

EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS

Szolid tumorok limfogén metasztázisainak vizsgálata –

az őrszemnyirokcsomó jelölés

Dr. Tóth Dezső

Témavezető: Prof. Dr. Damjanovich László



DEBRECENI EGYETEM

KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2012.

Tartalomjegyzék

1. Rövidítések jegyzéke	4
2. Bevezetés	6
3. Irodalmi áttekintés	8
3.1. Az emlőtumorok nyirokcsomó metasztázisainak preoperatív vizsgálata	8
3.2. A gyomortumorok nyirokcsomó metasztázisainak preoperatív vizsgálata	11
3.3. Az őrszemnyirokcsomó biopszia	15
3.3.1. Emlőtumorok őrszemnyirokcsomó jelölése	15
3.3.2. Gyomortumorok őrszemnyirokcsomó jelölése	19
3.3.3. Kontraindikáció	23
3.3.3.1. Emlőtumorok őrszemnyirokcsomó biopsziájának kontraindikációi	23
3.3.3.2. Gyomortumorok őrszemnyirokcsomó biopsziájának kontraindikációi	25
3.3.4. Allergia	26
4. Célkitűzések	27
5. Betegek és módszerek	28
5.1. Sugaras heg percutan biopsziáinak vizsgálata	28
5.2. Gyomortumorok nyirokcsomó metasztázisainak vizsgálata	30

6. Eredmények	33
6.1 Sugaras heg percutan biopsziáinak eredménye	33
6.2. Gyomortumorok nyirokcsomó metasztázis vizsgálatának eredménye	36
7. Megbeszélés	46
7.1. Sugaras heg percutan biopsziáinak vizsgálata	46
7.2. Gyomortumorok nyirokcsomó metasztázisainak vizsgálata	49
7.2.1. Az őrszemnyirokcsomó biopszia	50
7.2.2. Maruyama komputer program	52
7.2.3. Őrszemnyirokcsomó biopszia és a Maruyama komputer program	52
8. Összefoglalás/Summary	54
8.1. Új megállapítások	56
9. Irodalomjegyzék	58
9.1. Hivatkozott közlemények	58
9.2. Saját közlemények	70
10. Tárgyszavak	73
11. Köszönetnyilvánítás	74

1. Rövidítések jegyzéke

ABD	axilláris blokkdisszekció
ACOSOG	American College of Surgeons Oncology Group
ANN	artificial neural network
BMI	test-tömeg index
CI	konfidencia intervallum
CT	komputer tomográfia
DCIS	ductalis carcinoma in situ
FNAB	vékonytű aspirációs biopszia
HE	Haematoxylin-Eosin
IHC	immunhisztokémia
JCGC	Japan Classification of Gastric Cancer
JCOG	Japan Clinical Oncology Group
MCP	Maruyama komputer program
MDCT	multidetektoros komputer tomográfia
NPV	negatív prediktív érték
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
OSNA	one-step nucleic acid amplification
PET	¹⁸ F-fluorodeoxiglükóz pozitron-emissziós-tomográfia
ROC	Receiver Operating Characteristic
RS	radial scar
RT-PCR	valós idejű polimeráz láncreakció
SNB	őrszem nyirokcsomó biopszia

SNNS	Japanese Society for Sentinel Node Navigation Surgery
SLN	szentinel nyirokcsomó
TNM	Tumor, Nyirokcsomó, Metasztázis
UH	ultrahang

2. Bevezetés

A daganatos betegek modern, optimális kezelése legtöbb esetben számos lehetőség kombinációjával érhető el, melyet a daganat stádiumának megfelelően, nemzetközi protokollok szerint alkalmazunk. Szolid tumorok esetén a nyirokcsomó áttétek jelenléte, száma, vagy azok teljes hiánya az egyik legfontosabb prognosztikai tényező. A TNM (Tumor, Nyirokcsomó, Metasztázis) stádium határozza meg az adjuváns onkológiai kezelés szükségességét, a betegségmentes túlélést, illetve a teljes gyógyulás lehetőségét. A műtét előtt végzett képalkotó vizsgálatok a T és az M stádiumra sokkal pontosabb diagnózist tudnak adni, mint a nyirokcsomó státuszt illetően. Az N stádium mind a mai napig csak alapos nyirokcsomó disszekció után végzett szövettani vizsgálattal állapítható meg. A műtét során végzett nyirokcsomó eltávolítás azonban növeli a műtét idejét és a szövődmények számát, mindemellett negatív esetben szükségtelennek tekinthető. A jelenleg rendelkezésre álló módszerek elsősorban az intraoperatív döntéshozatalt segítik, az ún. őrszemnyirokcsomó jelölésével, eltávolításával és műtét közbeni szövettani vizsgálatával (SNB). Pozitivitás esetén a nyirokcsomó disszekció kiterjesztése indokolt, míg negatív esetben a beteg megkímélhető a potenciális szövődményekről.

Az általános sebészet területén végzett munkám során a két leggyakoribb olyan daganattípus nyirokcsomó érintettségének kimutathatóságát vizsgáltam (emlőrák, gyomorrák), melyek műtétei során a feleslegesen kiterjesztett nyirokcsomó disszekció kifejezetten nagy morbiditással járhat. Az emlő és a gyomordaganatok nyirokcsomó drenázsában meglévő számos különbség mellett, sok olyan hasonlóságot is találunk, melyek a közös vizsgálatot lehetővé teszik. Mindkét daganattípus esetén a tumort elsőként drenáló, úgynevezett őrszemnyirokcsomó metasztatikus volta kifejezetten jól reprezentálja a második, harmadik állomásban szereplő nyirokcsomók érintettségének lehetőségét, illetve számos

közlemény igazolta az őrszemnyirokcsomó biopszia megbízhatóságát mind emlő, mind gyomortumorok műtétei során.

A világon 2002-ben 1,15 millió új emlőtumoros beteg került felismerésre. Európában 316 ezer új megbetegedést regisztráltak ebben az évben. Ezen betegek több mint felében nem igazolódott nyirokcsomó áttét [1]. Az évente közel 990 ezer új gyomortumoros beteg közül a korai gyomortumoros csoportban a nyirokcsomó metasztázisainak gyakorisága csak 14 % körüli, míg a hazánkban is inkább jellemző előrehaladott tumorok nyirokcsomó érintettsége, a tumor méretétől függően 52-82% közötti volt [2,3]. Mind a nyirokcsomó státusz pontos felmérése, mind a morbiditás csökkentése nyomós indok olyan módszer kidolgozására, mely előnyös a betegek számára. A jelenleg rendelkezésre álló őrszemnyirokcsomó biopszia csak „festék jelöléses” változatát és gyomortumorok esetében a Maruyama számítógépes modellt alkalmaztuk hazánkban először, prospektív beteganyagban. Az emlő sugaras heg elváltozásainál az egyes képalkotók eredményeit vetettük össze vékony- és vastagtű biopsziák hatékonyságával és hozzáadott értékével a felesleges SNB-k elkerülése érdekében. A tézisek ezen eredmények összefoglalását adják.

A preoperatív képalkotó vizsgálatok sokszor alkalmatlanok a megfelelő szinten igazolni a tumoros folyamatok stádiumát, kiterjedését, illetve a nyirokcsomó áttétek jelenlétét.

A műtét előtti nyirokcsomó státusz meghatározására kifejlesztett számítógépes program, illetve egy sikeres őrszemnyirokcsomó biopszia segíthet meghatározni azon betegek csoportját, akiknél elkerülhető a terápiás eredménnyel nem járó, felesleges morbiditás növekedést okozó nyirokcsomó disszekció.

3. Irodalmi áttekintés

3.1. Az emlőtumorok nyirokcsomó metasztázisainak preoperatív vizsgálata

Az emlőrák a nők leggyakoribb rosszindulatú daganata, életük folyamán kb. 5–10%-ban várható kialakulása (40 éves korban 1/250, 60 éves korban 1/35 a kialakulás esélye). Az összes daganat típus mintegy 20%-át teszi ki az emlőrák. Magyarországon 2005-ben 7550 új esetet regisztráltak és 2004-ben 2285 nő halt meg a betegség következtében [4].

Az emlőtumorok axilláris áttéteinek vizsgálatában a legelterjedtebb képalkotóeljárás az axilláris ultrahang (UH) vizsgálat. Ezen vizsgálat szenzitivitása 54,3%, specificitása 97%, a pontossága 85% [5,6].

Amennyiben az axilláris UH vizsgálatot vékonytű aspirációs biopsziával (FNAB) egészítjük ki, a szenzitivitás 59%-ra a specificitás 100%-ra emelkedik. Azonban az axilláris UH vizsgálattal egy időben történő rutinszerű FNAB-ről megoszlanak a vélemények. Egyes szerzők javasolják [7,8], míg mások csak az abnormális nyirokcsomók vizsgálatát tartják szükségesnek [9,10]. Az ultrahang vezérelt vékonytűbiopszia szenzitivitása nagyban függ a primer tumor méretétől, míg az 1 centiméter alatti tumorok esetén 29%, addig a 2-5 centiméter közötti tumorok (T2) esetén már 69%. A nyirokcsomó ultrahang képe is befolyásolja a biopszia szenzitivitását, a normál UH képű nyirokcsomó esetén 11%, míg metasztatikusan imponáló nyirokcsomó esetén már 93% [11].

Általánosságban elfogadott, hogy a 3 mm-nél vékonyabb és egyenletes vastagságú kéreggel rendelkező nyirokcsomó tekinthető normálisnak, az egyenletes vastagságú, de 3 mm-es, vagy annál vastagabb kérgű, illetve fokálisan vastag, de 3 mm-nél vékonyabb kérgű nyirokcsomó számít bizonytalanak, és metasztázis gyanús a nyirokcsomó, ha kérgé 3mm-es, vagy vastagabb és fokálisan vastag, aszimmetrikus, vagy a zsíros hílus hiányzik.

Ezzel szemben az axilláris nyirokcsomó mérete nem predisponál az áttétes jellegre, [10] így az nem is befolyásolja az UH vezérelt FNAB elvégzésének szükségességét.

Az is ismert, hogy az 1 cm alatti emlőtumorok esetén csak 10%-ban találunk metasztázisra gyanús hónalji nyirokcsomót, így ezen tumorok kivizsgálása során a rutin axilláris UH vizsgálatot néhányan nem is tartják indokoltnak.

Az axilláris UH vizsgálat során történő core-biopszia szenzitivitása is csak 52,4%, míg a specificitása és pozitív prediktív értéke egyaránt 100%. A negatív prediktív értéke azonban csak 70,1% [5].

Az ultrahang vizsgálat érzékenységének javítására is történnek próbálkozások, az egyik ilyen a mikrobuborékok egyidejű intradermalis befecskendezése a nyirokutak és az őrszemnyirokcsomó detektálásának érdekében [12].

Az egyik legnagyobb prospektív multicentrikus vizsgálat alapján a 18F-fluorodeoxiglükóz pozitron-emissziós-tomográfia (PET) vizsgálat hasonlóan alacsony szenzitivitással bír (61%), 80%-os specificitás mellett [13].

A milánói munkacsoport sem igazolt jobb eredményeket. A 96%-os specificitás és 88%-os pozitív prediktív értékhez, csak 37%-os szenzitivitás társult. Emellett a PET vizsgálat eredményessége is jelentősen függ az axilláris metasztázisok méretétől, míg a fals negatív ráta az 5 mm feletti áttét vizsgálatánál 43%, addig mikrometasztázis jelenléte esetén már 89% [12]. Ismert az is, hogy a PET vizsgálat hatékonysága messze elmarad az őrszemnyirokcsomó biopszia eredményeitől. A szenzitivitás 37, illetve 96%, a specificitás 96, illetve 100%, a pozitív prediktív érték 88, illetve 100%, a negatív prediktív érték 66 és 97% az őrszemnyirokcsomó biopszia javára [14].

