:8. Tumor stádium T1:5, T2:14, T3:61, T4:5. Férfi:52, nő:33. Nyitott műtét 37 alkalommal volt, ebből 11 akut műtét történt. 48 laparoszkópos műtétet végeztünk, melyből 14 esetben konvertáltunk. Ennek oka 1 esetben a tumor elrepedése, 1 betegnél lélegeztetési nehézség, 2 alkalommal környezeti propagáció, 3 betegnél jelentős adipozitás, 2 esetben összenövések, 1 technikai ok (a kamera nem megfelelő működése), 1 ureter sérülés, 1 hólyaggal összekapaszkodott tumor, 1 vérzés, 1 colon descendens vérellátási zavara volt. A tumor lokalizációját tekintve a colon ascendensen 16, a transversumon 4, a colon descendensen 8, a sigmán 20, a rectosigmán 11, a felső rectumon 8, a középső rectalis szakaszon 14, az alsó rectum területén 4 tumor volt található. Az első 85 beteg vizsgálatát követően kiderült számunkra, hogy az eljárás nem hasznosítható a sebészeti gyakorlatban, mert a jelentős BMI-vel bíró betegeknél a festődő nyirokcsomó in vivo alig fellelhető, amikor pedig könnyen beazonosítható, akkor is az esetek egy részében negatív sentinel mellett a tumor környezetében tumorosan infiltrált nyirokcsomók észlelhetőek. Ugyanezt tapasztaltuk a natív specimen preparálása közben is. A festődési arány 100%-os volt. A 85 betegből a szövettani feldolgozás során 37 nyirokcsomó pozitivitást írtak le, 48 esetben nyirokcsomó negativitást. 72 esetben sentinel negativitást találtunk, a sentinel negatív eseteknél 24 esetben peritumoralisan nyirokcsomó pozitívitas volt tapasztalható.

A 72 sentinel negatív esetből 24 volt a fals negatív, mely igen magas 33,33%-os arálynak felel meg. Ebben a csoportban a 19 T1, T2-es stádiumú tumornál nem találtunk sentinel pozitivitást, viszont a végleges szövettan peritumorális nyirokcsomó pozitivitást mutatott ki 3 T2 stádiumú tumornál. Ez 15,78%-os fals negatív arányt jelent még a korai stádiumokban is. Sentinel nyirokcsomó pozitivitást 13 esetben észleltünk. Ebből kettő mikrometasztázis volt, de ezen esetekben is előfordultak peritumoralisan egyéb pozitív nyirokcsomók. Mind a 13 sentinel pozitív beteg T3 vagy T4 tumorstádiumú volt és a sentinel mellett több peritumoralis nyirokcsomó pozitivitást talált a patológus, tehát álpozitív eset nem fordult elő. Eredményeink azt mutatják, hogy a beteg sorsát önmagában a sentinel technikára nem lehet alapozni. Azt tapasztaltuk, hogy a vizsgált 85 esetből, amikor csak sentinel meghatározást végeztünk, 35 alkalommal mutatott a végleges szövettan nyirokcsomó pozitivitást, s ebből 13 esetben volt a sentinel is pozitív, viszont 22 esetben nem, így rendkívül magas fals negatív arányt kaptunk. Ilyen magas fals negatív arány birtokában kimondhatjuk, hogy önmagában nem helyettesítheti a kiterjesztett nyirokcsomó dissectiot és prognosztikai szerepe sincs.

A nyirokcsomó preparálás során elvégzett vizsgálatok és az onkológiailag korrekt reszekciók, széles mesocolonnal és hosszú érnnyéllel eltávolított specimenek nyirokjelölése azonban további érdekes adatot szolgáltatott számunkra, miszerint nem a sentinel nyirokcsomót, hanem az úgynevezett marker nyirokcsomót kell keresnünk. A tumor környéki nyirok, mely akkor, ha a nyirokcsomó tumorosan lezárt, más irányba keresi az útját, előbb-utóbb egy irányba konvergál, majd az út egyenessé válik. A tumor környéki nyirokutak konvergenciája vezet az úgynevezett distalis marker nyirokcsomóhoz, majd a hosszú érnnyél vége felé a proximalis marker nyirokcsomóhoz.

A vizsgálat második felében laparoszkópos és nyitott műtétek során a 180 betegből 95 betegnél injektáltunk 2 ml patentkék festéket subserosusan a peritumoralis bélszakasz antimesenterialis részére. Érdissectio itt is csak 10 perc múlva történt, majd a natív specimen műtét után a peritumoralis régiótól centrál felé, azaz az érnnyél irányába vizsgáltuk és így preparáltuk ki a kékre festődő nyirokcsomó csoportokat, melyeket külön-külön küldtünk a patológiára szövettani vizsgálatra (14. ábra).



14. ábra. Sentinel, distalis marker és proximalis marker nyirokcsomók.

Amennyiben a hagyományos eljárásokkal nyirokcsomó negativitás volt észlelhető, úgy pancitokeratin IHC vizsgálat történt a sentinel nyirokcsomókban a mikrometasztázisok felkutatására. A patológus a bél feldolgozása során a tumor közelében legintenzívebben kékre festődő nyirokcsomót azonosította patológiai sentinelként és vizsgálta mikrometasztázis irányában. Így gyakorlatilag kettős sentinel felkutatás volt megvalósítható, -sebészi és patológiai-, mely tovább pontosította a vizsgálati eredményeket. A vizsgált 95 betegnél csak 2 esetben találtunk a sentinel nyirokcsomókban mikrometasztázist, ebből egy esetben a sebészi és patológiai is pozitív volt, a másik esetben csak a sebészi. A két mikrometasztázisos esetben a peritumorális nyirokcsomók pozitívak voltak hagyományos HE feldolgozással (15. ábra). Sebészi sentinelnek nevezzük a műtét után, a sebész által, az eltávolított speciménből kipreparált, a tumorhoz legközelebb eső, intenzíven kékre festődő nyirokcsomót. A tumortól távolabb eső, az érárkád konvergenciájánál lévő, intenzíven kékre festődő nyirokcsomót nevezzük distalis marker nyirokcsomónak. Az érnyél vége felé eső, a centrális érlekötés területére lokalizálódó, kékre festődő nyirokcsomót nevezzük proximális marker nyirokcsomónak.



HE festéssel kimutatott
nyirokcsomó
metasztázis

15. ábra. Nyirokcsomó pozitívitas hagyományos HE feldolgozással.

Makrometasztázist a sebészi sentinelekben 14 betegnél, míg patológiai sentinel pozitívitas 10 betegnél találtunk. A patológiai sentinelek közül 4 akkor volt pozitív, amikor a sebészi nem. Egy patológiai sentinel pozitívitas akkor volt fellelhető, amikor sebészi sentinel nem találtunk és 1 sebészi sentinel pozitívitas akkor volt észlelhető, amikor patológiai sentinel nyirokcsomó nem volt fellelhető. A 14 sebészi makrometasztázist és a csak patológiai 4 sentinel makrometasztázisost összevonva, 18 esetben kaptunk sentinel pozitívitas a hagyományos vizsgáló eljárásokkal, kettős vizsgálati módszerrel. Ehhez még a kimutatott 2 mikrometasztázis esetét is hozzáadva, a 95 betegnél 20 sentinel pozitívitas igazoltunk. A kettős vizsgálat módszerével mind a 95 betegnél találtunk sentinel nyirokcsomókat, tehát 100%-os volt. Mikor ezek negatívak voltak, mikrometasztázis irányába is megvizsgáltuk őket. Összesen 20 pozitív eset volt és 75 sentinel negatív mind makro-, mind mikrometasztázis tekintetében. A 75 sentinel negatív esetben, amikor sebészi és patológiai sentinel is feldolgozásra került, a peritumoralis és marker nyirokcsomókban összesen 16 betegnél találtunk nyirokcsomó pozitívitas, ami azt jelenti, hogy 59 betegnél egyezett a nyirokcsomó státusz a sentinel státusszal, tehát a fals negatívitas 21,3%-nak felelt meg. Ez nagyon magas, így azt mondhatjuk, hogy a sentinel meghatározásra nem alapozható a prognózisbecslés és a kezelési tervet sem lehet ez alapján felállítani. Ha megnézzük ezen 16 beteg T stádiumát, akkor 1 T1-es és 1 T2-es, 9 T3-as és 5 T4-es tumort találtunk. A fals negatív eredmények többnyire előrehaladottabb tumorstádiumban fordultak elő. A vizsgált 95 betegnél minden esetben találtunk sentinel nyirokcsomót sebészi és patológiai vizsgálattal, de magas, 21,3%-os fals negatív aránnyal. Így kijelenthető, hogy a módszer ilyen formában a klinikumban nem alkalmazható, a műtéti kiterjesztést nem

módosíthatja, prognosztikai értéke nincs, hasonlóképpen a vizsgálat első felében elemzett betegcsoporttal. Érdekes eredményeket kapunk azonban a további nyirokcsomóblokkok vizsgálatával. Az erek konvergenciájánál lévő distalis marker nyirokcsomó és az érnyél végén lévő proximalis marker nyirokcsomók vizsgálata a következőképpen alakult: a 95 betegből 13-nál találtunk pozitívítást a distalis marker nyirokcsomóban, ezen esetekben a sentinel nyirokcsomók csak 6 esetben voltak pozitívak, viszont peritumoralisan egyéb gócban tumoros nyirokcsomók voltak. Tehát 36 nyirokcsomó pozitív esetünkben 13 volt a distalis marker pozitívítás. Ha ennek a 13 esetnek megnézzük a centrálisabb nyirokcsomó szintjét, azaz a proximalis markert, azt kapjuk, hogy 4 betegünkben a proximalis marker is pozitív volt, 9 betegnél nem. Ez azt jelenti, hogy 95 betegnél a centrális érlekötés elvét alkalmazva 4 beteg, (4,2%) profitált a kiterjesztett dissectióból. A 95 betegből 91 betegnél elegendő lett volna a distalis marker nyirokcsomó szintjén elvégezni a dissectiót, ez 95,8%-ot jelent. Ez nem a sebészi sentinel nyirokcsomó, ami a tumoros bélfalhoz a legközelebb eső, intenzíven kékre festődő nyirokcsomó, hanem a marker nyirokcsomó, ami az erek konvergenciájánál helyezkedik el. Amennyiben ennek a nyirokcsomónak elvégeznénk a műtét alatti gyorsfagyasztásos szövettani vizsgálatát és az negatív lenne, akkor a nyirokcsomó dissectiót nem kellene centrális irányba folytatni. Ha megvizsgáljuk a proximalis marker pozitívítást adó 4 beteg tumor stádiumát mind a 4 beteg T3 stádiumba volt sorolható. A tumor stádiuma alapján kuratív műtét volt végezhető, ami a kiterjesztett nyirokcsomó dissectióval elérhető lett volna, de a 4 betegből kettőnek máj metasztázisa is volt, tehát előrehaladott tumorstádiumban operáltuk. Ezt a négy esetet részletesen értékelve a következőket állapítottuk meg: az első beteg 64 éves férfi, akinél felső harmadi rectum tumor miatt történt reszekció centrális érlekötéssel, nyirokcsomó jelöléssel és következetes sentinel preparálás utáni feldolgozással. Műtét előtt már ismert volt a májmetasztázisa. Műtét utáni, kemoterápia előtti CT tüdő- és májmetasztázisokat mutatott, továbbá megnagyobbodott retroperitonealis nyirokcsomókat, melyek így nagy valószínűséggel tumorosak lehettek. A kiterjesztett dissectiónak nem volt értelme. Ezt követően 16 ciklus Avastin-FOLFIRI, majd De Gramont kezelést kapott, ezután progresszió miatt adott FOLFOX kemoterápia mellett jelenleg is él, további onkológiai kezelése folyamatban, lokális recidívája nincs. A második betegnél véres széklet miatt elvégzett kolonoszkópia kapcsán többszörös polyp került eltávolításra. A tíz centiméter magasságban eltávolított 3 polyp egyikében T1 adenocarcinoma igazolódott. A kiegészítő vizsgálatok negativitása ellenére reszekciós

műtét mellett döntöttünk, melyet laparoszkópos módszerrel végeztünk. A polypectomia helyének endoszkópos jelölését elvégeztük. A szövettani kép és az immunprofil alapján intestinalis típusú adenocarcinoma igazolódott, többszörös nyirokcsomó áttétekkel (1/1 patológiai sentinel nyirokcsomó + 3/12 peritumoralis nyirokcsomó + 1/1 sebészi sentinel nyirokcsomó + 8/9 distalis marker nyirokcsomó + 4/4 proximális marker nyirokcsomó). Ugyanakkor a vizsgált bélszakaszon mucosalis szinten carcinoma nem igazolódott, a submucosában és a bél körüli zsírszövetben lymphangiosis cancrosa és vérér betörés volt megfigyelhető, nagyszámú nyirokcsomó metasztázissal, mesorectalis infiltrációval, nyirok- és vérér érintettséggel, disszeminációval. A primernek tartható elváltozáshoz képest a főként extraluminalis progresszió feltűnően intenzív volt. Molekuláris patológiai lelet a KRAS gén 2-es exonjában mutáció jelenlétét igazolta. A 47 éves jelenleg panaszmentes betegnél, posztoperatív sugárterápia, majd adjuváns kemoterápia zajlott, jelenleg recidíva mentes. Úgy tűnik, a kiterjesztett dissectióból a beteg profitált. A harmadik beteg egy 76 éves férfi, akinek anamnézisében 5 éve rectum tumor miatt műtét, majd 2011.09. hóban jobb oldali hemicolecctomia szerepel. Ekkor még nem volt májmetasztázisa, FOLFOX terápiában részesült, de egy év múlva multiplex májmetasztázisok igazolódtak. A negyedik beteg egy 51 éves férfi, akinél passzázsavart okozó rectosigmoideal is tumor miatt történt nyitott reszekció. Multiplex májmetasztázisai ismertek voltak, a beteg 3 hónapot élt műtét után, onkoterápia nem történt, a beteg azt nem fogadta el.

Összegezve az eddigieket, a kiterjesztett nyirokcsomó dissectióból 4 beteg profitálhatott volna, de abból 1-nek ismert volt a májmetasztázisa, kettőnél pedig az onkológiai kezelés ellenére 1 éven belül multiplex májmetasztázisokat írtak le. Tehát 3 betegnél a kiterjesztés hiábavaló volt, csak az esetleges szövődményeknek tettük ki a beteget. Felsorolt második esetünknel a kiterjesztés hasznos volt, de a rövid, kb. másfél éves követés miatt még nem tudunk elegendő adatot szolgáltatni a túlélésekről. Ezek alapján elmondhatjuk, hogy a distalis marker nyirokcsomó prognosztikai szerepe egyértelmű, amennyiben ez pozitív, úgy a nyirokcsomó dissectiót az erek centrális lekötésének irányába ki kell terjeszteni, azonban ha itt is pozitívítás észlelhető, az rendkívül rossz prognózist sejtet. Nagyon fontos megfigyelés, hogy egyetlen esetben sem találtunk ezen nyirokcsomó útvonalon ugró metasztázist, amikor a proximális pozitív volt, a distalis is minden esetben annak bizonyult.

Érdemes megvizsgálni a korai tumorstádiumokat is. Ha a beteganyagot lebontva elemezzük és a kedvezőbb T1 és T2 stádiumra megvizsgáljuk, a következőt kapjuk:

T1 tumor stádiumban 12 esetben végeztük el a vizsgálatot. Az első 85 betegnél, 7 T1-es tumort találtunk, ezen esetekben csak sebészi sentinel meghatározás történt, minden specimennél festődött a sebészi sentinel és mikrometasztázisra is negatív volt, ezeknél marker nyirokcsomó meghatározás nem történt. A következő csoportban 95 betegnél 5 T1-es tumort vizsgáltunk, ezen tumoroknál a sebészi sentinel és patológiai sentinel is minden esetben festődött. Mind distalis és mind proximalis marker nyirokcsomó is festődött, ezek vizsgálatra kerültek. A sentinel nyirokcsomókban sem hematoxilin-eosinnal, sem pan-CK-val nem tudtunk kimutatni mikrometasztázist. Egy betegünkénél, akinél felső harmadi rectum tumort operáltunk, a distalis marker nyirokcsomó pozitív lett, de a proximalis marker nem. Ezen betegnél 12 nyirokcsomót vizsgáltak meg és csak a distalis marker nyirokcsomóban volt pozitívitás kimutatható, így a betegnél Dukes C stádiumot állapítottunk meg és a posztoperatív időszakban XELOX kezelésben részesült. Az eltelt két éves követés alatt a beteg panaszmentes, recidívamentes. Ez a beteg profitált a patent kék festékekkel elvégzett nyirok jelölésből, mivel a marker nyirokcsomó célzott patológiai vizsgálatával, upstaging révén adjuváns kezelésben részesült. A proximalis marker nyirokcsomója negatív volt, így prognózisa is kedvező.

T2 tumor stádiumban is két csoportra kell osztanunk a vizsgálatot. Az első, ahol csak sentinel (85 beteg) a második (95 beteg) ahol marker nyirokcsomó meghatározás is történt. A csak sentinel csoportban 16 T2-es tumort jelöltünk. Ebből a csoportból sebészi sentinel 4 esetben nem volt fellelhető, de patológiai sentinel igen, tehát a kettős vizsgálattal a sentinel nyirokcsomó fellelhetősége 100% volt. A sentinelekben sem a hagyományos szövettani feldolgozással, sem mikrometasztázis irányába végzett feldolgozással nem volt fellelhető áttét. A peritumoralis, nem festődő nyirokcsomókban azonban 4 esetben áttét volt igazolható, tehát a 16-ból 4 esetben fals negatív eredményt kaptunk, ez 25%-os fals negatív arányt jelent, mely igen magasnak mondható. Gyakorlatilag minden nyirokcsomó pozitív esetben álnegatív volt a sentinel státusz, tehát a nyirokcsomó pozitív esetek 100%-ban adott hamis eredményt a módszer. Ebből az következik, hogy a sentinel meghatározásra nem lehet alapozni a beteg további sorsát, illetve a lymphadenectomia kiterjesztését. A második csoportban, ahol már marker nyirokcsomókat is vizsgáltunk, 13 T2-es tumort jelöltünk. A sentinel kettős vizsgálattal minden esetben találtunk sentinel nyirokcsomót. Három esetben sebészi sentinel nem volt fellelhető, de ilyenkor preparálható volt patológiai sentinel és egy esetben nem volt patológiai sentinel, de volt sebészi sentinel. Három esetben igazolódott sentinel pozitívitás, két esetben sebészi egy esetben patológiai. A végleges szövettan

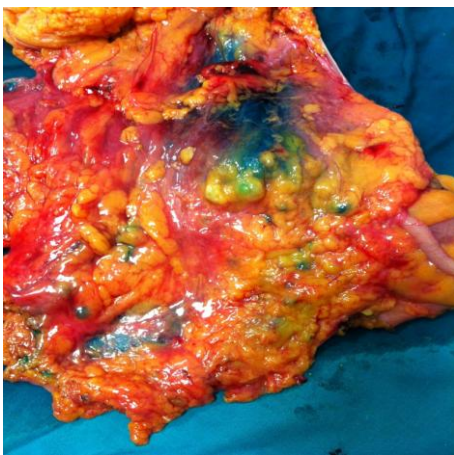
alapján ugyanennél a három esetnél lehetett nyirokcsomó pozitivitást igazolni, egyiküknél a sentinel érintettségén kívül nem jelölődő peritumorális nyirokcsomók is pozitívak voltak. A sentinel pozitívítás a hagyományos HE-nal volt kimutatható, mikrometasztázist nem találtunk, a megvizsgált distalis és proximális marker nyirokcsomók negatívak voltak. A marker nyirokcsomókat minden esetben identifikálni tudtuk. Megállapíthatjuk, hogy ebben a betegcsoportban a kiterjesztett lymphadenectomiából, centrális érlekötésből a betegek nem profitáltak, a distalis marker nyirokcsomó minden esetben negatív volt, azaz a kiterjesztést elég lett volna ezen a szinten végezni. A proximális markerek természetesen negatívak voltak. Az intraoperatíván elvégzett distalis marker preparálása és gyorsfagyasztásos szövettani vizsgálat során igazolódott negatívítás, a centrális érlekötés nélküli műtétet engedheti meg számunkra, így a reszekció a distalis marker szintjén elegendő. A módszer azon felül, hogy a nyirokcsomó dissectio mértékét meghatározhatja, arra is alkalmas, hogy a patológus több nyirokcsomót tudjon feltérképezni, ezáltal vizsgálni, így prognosztikai szerepe ismételten előtérbe kerül, arról nem is beszélve, hogy ha T1, T2 tumor stádiumban nincs megfelelő számú vizsgált nyirokcsomó, a beteg a toxikus kemoterápiát esetlegesen feleslegesen fogja megkapni, míg ha a megfelelő nyirokcsomó szám megvan, akkor ez elkerülhető.

Ha a rectum tumorokat kivesszük az anyagunkból, (39 esetben kemoirradiáció történt és ilyenkor a megfelelő számú nyirokcsomó nem mindig biztosítható) és a jelölt beteganyagot összehasonlítjuk azonos számú nem jelölt colon tumoros anyaggal, azt kapjuk, hogy a jelölt beteganyag átlagos nyirokcsomó száma 23,5 db (11 és 65 db között) volt, míg jelölés nélkül végzett colon tumoros betegeknél az átlagos nyirokcsomó szám 13,17 volt (5 és 25 között). Ez alapján elmondhatjuk, hogy a nyirokcsomó jelölés a patológus számára segítséget jelenthet. A különbség szignifikáns.

VI.4. Megbeszélés

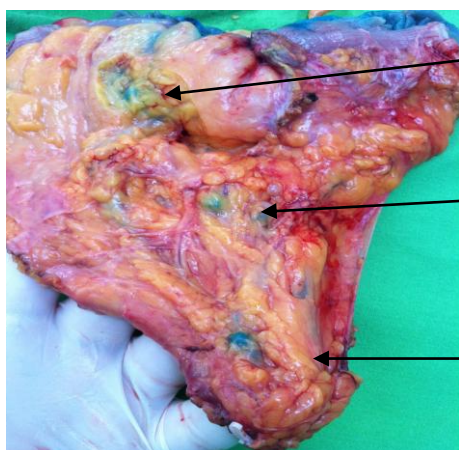
A betegség áttétképződése, lokális propagációja vezethet a beteg halálához, ezért is nagyon fontos, hogy kellő időben, a hagyományos eljárásokkal nem detektálható mikrometasztázisokat felismerjük és elpusztítsuk. Sebészi szempontból a mindennapi rutin során használt hagyományos vizsgáló módszerekkel nem felismerhető peritoneális metasztázisoknak (255), illetve a nyirokcsomó mikrometasztázisoknak lehet szerepe (220), mivel a műtét kiterjesztését és a műtét utáni onkológiai kezelést megváltoztathatják. Tekintve, hogy a kórjóslatot alapvetően meghatározza a

nyirokcsomók érintettsége (25, 26), célunk volt a staging pontosítása miatt a nyirokutakon való terjedés vizsgálata, a patológus által vizsgált nyirokcsomószám problematikájának elemzése, a vizsgált nyirokcsomószám emelésének lehetősége, a colorectalis sentinel nyirokcsomó meghatározás klinikai alkalmazhatóságának vizsgálata mind nyitott, mind laparoszkópos módszer során. A nyirok jelölés révén a sentinel preparálás, a marker nyirokcsomó meghatározása, kiegészítve a mikrometasztázisok vizsgálatával a beteg sorsát, későbbi kezelését meghatározhatja. A patológustól 12 nyirokcsomó vizsgálatát várják el, de egyre inkább terjed az az álláspont, miszerint az összes nyirokcsomót vizsgálni kell (42, 43, 44). Bizonyos irodalmi adatok összefüggést véltek felfedezni az eltávolított és megvizsgált nyirokcsomószám és a túlélés között, tehát nem önmagában a pozitív nyirokcsomószám, hanem a pozitív nyirokcsomók mellett az eltávolított nyirokcsomó számnak tulajdonítottak jelentőséget (223, 224, 225). Amennyiben nincs meg a megfelelő nyirokcsomószám, úgy a beteget esetleg fölöslegesen terhelő onkoterápiát alkalmaznak. Az általunk végzett nyirokcsomó jelölés technikája, az ex vivo eltávolított sebészi sentinel és marker nyirokcsomó vizsgálata prognosztikai faktor lehet, illetve a kéken festődő nyirokcsomók a patológus számára leegyszerűsíthetik a formalinban fixált és zsugorodott preparátumban a megfelelő számú nyirokcsomó vizsgálatát. Sebészi szempontból a korrekt műtét elvégzése mellett a patológiai feldolgozás, illetve a megvizsgált nyirokcsomó szám rendkívül fontos. Anyagunkból az derült ki, hogy a sentinel jelölés során a kékre festődő nyirokcsomók, a patológusnak segítenek így szignifikánsan több nyirokcsomó kerülhet feldolgozásra (16. ábra).



16. ábra. Számtalan kékre festődő nyirokcsomó a mesocolonban

A nyirokkapillarisoknak az endothelsejtek alapján számos nyílása van és basalis membránjuk szinte nincs, így a rosszindulatú daganatok minimális proteáz aktivitással le tudják bontani a kapillárisfalat, mely a daganat terjedését így már nem akadályozza tovább. A regionális nyirokelvezetési rendszer a helyi nyirokcsomókhoz vezet a daganatsejteket. Az első ilyen nyirokcsomó az úgynevezett őrszem nyirokcsomó. Az esetek 15-20%-ában azonban a daganatsejtek itt nem tudnak megtapadni, így ezt átugorva egy következő nyirokcsomóban lesznek detektálhatóak. Az őrszem nyirokcsomók supravitalis festékekkel és radioaktív kolloiddal azonosíthatók. Ha az őrszem nyirokcsomóban nem mutatható ki daganat, akkor az esetek zömében nem kell azzal számolnunk, hogy a regionális nyirokcsomókban áttét van. A melanoma és emlőcarcinoma sebészetében kiváló eredmények születtek a sentinel nyirokcsomó preparálással, azonban a gastrointestinalis tractus, így a colorectalis sebészet terén a kérdés nem ilyen egyszerű. Az irodalom nem foglal állást a technika létjogosultsága mellett. Mindezek ellenére a minimal invazív érában felmerül a kérdés, lehet-e onkológiai kompromisszumok nélkül a sentinel technika segítségével csökkentett radikalitású műtétet végezni? Úgy tűnik, a nyirokjelölés során felkeresett marker nyirokcsomó segítségével lehet. Azt a kékre festődött nyirokcsomót nevezzük marker nyirokcsomónak, amely a tumortól távolabb helyezkedik el és az erek konvergenciájánál festődik. Technikailag a jelölődött distalis marker nyirokcsomó felkeresése akár intraoperatívan is könnyebb, mivel az esetek zömében itt a mesocolon zsírszöveve már elvékonyodik. (17. ábra)



Sebészi sentinel
nyirokcsomó (vaskos
pericolicus szövetben)

distalis marker nyirokcsomó
(a mesocolon zsírszöveve
elvékonyodott)

proximális marker
nyirokcsomó

17. ábra. Sentinel nyirokcsomók, distalis marker nyirokcsomók, proximális marker nyirokcsomók.