A18F-FDG PET vizsgálat komputer tomográfiával (CT) történő kiegészítése 58%-os szenzitivitást eredményezett, 95%-os specificitással és 83%-os pontossággal. Ezen tanulmány a PET/CT vizsgálatot kombinálta az axilláris UH vizsgálattal és 64%-os szenzitivitást, 94%-os specificitást és 85%-os pontosságot talált. Azt a következtetést vonták le, hogy a jelentős sugárterheléssel járó, drága PET/CT vizsgálatnak nincs hozzáadott értéke a költség-

hatékonyabb axilláris UH vizsgálattal szemben [6]. A debreceni munkacsoport alacsonyabb esetszám mellett, valamelyest jobb eredményekről számol be, a PET/CT vizsgálat 72%-os szenzitivitást és 96%-os specificitást mutatott, illetve a vizsgálóeljárás 15,6%-ban módosította a terápiás tervet [15].

Összefoglalásképpen elmondhatjuk, hogy a műtét előtti képalkotó vizsgálatok és a preoperatív biopsziák is jelentős ál-negatív eredményt produkálnak, így azok negatívítása esetén sem kerülhető el az axilláris staging-et igazoló őrszemnyirokcsomó biopszia [16,17,18].

3.2. A gyomortumorok nyirokcsomó metasztázisainak preoperatív vizsgálata.

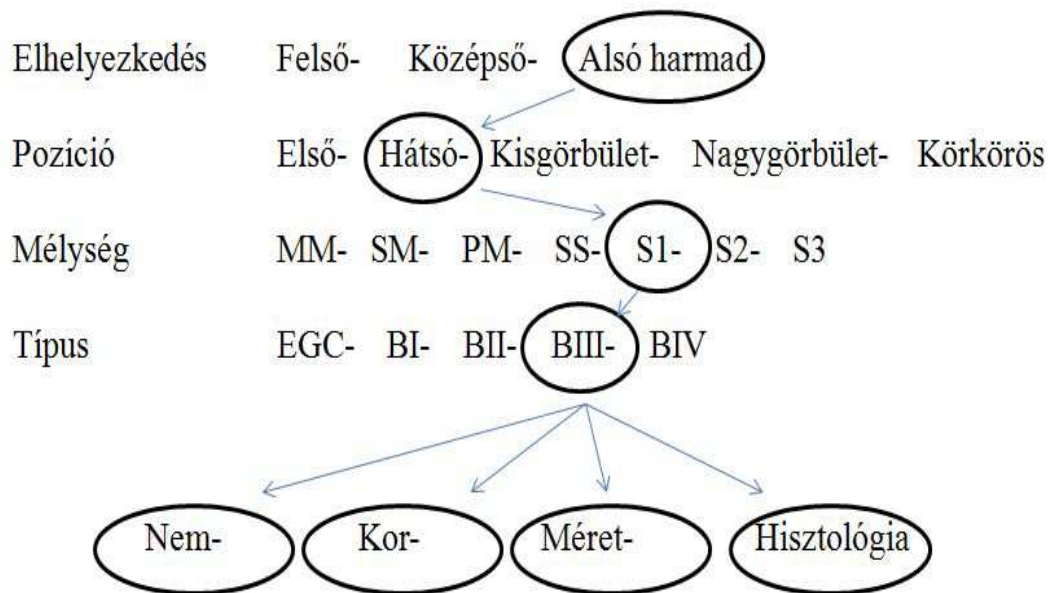
A gyomortumor a világon a második leggyakoribb daganattípus a rákhalálozás vonatkozásában. Az incidencia és prevalencia jelentős különbséget mutat a földrajzi elhelyezkedés szerint, az incidencia például közel négyszeres a Kelet-Ázsiai országokban, Nyugat-Európához viszonyítva [19]. Magyarországon a 6. leggyakoribb daganat, a Rákregiszter 2005-ben 2354, 2007-ben 2258 új megbetegedést jegyzett. A magyarországi halálozás 2005-ben 1722 regisztrált eset volt [20].

A gyomor tumorok nyirokcsomó metasztázisainak preoperatív vizsgálatára is számos képalkotó eljárás került kipróbálásra. Az 1998-2009 közötti közlemények metaanalízise az endoszkópos UH vizsgálat pontosságát 64%-nak találta a nyirokcsomó státusz megítélésének tekintetében. A szenzitivitás 74%-nak, míg a specificitás 80%-nak bizonyult [21]. A komputer tomográfia első-vonalbeli diagnosztikus eszköz endoszkóposan igazolt gyomortumorok vizsgálata során. Azonban a nyirokcsomók tumoros érintettségének megítélésében a spirál komputer tomográf szenzitivitása csak 73,1%, specificitása 50%, míg a hitelessége 84,2% [22], a pozitivitás tekintetében a nyirokcsomó méret meghatározónak bizonyult, a 16 mm feletti nyirokcsomó méret szignifikánsan magasabb tumoros érintettséget jelentett, mint a 10 mm alatti [23]. A CT vizsgálat 47%-ban túl, míg 75%-ban alulbecsüli a stádiumot, így nem alkalmas műtét előtt a nyirokcsomó érintettség, illetve a stádium meghatározására [24]. Ugyanez a vizsgálat a szenzitivitást 43%-nak, a specificitást 96%-nak a hitelességet csak 55%-nak találta. A háromdimenziós multidetektoros CT virtuális endoszkópiával kiegészítve (3D MDCT) 77%-ról 84 %-ra növeli a tumor méretének meghatározását, míg a nyirokcsomó érintettség megítélésének pontossága 61%-ról, csak 63%-ra emelkedett a konvencionális 2D CT-hez képest [25]. A PET/CT vizsgálat sem bizonyított klinikai előnyt az MDCT-vel szemben a találati arány és a statisztikai paraméterek, mint szenzitivitás, specificitás, negatív prediktív érték, pozitív prediktív érték tekintetében [26].

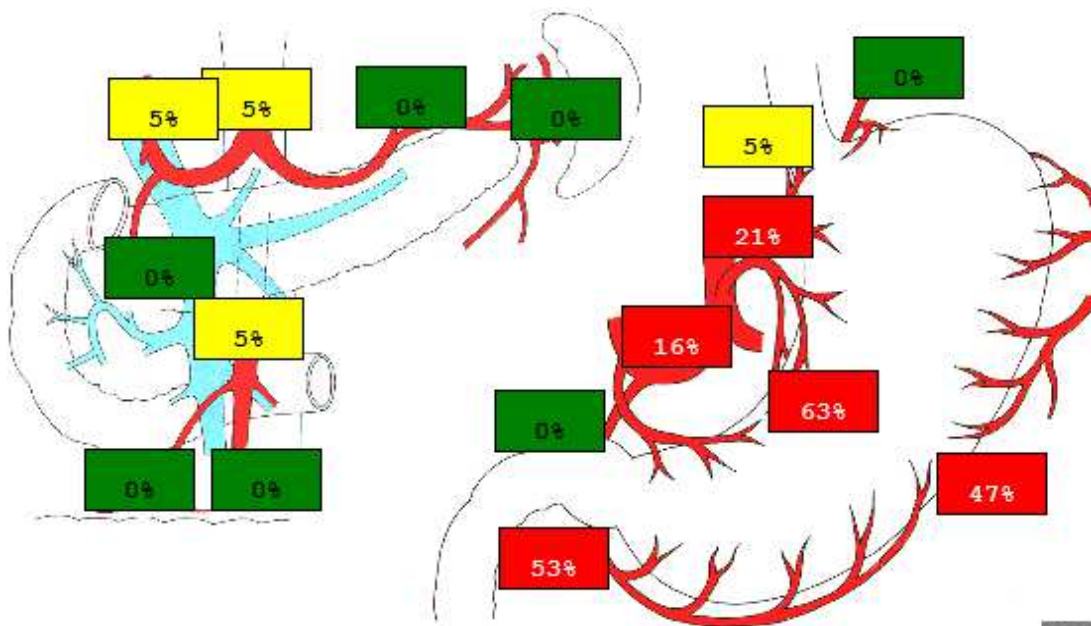
Figyelembe véve a műtét előtti képalkotó vizsgálatok alacsony hatékonyságára a nyirokcsomó tumoros érintettségének viszonylatában, Keiichi Maruyama és munkatársai kifejlesztettek egy számítógépes programot. Ez a komputer modell az alábbi nyolc paraméter megadása után számolja ki a nyirokcsomók tumoros érintettségének százalékos valószínűségét a Japán gyomortumor klasszifikáció (JCGC) általi 1-16 pozícióban [27].

- a beteg kora,
- neme,
- a daganat elhelyezkedése (gyomor felső, középső, vagy alsóharmad),
- a tumor pozíciója (kisgörbület, nagygörbület, elsőfali, hátsófali, vagy körkörös),
- a daganat legnagyobb átmérője (mm-ben),
- a tumor szövettani típusa (papillaris adenocarcinoma, jól, közepesen, vagy rosszul differenciált adenocarcinoma, sigillocellularis carcinoma, vagy mucinosus adenocarcinoma),
- a daganat típusa (korai gyomor tumor – a japán endoszkópos társaság klasszifikációja alapján, vagy előrehaladott tumor- Bormann klasszifikáció)
- a tumor mélysége

Ezt a számítógépes modellt a későbbiekben egy Windows alapú programmá fejlesztették WinEstimate v. 2.5 néven [28]. Az adatbázis 4302 primer gyomortumoros beteg adatait tartalmazza, akik 1968 és 1989 között kerültek műtétre a Tokiói National Cancer Center Kórházban és az alábbi algoritmus szerint működik:



Az adott beteghez tartozó faktorok bevitele után a számítógépes program a japán adatbázist használva megbecsüli a nyirokcsomók tumoros érintettségét, százalékos formában (1 ábra), illetve megadja az onkológiai prognózist és a műtét időpontjában a gyógyíthatóság esélyét.



1. ábra Maruyama számítógépes program által megbecsült nyirokcsomó érintettség

Ezen számítógépes program a japán betegek vizsgálata során 94%-os pontossággal becsülte meg a nyirokcsomó érintettség valószínűségét [29]. Az európai kontinensen a program hitelessége 91%-os volt egy szlovén betegcsoport vizsgálata során [30], illetve az olasz tanulmány 83,4%-os pontosságot talált 1-6-os nyirokcsomó állomások tekintetében és 81,6%-ot a 7-12 nyirokcsomó állomások vonatkozásában [31]. A program szenzitivitása 97 %-os volt 222 német gyomortumoros beteg elemzése kapcsán, azonban a specificitás csak 20%-nak bizonyult, a perigasztrikus (1-6) nyirokcsomók elemzése során [32]. Hasonlóan az olasz tanulmányhoz, ahol ha a szenzitivitást 100%-ra emelték (cutoff szint csökkentésével) a specificitás 26%-ra csökkent. Az olasz vizsgálat fals pozitív aránya hasonlóan alakult a német vizsgálatéhoz, a fals negatív arány azonban magasabb lett [31]. A Maruyama komputer program hatékonyságának növeléséhez fejlesztettek ki egy úgynevezett „mesterséges neurális hálózatot” artificial neural network (ANN) néven, mely a valószínűség számításához az alábbi paramétereket veszi figyelembe: Bormann klasszifikáció, tumor invázió mértéke, a daganat mérete, elhelyezkedése, illetve a 3. nyirokcsomó állomás tumoros érintettsége. Ennek köszönhetően a pontosság 66%-ról 93%-ra emelkedett [33]. Az eddig említett tanulmányok jól igazolják, hogy a magas szenzitivitás és a magas negatív prediktív értékek alacsony specificitást és alacsony pozitív prediktív értéket eredményeztek. Ennek ellenére a Maruyama komputer program messzemenően jobb eredményeket mutat a képalkotó vizsgálatokkal szemben a tumoros nyirokcsomó érintettség megítélésében.