Amennyiben ennek a nyirokcsomónak az intraoperatív gyorsfagyasztásos szövettani vizsgálata negatív lenne, akkor végezhetnénk kisebb reszekciót, különösen idősebb és co-morbiditással terhelt, kövér betegeken. Fokozottan igaz ez a bal colonfél tumoraira, ahol egy esetleges radikális lymphadenectomia és centrális érlekötés total colectomiához, vagy definitív anus prae képzéséhez vezethet a maradék bél vérellátási zavara miatt. A proximális marker nyirokcsomó prognosztikai faktor lehet. A proximális marker nyirokcsomónak nevezzük azt a festődött nyirokcsomót, mely a centrális érlekötés elvét alkalmazó műtét során az érnél végén, az érlekötés környékén helyezkedik el. Negativitása, a pericolicus nyirokcsomók pozitivitása mellett is felvetheti az adjuvans kezelés mellőzését, onkológiailag korrekt műtét esetén, amennyiben a tumor serosára nem tört, idős, cardiopulmonalis státusza alapján fokozott rizikójú betegeknél. A peritumoralis sentinel jelölés és a sebészi, illetve patológiai sentinel jelölés meghatározása a klinikumban véleményünk szerint önmagában nem hasznosítható, műtét alatti gyorsfagyasztott szövettani vizsgálatuk és ennek negativitása nem mellőzheti a kiterjesztettebb lymphadenectomia elvégzését. A distalis marker intraoperatív gyorsfagyasztott szövettani vizsgálata és ennek negativitása esetén mellőzhetjük a colon érintett szakaszát ellátó ér centrális lekötését. Mindemellett a jelenleg alkalmazott komplett nyirokcsomó dissectio során eltávolított proximalis marker nyirokcsomó prognosztikai faktor lehet és szelektált esetekben a posztoperatív kezelést módosíthatja. Ha a marker nyirokcsomók negatívak, az azt jelenti, hogy tumoros nyirokcsomót a betegben nem hagyunk vissza, a prognózis kedvező, az esetleges toxikus kemoterápia nem szükséges. Különösen érvényes ez cardiopulmonalisan terhelt és idős betegek esetén. Ugyanezt megfordítva, fiatal betegnél a kedvező tumor stádium és nyirokcsomó negativitás ellenére, amennyiben a sentinel vagy marker nyirokcsomókban mikrometasztázist mutatunk ki, az a posztoperatív kezelést befolyásolhatja és ezzel a beteg túlélését javíthatja. Ha a tumor T4 stádiumú, vagy távoli metasztázis, illetve makroszkópos nyirokcsomó pozitívitás észlelhető, a sentinel technika nem használható, mivel nem befolyásolja a sebészi technikát, a reszekció kiterjesztését vagy a posztoperatív terápiát. Ha a tumor T1-T3 stádiumú és a nyirokcsomók negatívak, a mikrometasztázisok igazolása a sentinel és marker nyirokcsomókban befolyásolhatja a műtét utáni adjuvans kezelést. Ha T1-T2 stádiumú tumort operálunk, a distalis marker nyirokcsomók intraoperatív vizsgálata befolyásolhatja a reszekció mértékét, különösen high-risk pácienseken. A kék festék által jelölt nyirokcsomók a patológus számára segítséget jelentenek azok

azonosításában, emiatt magasabb vizsgált nyirokcsomószám kerül leírásra, ami szintén befolyásolhatja a műtét utáni terápiát. Ha a rectum tumorok kizárása után, -tekintve, hogy itt az esetek zömében kemoirradiáció történt és így a megfelelő nyirokcsomó szám az irodalmi adatok szerint sem biztosítható minden esetben-, megvizsgáljuk a jelölt és jelöletlen colon tumoros anyagot, akkor a jelölt beteganyagban szignifikánsan több nyirokcsomót írtak le a patológusok, mint a nem jelöltben, tehát a patológusnak valóban segített az azonosításban.

Az általunk alkalmazott módszer a transversum közepétől a sigma középső harmadáig terjedő bélszakasz tumorainál alkalmas lehet egy kisebb reszekciós műtét indikálására. A jelenleg érvényben lévő onkológiai elvek a tumor lokalizáció függvényében akár a két szomszédos artéria centrális lekötését is elvárhatóvá teszik. Amennyiben egy flexura lienalis vagy colon descendens tumornál az artéria mesenterica inferior lekötésre kerül, úgy a distalis bélvég vérellátását csak az a. rectalis media fogja biztosítani. Ez többnyire csak a rectumig ad kellő vérellátást, tehát az anasztomózist a rectummal kellene elkészítenünk. Ide viszont a jó vérellátású proximalis bélvég nem fog leérni. Az anasztomózis elkészítésének legfőbb kulcsponjtja a jó vérellátás, a beteg sorsa ezen múlik. A jobb colonfelet teljesen mobilizálva és több veszélyt is felvállalva tudnánk ide leforgatni, ezzel a beteget ismételten szövödményeknek tennénk ki. Így colectomiára kényszerülhetnénk, hogy biztonságos jó vérellátású ileorectostomiát tudjunk készíteni. Ez viszont a beteg életminőségét jelentősen rontó tényező, idős vagy kardiálisan terhelt betegeken fatális is lehet. A nyirokcsomó jelölés révén a marker nyirokcsomó intraoperatív vizsgálata, amennyiben ez negatív, egy kisebb reszekciót enged meg onkológiai kompromisszumok nélkül, így centrális érlekötés nem szükséges, biztonságos colo-colicus anasztomózis készíthető a jó vérellátású bélvégek között. A sentinel nyirokcsomón túli marker nyirokcsomó vizsgálat a prognózishoz és terápiához kiegészítő adatokat biztosít. A módszer biztonságos és nincs különbség a nyitott és laparoszkópos technika között. A jelölés során esetlegesen fellépő intraoperatív tumor szóródás lehetősége további vizsgálatok tárgyát képezheti.

VII. A disszertációban megfogalmazott új megállapítások

1. A rectum és rectosigmoidealis tumorok laparoszkópos sebészete onkológiailag biztonságos, a beteg számára rövid és hosszú távú előnyöket biztosít. A nyitott műtétekkel összehasonlítva a túlélés valamelyest jobbnak mutatkozik, bár az eredmények a túlélésre vonatkozóan nem szignifikánsak. A laparoszkópos rectumsebészet rövid távú előnyei a kevesebb sebszövődmény, kozmetikai előnyök, szignifikánsan kevesebb posztoperatív hegység. Előrehaladottabb tumor stádiumokban kedvezőbb hosszú távú túlélés érhető el. A technikai jellemzőkből fakadóan, pontosabb vérzéscsillapítás végezhető, így kevesebb a perioperatív vérigény, mely szintén a kedvezőbb túlélés esélyét adja a betegnek.
2. A kemoirradiált rectum tumorok laparoszkópos sebészete biztonságos, onkológiai kompromisszum nincs, emellett rövid távú előnyei miatt a módszert a colorectalis sebészetben jártas munkacsoportok figyelmébe ajánljuk.
3. A patent kék festékkel intraoperatívén jelölt, majd a tumor közelében lévő legintenzívebben kékre festődő sentinel nyirokcsomó vizsgálata nem jó módszer a kevésbé kiterjesztett bélreszekció indikálására, tekintve, hogy az esetek egy részében negatív sentinel mellett nem festődő tumoros nyirokcsomók detektálhatóak. Ennek oka valószínűleg a nyirokutak tumoros elzáródása, ami miatt a nyirok más irányba folyik.
4. Klinikai haszna az úgynevezett marker nyirokcsomóknak lehet, melyek közül a tumorhoz közelebb eső, ún. distalis marker a kisebb reszekciós műtét végzését, az alacsonyabb érlelőtestet indikálhatja, ha intraoperatíván hisztológiai feldolgozásra kerül. A tumortól távolabb lévő az ún. proximalis marker nyirokcsomó pedig prognosztikai jelentőséggel bírhat.
5. A nyirokjelölés miatt a formalinban fixált specimenben a nyirokcsomók a patológus számára is könnyebben fellelhetőkké válnak, így szignifikánsan több nyirokcsomó kerülhet feldolgozásra, mely szintén prognosztikai faktor és a posztoperatív terápiás tervet módosíthatja.
6. Az eljárás nem jelent plusz terhet a beteg számára, kockázata nincs, olcsó és egyszerű. A jelölés következtében fellépő esetleges intrabdominalis tumor szóródás további vizsgálatok tárgyát képezi.

VIII. Irodalomjegyzék

1. Source: US Mortality Public Use Data Tape 2002, National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention, 2004.
2. Jemal A, Murray T, Ward E, et al: Cancer statistics 2005. *CA Cancer J Clin.* 2005;55: 10-30.
3. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al: Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001; 94: 153-6.
4. Cheng X., Chen V.W., Steele B, et al: Subsite-specific incidence rate and stage of disease in colorectal cancer by race, gender and age group in the United States, 1992-1997. *Cancer* 2001; 92. 2547-54
5. Lynch, H.T., de la Chapelle, A.: Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 919-932
6. Heavey PM, McKenna D, Rowland IR.: Colorectal cancer and the relationship between genes and the environment. *Nutr Cancer* 2004; 48: 124-41
7. Ember I, Kiss I, Sándor J: A daganatok epidemiológiája és prevenciója. Dialóg Campus Kiadó, Budapest 2006
8. World Cancer Research Fund (WCRF) Panel (Potter JD, Chair). Diet, nutrition, and the prevention of cancer. A global perspective. Washington (DC): WCRF/American Institute of Cancer Research;1997
9. Willet WC, Stampfer MJ, Colditz GA, et al: Relation of meat, fat and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med* 1990; 323. 1664-72
10. Hawk ET, Umar A, Viner JL: Colorectal cancer chemoprevention - an overview of the science. *Gastroenterology* 2004; 126:1423-47
11. Houlston RS: What we could do now: molecular pathology of colorectal cancer. *Mol Pathol* 2001; 54: 206-14
12. Rupnarain C, Diamini Z, Naicker S, et al: Colon cancer: genomics and apoptotic events. *Biol Chem* 2004; 385: 449-74
13. Shih IM, Zhou W, Goodman SN, et al: Evidence that genetic instability occurs at early stage of colorectal tumorigenesis. *Cancer Res* 2001; 6183: 818-22
14. Fearon ER, Vogelstein B: A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759-67

15. Kops GI, Weaver BA, Cleveland DW. On the road to cancer: aneuploidy and the mitotic checkpoint. *Nat Rev Cancer* 2005; 10: 773-85
16. Lakatos P, Lakatos L: A hereditér és sporadikus colorectalis daganatok genetikája és a genetikai ismeretek jelentősége a mindennapi gyakorlatban. *Orv. Hetil* 2006; 147: 363-8
17. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton Sr.: Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988; 319: 525-532
18. Ember I, Kiss I: Daganatok és daganatmegelőző állapotok molekuláris epidemiológiája. Medicina Könyvkiadó RT, Budapest, 2005
19. DeVita, Jr S, Hellman, SA, Rosenberg: *Cancer Principles, Practice of Oncology* 7th Edition
20. Jänne PA, Mayer RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 342: 1960-8.
21. Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al: Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *N Engl J Med* 1993; 328:1365-71
22. Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al: Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Control Study. *N Engl J Med* 1993; 328:1365-71 Erratum, *N Engl J Med* 1993; 329: 672
23. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, et al: Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996; 348: 1465-71
24. Újszászy L, Horváth G, Simon L, et al: A colorectalis carcinoma szűrésének lehetőségei és nehézségei hazánkban. *LAM* 2004; 14: 313-320
25. TNM classification of malignant tumours, 6th edn. New York: John Wiley 2002.
26. Zlobec I, Lugli A.: Prognostic and predictive factors in colorectal cancer. *J Clin Pathol* 2008; 61: 561-9
27. Turner RR, Li C, Compton CC: Newer pathologic assessment techniques for colorectal carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 6871-76
28. Munro AJ, Lain S, Lane DP: P53 abnormalities and outcomes in colorectal cancer: a systematic review. *Br J Cancer* 2005; 92 (3): 434-44.
29. Shibata D, Reale MA, Lavin P, et al: The DCC protein and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1996; 335: 1727-32
30. Sun XF, Rütten S, Zhang H, et al: Expression of the deleted in colorectal cancer gene is related to prognosis in DNA diploid and low proliferative colorectal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1745-50