A modell hatékonyságát mindeztáig egyetlen tanulmány hasonlította össze a szentinel nyirokcsomó biopsziával szemben és minden statisztikai paraméter tekintetében jobbnak ítélte meg az őrszemnyirokcsomó biopsziát [34].

3.3. Az őrszemnyirokcsomó biopszia

A szentinel nyirokcsomó kifejezést elsőként Cabanas használta és írta le 1977-ben. Őrszemnyirokcsomónak nevezte a mindkét ágyéktájon, a sapheno-femoralis junkciótól mediálisan és kraniálisan elhelyezkedő nyirokcsomót pénisz carcinomás betegeknél. Ő már akkor negatív szentinel nyirokcsomó esetén elhagyta, míg pozitív esetben elvégezte az inguinális disszekciót [35]. Ugyanebben az évben Holmes elvégezte az első cutan limfoszcintigráfiát [36], míg 1991-ben Wong és munkatársai vitális kék festékkel (isosulphan blue) jelölték az őrszemnyirokcsomót macskákban és leírták az individualitást a nyirokrendszerben és használták elsőként a szelektív limfadenektómia kifejezést [37]. Alex 1993-ban használt elsőként kézi gamma kamerát Technécium szulfur kolloidos jelölést követően melanoma műtéteinél [38].

3.3.1. Emlőtumorok őrszemnyirokcsomó jelölése

Az axilláris nyirokcsomók érintettsége az egyik legfontosabb prognosztikai tényező az újonnan diagnosztizált emlőtumorok kezelése során [39,40,41]. Így sokáig a standard eljárás az axilláris-staging megítélésére a hónalji nyirokcsomó disszekció volt [42,43]. Ezen műtéti beavatkozásnak azonban számos posztoperatív szövődménye jelentkezett. Felsővégtagi nyirokdéma 2-18%-ban, fájdalom 16-56%-ban, csökkent váll motilitás 4-45%-ban, illetve felsővégtagi gyengeség 19-35%-ban fordult elő. Mindemellett az emlőszűrések bevezetésével jelentősen megnőtt a T1-es tumorok felfedezése, ahol a nyirokcsomó érintettség az esetek 80-85%-ában nem volt igazolható [44,45,46]. Jogosan merült fel az igény, egy kisebb morbiditással járó, de az axilláris státuszt megfelelően reprezentáló műtéti eljárás kifejlesztésére és bevezetésére.

Guiliano végzett elsőként emlőtumor műtéte során őrszemnyirokcsomó jelölést kék festékkel 1994-ben. Az akkori jelölés fals negatív aránya 4,3% volt, ami mind a mai napig megfelelő

arányának számít. Érdekes, hogy a kék festékekkel történő jelölést munkatársától Morton-tól tanulta, aki 1992-ben elsőként jelölte kék festékekkel a szentinel nyirokcsomót malignus melanoma műtéte során [47]. Ezt követően egyre több vizsgálat történt, melyekben keresték az ideális jelölő anyagot az őrszemnyirokcsomó minél sikeresebb detektálásához.

Az ideális jelölőanyag őrszemnyirokcsomó detektálásához: nem toxikus, készen elérhető, azonnal felhasználható, költség-hatékony, megfelelően és rövid idő alatt akkumulálódik a szentinel nyirokcsomóban, illetve órákig ott is marad, nem jut tovább a második vonalbeli nyirokcsomók irányába. Felhasználható mind nyitott, mind laparoszko-pos műtétek során és a sebész által könnyen alkalmazható, nem igényel speciális, bonyolult és drága detektáló készüléket.

Jelentős számú tanulmány igazolta a kizárólagosan kék festékekkel történő jelölés eredményességét az emlőtumorok őrszemnyirokcsomó biopsziája során. 1999-ben már Morrow bizonyította, hogy még a tanulási időszakban sem javít az eredményeken a kék festék-radiokolloid kombináció (86%) a kizárólagosan kék festékekkel (88%) történő jelöléssel szemben [48]. A kecskeméti munkacsoport 2002-ben mindkét eljárást egyaránt alkalmazhatónak találta, azonban a kombinált technika valamelyest magasabb találati arányt és alacsonyabb fals negatív rátát eredményezett [49]. 2003-ban Meyer-Rochow 104 beteg vizsgálata során 98%-os pontosságot és 96%-os szenzitivitást talált a kék-festékekkel jelölt csoportban, míg 95%-os pontosságot és 91%-os szenzitivitást a tripla jelöléses (preoperatív limfoszcintigráfia, intraoperatív gamma kamerás detektálás és kék festékes jelölés) csoportban [50]. A 2005-ben megjelent randomizált prospektív klinikai vizsgálat nem talált szignifikáns különbséget a szimplán kék festékekkel történő jelölés és a kombinált (kék festék-radiokolloid) technika között a hitelesség és a fals negatív arány tekintetében [51]. 329 beteg vizsgálata hasonló eredményeket igazolt, Varghese 2007-ben a detekciós rátát 96.5%-98.7%, a negatív prediktív értéket 96.3%-96%, a fals negatív ráta 3.7%-4.1% és a pontosságot 87.4%-83.8% találta a kék festékekkel és a kombinált technikával történő jelölés során [52].

A 4117 beteg vizsgálatát felölelő tanulmány alapján a fals negatív arányt nem befolyásolta a jelölő anyag típusa, a beadás helye, a beteg kora, a tumor tapinthatósága, a szövettani típusa, a preoperatív biopsziás technika, illetve az emlőn elvégzett műtéti típus sem. Szignifikáns tényezőnek számított azonban a fals negatív ráta tekintetében a tumor mérete, lokalizációja, az eltávolított őrszem nyirokcsomók száma, a pozitív szentinel nyirokcsomók száma, a szövettani feldolgozás típusa, illetve a sebész jártassága [53].

Vizsgálták a jelölő-anyag beadásának helye, hogyan befolyásolja a találati arányt és a fals negatív rátát. Egy multicentrikus vizsgálat igazolta, hogy az intradermalis, periareolaris jelölés találati aránya magasabb, mint a peritumorális injektálásé [54]. Az pedig már korábban bizonyítást nyert, hogy mind a peritumorális, mind a periareoláris jelölés során ugyanaz a nyirokcsomó jelölődik, azaz mindkét lokalizációban történő jelölés által megfestett őrszemnyirokcsomó ugyanúgy reprezentálja az axilláris státuszt [55].

Az utóbbi években az őrszemnyirokcsomó jelölés eredménye, a jelölőanyagtól függetlenül elérte a kívánt eredményt, megbízható eljárásnak bizonyult emlőtumorok műtétei során, azonban a legújabb vizsgálatok egyértelműen azt hangsúlyozzák, hogy a jelölés módja (szimpla, vagy kombinált) nem befolyásolja a sikerességet, annál fontosabb tényező viszont a munkacsoport (radiológus, izotóp diagnoszta, sebész és patológus) jártassága [56].

A tanulási időszak fontossága igazolódott Wu és munkatársai tanulmányában is ahol az első évben a fals negatív ráta 11,1%, a második évben 9,1%, míg a harmadik évben már csak 1,4% volt [57]. A Louisville-i Egyetem Emlőtumor Sentinel-node tanulmánya is egyértelműen bizonyította a fals negatív arány csökkenését a sebész jártasságának növekedésével, 20 feletti műtéti szám után 11%-ról 4%-ra csökkent [53].

Részben a fenn említett vizsgálatok eredményei alapján 2000-ben az Amerikai Emlősebészeti Társaság meghatározta és deklaráta, hogy emlőtumorok műtétei során 85% feletti

őrszemnyirokcsomó találati arány szükséges és a fals negatív arány nem lehet 5%-nál magasabb. Illetve, sebészenként minimum 20 esetből álló tanulási időszak javasolt [58].

Tudnunk kell azt is, hogy a patológiai vizsgálat módszere is jelentősen befolyásolja az őrszemnyirokcsomó biopszia eredményességét. Az intraoperatív fagyasztott szövettani vizsgálat (Haematoxylin-eosin) fals negatív aránya elérheti akár a 36%-ot is [59,60]. Amennyiben a szövettani vizsgálat során immunhisztokémiai (IHC) vizsgálat is történik átlagosan 11%-al nő a felismert áttétes esetek száma [61,62,63]. A legújabb eljárás, egy félig-automatizált nukleinsav amplifikáció egy lépésben, mellyel 30 perc alatt végső diagnózishoz juthatunk (one-step nucleic acid amplification (OSNA) [64]. Ennek az eljárásnak a rutinszerű alkalmazása azonban még további megerősítéseket igényel.

3.3.2. Gyomortumorok őrszemnyirokcsomó jelölése

A szentinel nyirokcsomó biopszia tehát már elfogadott, standard eljárás az emlőtumorok műtéte során [65]. Számos japán és jóval kevesebb számú nyugat-európai közlemény igazolta az őrszem nyirokcsomó biopszia (SNB) magas találati arányát (>95%) és a 90-95%-os szenzitivitását gyomortumorok műtéte kapcsán [66,67,68,69,70]. Így a sikeres szentinel nyirokcsomó jelölés és biopszia segíthet elkerülni a feleslegesen kiterjesztett nyirokcsomó disszekciók okozta morbiditás és mortalitás növekedést.

Számos jelölési technika ismert. Néhány szerző csak kék festéket használ [69,71,72], míg mások ^{99m}Tc-mal jelölt kolloidot alkalmaznak jelölés céljából [66]. Ismert a két technika együttes alkalmazása is [73]. Yaguchi és munkatársai, illetve Lee és munkatársai összehasonlították a szubszerózus és a szubmukózus jelölést, annak paramétereit vizsgálták és nem találtak szignifikáns különbséget a két vizsgálat eredményességében [74,75]. A szubszerózus jelölés találati aránya 92%, az átlagosan eltávolított őrszemnyirokcsomó szám 2,5, a szenzitivitás 61% volt, míg a szubmukózus jelölés során 94%, 2,9 nyirokcsomó, 46% igazolódott. Egyedüli szignifikáns különbség a műtéti időben volt (172,7 perc vs. 159,7 perc) a szubszerózus jelölés előnyére. Ezért a szubszerózus jelölést preferálják a további vizsgálataik során [75].

A 2011-ben megjelent meta-analízis összegzi az eddig publikált 38 közlemény eredményeit, miszerint a találati arány 93.7%, a hatékonyság 92%, így az SNB segíthet elkerülni a szükségtelen radikális nyirokcsomódisszekciókat [76]. A tanulmányok legfontosabb paramétereit a 1. táblázat foglalja össze.