31. Popat S, Houlston RS: A systematic review and metaanalysis of the relationship between chromosome 18q genotype, DCC status and colorectal cancer prognosis. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2060-70
32. Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al: ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5313-27
33. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010; pp: 143-164
34. C.C. Compton et al. (eds): *AJCC Cancer Staging Atlas: A companion to the Seventh Editions of the AJCC Cancer Staging Manual and Handbook*, DOI 10.1007/978-1-4614-2080-4-14,c 2012; American Joint Committee on Cancer
35. 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
36. Nagtegaal ID, Quirke P: Colorectal tumour deposits in the mesorectum and pericolon; a critical review. *Histopathology* 2007; 51: 141-149
37. Quirke P, Morris E.: Reporting colorectal cancer. *Histopathology* 2007; 50: 103-112
38. 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
39. *TNM classification of malignant tumours*, 5th ed New York. Wiley 1997
40. 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
41. Láng I.: A colorectalis carcinoma multidiszciplináris szemléletű belgyógyászati-onkológiai kezelése. *LAM* 2001; 11: 118-129
42. 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
43. 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
44. Swanson RS, Compton CC, Tewart 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
45. Madoff RD.: Defining quality in colon cancer surgery. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 1738-40

46. Jessup JM, Thomas P: Carcinoembryonic antigen: function in metastasis by human colorectal carcinoma. *Cancer Metastasis Rev* 1989; 8: 263-80
47. Hammarström S: The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. *Semin Cancer Biol* 1999; 9: 67-81
48. Kimura O, Kaibara N, Nishidoi H, et al: Carcinoembryonic antigen slope analysis as an early indicator for recurrence of colorectal carcinoma. *Jpn J Surg* 1986; 16: 106-11
49. Grady WM. Genomic instability and colon cancer. *Cancer Metast Rev* 2004; 23: 11-27
50. Kim GP, Colangelo LH, Wieand HS, et al: National Cancer Institute. Prognostic and predictive roles of high-degree microsatellite instability in colon cancer: a National Cancer Institute-National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborative Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 767-72
51. Longatto-Filho A, Pinheiro C, Ferreira L, et al: Peritumoural, but not intratumoural, lymphatic vessel density and invasion correlate with colorectal carcinoma poor-outcome markers. *Virchows Arch* 2008; 452: 133-8
52. Günther K, Leier J, Henning G, et al: Prediction of lymph node metastasis in colorectal carcinoma by expression of chemokine receptor CCR7. *Int J Cancer* 2005; 116: 726-33
53. Italiano A, Saint-Paul MC, Caroli-Bosc FX, et al: Epidermal growth factor receptor (EGFR) status in primary colorectal tumors correlates with EGFR expression in related metastatic sites: biological and clinical implications. *Ann Oncol* 2005; 16: 1503-7
54. Watanabe T, Wu TT, Catalano PJ, et al: Molecular predictors of survival after adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2001; 344: 1196-206
55. Roth A, Tejpar S, Yan P, et al: Stage-specific prognostic value of molecular markers in colon cancer: Results of the translational study on the PETACC 3-EORTC 40993-SAKK 60-00 trial. 2009 ASCO Meeting. *J Clin Oncol* 27: 15 s (suppl; abstr.4002)
56. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al: Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1626-34
57. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al: K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1757-65
58. Allegra CJ, Jessup JM, Somerfield MR, et al: American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients

with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2091-6

59. Balkwill F: The significance of cancer cell expression of the chemokine receptor CXCR4. *Semin Cancer Biol* 2004; 14: 171-9

60. Bailey C, Negus R, Morris A, et al: Chemokine expression is associated with the accumulation of tumour associated macrophages (TAMs) and progression in human colorectal cancer. *Clin Exp Metastasis* 2007; 24: 121-30

61. Lièvre A, Bachet JB, Le Corre D, et al: KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 2006; 66: 3992-5

62. Bilchik AJ, Nora DT: Lymphatic mapping of nodal micrometastasis in colon cancer: putting the cart before the horse? *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 529-31

63. van Schaik PM, Hermans E, van der Linden JC, et al: Micro-metastases in stages I and II colon cancer are a predictor of the development of distant metastases and worse disease-free survival. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35:492-6

64. Tan WS, Tang CL, Shi L, et al: Meta-analysis of defunctioning stomas in low anterior resection for rectal cancer. *Br J Surg* 2009; 96: 462-72

65. Williams NS, Dixon MF, Johnson D: Reappraisal of the 5 cm rule of distal excision for carcinoma of the rectum; a study of distal intramural spread and of patients' survival. *Br J Surg* 1983; 70: 150-54

66. Minsky BD, Mies C, Recht A, et al: Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum. I. Patterns of failure and survival. *Cancer* 1988; 61: 1408-16

67. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD: The mesorectum in rectal cancer surgery: the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982; 69: 613-16

68. Heald RJ, Ryall RD: Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986; 1: 1479-82

69. Enker EW, Merchant N, Cohen AM, et al: Safety and efficacy of low anterior resection for rectal cancer: 681 consecutive cases from a specialty service. *Ann Surg* 1999; 230: 544-52

70. Lee and Park 1988 Lee Sj, Park Ys: Serial evaluation of anorectal function following low anterior resection of the rectum. *Int J Colorectal Dis* 1988; 13: 241-46

71. Meredith KL, Hoffe SE, Shibata D: The multidisciplinary management of rectal cancer. *Surg Clin N Am* 2009; 89: 177-215

72. Rasheed S, Bowley DM, Aziz O, et al: Can depth of tumour invasion predict lymph node positivity in patients undergoing resection for early rectal cancer? A comparative study between T1 and T2 cancers. *Colorectal Dis* 2008; 10: 231-38
73. Choi PW, Yu CS, Jang SJ, et al: Risk factors for lymph node metastasis in submucosal invasive colorectal cancer. *World J Surg* 2008; 32: 2089-94
74. Perretta S, Guerrero V, Garcia-Aguilar J: Surgical treatment of rectal cancer: local resection. *Surg Oncol Clin N Am* 2006; 15: 67-93
75. Desch CE, Benson AB 3rd, Somerfield MR, et al: Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8512-19
76. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2009). Clinical practice guidelines in oncology. (Accessed July 15, 2009)
Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/fguidelines.asp
77. De Gramont A, Figuer A, Seymour M, et al: "Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer". *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938-47
78. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al: Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 2004; 22: 1797-806
79. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al: Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 23: 2343-51
80. Iyer L, Ratain MJ: Clinical pharmacology of camptothecins. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998; 42(Suppl): S31-43
81. Bidard FC, Tournigand C, André T, et al: Efficacy of FOLFIRI-3 (irinotecan D1, D3 combined with LV5-FU) or other irinotecan-based regimens in oxaliplatin-pretreated metastatic colorectal cancer in the GERCOR OPTIMOX1 study. *Ann Oncol* 2009; 20: 1042-47
82. Ychou M, Viret F, Kramar A, et al: Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 62: 195-201
83. Masi G, Cupini S, Marcucci L, et al: Treatment with 5-fluorouracil/folinic acid, axaliplatin, and irinotecan enables surgical resection of metastases in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 58-65

84. Abdi EA, Hanson J, Harbora DE, et al: Adjuvant chemoimmuno- and immunotherapy in Dukes' stage B2 and C colorectal carcinoma: a 7-year follow-up analysis. *J Surg Oncol* 1989; 40: 205–13
85. Tol J, Koopman M, Cats A, et al: Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009, 360: 563–72
86. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al: Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 663–71
87. Goldberg R, Sargent D, Morton R, et al: "A randomised controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer". *J Clin Oncol* 2004; 22: 23–30
88. Adams GP, Weiner LM: Monoclonal antibody therapy of cancer. *Nat Biotechnol* 2005; 23: 1147-57
89. Amos EH, Mendenhall WM, McCarty PJ, et al: Postoperative radiotherapy for locally advanced colon cancer. *Ann Surg Oncol* 1996; 3: 431–36
90. Colorectal Cancer Collaborative Group: Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001; 358: 1291–304
91. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al: Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638
92. Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L.: Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomised trial and an evaluation of late secondary effects: *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 564–72
93. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731–40
94. Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Fierens K: Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD006041
95. Galandiuk S, Wieand HS, Moertel CG, et al: Patterns of recurrence after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 174: 27–32
96. Cali RL, Pitsch RM, Thorson AG, et al: Cumulative incidence of metachronous colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 388–98
97. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN: Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer: *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1. CD002200

98. Tsikitis VL, Malireddy K, Green EA, et al: Postoperative surveillance recommendations for early stage colon cancer based on results from the clinical outcomes of surgical therapy trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3671–76
99. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2012). Clinical practice guidelines in oncology. (Accessed July 15, 2012)
Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
100. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al: Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 239: 818–25; discussion 825–27
101. Rama N, Monteiro A, Bernardo JE, et al: Lung metastases from colorectal cancer: surgical resection and prognostic factors. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35: 444–49
102. Martin RC 2nd, Augenstein V, Reuter NP et al: Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal cancer liver metastases. *J Am Coll Surg* 2009; 208: 842–50; discussion 850–52
103. Tanaka K, Shimada H, Matsuo K, et al: Outcome after simultaneous colorectal and hepatic resection for colorectal cancer with synchronous metastases. 2004; *Surgery* 136: 650–59
104. Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, et al: Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. 2007; *Ann Surg Oncol* 14:3481-91
105. Benoist S, Nordlinger B: The role of preoperative chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2385–2390
106. Adam R, Wichters DA, de Haas RJ, et al: Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J Clin Oncol* 2009; 27:1829-35
107. Barone C, Nuzzo G, Cassano A, et al: Final analysis of colorectal cancer patients treated with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid neoadjuvant chemotherapy for unresectable liver metastases. *Br J Cancer* 2007; 97: 1035–39
108. Adam R, Wichters DA, de Haas RJ, et al: Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality? *J Clin Oncol* 2008; 26: 1635–41
109. Allen PJ, Kemeny N, Jarnagin W, et al: Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in patients undergoing resection of synchronous colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 109–15

110. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, et al: Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4866–75
111. Cassidy J, Twelves C, Van Cutsem E, et al: First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin. *Ann Oncol* 2002; 13: 566–75
112. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al: Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1670–76
113. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al: Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013–19
114. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al: EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer: *J Clin Oncol* 2008; 26: 2311–19
115. Arteaga CL.: Overview of epidermal growth factor receptor biology and its role as a therapeutic target in human neoplasia: *Semin Oncol* 2002; 29: 3–9
116. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al: Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5705–12
117. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al: Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 247–57
118. Mitry E, Fields A, Bleiberg H, et al: Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4906–11
119. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al: Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1007–16
120. Benoist S, Brouquet A, Penna C, et al: Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol* 2006; 24: 3939–45

121. Aloia T, Sebagh M, Plasse M, et al: Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4983–90
122. Zorzi D, Laurent A, Pawlik TM, et al: Chemotherapy- associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2007; 94: 274–86
123. Pawlik TM, Olin K, Gleisner AL, et al: Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 860–68
124. Welsh FK, Tilney HS, Tekkis PP, et al: Safe liver resection following chemotherapy for colorectal metastases is a matter of timing: *Br J Cancer* 2007; 96: 1037–42
125. Reddy SK, Morse MA, Hurwitz HI, et al: Addition of bevacizumab to irinotecan- and oxaliplatin-based preoperative chemotherapy regimens does not increase morbidity after resection of colorectal liver metastases. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 96–106
126. Mocellin S, Pasquali S, Nitti D: Fluoropyrimidine-HAI (hepatic arterial infusion) versus systemic chemotherapy (SCT) for unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 3. CD007823
127. Goldberg RM, Rothenberg ML, Van Cutsem E, et al: The continuum of care: a paradigm for the management of metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2007; 12: 38–50
128. Siperstein AE, Berber E, Ballem N, et al: Survival after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: 10-year experience. *Ann Surg* 2007; 246: 559–65; discussion 565–67
129. Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS: Minimally invasive colon resection laparoscopic colectomy. *Surg Laparosc Endosc* 1991; 1: 144-50
130. Wexner SD, Cohen SM: Port-site metastases after laparoscopic colorectal surgery for cure of malignancy. *Br J Surg* 1995; 82:295-298
131. Zmora O, Gervaz P, Wexner SD: Trocar site recurrence in laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Surg Endosc* 1995; 15:788-793
132. Berends FJ, Kazemier G, Bonjer HJ, et al: Subcutaneous metastases after laparoscopic colectomy. *Lancet* 1994; 2. 344- 58
133. Franklin ME Jr, Rosenthal D, Abrego-Medina D, et al: Prospective comparison of open vs laparoscopic colon surgery for carcinoma: five year results. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: S35-S46