Paraméterek	Detekció	Szenzitivitás	fals negatív	NPV	Pontosság
Összes (38)	93,7	77	23	90	92
T1 (17)	95,6	81,6	18,4	96,1	95,72
T2 (7)	94,8	73	27	76	83
Festék (25)	92,1	72,7	27,3	87,6	90,1
Izotóp (11)	92,1	76,4	23,6	88,4	90,8
Kombináció (13)	94	82,3	17,7	92,9	93,9
Szubmukózus (27)	94,9	80,2	19,8	92,7	93,6
Szubszerózus (11)	90,1	71,5	28,5	83,6	88
Laparoszkópos (10)	89,3	68,6	31,4	93,2	92,6
Nyitott (29)	95	78,3	21,7	89,4	91,9
HE (23)	--	73,7	26,3	91,8	92,5
HE+IHC (15)	--	80,8	19,2	87,2	91,2

1. táblázat A 38 közlemény eredményei. NPV:negatív prediktív érték, HE:Haematoxylin-Eosin, IHC: immunhisztokémia

Ez a széleskörű meta-analízis az alábbi megállapításokat teszi:

A festékekkel történő jelölés biztonságos és kényelmes megoldás, egy kissé magasabb fals negatív aránnyal a gyors tranzit idő és a zsíros szövetekbe való diffúzió miatt.

A radiokolloidos jelölés fals negatív aránya valamelyest alacsonyabb, azonban a nyirokutak nem látszódnak és gyakori lehet a primer injekciós hely interferenciája a jelölődött nyirokcsomókkal, ezáltal a detektálás nehezebb.

Ezen szempontok alapján a két technika kombinálása megakadályozhatja a fenti problémák jelentkezését.

Bizonyított tény, hogy a szubmukózális nyirokutak megfelelően kommunikálnak a szubszerózus réteg nyirokrendszerével, így a szubszerózusan beadott anyag hasonlóképpen jelöli az őrszemnyirokcsomót, mint a szubmukózusan injektált anyag.

Az emlőtumorok őrszemnyirokcsomó biopsziájához hasonlóan gyomortumorok szentinel nyirokcsomó jelölésének is megvan a tanulási periódusa, mely átlagosan 26 eset elvégzését jelenti. Ezt követően érhető el a megfelelő eredmény [77].

Az ideális jelölőanyag kifejlesztésének szükségességét mutatja, hogy a technikai fejlődéssel együtt elindultak próbálkozások egyéb őrszemnyirokcsomó jelölő anyagok kifejlesztésével.

Az indocyanin zöld festékanyag alkalmasságát több vizsgálat is bizonyította, jelentős különbség van viszont a detektálásban, természetes fényben, infravörös megvilágításban, illetve fluoreszcens fényben [78]. Természetes fényben nehezen detektálható a jelölt nyirokcsomó, infravörös megvilágításban már könnyebb az észlelés, de sötétben, leoltott műtői világítás mellett lehetséges csak. A jelölt nyirokcsomók fluoreszcens fényben kifejezetten jól láthatóak műtői megvilágítás mellett is, azonban ez a detektálási módszer egy kifejezetten drága műszer, az úgynevezett Hyper-Eye segítségével oldható meg a legkényelmesebben.

A nanotechnika egészségügybe történő bevezetése is szerepet kapott az őrszemnyirokcsomó jelölésben [79]. A réztartalmú nanopartikulumok fotoakusztikus tomográffal történő detektálásának lehetőségét bizonyították. Így lehetővé válhat a jövőben a non-invazív módszerrel jelölni a szentinel nyirokcsomót. Azonban ezen próbálkozások még csak kísérleti stádiumban vannak.

A gyomortumorok őrszemnyirokcsomó jelölésének eredményességét is ugyanúgy befolyásolja a hisztológiai vizsgálat, mint az emlőtumorok esetén. Arigami és munkatársai igazolták, hogy 61 klinikailag nyirokcsomó negatív betegből a haematoxylin-eosin (HE) festés 8,2%-ban, a IHC 13,1%-ban, míg a valós idejű polimeráz láncreakciós vizsgálat (RT-PCR) 36,1%-ban igazolt nyirokcsomó metasztázist. Az igaz, hogy a RT-PCR hozzáadott értéke, csak a mikrometasztázisok megtalálása miatt jelentkezett, azonban ennek a klinikai relevanciája mind a mai napig nem tisztázott [80]. A négy intézetben elvégzett egylépcsős nukleinsavas vizsgálat (OSNA) alkalmazása megfelelőnek tűnik intraoperatív diagnosztizálásra gyomor tumorok kezelése során is [81], mely vizsgálat validálása jelenleg folyamatban van.

3.3.3. Kontraindikáció

3.3.3.1. Emlőtumorok őrszemnyirokcsomó biopsziájának kontraindikációi

Abszolút kontraindikációt jelent a klinikailag pozitív axilláris nyirokcsomók jelenléte, melyek nagy része (40%) percutan biopsziával (FNAB, core biopszia) igazolható [82], illetve a jelölőanyagra ismert allergia (festék, vagy radio-kolloid).

Relatív kontraindikációt képezett még 2002-ben a korábbi axilláris műtét, azonban a 2012-ben megjelenő irodalmi áttekintés 327 eset alapján 69%-os identifikációs arányt (51-100%) igazolt, illetve a korábban 9 nyirokcsomónál kevesebb eltávolított nyirokcsomó utáni re-SNB találati aránya 83% lett. A betegek 86%-a nyirokcsomó negatív lett és a 2 éves utánkövetés során nem jelentkezett axilláris recidíva. Így aránylag jó eredményekkel alkalmazható eljárásnak bizonyul [83].

A multifokális (egy negyedben több) és a multicentrikus (több negyedben elhelyezkedő) daganatok esetén is változott a helyzet. A 26 tanulmányt átfogó meta-analízis alapján a multifokális daganatok esetén a találati arány 86-94%-nak, a fals negatív ráta 0-33%-nak, a pontosság 78-100%-nak bizonyult, míg multicentrikus tumorok esetén 92-100%, 4-8% és 96-100% igazolódott [84]. Az egyik legnagyobb egyintézetes vizsgálat is hasonlóan jó eredményekről számol be, 93%-os szenzitivitást, 100%-os specificitást és 7%-os fals negatív arányt igazolt. Illetve a közel 5 éves utánkövetés során nem észleltek axilláris recidívát [85].

A 4 centiméter feletti (n = 1912 eset), úgynevezett nagy tumorok esetén a meta-analízis 86-100%-os találati arányt, 3-18%-os fals negatív rátát és 85-98%-os pontosságot talált [84]. Elmondható, hogy ugyan nem áll rendelkezésre randomizált kontrollált vizsgálat az őrszemnyirokcsomó biopszia hatékonyságáról a multilokuláris és nagyméretű tumorok esetén, azonban a jelölés eredményessége hasonló az egygócú, kisméretű tumoroknál észlelthez, így az biztonsággal javasolható.

A neoadjuváns kezelést igénylő emlőtumorok esetén történő SNB-ről megoszlanak a vélemények. Hunt 2009-ben megjelent, mindeddig legnagyobb esetszámú, 575 beteget feldolgozó tanulmánya 97,4%-os szentinel nyirokcsomó (SLN)-azonosítási arányról és 6%-os fals negatív rátáról számolt be neoadjuváns kemoterápiát követő SNB esetén. Minden beteg a neoadjuváns kemoterápia előtt azonban klinikailag nyirokcsomó negatív volt [86]. A neoadjuváns kezeléshez képesti (előtte, vagy utána) SNB hatékonyságáról véglegesen valószínűleg a folyamatban lévő randomizált német SENTINA (SENTinel node biopsy before or after Neo Adjuvant systemic treatment) tanulmány fog dönteni [87]. A nyirokcsomó pozitivitás miatti neoadjuváns kezelést követő SNB-ről ellentmondó tanulmányok jelentek meg. Shen 92%-os találati arányról és kimagaslóan magas, 25%-os fals negatív rátáról ír [88]. Newman a 98%-os találati arány mellett 8.6%-os fals negatív arányt talált [89], illetve Cavanese is hasonlóan jó eredményeket igazolt, a fals-negatív arány 5,1%, a negatív prediktív érték 91,3%, a pontosság 96,7% lett. Eredményei megfeleltek a korábbi korai emlődaganatos betegek randomizált vizsgálatánál talált eredményeknek [90]. A kérdés megválaszolására meg kell várnunk a 2013-ban lezáródó American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z1071 vizsgálatát, mely cT1–4 cN1–2 M0 emlőrákos betegeket vizsgál, akik neoadjuváns kezelés után esnek át SNB-n és axilláris blokkdisszekción (ABD) [91].

A korábbi nem onkológiai emlőműtét (redukció, augmentáció, quadrantectomia) már nem képez kontraindikációt. Azonban a találati arány valamelyest alacsonyabb, illetve a fals negatív ráta magasabb, míg a terhesség (30. hét előtt) relatív kontraindikációt jelent [92].

3.3.3.2. Gyomortumorok őrszemnyirokcsomó biopsziájának kontraindikációi

Gyomortumorok őrszemnyirokcsomó biopsziája során kontraindikációt csak a jelölőanyagra ismert allergia képez, relatív kontraindikációról még nem beszélhetünk, ugyanis az indikációs terület még nem egyértelmű. Mindezidáig csak két multicentrikus prospektív klinikai vizsgálat történt, mely megfelelő evidencia szintet biztosíthatna a biopszia létjogosultságára. Az első a Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 0302 tanulmány, melyet megszakítottak, míg a második a Japanese Society for Sentinel Node Navigation Surgery (SNNS) vizsgálat [81]. Ezen vizsgálatok leírását a 2. táblázat mutatja.

	JCOG	SNNS
Elsődleges végpont	FNR (intraop.)	detekciós arány
Beválasztás	cT1N0	cT1-2N0
Jelölőanyag	ICG (szubszerózus)	⁹⁹ Tc kolloid és izoszulfán kék (szubmukózus)
Résztvétel	30 kórház	12 kórház
Tanulási idő	5 eset	30 eset

2. táblázat A két multicentrikus prospektív vizsgálat jellemzői. JCOG:Japan Clinical Oncology Group, SNNS: Japanese Society for Sentinel Node Navigation Surgery, FNR: fals negatív ráta

Az SNNS vizsgálat eredményei alapján, eddig egy klinikai kipróbálás indult el Professor Kitagawa vezetésével, melyben cT1-es, 4 cm-nél kisebb tumorok esetén végzik „élesben” a SNB-t. A közlemények és személyes beszélgetések alapján nagy valószínűséggel a T1 és T2-es tumorok esetén jön szóba, megfelelő jártasság és metódus validálás után, valamely klinikai tanulmányhoz kapcsolódóan a közeljövőben az SNB bevezetése gyomortumorok műtétei

során. Tehát ebben a szolid daganattípusban egyelőre kontraindikációk meghatározása még nem várható, az indikációs terület keresi még határait.

3.3.4. Allergia

Kék festék évtizedek óta használt az orvosi diagnosztikában. Az első anafilaxiás reakciók a 60-as évektől kerültek leírásra [93,94].

A 7917 beteg bevonásával járó NEW START és ALMANAC vizsgálat során 0,9%-ban észleltek allergiás reakciót. Enyhe I-es grádusú reakció 0,3%-ban, II-es grádusú 0,2%-ban, míg III-as grádusú reakció 0,06%-ban jelentkezett. A legsúlyosabb anaphylaxiás sokkal járó IV-es fokú allergiás reakciót nem észleltek (2. ábra) [95].



2.ábra Általunk észlelt allergiás reakció

Az allergiás reakció I-es típusú hyperszenzitív reakció, melyet a reakció azonnali megjelenése, pozitív bőrpróbája és a specifikus IgE szint emelkedés mutat [96,97,98,99].

Az egyik legfrissebb tanulmány felhívja a figyelmet arra, hogy célszerű azon betegeket kivizsgálni, akik allergiás reakciót mutattak kék festék alkalmazása során, hogy az esetlegesen újra történő alkalmazás (recidív emlő tumor) esetén az akár életet veszélyeztető anafilaxiás reakció elkerülhető legyen, illetve mindenképpen javasolt ezen betegek kórtörténetében feltüntetni érzékenységüket kék festékekkel szemben [100].

4. Célkitűzések

1. Egy viszonylag ritka, a mammogrammon sugaras elhelyezkedésű elváltozás a sugaras heg (radial scar) esetén meghatározni a preoperatív percutan biopsziák (FNAB, core biopszia) eredményességét.
2. Meghatározni a percutan biopsziák hozzáadott értékét, a második ülésben elvégzendő – ezáltal alacsonyabb hatékonyságú- őrszemnyirokcsomó biopsziák elkerüléséhez az emlő sugaras heg elváltozásának műtétei során.
3. Magyarországon elsőként meghatározni a kizárólagosan kék festékekkel történő őrszemnyirokcsomó jelölés és biopszia hatékonyságát gyomortumorsebészet műtétei során.
4. Céлом volt a Kelet-Európai régióban először megvizsgálni a kék festékekkel történő jelölés eredményességét különböző beadási helyeknek megfelelően (szubmukózus, kontra szubszerózus), ezzel meghatározni az ideális módszert gyomorsebészet műtétei alatt.
5. Megvizsgálni a Maruyama komputer program eredményességét, meghatározni a helyét a stádium-adaptált gyomorsebészetben.
6. Összehasonlítani -a Kelet-Ázsiai eredmények tükrében - hazánkban először a preoperatív komputer modell és az intraoperatív őrszemnyirokcsomó biopszia hatékonyságát a gyomortumorsebészet nyirokcsomó érintettségének tekintetében.

5. Betegek és módszerek

5.1. Sugaras heg percutan biopsziáinak vizsgálata

Prospektív standardizált vizsgálatot végeztem a Kenézy Emlő Centrum együttműködésével 2005.01.01.-2009.12.31. között. 45 beteg került beválasztásra, 1 cm-nél kisebb nem tapintható, mammogrammon sugaras heget (radial scar) mutató elváltozással (3. ábra). Kizáró tényezőként szerepelt az egyéb kóros eltérés jelenléte a mammogrammon és/vagy a korábbi azonos oldali emlő műtét. Az első 31 esetben a mammographias vizsgálat GE Senograph 700T mammo egységgel, majd 14 betegnél GE

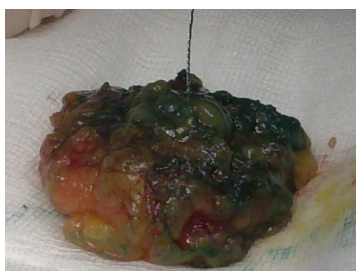


3.ábra Radial scar a mammogrammon

Alpha- RT berendezéssel történt. Ez utóbbi esetben Profect típusú (Fuji) foszforlemez digitális technikát alkalmaztunk. Minden betegnél történtek kiegészítő mammographias felvételek, illetve Siemens Adara készülékkel emlő és hónalji UH vizsgálat. Minden esetben párhuzamosan történt vékonytű biopsziás és core biopsziás mintavétel is. Az FNAB-t Cameco Syringe pisztollyal végeztük 23 G-s tűvel helyi érzéstelenítésben. Betegenként két mintavétel történt, azonnali alkoholos fixálással. Ezt követően 2-5 core biopszia történt esetenként, Bard Magnum 14 G tűs eszközzel. Ezen műtét előtti percutan mintavételek ugyanazon radiológus által történtek, és mind a preoperatív, mind a posztoperatív specimeneket egyazon pathológus vizsgálta. Az összes elváltozás UH vezérelt dróthurokkal került megjelölésre (4,5 ábra). Az



4.ábra Dróthurkos jelölés



5. ábra A specimen



6.ábra Remodelláció

onkoplasztikai irányelveknek megfelelően végeztem, periareolaris, illetve laterális vagy alsó áthajlási redőből, majd az excísiót követően emlőállomány remodelláció történt (6. ábra).

Amennyiben a műtét előtti mintavételek eredményei őrszemnyirokcsomó biopsziát indokoltak akkor a jelölést kizárólagosan kék festékkel végeztem, melyet korábban 92,6%-os találati aránnyal és 2,63%-os fals negatív rátával validáltunk (7. ábra) [101].



7. ábra Kéken festődött
őrszemnyirokcsomó

Intraoperatív gyorsfagyasztott vizsgálat történt. A műtét utáni szövettani eredményeket hasonlítottam össze a preoperatív percutan biopsziák eredményével és vizsgáltam az FNAB és core biopszia szenzitivitását, specificitását, fals negatív arányát, negatív prediktív értékét, pozitív prediktív értékét. Vizsgáltam a core biopszia hozzáadott értékét a második ülésben elvégzendő őrszemnyirokcsomó biopszia elkerülésében.

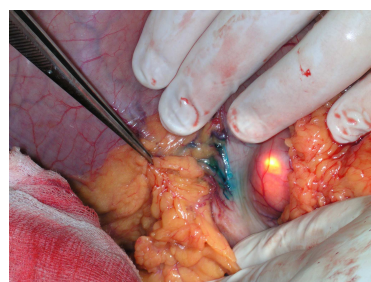
5.2. Gyomortumorok nyirokcsomó metasztázisainak vizsgálata

A gyomor tumorok nyirokcsomó metasztázisainak vizsgálatára 2008. február és 2011. április között prospektív összehasonlító tanulmányt indítottam a Hajdú-Bihar Megyei Kenézy Gyula Kórház Általános Sebészeti Osztályán. Kizáró tényezőként szerepelt a gyomorcsomk carcinoma, kardia tumor, távoli áttétek és a környező szervek tumoros érintettsége (T4) (8. ábra).

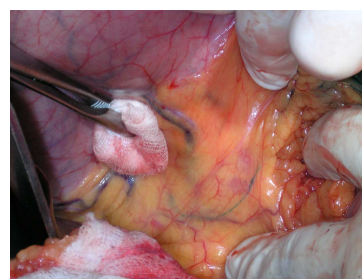


8. ábra T4-es tumor

Negyvenkét egymást követő betegnél számítottam ki a nyirokcsomó áttét valószínűségét a Maruyama komputer program (MCP) segítségével. Minden beteg gyomortumor miatt gyomor reszekción, vagy gasztrektómián, kék festékekkel történő órszem nyirokcsomó jelölésen és



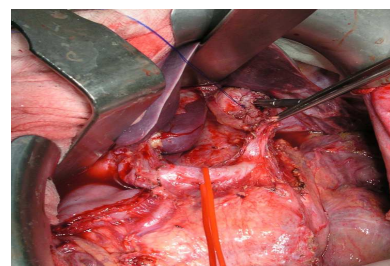
9. Endoszkópos jelölés



10. ábra A megfestett szentinel nyirokcsomó

módosított D2-es limfadenektómián (9,10,11 ábra) esett át. Két beteg nem került be a vizsgálatba, mivel a posztoperatív szövettani vizsgálat T4a tumort igazolt. Felső medián laparotómiát követően 4X0,5 ml. kék festék (Bleu Patenté V Sodique Guerbet 2,5%, F-95943 Roissy CdG, cedex, France) injektálása történt a tumor köré, annak négy kvadránsába. Az

első 16 beteg esetében a jelölést endoszkóposan végezte szubmukózosan, míg 24 betegnél a jelölést a sebész végezte szubszerózosan.



11. ábra Módosított D2-es limfadenektómia után

Tíz perccel a jelölést követően a kékre festődött nyirokcsomók helyzete rögzítésre került, majd elvégeztük

a gyomor adott műtétjét és a módosított D2-es limfadenektómiát. A 10-es nyirokcsomó és a 13-16 nyirokcsomók csak makroszkóposan gyanított tumoros érintettség esetén kerültek eltávolítása, így a 13-16-os nyirokcsomók becsült érintettsége nem került be a Maruyama komputer program hatékonyságának vizsgálatába. A komputer modellel történő nyirokcsomó érintettség valószínűségét kiszámítottam, illetve az őrszem nyirokcsomó festési eljárását, biopsziáját és magát a limfadenektómiát én végeztem, vagy asszisztálásom mellett történt, a standardizálás biztosításának érdekében. Az eltávolított nyirokcsomók számozása a Japanese Classification of Gastric Carcinoma [102] szerint történt. Az őrszem nyirokcsomókat intraoperatív fagyasztott metszetben vizsgáltuk, illetve posztoperatíván a nyirokcsomók rutinszerűen 2-3 mm-es vastagságban kerültek felvágásra és haematoxylin-eosin festésre. Bizonyos esetekben (pecsétgyűrű sejt tumor) immunhisztokémiai vizsgálatot is végeztünk (DAKO Monoclonal Mouse Anti-Human Cytokeratin; clone AE1/AE3; dilution 1:30; Dakocytomation; Glostrup; Denmark). Csak a negatív őrszem nyirokcsomókat vizsgáltuk mikrometasztázis tekintetében.

Ahhoz, hogy a MCP és az őrszemnyirokcsomó biopszia eredményei összehasonlíthatóak legyenek, egy Receiver Operating Characteristic (ROC) analízis számításával cut off szinteket definiáltam. Ezen logisztikai regressziós modell elemezte a nyirokcsomó érintettség valószínűségét, a bizonyított tumoros érintettség összevetésével. Különböző cut off szintek segítségével számoltam a MCP szenzitivitását és specificitását az 1-12 nyirokcsomók tekintetében. Meghatároztam a legjobb cut off szintet minden egyes nyirokcsomó állomásra, illetve a legjobb közös cut off szintet, mely maximalizálta a program eredményét. A szentinel nyirokcsomó jelölés találati arányát a sikeres nyirokcsomó jelölés és az összes jelölés hányadosaként számítottam. A szenzitivitást a pozitív őrszem nyirokcsomójú betegek száma és a szövettanilag igazolt tumorosan érintett nyirokcsomójú betegek számának aránya adta. Az ál-negatív arányt 100% - szenzitivitás jelentette. A specificitást a negatív szentinel nyirokcsomójú betegek számának és a szövettanilag is negatív szentinel nyirokcsomójú

beteg és az ál-pozitív betegszám összegének hányadosa alapján számítottam. Negatív prediktív érték egyenlő a negatív eredmények és a negatív és ál-negatív esetek összegének hányadosával, míg a pozitív prediktív érték a pozitív esetek száma osztva a pozitív esetek és ál-pozitív esetek összegével. A szubmukózus és a szubszerózus jelölés összehasonlítása 95%-os konfidencia intervallumos (CI) ekvivalencia vizsgálattal történt. A statisztikai analízis a MCP és az SNB közötti egyenlőség tekintetében a vizsgálatok statisztikai adatainak hányadosaként került kiszámításra és az egyenlőség ugyanúgy 95%-os CI mellett került meghatározásra (amennyiben a hányados értéke 0,8-1,25 közzé esett, az egyenlőséget bizonyítottnak tekintetem).

Az átlagos utánkövetés 19 (1-39) hónap volt.