134. Dennis H, Jeanine T, Mehran A: Laparoscopic vs open resection for colorectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 10-19
135. Young-FadokTM, Radice E, Nelson H, et al: Benefits of laparoscopic-assited colectomy for colon polyps: a case-matched series. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 344-348
136. Law WL, Lee YM, Choi HK, et al: Impact of laparoscopic resection for colorectal cancer on operative outcomes and survival: *Ann Surg* 2007; 245 (1): 1-7
137. Aziz O, Constantinides V, Tekkis PP, et al: Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:413-424
138. Patel HB, Nasir FA, Nash GF, et al: Enhanced angiogenesis following allogeneic blood transfusion. *Clin Lab Haematol* 2004; 26: 129-35
139. Kiran Rp, Delaney CP, Senagore AJ, et al: Operative blood loss and use of blood products after laparoscopic and conventional open colorectal operations. *Arch Surg* 2004; 139:39-42
140. Whelan RL, Franklin M, Holubar SD, et al: Postoperative cell mediated immune response is better preserved after laparoscopic vs open colorectal resection in humans. *Surg Endosc* 2003; 17: 972-8
141. Wichmann MW, Hüttl TP, Winter H, et al: Immunological effects of laparoscopic vs open colorectal surgery: a prospective clinical study. *Arch Surg.* 2005; 140: 692-7
142. Eggermont Am, Steller EP, Sugarbaker PH: Laparotomy enhances intraperitoneal tumor growth and abrogates the antitumor effects of interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. *Surgery* 1987; 102: 71-8
143. Kirman I, Cekic V, Poltaratskaia N, et al: Plasma from patients undergoing major open surgery stimulates in vitro tumor growth: Lower insulin-like growth factor binding protein 3 levels may, in part, account for this change. *Surgery* 2002 Aug; 13282: 186-92
144. Bessa X, Castells A, Lacy AM, et al: Laparoscopic-assisted vs. open colectomy for colorectal cancer: influence on neoplastic cell mobilization. *J Gastrointest Surg* 2001; 5: 66-73
145. Pera M, Nelson H, Rajkumar SV, et al: Influence of postoperative acute-phase response on angiogenesis and tumor growth: open vs. laparoscopic-assisted surgery in mice. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 783-90
146. Belizon A, Balik E, Feingold DL, et al: Major abdominal surgery increases plasma levels of vascular endothelial growth factor: open more so than minimally invasive methods. *Ann Surg* 2006 Nov; 244 (5): 792-8

147. Taylor GW, Jayne DG, Brown SR, et al: Adhesions and incisional hernias following laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer in the CLASICC trial. *Br J Surg* 2010; 97: 70-8
148. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group: A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2050-2059
149. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, et al: Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASSIC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1718-1726
150. Lacy AM, Garcia-Valdecases JC, Delgado S, et al: Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2224-2229
151. Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC, et al: Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short term outcomes of a randomised trial. *Lancet* 2005; 6: 477-484
152. Fleshman J, Sargent DJ, Green E, et al: Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST study group trial. *Ann Surg* 2007; 246: 655-664
153. Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H, et al: Randomised trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma. 3-year results of the UK MRC CLASSIC trial group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3061-3068
154. Braga M, Vignali A, Zuliani W, et al: Laparoscopic versus open colorectal surgery: cost-benefit analysis in a single-center randomized trial. *Ann Surg* 2005; 242: 890-895
155. Morino M, Allaix ME, Giruado G, et al: Laparoscopic versus open surgery for extraperitoneal rectal cancer: a prospective comparative study. *Surg Endosc* 2005; 19: 1460-1467
156. Abraham NS, Byrne CM, Young JM, et al: Meta-analysis of non-randomised comparative studies of the short-term outcomes of laparoscopic resection for colorectal cancer. *ANZ J Surg* 2007; 77: 508-516
157. Larson DW, Boostrom SY, Cima RR, et al: Laparoscopic surgery for rectal cancer: short-term benefits and oncologic outcomes using more than technique. *Tech Coloproctol* 2010; 14: 125-131
158. Anthuber M, Fuerst A, Elser F, et al: Outcome of laparoscopic surgery for rectal cancer in 101 patients. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1047-1053

159. Leroy J, Jamali F, Forbes L, et al: Laparoscopic total mesorectal excision (TME) for rectal cancer surgery: long term outcomes. *Surg Endosc* 2004; 18: 281-289
160. Braga M, Frasson M, Vignali A, et al: Laparoscopic resection in rectal cancer patients: outcome and cost-benefit analysis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 464-471
161. Bärlehner E, Benhidjeb T, Anders S, et al: Laparoscopic resection for rectal cancer: outcomes in 194 patients and review of the literature. *Surg Endosc* 2005; 19: 757-766
162. Scheidbach H, Schneider C, Konradt J, et al: Laparoscopic abdominoperineal resection and anterior resection with curative intent for carcinoma of the rectum. *Surg Endosc* 2002; 16: 7-13
163. Hasegawa H, Ishii Y, Nishibori H, et al: Short-and midterm outcomes of laparoscopic surgery compared for 131 patients with rectal and rectosigmoid cancer *Surg Endosc* 2007; 21: 920-924
164. Kim SH, Park IJ, Joh YG, et al: Laparoscopic Resection of Rectal Cancer: A Comparison of Surgical and Oncologic Outcomes Between Extraperitoneal and Intraperitoneal Disease Locations *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 844-851
165. Porter GA, Soskolne CL, Yakimets WW, et al: Surgeon-related factors and outcome in rectal cancer. *Ann Surg* 1998; 227: 157-67
166. Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, et al: Surgeon volume and operative mortality in the United States *N Engl J Med* 2003; 349: 2117-27
167. Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group (COLOR) Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 477-484
168. Tjandra JJ, Chan MK: Systematic review on the short-term outcome of laparoscopic resection for colon and rectosigmoid cancer. *Colorectal Dis* 2006; 8: 375-88
169. Fleshman J, Sargent DJ, Green E, et al: for The Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group trial. *Ann Surg* 2007; 246: 655-62
170. Senagore AJ, Stulberg JJ, Byrnes J, et al: A national comparison of laparoscopic vs. open colectomy using the National Surgical Quality Improvement Project data. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 183-6
171. Turnbull RB Jr, Kyle K, Watson FR, et al: Cancer of the colon: the influence of the no-touch isolation technic on survival rates.: *Ann Surg* 1967; 166: 420-7

172. Quirke P, Steele R, Monson J, et al: MRC CR07/NCIC-CTG CO16 Trial Investigators; NCRI Colorectal Cancer Study Group: Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from MRC CR07 and NCIC –CTG CO 16 randomised clinical trial. *Lancet* 2009; 373 (9666): 821-8
173. The Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 44-52
174. Zhou ZG, Hu M, Li Y, et al: Laparoscopic versus open total mesorectal excision with anal sphincter preservation for low rectal cancer. *Surg Endosc* 2004; 18: 1211-15
175. Gouvas N, Tsiaoussis J, Pechlivanides G, et al: Quality of surgery for rectal carcinoma: comparison between open and laparoscopic approaches. *Am J Surg* 2009; 198: 702-08
176. Lujan J, Valero G, Hernandez Q, et al: Randomised clinical trial comparing laparoscopic and open surgery in patients with rectal cancer. *Br J Surg* 2009; 96: 982-89
177. Ng SS, Leung KL, Lee JF, et al: Laparoscopic-assisted versus open abdominoperineal resection for low rectal cancer: a prospective randomised trial. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2418-25
178. Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB, et al: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: rectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7: 838-81
179. Sung-Bum Kang, Ji Won Park, Seung-Yong, et al: Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): short term outcomes of an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 637-45
180. Denoya P, Wang H, Sands D, et al: Short-term outcomes of laparoscopic total mesorectal excision following neoadjuvant chemoradiotherapy. *Surg Endosc* 2010; 24: 933-38
181. Leung KL, Kwok Sp, Lam SC, et al: Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 1187-1192
182. Young-Fadok TM, Fanelli RD, Price RR, et al: Laparoscopic resection of curable colon and rectal cancer: an evidence-based review. *Surg Endosc* 2007; 21: 1063-1068
183. Ke-Feng D, Rong C, Jian-Li Z, Jun L, et al: Laparoscopic surgery for the curative treatment of rectal cancer: results of a Chinese three-center case-control study. *Surg Endosc* 2009; 23: 854-861

184. Dulucq JL, Wintringer P, Stabilini C, et al: Laparoscopic rectal resection with anal sphincter preservation for rectal cancer: long-term outcome. *Surg Endosc* 2005; 19: 1468-1474
185. Palanivelu C, Sendhilkumar K, Jani K, et al: Laparoscopic anterior resection and total mesorectal excision for rectal cancer: a prospective nonrandomised study. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 367-372
186. Kim SH, Park IJ, Joh Yg, et al: Laparoscopic resection for rectal cancer: a prospective analysis of thirty-month follow-up outcomes in 312 patients. *Surg Endosc* 2006; 20: 1197-1202
187. Lelong B, Bege T, Esterni B, et al: Short term outcome after laparoscopic or open restorative mesorectal excision for rectal cancer: a comparative cohort study. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 176-183
188. Stocchi L, Nelson H, Young-Fadok TM, et al: Safety and advantages of laparoscopic vs. open colectomy in the elderly, matched-control study. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 326-332
189. Marusch F, Gastinger I, Schneider C, et al: Experience as a factor influencing the indications for laparoscopic colorectal surgery and the results. *Surg Endosc* 2001; 15: 116-120
190. Veenhof AA, Engel AF, Craanen ME, et al: Laparoscopic versus open total mesorectal excision: A comparative study on short-term outcomes. A single-institution experience regarding anterior resection and total mesorectal excision. *Dig Surg* 2007; 24: 367-74
191. Laurent C, Leblanc F, Gineste C, et al: Laparoscopic approach in surgical treatment of rectal cancer. *Br J Surg* 2007; 94: 1555-1561
192. Bianchi PP, Rosati R, Bona S, et al: Laparoscopic surgery in rectal cancer: a prospective analysis of patient survival and outcomes. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 2047-2053
193. Breukink SO, Grond AJ, Pierie JP, et al: Laparoscopic vs open total mesorectal excision for rectal cancer: an evaluation of the mesorectum's macroscopic quality. *Surg Endosc* 2005; 19: 307-310
194. Kuhry E, Schwenk W, Gaupset R, et al: Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2: CD003432
195. Morino M, Parini U, Giraudo G, et al: Laparoscopic total mesorectal excision: a consecutive series of 100 patients. *Ann Surg* 2003; 237: 335-342

196. Delgado S, Momblan D, Salvador L, et al: Laparoscopic-assisted approach in rectal cancer patients: lessons learned from > 200 patients. *Surg Endosc* 2004; 18: 1457-1462
197. Akiyoshi T, Ueno M, Fukunaga Y, et al: Incidence of and risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic anterior resection and double-stapling technique anastomosis for rectal cancer. *Am J Surg* 2011; 202: 259-64
198. Noblett SE, Horgan AF: A prospective case-matched comparison of clinical and financial outcomes of open versus laparoscopic colorectal resection. *Surg Endosc* 2007; 21: 404-408
199. Duepre HJ, Senagore AJ, Delaney CP, et al: Does means of access affect the incidence of small bowel obstruction and ventral hernia after bowel resection? Laparoscopy versus laparotomy. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 177-181
200. Ptok H, Steinert R, Meyer F, et al: Long-term oncological results after laparoscopic, converted and primary open procedures for rectal carcinoma: results of a multicenter observational study. *Chirurg* 2006; 77: 709-717
201. Ayman A, Alois F, Johanna H, et al: Laparoscopic surgery for rectal cancer: oncological results and clinical outcome of 225 patients. *Surg Endosc* 2008; 22: 2229-2237
202. Enker WE, Thaler HT, Cranor ML, et al: Total Mesorectal Excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 1995; 181: 335-346
203. Hainsworth PJ, Egan MJ, Cunliffe WJ: Evaluation of a policy of total mesorectal excision for rectal and rectosigmoid cancers. *Br J Surg* 1997; 84: 652-656
204. Bruch HP, Esnaashari H, Schwandner O: Current status of laparoscopic therapy of colorectal cancer. *Dig Dis* 2005; 23:127-134
205. Poulin EC, Schlachta CM, Gregoire R, et al: Local recurrence and survival after laparoscopic mesorectal resection for rectal adenocarcinoma. *Surg Endosc* 2002; 16: 989-995
206. Feliciotti F, Guerrieri M, Paganini AM, et al: Longterm results of laparoscopic versus open resections for rectal cancer for 124 unselected patients. *Surg Endosc* 2003; 17: 1530-1535
207. Fleshman JW, Wexner SD, Anvari M, et al: Laparoscopic vs. open abdominoperineal resection for cancer. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 930-939
208. Baker RP, White EE, Titu L, et al: Does laparoscopic abdominoperineal resection of the rectum compromise long-term survival? *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 1481-1485

209. Hong D, Tabet J, Anvari M: Laparoscopic vs. open resection for colorectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 2001; 44:10-18; discussion 18-19
210. Law WL, Lee YM, Choi HK, et al: Laparoscopic and open anterior resection for upper and mid rectal cancer: an evaluation of outcomes. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 1108-1115
211. Breukink S, Pierie J, Wiggers T: Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 18. CD005200
212. Pechlivanides G, Gouvas N, Tsiaoussis J, et al: Lymph node clearance after total mesorectal excision for rectal cancer: laparoscopic versus open approach. *Dig Dis* 2007; 25: 94-99
213. Moore E, Heald RJ, Cecil TD, et al: Almost all five year disease free survivors are cured following rectal cancer surgery, but longer term follow-up detects some late local and systemic recurrences. *Colorectal Dis* 2005; 7: 403-405
214. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, et al: Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 1998; 133: 894-899
215. Scheidbach H, Schneider C, Hügel O, et al: Oncological quality and preliminary long-term results in laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc* 2003; 17: 903-910
216. Van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al: Dutch Colorectal Group: Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 575-82
217. D'Annibale A, Morpurgo E, Fiscon V, et al: Robotic and laparoscopic surgery for treatment of colorectal diseases. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 2162-8
218. Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB, et al: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Rectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7: 838:81
219. Targarona EM, Balague C, Pernas JC, et al: Can we predict immediate outcome after laparoscopic rectal surgery? Multivariate analysis of clinical, anatomic, and pathologic features after 3-dimensional reconstruction of the pelvic anatomy. *Ann Surg* 2008; 247: 642-49
220. Des Guetz G, Uzzan B, Nicolas P, et al: Is sentinel lymph node mapping in colorectal cancer a future prognostic factor? A meta-analysis. *World J Surg* 2007; 31: 1304-12