6. Eredmények

6.1. Sugaras heg percutan biopsziáinak eredménye

Ebbe a vizsgálatba 45 egymást követő beteg került beválasztásra. Az átlagéletkor 53,3 év volt (40-81). 6 esetben (13,3%) a posztoperatív szövettani vizsgálat invazív ductalis carcinomát igazolt. 28 betegnél (62,2%) nem igazolódott sem malignus, sem in situ folyamat. 8 betegnél (17,8%) ductalis carcinoma in situ (DCIS) és 3 esetben (6,7%) invazív tumor társult a radial scarhoz. A benignus csoportban (N=28) az FNAB 15 esetben nem volt diagnosztikus értékű (53,6%). Mind a 6 ductalis invazív tumor a core biopsziával bizonyítást nyert, míg a FNAB 2 esetben nem volt értékelhető (C1), két esetben malignitás gyanúját vetette fel (C4), 2 esetben pedig pozitív volt (C5). A sugaras heggel társult malignus tumorok esetén (3 eset) a core biopszia 1 betegnél pozitív volt, míg az FNAB a 3 esetben egyiknél sem volt diagnosztikus értékű. A radial scar mellett kialakult DCIS csoportban 5 esetben core biopszia malignitást igazolt, egy esetben az FNAB is pozitív lett (C5), illetve egy másik esetben felvetette a malignitás gyanúját (C4) (3. táblázat). A vizsgált betegcsoportban az FNAB jelentős hozzáadott értéket igazolt, mivel a két negatív preoperatív core biopszia mellett malignitást bizonyított (C4, C5). A műtét előtti FNAB 20 betegnél (44,4%) nem volt diagnosztikus értékű, azonban ezen magas arány az elváltozás centralis heges tulajdonsága miatt nem meglepő. A core biopsziás mintavétel minden esetben értékelhető volt. Az általunk vizsgált beteg-csoportban az FNAB szenzitivitása 17,6 % volt, míg a core biopsziáé 70,6%. A specificitás és a pozitív prediktív érték egyaránt 100%-nak igazolódott mindkét mintavétel esetén. Az álnegatív arány vékonytű biopszia során 82,4%, míg core biopszia esetén csak 29,4% volt. A negatív prediktív érték 48,1%-nak, illetve 84,8%-nak bizonyult. A két preoperatív percutan biopsziát együtt alkalmazva az eredmények jelentős javulást mutattak (4. táblázat).

	Nem-malignus N=28	Invazív tumor N=6	Társult DCIS N=8	Társult invazív tumor N=3
FNAB				
C1	15	2	2	1
C2	5	0	0	0
C3	6	0	4	2
C4	2	2	1	0
C5	0	2	1	0
Core biopszia				
B1	6	0	0	0
B2	12	0	0	0
B3	10	0	3	2
B4	0	0	0	0
B5	0	6	5	1

3. táblázat A percután biopsziák eredményei. FNAB: vékonytű biopszia, DCIS: ductalis carcinoma in situ

	FNAB	Core biopszia	FNAB+Core biopszia
Értékelhető vizsgálat	25/45 (65,6%)	45/45 (100%)	45/45 (100%)
Szenzitivitás	3/17 (17,6%)	12/17 (70,6%)	14/17 (82,3%)
Specifitás	13/13 (100%)	28/28 (100%)	28/28 (100%)
Fals negatív arány	14/17 (82,4%)	5/17 (29,4%)	3/17 (17,6%)
Negatív prediktív érték	13/27 (48,1%)	28/33 (84,8%)	28/31 (90,3%)
Pozitív prediktív érték	3/3 (100%)	12/12 (100%)	14/14 (100%)

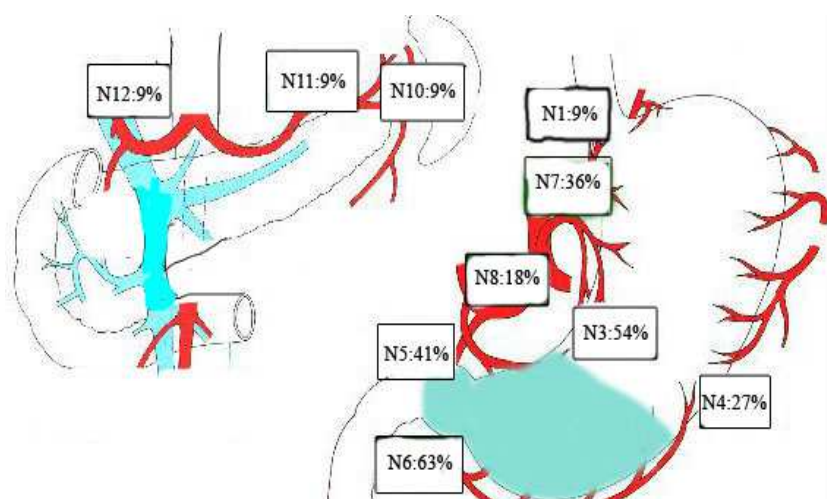
4. táblázat A percutan biopsziák statisztikai eredményei. FNAB: vékonytű biopszia

A sugaras heghez társult invazív tumoros csoportban két esetben volt szükség második ülésben őrszem nyirokcsomó biopsziát végezni, mivel mind az FNAB mind a core biopszia fals negatív eredményt mutatott. Az intraoperatív fagyaszott szövettani vizsgálat és a posztoperatív hisztológiai vizsgálat sem igazolt az őrszem nyirokcsomókban metasztázist. Őrszem nyirokcsomó biopszia az elváltozás mérete, grádusa és szövettani lelete alapján (non comedo) a DCIS csoportban nem volt indokolt. A reszekciós szélek minden esetben megfelelőek voltak, reexcisora nem kényszerültem.

6.2. Gyomortumорок nyirokcsomó metastázis vizsgálatának eredményei

Ebben a tanulmányban a 40 vizsgált betegből 21 volt nő és 19 férfi, az átlagéletkor 64,1 (50-80) évnek bizonyult. Az átlagos test-tömeg index 22.6 (17,1-27,6) volt. Pecsétgyűrűsejtes tumort 15, közepesen differenciált adenocarcinomát 18 és rosszul differenciált adenocarcinomát 7 esetben észleltünk. A daganat 8 esetben felsőharmadi, 10 esetben középsőharmadi és 22 esetben alsóharmadi elhelyezkedésű volt. Invázió tekintetében 10 esetben T1-es, 11 esetben T2-es és 19 esetben T3-as tumort operáltunk. Teljes gyomor eltávolításra 14, disztális gyomor reszekcióra 26 esetben kényszerültünk. Összességében 795 nyirokcsomót távolítottunk el és küldtünk szövettani vizsgálatra, ez átlagosan, betegenként 19,9 (10-38) eltávolított nyirokcsomónak felel meg. Átlagosan 4,25 nyirokcsomó jelölődött meg kék festéssel (5. táblázat). A nyirokcsomó állomások festődési gyakoriságát a tumor elhelyezkedésének megfelelően a 6. táblázat mutatja.

Meglehetősen ritka, hogy alsóharmadi tumorok esetén a 10. nyirokcsomó jelölődik őrszemnyirokcsomóként (12. ábra). Két ilyen esetünk volt, mindkét betegnek körkörös daganata volt. Az első betegnek T3-as, grade 3-as, papilláris adenocarcinómája volt nyirokér invázióval. Öt nyirokcsomó állomás jelölődött kék festéssel (LN no.3, no.6, no.7, no.8, no.10), míg a másik betegnek T3-as, grade 3-as, pecsétgyűrűsejtes tumora volt és 12 nyirokcsomó jelölődött (LN no.5, no.6, no.7, no.8, no.10, no.11 és no.12)



12. ábra Nyirokcsomók festődési gyakorisága alsóharmadi tumorok esetén.

Betegszám	40
Tumor elhelyezkedése (harmad)	
Felső	8
Középső	10
Alsó	22
Az invázió mélysége	
T1	10
T2	11
T3	19
Nyirokcsomó érintettség	
N0	17
N1	13
N2	8
N3	2
Eltávolított nyirokcsomók száma	795
Átlagos nyirokcsomó szám	19,9 (10-38)
Eltávolított őrszem nyirokcsomók száma	170
Átlagosan eltávolított őrszem nyirokcsomók száma	4,25 (1-15)

5. táblázat Gyomortumoros vizsgálat eredményei

Minden egyes nyirokcsomó állomásnál meghatároztam a legjobb cutoff pontot, illetve a teszt eredményt maximalizáló közös cutoff pont 12%-nak igazolódott. Két esetben találtunk a 9-es és a 12-es állomáson áttétet, viszont a MCP 0%-ot becsült, így a szenzitivitás bármely cutoff szint mellett 0 lett, csakúgy, mint a másik 2

Nyirokcsomó	Felső harmad N=8	Középső harmad N=9	Alsó harmad N=22
1	2 (25%)	6 (67%)	2 (9%)
3	4 (50%)	4 (44%)	12 (54%)
4	0 (0%)	0 (0%)	6 (27%)
5	0 (0%)	0 (0%)	9 (41%)
6	1 (12.5%)	1 (11%)	14 (63%)
7	2 (25%)	4 (44%)	8 (36%)
8	2 (25%)	1 (11%)	4 (18%)
10	0 (0%)	0 (0%)	2 (9%)
11	0 (0%)	0 (0%)	2 (9%)
12	0 (0%)	0 (0%)	2 (9%)

6. táblázat Nyirokcsomó jelölődési gyakoriság a tumor lokalizációjának megfelelően

esetben, ahol a nyirokcsomó áttét a 10-

es állomáson jelentkezett. A szenzitivitás, specificitás negatív prediktív érték, pozitív prediktív érték mind a 12 %-os cutoff szint, mind a legjobb cutoff szint mellett meghatározásra került (7. táblázat).

A 40 betegből 39 esetben volt sikeres az őrszem nyirokcsomó jelölés, így a találati arány 97,5 %-nak igazolódott. A betegek 42,5 %-ánál (17 eset) nem találtunk nyirokcsomó áttétet sem a szentinel, sem a non-szentinel nyirokcsomókban. 16 betegnél mind az őrszem nyirokcsomó, mind a nem-őrszem nyirokcsomók is áttétmentesnek igazolódtak, illetve 1 esetben nem jelölődött az őrszem nyirokcsomó, de ez a beteg is nyirokcsomó negatív lett, azonban a testtömeg indexe (BMI) 26,8 volt.

Ny.cs. ^a	Disszekció gyakorisága	Áttét gyakorisága (eset)	MCP cutoff pontok	ROC alatti terület	Szenzitivitás (%)	Specificitás (%)
1	15/40 (37.5%)	6	6	0.765	100	52.9
			12	0.627	66.7	58.8
2	14/40 (35%)	2	12	0.447	0	89.5
3	38/40 (95%)	14	12	0.602	85.7	34.6
			18	0.640	85.7	42.3
4	36/40 (90%)	8	12	0.516	50	53.1
			15	0.563	50	62.5
5	28/40 (70%)	4	12	0.694	50	88.9
6	36/40 (90%)	7	12	0.594	62.5	56.3
7	32/40 (80%)	11	12	0.577	63.6	51.7
8	36/40 (90%)	5	12	0.583	66.7	50
			15	0.672	66.7	67.6
9	29/40 (72.5%)	2	12	0.289	0	57.9
			15	0.342	0	68.4
10	4/40 (10%)	2	12	0.474	0	94.7
11	30/40 (75%)	4	9	0.667	50	83.3
			12	0.417	0	83.3
12	30/40 (75%)	2	12	0.368	0	73.7
			18	0.421	0	84.2

7. táblázat A Maruyama komputer program állomásonkénti eredményei
A legjobb cutoff szint vastagon szedve.

A fennmaradó 23 nyirokcsomó pozitív betegből 22 esetben a szentinel nyirokcsomó is pozitív volt, illetve 1 esetben csak a non-szentinel nyirokcsomó bizonyult pozitívnak. Így az ál-negatív ráta 4,3 % lett. Ebben a fals negatív esetben a betegnek perineurealis inváziót mutató 3-as gradúsu T3-as tumora volt, illetve a műtét során makroszkóposan tumoros érintettséget mutató nyirokcsomó volt fellelhető. A 16 szentinel nyirokcsomó negatív esetben mikrometasztázist sem találtunk az őrszem nyirokcsomókban. Az intraoperatív fagyasztott szövettani vizsgálat teljes mértékben korrelált a posztoperatív szövettani vizsgálat eredményével. Az őrszemnyirokcsomó biopszia szenzitivitása 95,7%-nak, a specificitása 100%-nak alakult. A számított negatív prediktív érték 94,1%, míg a pozitív prediktív érték 100% lett. A találati arány 97,5%-nak bizonyult (8. táblázat).

Találati arány (%)	39/40 (97.5%)
Ál-negatív arány	1/23 (4.3%)
Szenzitivitás (%)	22/23 (95.7%)
Specificitás (%)	16/16 (100%)
Negatív prediktív érték (%)	16/17 (94,1%)
Pozitív prediktív érték (%)	22/22 (100%)

8. táblázat Az őrszemnyirokcsomó biopszia eredményei

Az őrszem nyirokcsomó az esetek 56%-ában (22 eset) a D1-es kompartmentben, 33%-ban (13 eset) a D1 és D2-es kompartmentben egyaránt és 11%-ban (4 eset) csak a D2-es kompartmentben volt fellelhető.

A 23 nyirokcsomó pozitív betegből 6 esetben (26%) csak és kizárólag az őrszem nyirokcsomó volt pozitív és ebből a hatból 2 esetben az őrszem nyirokcsomó a D2-es kompartmentben helyezkedett el. A maradék 17 nyirokcsomó pozitív betegből az esetek közel felében (8/17)

csak a D1-es nyirokcsomók voltak érintettek, míg az esetek másik felében (9/17) a D1 és D2-es kompartmenthez tartozó nyirokcsomók is érintettek voltak.

A T1-es tumorok esetén (10 eset) mind az őrszem, mind a többi nyirokcsomó is áttétmentesnek igazolódott. A T2-es csoportban 2/11 esetben csak a szentinel nyirokcsomó volt érintett, míg 6/11 esetben az őrszem nyirokcsomó mellett volt még metasztatikus nyirokcsomó, illetve 3 betegnek nem volt nyirokcsomó áttéte. A 19 T3-as esetből csak 5 eset (26,3%) volt nyirokcsomó negatív.

A szubmukózosan és a szubszerózosan jelölt betegek paramétereit a 9. táblázat mutatja. A jelölés egyenlőnek bizonyult a találati arány, a szenzitivitás, a specificitás és a pozitív prediktív érték tekintetében (10. táblázat).

A kék festékkel történő jelölésnek mellékhatásai nem voltak, a betegek intra és posztoperatív periódusa eseménytelenül zajlott. Nem észleltünk sem korai, sem késői komplikációt.

A 19 hónapos átlagos utánkövetés során hat beteget veszítettünk el tumoros progresszió miatt. Négy betegnek volt T3-as tumora limfovaszkuláris invázióval, illetve két betegnek volt T2-es pecsétgyűrűsejtes karcinómája. Mind a hat betegnél pozitív őrszem nyirokcsomókat találtunk, négy esetben azonban csak a szentinel nyirokcsomó volt pozitív.

	Szubmukózus	Szubszerózus
Betegszám	16	24
Tumor elhelyezkedése (harmad)		
Felső	4	4
Középső	4	6
Alsó	8	14
Az invázió mélysége		
T1	4	6
T2	2	9
T3	10	9

9. táblázat A gyomortumороk tulajdonságainak megoszlása a különböző jelölések során.

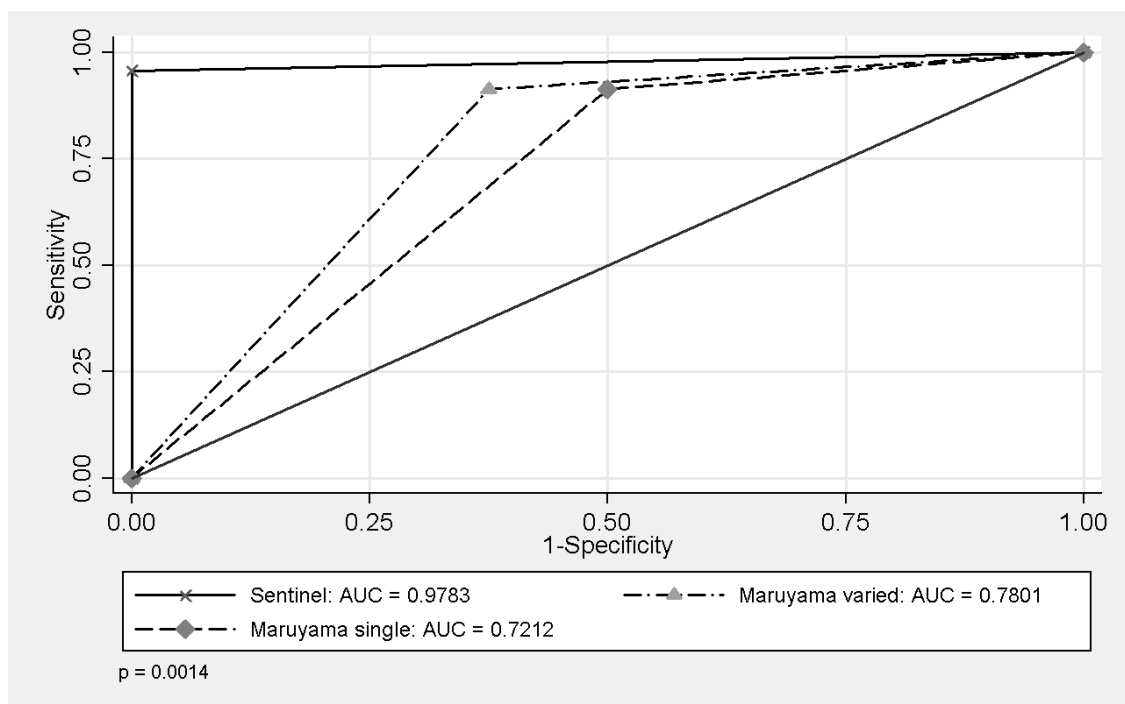
	Szubmukózus (n=16)	Szubszerózus (n=24)	Eredmény (95%CI)
Átlagosan eltávolított őrszem nyirokcsomók száma	4,1	4,8	
Találati arány (%)	100%	96%	egyenlő
Ál-negatív arány (%)	0%	7,7%	
Szenzitivitás (%)	100%	92,3%	egyenlő
Specifitás (%)	100%	100%	egyenlő
Negatív prediktív érték (%)	100%	91%	nem egyenlő
Pozitív prediktív érték (%)	100%	100%	egyenlő

10. táblázat Az őrszemnyirokcsomó biopszia eredményei a jelölés típusától függően.

A Maruyama komputer program és az őrszem nyirokcsomó biopszia szenzitivitása 95%-os konfidencia intervallum mellett ekvivalensnek bizonyult. A specifitás, negatív prediktív érték, pozitív prediktív érték és a találati arány az őrszem nyirokcsomó biopszia esetén jobbnak adódott (11. táblázat). MCP az állomásonkénti legjobb cutoff ponttal számítva valamelyest jobb eredményt mutatott, mint a közös 12-es cutoff szinttel, a különbség azonban nem bizonyult szignifikánsnak ($p=0.1441$). A különbség az SNB és a 12-es cutoff szintű MCP között szignifikáns volt ($p=0.0043$) csakúgy, mint az SNB és a legjobb cutoff-ú MCP között ($p=0.0003$) (13. ábra).

	MCP (12)	MCP (legjobb)	SNB	Eredmény (95%CI)
Szenzitivitás	91,3%	91,3%	95,7%	egyenlő
Specifitás	52,9%	64,7%	100%	nem egyenlő
ROC area	0.721	0.780	0.978	nem egyenlő
PPV	72,4%	77,8%	100%	nem egyenlő
NPV	81,8%	84,6%	94,1%	nem egyenlő
Találati arány	75%	80%	97,5%	nem egyenlő

11. táblázat A Maruyama komputer program és az őrszemnyirokcsomó biopszia eredményeink összehasonlítása. MCP: Maruyama komputer program, SNB: szentinel nyirokcsomó biopszia, CI: konfidencia intervallum, ROC: receiver operating characteristic, PPV: pozitív prediktív érték, NPV: negatív prediktív érték



13. ábra Az őrszemnyirokcsomó biopszia és a Maruyama komputer program (12 cutoff, legjobb cutoff) eredményei az area under curve (AUC) alapján.

Tekintettel az alacsony ROC alatti görbe értékeket mutató 9,10 és 12 állomásra, kiszámítottam az első kompartment nyirokcsomóira vonatkozó MCP hatékonyságot, mely nem változott a teljes vizsgálathoz képest, ugyanis fals negatív második kompartmenttel rendelkező betegeknek az első kompartmentben is volt fals negatív eredménye. Az MCP pontossága a szentinel nyirokcsomó pozitív betegek esetén 91%-ra nőtt, a teljes betegcsoport 75%-os eredményéhez képest, illetve a pozitív prediktív érték 100%-os lett, így ezen két statisztikai paraméter az őrszem nyirokcsomó pozitív betegek esetén az MCP és az SNB vonatkozásában egyenlőnek bizonyult. Ebben a betegcsoportban a negatív esetek egyértelmű hiánya miatt specificitás és negatív prediktív érték nem volt számítható. Az MCP találati aránya a 2-es kompartmentben (7-12) 50%-nak bizonyult a szentinel nyirokcsomó pozitív betegek esetén. Abban az esetben, ha a szentinel nyirokcsomó ebben a kompartmentben helyezkedett el, ezen arány 72%-ra nőtt.

7. Megbeszélés

Ha stádium adaptált sebészeti beavatkozások elvégzéséhez lehetőség volna a műtét előtt, vagy alatt a nyirokcsomó érintettség kimutatására és ennek megfelelően az adott nyirokcsomó disszekció megválasztására, akkor a műtéti morbiditás és mortalitás is csökkenthető lenne, az onkológiai eredmények javulhatnának.

Az mind a mai napig egyértelmű, hogy a szolid tumorok (emlő, gyomor) preoperatív vizsgálóeljárásai (képalkotók, biopsziák) nem alkalmasak a nyirokcsomó érintettség korrekt megítélésére. Ezt igazolja az a számos próbálkozás, mellyel próbálják a hatékonyságot növelni.

7.1. Sugaras heg percutan biopsziáinak vizsgálata

Az általam vizsgált radial scar (RS) elváltozással kiszűrt betegek 13%-ában invazív tumort találtam, illetve az esetek ¼-ében DCIS vagy invazív ductalis carcinoma társult a radial scarhoz. Így az eredményeim is alátámasztják azt, hogy az RS nem kezelhető benignus elváltozásként. A core biopsziának is megvan a fals negatív aránya, mely esetünkben 29%-os volt, ha ezt azonban FNAB-val egészítjük ki akkor a fals negatív arány 17%-ra csökken, a szenzitivitás 70%-ról 82%-ra, a negatív prediktív érték pedig 85%-ról 90%-ra emelkedik. Az így is viszonylag magas (17%-os) fals negatív arány azonban egyértelműen az RS sebészeti kimetszését indokolja.