221. Lange MM, Buunen M, van de Velde CJ, et al: Level of arterial ligation in rectal cancer surgery: low tie preferred over high tie: a review. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 1139-1145
222. Bonnet S, Berger A, Hentati N, et al: High tie versus low tie vascular ligation of the inferior mesenteric artery in colorectal cancer surgery: Impact on the gain in colon length and implications on the feasibility of anastomoses. *Dis Colon Rectum* 2012; 55: 515-521
223. Hohenberger W, Weber K, Matzel K, et al: Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation: technical notes and outcome. *Colorectal Dis* 2009; 11: 354-365
224. West NP, Hohenberger W, Weber K, et al: Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 272-278
225. Nelson H, Petrelli N, Carlini A, et al: Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93: 583-596
226. Brennan DJ, Moynagh M, Brannigan AE, et al: Routine mobilization of the splenic flexure is not necessary during anterior resection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 302-307
227. Nieweg OE, Bartelink H: Implications of lymphatic mapping for staging and adjuvant treatment of patients with breast cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40: 179-81
228. Kratschmer L, Hilgers R, Mohrle M, et al: Patients with lymphatic metastasis of cutaneous malignant melanoma benefit from sentinel lymphadenectomy and early excision of their nodal disease. *Eur J Cancer* 2004; 40: 179-81
229. Read TE, Fleshman JH, Caushaj PF: Sentinel lymph node mapping for adenocarcinoma of the colon does not improve staging accuracy. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 80-85
230. Morris EJ, Maughan NJ, Forman D, et al: Identifying stage III colorectal cancer patients: the influence of the patient, surgeon, and pathologist. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2573-9
231. Liberale G, Lasser P, Sabourin JC, et al: Sentinel lymph nodes of colorectal carcinoma: reappraisal of 123 cases. *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31:281-5
232. Bendavid Y, Latulippe JF, Younan RJ, et al: Phase I study on sentinel lymph node mapping in colon cancer: a preliminary report. *J Surg Oncol.* 2002; 79: 81-4; discussion 85

233. Redston M, Compton CC, Miedema BW, et al: Leukemia Group B Trial 80001. Analysis of micrometastatic disease in sentinel lymph nodes from resectable colon cancer: results of Cancer and Leukemia Group B Trial 80001. *J Clin Oncol* 2006; 24: 878-83
234. Saha S, Sehgal R, Patel M, et al: A multicenter trial of sentinel lymph node mapping in colorectal cancer: prognostic implications for nodal staging and recurrence. *Am J Surg* 2006; 191: 305-10
235. Kitagawa Y, Watanabe M, Hasegawa H, et al: Sentinel node mapping for colorectal cancer with radioactive tracer. *2002*; 45: 1476-80
236. Bembenek A, Rau B, Moesta T, et al: Sentinel lymph node biopsy in rectal cancer- not yet ready for routine clinical use. *Surgery* 2004; 135: 498-505; discussion 506-7
237. Evangelista W, Satolli MA, Malossi A, et al: Sentinel lymph node mapping in colorectal cancer: a feasibility study. *Tumori* 2002; 88: 37-40
238. Medina-Franco H, Takahashi T, González-Ruiz GF, et al: Sentinel lymph node biopsy in colorectal cancer: a pilot study. *Rev Invest Clin.* 2005; 57: 49-54
239. Roseano M, Scaramucci M, Ciutto T, et al: Sentinel lymph node mapping in the management of colorectal cancer: preliminary report. *Tumori* 2003; 89: 412-6
240. Gandy CP, Biddlestone LR, Roe AM, et al: Intraoperative injection of Patent Blue V dye to facilitate nodal staging in colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2002; 4: 447-9
241. Bembenek A, Schneider U, Gretschel S, et al: Detection of lymph node micrometastases and isolated tumor cells in sentinel and nonsentinel lymph nodes of colon cancer patients. *World J Surg* 2005; 29: 1172-5
242. Bell SW, Mourra N, Fléjou JF, et al: Ex vivo sentinel lymph node mapping in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 74-9
243. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al: American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7703-20
244. Braat AE, Oosterhuis JW, Moll FC, et al: Sentinel node detection after preoperative short-course radiotherapy in rectal carcinoma is not reliable. *Br J Surg* 2005; 92: 1533-8
245. Broderick-Villa G, Amr D, Haigh PI, et al: Ex vivo lymphatic mapping: a technique to improve pathologic staging in colorectal cancer. *Am Surg* 2004; 70: 937-41

246. Doekhie FS, Peeters KC, Kuppen PJ, et al: The feasibility and reliability of sentinel node mapping in colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 854-62
247. Saha S, Monson KM, Bilchik A, et al: Comparative analysis of nodal upstaging between colon and rectal cancers by sentinel lymph node mapping: a prospective trial. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1767-72
248. Lasser P, Côté JF, Sabourin JC, et al: Is sentinel lymph node mapping relevant for colon cancer?: a feasibility study. *Ann Chir* 2003; 128: 433-7
249. Paramo JC, Summerall J, Poppiti R, et al: Validation of sentinel node mapping in patients with colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 550-4
250. Faerden AE, Sjo OH, Andersen SN, et al: Sentinel node mapping does not improve staging of lymph node metastasis in colonic cancer. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 891-6
251. Lim SJ, Feig BW, Wang H, et al: Sentinel lymph node evaluation does not improve staging accuracy in colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 46-51
252. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, et al: American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer* 2000; 88: 1739-57
253. Bilchik AJ, Hoon DS, Saha S, et al: Prognostic impact of micrometastases in colon cancer: interim results of a prospective multicenter trial. *Ann Surg* 2007; 246: 568-75; discussion 575-7
254. Stojadinovic A, Nissan A, Protic M, et al: Prospective randomized study comparing sentinel lymph node evaluation with standard pathologic evaluation for the staging of colon carcinoma: results from the United States Military Cancer Institute Clinical Trials Group Study GI-01. *Ann Surg* 2007; 245: 846-57
255. Temesi R, Sikorszki L, Bezilla J, et al: Impact of positive intraabdominal lavage cytology on the long-term prognosis of colorectal cancer patients. *World J Surg* 2012; 36: 2714-21

IX. Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet kell kifejeznem a családomnak, feleségemnek, lányaimnak, fiaimnak. Támogatásuk, szeretetük, toleranciájuk nélkül hivatásomnak nem tudnék élni.

Nagy hálával tartozom a Pécsi Sebészeti Klinika munkacsoportjának, akik mindig barátként, szinte családtagként fogadtak, bántak velem. Rendkívüli köszönet illeti

Horváth Örs Péter professzor urat, akinek útmutatásai nélkül ez a munka nem jöhetett volna létre, önzetlen, baráti támogatása mindig előttem fog lebegni. Köszönet és hála Vereczkei András professzor úrnak, akinek fáradhatatlan munkabírása, éles meglátásai, hathatós, gyors segítség nyújtásai, munkám során mindig csodálatra készítették.

Köszönet kollégáimnak, hogy kitartottak mellettem a műtétekben, kutatásaimban. Külön köszönet illeti Dr. Bezsilla János és Dr. Botos Ákos főorvos urakat, Dr. Temesi Rita adjunktus nőt és főnökömet Dr. Bende Sándor tanár urat, akikkel sok kemény napot végig dolgoztunk a disszertáció megszületéséig.

Köszönet illeti a Pathológiai Osztály dolgozóit, különös képpen Dr. Szövördi Éva és Dr. Péter Eszter kolléganőket, akik a sentinel nyirokcsomók feldolgozásában, vizsgálatában mindig készséggel és nagy precizitással segítettek.

X. Saját közlemények és előadások jegyzéke

Értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Berencsi A, Bezszilla J, **Sikorszki L**, Temesi R, Bende S: Laparoscopos sigmaresectio situs inversus totalisban. *Magy Seb* 2013; 66:(1) 30-33
2. **L Sikorszki**, K Kalmár, G Pavlovics, A Papp, S G Sajjadi, M Szabó, Ö P Horváth: Resection or bypass in the treatment of corrosive oesophageal strictures? Malignant transformation as a late complication in both methods. *Eur Surg* 2012; 44: 299-303 IF:0,534
3. Temesi R, **Sikorszki L**, Bezszilla J, Botos Á, Kovács J, Tihanyi T: Impact of positive intraabdominal lavage cytology on the long-term prognosis of colorectal cancer patients. *World J Surg* 2012; 36: 2714-21 IF:2,362
4. **Sikorszki L**, Horváth ÖP, Papp A, Cseke L, Pavlovics G: Colon cancer after colon interposition for oesophageal replacement. *Magy Seb* 2010; 63: 157-60
5. Bezszilla J, Bende S, Varga L, Botos Á, Liptay-Wagner P, **Sikorszki L**, Sümegi J, Nagy G: Laparoscopic colon operations for endoscopically unremovable polyps and tumors. *Magy Seb* 2005; 58: 305-10
6. Temesi R, Bezszilla J, Botos Á, **Sikorszki L**, Berecz J, Pap T, Ludvig Z, Bende S: Laparoscopic treatment of appendiceal mucocele. *Magy Seb* 2008; 61: 24-8
7. Bezszilla J, Botos Á, **Sikorszki L**, Liptay-Wagner P, Vreczenár L, Bende S: Laparoscopic rectocele repair with mesh-a case report. *Magy Seb* 2005; 58: 316-9

Értekezés alapjául szolgáló idézhető absztraktok

1. **Sikorszki L**, Bezszilla J, Temesi R, Botos Á, Kiss E, Bende S, Vereczkei A, Horváth ÖP: Significance of sentinel node technique in colorectal cancer. *European Surgery – Acta Chirurgica Austriaca* 45: 2013; (Suppl. 1) Paper P39. IF: 0,534
2. Temesi R, **Sikorszki L**, Bezszilla J, Botos Á, Péter S, Bende S: Comparison of laparoscopic and open colectomy in 2006-2012. *European Surgery – Acta Chirurgica Austriaca* 45:2013; (Suppl. 1) Paper P59 IF: 0,534
3. Temesi R, **Sikorszki L**, Bezszilla J, Botos Á, Péter S, Berencsi A, Bende S: A laparoscopos colectomia eredményei, műtéti lépései. *Magy Seb* 2013; 66: 111.

4. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á, Temesi R, Bende S, Vereczkei A, Horváth Ö
P: A sentinel nyirokcsomó-biopsia szerepe a colorectalis tumorok nyitott és
laparoscopos sebészetében. *Magy Seb* 2013; 66: 107.
5. Péter S, **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á, Temesi R, Bende S: Laparoscopos
rectumresectio és nyitott májresectio, esetismertetés. *Magy Seb* 2013; 66: 104
6. **L Sikorszki**, J Bezsilla, R Temesi, S Bende: Laparoscopic resection for
rectosigmoid colonic tumours: a retrospective analysis and comparison with
open resection. *Colorectal Disease* 14: 2012; (Suppl. 2.) Paper P251 IF: 2,58
7. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á, Temesi R, Berencsi A, Péter S, Bende S:
Neoadjuvans kezelés utáni alsó és középső harmadi rectum tumorok nyitott és
laparoszkoos műtéteinek összehasonlítása. *Magy Seb* 2012; 65: 270
8. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á, Temesi R, Kiss E, Péter S, Bende S:
Colorectalis tumorok májmetastasisainak kezelése. *Magy Seb* 2012; 65:270
9. Botos Á, Kiss E, Bezsilla J, **Sikorszki L**, Temesi R, Bende S: Bal colonfélen
végzett laparoscopos és nyitott műtéteinek utáni sebszövődményeinek elemzése.
Magy Seb 2012; 65:241
10. Péter S, **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á, Temesi R, Berencsi A, Bende S:
Colectomiák laparoscopos és nyitott műtéteinek összehasonlítása. *Magy Seb*
2012; 65: 266
11. Temesi R, **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á, Bende S, Tihanyi T: Pozitív
intraabdominalis cytológia hatása a colorectalis tumoros betegek hosszú távú
prognózisára. *Magy Seb* 2012; 65:275
12. Berencsi A, Bezsilla J, **Sikorszki L**, Temesi R, Karaffa I, Bende S:
Laparoscopos sigmaresectio situs inversus totalisban-esetismertetés. *Magy Seb*
2012; 65: 287
13. Bezsilla J, Botos Á, **Sikorszki L**, Temesi R, Nagy Gy, Orosz P, Bende S:
Gyulladásos bélbetegségekben (IBD) szenvedő betegek daganat kockázata-
irodalmi áttekintés és rertrospektív elemzés. *Magy Seb* 2012; 65: 288
14. Karaffa I, Bezsilla J, Berencsi A, **Sikorszki L**, Temesi R, Bende S: Colitis
ulcerosa és szövődményei miatt rendszeres sebészeti ellátást igénylő-teljes életet
élő- beteg esetismertetése. *Magy Seb* 2012; 65: 297
15. Karaffa I, Bezsilla J, **Sikorszki L**, Temesi R, Berencsi A, Bende S: Ileostoma-
képzés osztályunkon (2006-2010). *Magy Seb* 2012; 65; 297

16. Berencsi A, Bezsilla J, **Sikorszki L**, Botos Á, Temesi R, Karaffa I, Bende S: Rectokele és rectumprolapsus laparoscopos megoldása-osztályunk anyagában. *Magy Seb* 2011; 64: 149-178.
17. Bezsilla J, Botos Á, **Sikorszki L**, Temesi R, Bende S: Laparoszkiópia a Crohn betegség és colitis ulcerosa miatt gondozott betegek sebészi kezelésében. *Magy Seb* 2011. 64; 149-178
18. **Sikorszki L**, Pavlovics G, Papp A, Cseke L, Horváth ÖP: Colonnal történt nyelőcsőpótlás után kialakult vastagbél adenocarcinoma. *Magy Seb* 2010; 63: 261
19. Temesi R, Bende S, Bezsilla J, Botos Á, Berencsi A, Karaffa I, Barra Z, **Sikorszki L**: Ileust okozó rectosigmoidealis tumorok acut műtétei osztályunkon kiterjesztett resectiók primer anastomosisszal és a hartmann szerinti resectiók összehasonlítása. *Magy Seb* 2010. 63; 182
20. Bezsilla J, Botos Á, **Sikorszki L**, Berencsi A, Temesi R, Bende S: Érellátás laparoszkiópos vastagbélműtétek során – rectosigmoidealis régió. *Magy. Seb* 2009; 62: 361
21. Temesi R, **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á, Berencsi A, Barra Z, Bende S: Laparoscopos rectumexstirpatio áttekintése osztályunkon. *Magy Seb* 2009; 62: 362
22. Bezsilla J, Botos Á, **Sikorszki L**, Berencsi A, Bende S: Laparoszkiópos vastagbélsebészet a B-A-Z megyei Kórházban. *Magy Seb* 2008; 61: 151
23. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Temesi R, Kiss E, Berencsi A, Bende S: Akut colorectalis sebészet osztályunk elmúlt 6 évében. *Magy Seb* 2008; 61: 186
24. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Berencsi A, Temesi R, Bende S: Akut colorectalis sebészet osztályunk elmúlt 5 évében. *Magy Seb* 2007; 60: 110
25. Bezsilla J, Botos Á, **Sikorszki L**, Varga L, Szász Zs, Temesi R, Bende S, Nagy Gy: Laparoszkiópos vastagbélsebészet- az elméleti standard gyakorlati alkalmazása. *Magy Seb* 2006; 59: 210
26. Bezsilla J, Botos Á, **Sikorszki L**, Liptay-Wagner P, Szász Zs, Vreczenár L, Bende S: Laparoszkiópos vastagbélsebészet. *Magy Seb* 2004; 57: 141
27. Bezsilla J, Liptay-W.P, **Sikorszki L**, Botos Á, Bende S: Laparoscopic large bowel resection in cases of malignant or large size polypoid lesions. *Hepato-Gastroenterology* 2003; 50: 141

Egyéb közlemények

1. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos A, Berecz J, Temesi R, Bende S: Laparoscopic reconstruction of abdominal wall hernias. *Magy Seb* 2007; 60: 205-9
2. **Sikorszki L**, Bende S, Bezsilla J, Botos A, Liptay-Wagner P, Szász Zs: Lichtenstein's hernioplasty. *Magy Seb* 2004; 57: 58-61
3. Bezsilla J, Sümegi J, Botos A, Liptay-Wagner P, **Sikorszki L**, Bende S: Laparoscopic exploration of the common bile duct. *Magy Seb* 2004; 57: 68-72
4. Csáky G, Bezsilla J, Botos Á, **Sikorszki L**: Early results of various reconstructions of abdominal incisional hernias with Prolene mesh. *Magy Seb* 2000; 53: 199-203
5. Csáky G, Bezsilla J, **Sikorszki L**, Tóth D: Surgical treatment of duodenal perforation. *Magy Seb* 2000; 53: 49-55
6. Csáky G, Bezsilla J, Botos Á, **Sikorszki L**: Laparoscopic removal of cystic duct stones. *HPB* 2000; 2: 139-140 IF: 1,6
7. Csáky G, Bezsilla J, Botos Á, **Sikorszki L**, Szabó Z: Acquireing knot-tying skills in laparoscopic cholecystectomy. *Endoscopic Surgery* 2000; Bologna, Monduzzi Editore. pp.827-832

Egyéb idézhető abstractok

1. Botos Á, Kiss E, Bezsilla J, **Sikorszki L**, Temesi R, Bende S: Epeútkövesség miatt végzett nyitott és laparoscopos műtétek hosszú távú eredményeinek összehasonlítása. *Magy Seb* 2013; 66: 76
2. Bezsilla J, **Sikorszki L**, Papp A, Szabó M, Huszár O, Bende S, Horváth Ö P: ultrahangos vágó biztonságos használatának és hatékonyságának összehasonlító vizsgálata anticoagulans – profilaxis nélkül és anticoagulans – profilaxis esetén végzett érellátás során. *Magy Seb* 2013; 66: 75
3. Botos Á, Bezsilla J, **Sikorszki L**, Temesi R, Berencsi A, Bende S: Laparoscopos műtéteink a közös epevezetéken. *Magy Seb* 2012; 65: 241
4. Kiss E, Botos Á, **Sikorszki L**, Bezsilla J, Temesi R, Bende S: Gyomor-GIST laparoscopos sebészi kezelése osztályunkon. *Magy Seb* 2012; 65:255
5. Botos Á, Bezsilla J, **Sikorszki L**, Temesi R, Bende S: Laparoscopic common bile duct exploration. *Eur Surg* 2011; Suppl 241/11 IF:0,534

6. Bezsilla J, Botos Á, **Sikorszki L**, Temesi R, Bende S: Laparoscopic distal pancreatectomy: a retrospective analysis of 7 cases. Eur Surg 2011; Suppl 241/11 IF: 0,534
7. **L Sikorszki**, R Temesi, A Botos, J Bezsilla, S Bende: Experiences from the TAPP hernioplasty. Eur Surg 2010; Suppl. 235/10 IF:0,534
8. R Temesi, J Bezsilla, A Botos, S Bende, **L Sikorszki**: Eight-year experiences in the treatment of gastric cancer. Eur Surg 2010; Suppl. 235/10 IF:0,534
9. Karaffa I, Bezsilla J, **Sikorszki L**, Temesi R, Berencsi A, Barra Z, Bende S: Endometriosis a sebészi gyakorlatban. Magy Seb 2010; 63:178
10. Bezsilla J, Botos Á, **Sikorszki L**, Temesi R, Berencsi A, Barra Z, Bende S: Laparoszkópia a hasnyálmirigy kórképeinek sebészi kezelésében. Magy Seb 2010; 63:199
11. **Sikorszki L**, Temesi R, Bende S: Permacol biológiai háló beültetése, többszörös háló kilökődés után operált lágyéksérv esetén. Magy Seb 2010; 63:230
12. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á, Temesi R, Berencsi A, Karaffa I, Bende S: Műanyag hálók alkalmazása hasfali és lágyéksérv műtéteknél osztályunkon. Magy Seb 2010; 63: 231
13. Berencsi A, **Sikorszki L**, Bezsilla J, Bende S: Morgagni hernia laparoscopos megoldása—esetismertetés. Magy Seb 2010; 63: 248
14. **Sikorszki L**, Temesi R, Bende S: Nagy hasfali sérv és kétoldali lágyéksérv egy ülésben való laparoscopos megoldása. Magy Seb 2010; 63: 276
15. Temesi R, Bezsilla J, Botos Á, Bende S, **Sikorszki L**: Laparoscopos total gastrectomia neuroendokrin tumor miatt. Magy Seb 2010; 63: 277
16. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Temesi R, Bende S: Gyomorrák miatt végzett, teljes mértékben laparoscoposan kivitelezett szubtotalis gyomorresectio és kétmezős lymphadenectomia. Magy Seb 2010; 63:277
17. **L Sikorszki**, J Bezsilla, Á Botos, R Temesi, S Bende: Management of gastric cancer in a county hospital. Eur Surg 2009; Suppl. 229/09 IF: 0,534
18. R Temesi, **L Sikorszki**, J Bezsilla, A Botos, S Bende: Laparoscopic incisional and ventral hernia repair in the last 9 years in our institute. Eur Surg 2009; Suppl. 229/09 IF: 0,534
19. J Bezsilla, A Botos, **L Sikorszki**, R Temesi, S Bende: Laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. Eur. Sur. 2009; Suppl. 229/09 IF:0,534

20. **Sikorszki L**, Temesi R, Bezsilla J, Botos Á, Bende S: Laparasztkópos total gastrectomia. *Magy Seb* 2009; 62: 156
21. Berencsi A, Bezsilla J, **Sikorszki L**, Temesi R, Bende S: Laparoscopos refluxgátló műtét. *Magy Seb* 2009; 62: 357
22. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á, Temesi R, Berencsi A, Barra Z, Bende S: Gyomorrák esetében végzett laparasztkópos resectiós műtétek. *Magy Seb* 2009; 62: 360
23. Temesi R, **Sikorszki L**, Bezsilla J, Berencsi A, Barra Z, Bende S: Laparoscopos pylorus sutura ulcusperforatiók miatt osztályunkon. *Magy Seb* 2009; 62: 366
24. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á, Temesi R, Bende S: A laparoscopos hasfali sérvműtétek eredményeiről és tapasztalatairól 10 év tükrében. *Magy Seb* 2009; 62: 369
25. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á, Temesi R, Berencsi A, Barra Z, Bende S: A TAPP hernioplastika szerepe osztályunk lágyéksérv műtéteinél. *Magy Seb* 2009; 62: 370
26. Barra Z, Bezsilla J, **Sikorszki L**, Temesi R, Bende S: Laparoscopos splenectomiák. *Magy Seb* 2009; 62: 377
27. Temesi R, **Sikorszki L**, Botos Á, Bezsilla J, Bende S: Acut cholecystitist utánzó cholecysta agenesia: esetbemutatás *Magy Seb* 2009; 62: 380
28. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á, Bende S: Surgical interventions for gastric cancer in the last 7 years in a single institute. *Hepato-Gastroenterology* 2008; Suppl I 55: A205 IF: 0,68
29. Temesi R, **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á, Bende S: Solid pseudopapillary tumor of the pancreas, case report. *Hepato-Gastroenterology* 2008; Suppl I 55: A285 IF:0,68
30. Bezsilla J, Botos Á, **Sikorszki L**, Temesi R, Bende S: Neuroendocrine gastrointestinal tumors at our institute. *Hepato-Gastroenterology* 2008; Suppl I 55: A336 IF:0,68

Elsőszerzős előadások

1. **Sikorszki L**, Gilicze T: Nagyizületi sérülésekhez társuló nagy ér sérülések *Fiatál Sebészek Fóruma*. Miskolc, 1997. április 15.
2. **Sikorszki L**: N. recurrens paresisek műtött recidív strumánk esetében *Fiatál Sebészek Fóruma*. Szombathely, 1998. április 24.

3. **Sikorszki L**, Bezsilla J: A nyombélfekély-perforációk kezelésének eredményei. Fiatal Sebészek Fóruma. Debrecen, 1999. március 3. (I. helyezett)
4. **Sikorszki L**, Liptay-Wagner P, Bezsilla J, Varga L: A gyomor- és nyombélfekély eredetű gastrointestinalis vérzések osztályunk 5 éves anyagában. Sebészeti Gastroenterologiai Regionális Tudományos Ülés. Nyiregyháza, 1999. november 12.
5. **Sikorszki L**, Szász Zs, Bezsilla J, Csáky G: Epeműteteink 1997.01.01. - 2000.08.31-ig. MST Tiszántúli Sebész Szakcsoport, DAB, Bugát Pál Kórház Tudományos Ülése. Gyöngyös, 2000. november 10.
6. **Sikorszki L**, Szász Zs, Bezsilla J, Liptay-Wagner P, Botos Á, Bende S: Lágyéksérv műteteink 1999.01.01. és 2002.09.20. közötti időszakban. MST Tiszántúli csoportja, MAB, Semmelweis Kórház Tudományos Ülése. Miskolc, 2002. november 9.
7. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Liptay-Wagner P, Botos Á, Bende S: Duodenalis fekély perforációk laparoscopos megoldása. Fiatal Sebészek Fóruma. Debrecen, 2003. március 28-29.
8. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Liptay-Wagner P, Botos Á: Peptikus fekély laparoscopos ellátása. MST Endoscopos Szekciójának Tudományos Ülése. Kecskemét, 2003. június 11-13.
9. **Sikorszki L**, Szilágyi Sz, Bezsilla J, Bende S: Laparoskopos cholecystectomy után kialakult, kővesztés okozta hasúri tályog és recidív hasfali sérv együlésben történő, laparoskopos megoldása. MST északkelet-magyarországi Csoport Tudományos Ülése Gyöngyös, 2003. október 10.
10. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á, Bende S: Laparoskoposan rekonstruált hasfali sérvek osztályunk 5 éves anyagában. MST 57. Kongresszusa, Pécs 2004. június 16-18.
11. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á, Bende S: Szemléletváltás a lágyéksérvek sebészetében- feszülésmentes technika. MST 57. Kongresszusa, Pécs 2004. június 16-18.
12. **Sikorszki L**, Szilágyi Sz, Kánya L, Varga L, Papp L, Berecz J, Farkas J, Botos Á, Bezsilla J, Szász Zs, Berencsi A, Temesi R, Bende S: Epekövesség miatt végzett műteteink. MST északkelet-magyarországi Szekciójának Tudományos Ülése Debrecen, 2005. október 01.

13. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á, Liptay-Wagner P, Szederkényi I, Varga L, Bende S: Laparoskoposan rekonstruált hasfali sérvek osztályunk anyagában. MST Endoszkópos Szekciójának Tudományos Ülése. Zalakaros, 2005. november 3-5.
14. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á, Liptay-Wagner P, Szederkényi I, Berecz J, Bende S: Laparoskoposan operált lágyéksérv műtéteinkről osztályunk 6 éves anyagában. MST Endoszkópos Szekciójának Tudományos Ülése. Zalakaros, 2005. november 3-5.
15. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á, Berecz J, Temesi R, Bende S: Hasfali sérvek laparoskopos rekonstrukciója, kezdeti tapasztalataink 2006-ig. MST 58. Kongresszus, Budapest. 2006. szeptember 6-9.
16. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á, Szilágyi Sz, Bende S: A gyomortumrok műtéti kezelése osztályunkon. MST Észak-kelet Magyarországi Regionális Csoportjának 2006. évi tudományos ülése. Miskolc, 2006. október 14.
17. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á, Temesi R, Berencsi A, Bende S: Akut colorectalis sebészet osztályunk elmúlt 5 évében. MST Coloproctológiai Szekció 2007. évi Kongresszusa. Debrecen, 2007. március 22-24.
18. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á, Bende S: Laparoscopos cystogastrostoma DEOEC Sebészeti Intézet, Haladó Laparoskopos Továbbképző Konferencia. Debrecen, 2007. április 15- 16.
19. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á, Bende S: Nyombélfekély perforációjának laparoskopos ellátása. DEOEC Sebészeti Intézet, Haladó laparoskopos továbbképző konferencia. Debrecen, 2007. április 15- 16.
20. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á: Laparoscopos ingunalis hernioplastica. Sebészeti Műtéttani Tanszék, Műtéttani Gyakorlatok, törzstanfolyam. Bevezetés a laparoscopos sebészetbe, kreditkurzus. Debrecen, 2007, június 15.
21. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á: Laparoskopos hasfali sérv rekonstrukció. Sebészeti Műtéttani Tanszék, Műtéttani Gyakorlatok, törzstanfolyam. Bevezetés a laparoskopos sebészetbe, kreditkurzus. Debrecen, 2007, június 15.
22. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á, Temesi R, Berecz J, Bende S: Laparoscopic reconstruction of the abdominal herniae. 15 th International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) 4-7 jul 2007, Athens, Greece.

23. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á, Vida G, Berencsi A, Temesi R, Bende S: TAPP hernioplastika osztályunk elmúlt 5 éves anyagában. Magyar Sebész Társaság Endoszkópos Szekció XII. Kongresszusa - Endoszkópos Sebészeti Továbbképző Tanfolyam. Sárvár, 2007. október 26-27.
24. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á, Berecz J, Temesi R, Bende S: Hasfali sérvek laparoszkópos rekonstrukciója. Magyar Sebész Társaság Endoszkópos Szekció XII. Kongresszusa- Endoszkópos Sebészeti Továbbképző Tanfolyam. Sárvár, 2007. október 26-27.
25. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á, Berencsi A, Temesi R, Bende S: Nyombélfekély perforációk laparoszkópos ellátása. Magyar Sebész Társaság Endoszkópos Szekció XII. Kongresszusa - Endoszkópos Sebészeti Továbbképző Tanfolyam. Sárvár, 2007. október 26-27.
26. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á: Laparoscopos ingunalis hernioplastica Sebészeti Műtéttani Tanszék, Műtéttani Gyakorlatok, törzstanfolyam. Bevezetés a laparoszkópos sebészetbe, kreditkurzus. Debrecen, 2008. január 25.
27. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á: Laparoszkópos hasfali sérv rekonstrukció. Sebészeti Műtéttani Tanszék, Műtéttani Gyakorlatok, törzstanfolyam, Bevezetés a laparoszkópos sebészetbe, kreditkurzus. Debrecen, 2008. január 25.
28. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á: Laparoscopos cardiatáji műtétek. Sebészeti Műtéttani Tanszék, Műtéttani Gyakorlatok, törzstanfolyam, Bevezetés a laparoszkópos sebészetbe, kreditkurzus. Debrecen, 2008, január 25.
29. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á, Kiss E, Bende S: Gyomorrák miatt végzett műtéteinkről az elmúlt 7 évben. IASGO (International Association of Surgeons and Gastroenterologists and Oncologists) Magyar Tagozat Kongresszusa. Eger, 2008. május 16-17.
30. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á, Temesi R, Bende S: TAPP hernioplastika előnyeiről, egy megyei kórház általános sebészeti osztályáról. MST 59. Kongresszus. Debrecen, 2008. június 18-20.
31. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á, Berecz J, Temesi R, Bende S: Hasfali sérvek laparoszkópos rekonstrukciója. MST 59. Kongresszus. Debrecen, 2008. június 18-20.
32. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Temesi R, Kiss E, Berencsi A, Bende S: Akut colorectalis sebészet osztályunk elmúlt 6 évében. MST 59. Kongresszus. Debrecen, 2008. június 18-20.

33. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á, Temesi R, Bende S: Laparoscopic reconstruction of the abdominal hernias. 16th International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery. Stockholm Sweden 11-14 June 2008.
34. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos A, Temesi R, Bende S: Results of the TAPP hernioplasty, performed in a single surgical department of a general county hospital. 16th International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery. Stockholm Sweden 11-14 June 2008.
35. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Bende S: Hasfali sérvek laparoszkoapos megoldása. Akkreditált Haladó Laparoszkoapos Tanfolyam. Miskolc, 2008. 09. 01-02.
36. **Sikorszki L**, Botos Á, Bezsilla J, Temesi R, Kiss E, Bende S: Surgical interventions for gastric cancer in the last 7 years in a single institute. 18 th International postgraduate course of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists. October 08- 11, 2008, Istanbul.
37. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á, Bende S: Hasfali sérvek laparoszkoapos rekonstrukciója. Akkreditált haladó laparoszkoapos tanfolyam. Miskolc, 2008. november 20-21.
38. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á, Bende S: Megacolon talaján kialakult recto-sigmaideal is invaginatio és következményes körkörös stenoticalo rectum fekély laparoszkoappal asszisztált megoldása. Magyar Sebész Társaság Coloproctológiai Szekció 2009. évi Kongresszusa. 2009. február 13-14, Sopron.
39. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á, Temesi R, Barra Z, Bende S: Laparoscopos rectum exstirpatioval szerzett tapasztalataink. Magyar Sebész Társaság Coloproctológiai Szekció 2009. évi Kongresszusa. 2009. február 13-14, Sopron.
40. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á, Temesi R, Bende S: Management of gastric cancer in a county hospital. 2nd Central European Congress of Surgery 2009. Katowice, April 22-25,2009.
41. **Sikorszki L**, Temesi R, Bezsilla J, Botos Á, Bende S: Laparoscopos total gastrectomia. A Magyar Sebész Társaság XXII. Kísérletes Sebészeti Kongresszusa. Szeged, 2009. június 11-13.
42. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á, Temesi R, Berencsi A, Barra Z, Bende S: Gyomorrák esetében végzett laparoszkoapos reszectios műtétek. A Magyar Sebész Társaság Sebészeti Endoszkoapos Szekciójának XIII. Kongresszusa. Szeged, 2009.október 8-10.

43. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á, Temesi R, Bende S: A laparoszkópos hasfali sérvműtétek eredményeiről és tapasztalatairól 10 év tükrében. A Magyar Sebész Társaság Sebészeti Endoszkópos Szekciójának XIII. Kongresszusa. Szeged, 2009. október 8-10.
44. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á, Temesi R, Berencsi A, Barra Z, Bende S: A TAPP hernioplastika szerepe osztályunk lágyéksérvműtéteinél. A Magyar Sebész Társaság Sebészeti Endoszkópos Szekciójának XIII. Kongresszusa. Szeged, 2009. október 8-10.
45. **Sikorszki L**, Temesi R, Karaffa I, Toma K, Bende S: Egysoros és kétsoros anastomosisok a reoperatio függvényében. MST Észak-kelet Magyarországi regionális csoport 2009.évi ülése. Kisvárd.
46. **Sikorszki L**, Temesi R, Botos Á, Bezsilla J, Bende S: Experiences from the TAPP hernioplasty. 3 rd Central European Congress of Surgery, Normann Barrett symposium & 5th Croatian Congress of Surgery with International participation Dubrovnik, April 28-May 1, 2010.
47. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á, Temesi R, Bende S: Laparoscopic reconstruction of the abdominal hernias, observations after 324 operations. 18 th International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) Geneva 16-19 June 2010.
48. **Sikorszki L**, Temesi R, Bende S: Permacol biológiai háló beültetése, többszörös háló kilökődés után operált lágyéksérv esetén. MST 60. Kongresszusa. Siófok, 2010. szeptember 8-11.
49. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á, Temesi R, Berencsi A, Karaffa I, Bende S: Műanyag hálók alkalmazása hasfali és lágyéksérv műtéteknél osztályunk anyagában. MST 60. Kongresszusa. Siófok, 2010. szeptember. 8-11.
50. **Sikorszki L**, Pavlovics G, Papp A, Cseke L, Horváth ÖP: Colonnal történt nyelőcsőpótlás után kialakult vastagbél-adenocarcinoma. MST 60. Kongresszusa. Siófok. 2010. szeptember 8-11.
51. **Sikorszki L**, Temesi R, Bende S: Nagy hasfali sérv és kétoldali recidív lágyéksérv egy ülésben való laparoszkópos megoldása. MST 60. Kongresszusa. Siófok, 2010. szeptember 8-11.
52. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Temesi R, Bende S: Gyomorrák miatt végzett, teljes mértékben laparoszkóposan kivitelezett szubtotalis gyomorresekció és

- kétmezős lymphadenectomia. MST 60. Kongresszusa. Siófok, 2010. szeptember 8-11.
53. **Sikorszki L**: Gyomron végzett laparoszópos műtétek. MST, Dunántúli Szakcsoport Tudományos Ülése. Pécs, 2010. November 11-12.
54. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á, Temesi R, Bende S: Rectosigmoidealis tumorok esetében végzett 100 nyitott és 100 laparoszópos műtét hosszú távú túlélésének összehasonlítása osztályunk anyagában. Magyar Sebész Társaság Coloproctológiai Szekció 2011.évi Kongresszusa. Hajdúszoboszló, 2011.február 24-26.
55. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á, Temesi R, Bende S: Comparison of the long-term survival of the 100 open and 100 laparoscopic operations performed in the case of rectosigmoideal tumours. 4 th World Congress of Coloproctology and Pelvic Diseases Innovation and Current Debates. Rome, 19-21 June 2011.
56. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á, Temesi R, Kiss E, Bende S: 100 laparoszópos és 100 nyitott rectosigmoideális tumor miatt végzett műtét hosszú távú túlélésének az összehasonlítása. MST. Észak-Magyarországi Szekció. Lillafüred, 2011.október 16.
57. **Sikorszki L**: Gyomorrák minimálisan invazív sebészi kezelése.(felkért referatum) MST SES XIV. Kongresszusa. Visegrád, 2011. október 20-22.
58. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á, Temesi R, Berencsi A, Bende S: 100 laparoszópos és 100 nyitott, rectosigmoideális tumor miatt végzett műtét hosszú távútúlélésének összehasonlítása. MST SES XIV. Kongresszusa. Visegrád, 2011. október 20-22.
59. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á, Temesi R, Berencsi A, Karaffa I, Bende S: Laparoszópos colectomia, Gold Standard? MST SES XIV. Kongresszusa. Visegrád, 2011. október 20-22.
60. **Sikorszki L**, Temesi R: Laparoscopic resection for rectosigmoid colonic tumours: a retrospective analysis and comparison with open resection. European Colorectal Congress. St. Gallen, 28. nov-02.dec. 2011.
61. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á, Temesi R, Berencsi A, Péter S, Bende S: Neoadjuvans kezelés utáni alsó és középső harmadi rectum tumorok nyitott és laparoszópos műtéteinek összehasonlítása. MST 61. Kongresszusa. Szeged, 2012.09. 13-15.

62. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á, Temesi R, Kiss E, Péter S, Bende S: Colorectalis tumorok májmetastasisainak kezelése. MST 61. Kongresszusa. Szeged, 2012.09. 13-15.
63. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Temesi R, Bende S: Laparoscopic resection for rectosigmoid colonic tumours: a retrospective analysis and comparison with open resection. 7th Scientific and Annual meeting of the European Society of Coloproctology. Vienna, Austria, 26-28 September 2012.
64. **Sikorszki L**, Bezsilla J, Botos Á, Temesi R, Bende S, Vereczkei A, Horváth Ö P: Significance of sentinel node technique in colorectal cancer. 5th Scientific Meeting of the Japan-Hungarian Surgical Society. Budapest, October 4-6,2012.
65. **Sikorszki L**: Colorectalis tumorok májmetasztázisainak kezelése. MST Kelet-Magyarországi Szakcsoportjának Kongresszusa. Debrecen, 2012. október 26.
66. **Sikorszki L**: Klatskin tumorok sebészete. MST Kelet-Magyarországi Szakcsoportjának Kongresszusa. Debrecen, 2012. október 26.