Egy tanulmányban, mely több mint 500, nem tapintható és 86%-ban malignus emlő elváltozást elemzett az FNAB szenzitivitása 68%, specificitása 99,6% volt, míg a core biopszia szenzitivitása 90%, a specificitása 98,8%-nak adódott [103]. Egy tapintható emlő elváltozásokat vizsgáló tanulmány esetén az FNAB szenzitivitása 66.66%, specificitása 81.8%, pozitív prediktív értéke 100% és negatív prediktív 90%-nak adódott, ezen statisztikai

paraméterek core biopszia esetén 92.3%, 94.8%, 100% és ugyancsak 100% volt. A különbség statisztikailag szignifikánsnak bizonyult [104].

Jól látható, hogy ezen statisztikai értékek, valamelyest jobbak, mint a csak sugaras heg esetén történő percutan biopsziák eredményei, de az eltérés könnyen magyarázható, mivel a lézió centrális része, heges, sejtszegény, az innen vett minták nem képesek megfelelően reprezentálni az elváltozás valós típusát.

A műtét előtti biopsziák, az irodalmi adatoknak megfelelően tanulmányomban is 38%-ban módosították a sebészeti kezelést. Amennyiben preoperatív biopsziát nem végeztünk volna, akkor 9 esetben (20%) lett volna szükség második ülésben őrszem nyirokcsomó biopsziára. Ismert tény, hogy a találati arány alacsonyabb, a fals negatív ráta valamelyest magasabb ezekben az esetekben. Amennyiben csak preoperatív cytológiát végeztünk volna 16%-ban (7 beteg) kényszerültem volna második ülésben SNB-re, a preoperatív core biopszia használata mellett azonban ez csak két betegre korlátozódott (4%).

Az általam Magyarországon elsőként elvégzett standardizált vizsgálat alapján, RS esetén a vékonytű biopszia és core biopszia párhuzamos alkalmazását javaslom, hogy a második ülésben történő kiegészítő őrszem nyirokcsomó biopszia szükségességét minimálisra csökkentsük.

Összegzésként elmondható, hogy az emlőtumorok műtét előtti percutan biopsziái az esetek legnagyobb részében elegendőek az optimális műtét megtervezéséhez, így az intraoperatív szövettani vizsgálat csak az őrszem nyirokcsomó vizsgálatára korlátozódik. Azonban ez a rutinná vált módszer is változni fog a közeljövőben. Ugyanis a legutóbb lezárt nagy esetszámú randomizált kontrollált vizsgálatok jelentősen módosították az őrszemnyirokcsomó biopszia módszerét és következményeit. A National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-32 (NSABP B-32) tanulmány nem talált semmilyen klinikai előnyt a rutin IHC vizsgálat elvégzésére, klinikailag nyirokcsomó negatív emlőtumoros betegek szentinel

nyirokcsomó biopsziája során. Ezen magas evidenciaszintű felmérés, azonban Észak-Amerikában a sebészek mintegy csak 12%-nak változtatta meg SNB szokásait. Az American College of Surgeons Oncology Group Z0011 (ACOSOG Z0011) tanulmány egyértelműen bizonyította, hogy T1-2, klinikailag nyirokcsomó negatív betegek esetén talált 1, vagy 2 érintett őrszemnyirokcsomó biopsziája nem indokolja az axilláris blokkdisszekció elvégzését, mert ennek sem a túlélésre, sem a lokális recidívára nincs hatása. Jól látható, hogy ezen amerikai randomizált vizsgálat eredményeképpen a sebészek 63%-a kevesebb ABD-t végez Észak-Amerikában és 21%-ban kevesebb intraoperatív fagyasztott szövettani vizsgálatot kérnek. Azonban a sebészek 28%-a továbbra is végez ABD-t, 1-2 pozitív szentinel nyirokcsomó biopsziája után [105].

Ezen felmérés eredménye is azt mutatja, hogy gyakrabban lenne szükség a magas evidenciaszintű tanulmányok eredményeinek megfelelően revideálni a terápiás protokollokat és ezen feladat a sebészeti társaságok feladata és felelőssége.

7.2. Gyomortumorok nyirokcsomó metasztázisainak vizsgálata

A gyomortumorok kezelésének onkológiai eredményeit is jelentősen befolyásolja a nyirokcsomók tumoros érintettsége. A nyirokcsomók 20 % feletti érintettsége 2,8-szoros, míg a műtéti utáni komplikáció csak 2,1-szeres relatív rizikót jelent a túlélés tekintetében. Nyugat Európában és az Egyesült Államokban a betegek jelentős részének, közel 40%-ának nincs nyirokcsomó érintettsége a T1-T3 kiterjedésű gyomortumor műtétjének időpontjában [106]. Emiatt a betegek több mint egyharmada feleslegesen esik át kiterjesztett nyirokcsomó disszekción. Amennyiben csak a gyomor közvetlen környezetében lévő nyirokcsomókat távolítjuk el (JCGC szerinti 1-6. nyirokcsomó állomás), akkor beszélünk D1-es disszekcióról. Ha ezen túlmenően a távolabbi (JCGC szerinti 7-11. nyirokcsomók) nyirokcsomókat is eltávolítjuk, az D2-es limfadenektómiát jelent. Míg D3-as disszekció során a 12-15. nyirokcsomók is eltávolításra kerülnek. Az általunk alkalmazott módosított D2-es limfadenektómia az 1-9. és 11-12. nyirokcsomók eltávolítását jelentette.

Két nagy európai és egy Dél-Afrikai prospektív randomizált tanulmány is igazolta a D2-es limfadenektómia magasabb perioperatív morbiditását és mortalitását a D1 disszekcióval szemben. Igaz, hogy az angol vizsgálat során a D2-es disszekciós csoport 57%-ában pancreatico-splenectomia is történt szemben a D1-es csoport 4%-ával. A holland vizsgálatban az operatív mortalitás 10, kontra 4 százalék, a komplikációs ráta 43, kontra 25 % volt a D2-es kontra D1-es disszekciós csoportban. Dent és munkatársai hosszabb műtéti időt, nagyobb vérvesztést és hosszabb kórházi tartózkodást igazoltak a D2-es nyirokcsomó-disszekciós csoportban. Emellett a három prospektív, randomizált vizsgálat egyike sem bizonyította a D2-es disszekció túlélésre, illetve betegségmentes túlélésre gyakorolt kedvező hatását [107,108,109]. Ugyanerre a megállapításra jut Yang, 14 randomizált, kontrollált tanulmány (3432 beteg) elemzése során is [110]. A Siewert-i munkacsoport is csak a II-es stádiumban igazolta a kiterjesztett limfadenektómia túlélést növelő hatását. Ebben az egyintézetes vizsgálatban a kiterjesztett nyirokcsomó disszekció nem növelte a morbiditást és a

perioperatív mortalitást sem [111]. Egyik viszonylag ritka, de az életminőségre jelentős negatív hatást kifejtő szövődmény, a nyirokcsomó disszekció következtében kialakuló nyirokcsorgás. Előfordulási gyakorisága 3,3 %, legkisebb a D1-2 disszekció ligatúrával, vagy szövetforrasztó eszközök használatával (0,9%), míg D2 feletti disszekció és ligatúra, vagy D1-2 és diathermia esetén 3%, illetve D2 feletti disszekció és diathermia esetén 10,5% [112].

A szövetforrasztó eszközök kedvező eredményeiről szolid tumorok műtétei során, mi is beszámoltunk egy korábbi közleményünkben [113].

A gyomortumorok preoperatív vizsgálóeszközei -hasonlóan az emlőtumorok kivizsgálása során alkalmazott eljárásokhoz- alacsony specificitásuk és szenzitivitásuk miatt alkalmatlanok azon betegek csoportjának kiemelésére, akiknek nincs hasznuk a kiterjesztett limfadenektómiából.

7.2.1. Az őrszemnyirokcsomó biopszia

A legutóbbi tanulmányok 95% feletti találati arányt mérnek őrszemnyirokcsomó jelölés tekintetében, 90-95% közötti szenzitivitással, így a sikeres szentinel nyirokcsomó jelölés és biopszia segíthet elkerülni a feleslegesen kiterjesztett nyirokcsomó disszekciók okozta morbiditás és mortalitás növekedést.

Jól ismert a gyomortumorok „fenotípus” különbsége az Ázsiai és Európai lakosság körében.

Közép-Kelet Európában én hasonlítottam össze elsőként a különböző technikával (szubszerózus, kontra szubmukózus) történő őrszemnyirokcsomó jelölést gyomortumorok műtétei során, illetve elsőként vizsgáltam a MCP hatékonyságát a SNB viszonylatában.

Ezen prospektív, konsekutív vizsgálat aránylag alacsony esetszáma miatt messzemenő következtetések levonására korlátozottan alkalmas, de elmondható, hogy a kizárólagosan kék festékkel történő jelölés kifejezetten magas 97,5%-os találati arányt, 95,7%-os szenzitivitást, 4,3%-os ál-negatív rátát, illetve a 100%-os specificitást eredményezett, igazolva ezzel

létjogosultságát gyomortumorok műtétei során. Amennyiben csak a T1-es és T2-es tumorok esetén vizsgáltam a szentinel nyirokcsomó jelölés eredményességét, úgy ál-negatív esettel nem találkoztam, így a szenzitivitás ebben a csoportban 100%-os lett.

Az a két eset, melyben csak a D2-es kompartmentben helyezkedett el az őrszemnyirokcsomó, mely tumorosan érintett volt, rámutat az úgynevezett „skip metasztázis” lehetőségére.

A szentinel nyirokcsomó intraoperatív jelölésével elkerülhető az esetleges tumorosan érintett nyirokcsomó bennhagyása, azokon a sebészeti osztályokon is, ahol rutinszerűen csak D1-es limfadenektómiát végeznek. Az általam észlelt 2 eset, 5%-os gyakoriságnak felel meg, a nemzetközi közlések azonban ezt az arányt akár 15%-ra is teszik [114], felhívva a figyelmet a beteg- és tumorspecifikus nyirokdrenázs meglétére gyomortumorok esetén. A leggyakrabban érintett kizárólagos D2-es nyirokcsomók a No7, 8 és 12-es. Sok sebész pont emiatt a tévesen „skip-metasztázisnak” hívott előfordulás nagyobb gyakorisága miatt nem javasolja az őrszemnyirokcsomó biopszia alkalmazását gyomortumorok műtétei során. Azonban éppen a szentinel nyirokcsomó jelölés segít abban, hogy a biztosan érintett nyirokcsomók eltávolításra kerülhetnek.

Jól ismert, hogy gyomortumorok esetén kialakuló nodális mikrometasztázisok elsőként az őrszem nyirokcsomóban jelennek meg [115], így tanulmányunk során csak a negatív őrszem nyirokcsomókat vizsgáltuk e tekintetben, mikrometasztázist azonban nem találtunk. Nincs egyértelmű állásfoglalás jelenleg a terápiás konzekvenciákra vonatkozóan azokban az esetekben, melyekben a műtét utáni szövettani feldolgozás során igazolódik a mikrometasztázis.

A kétfajta jelölési mód (szubmukózus – szubszerózus) eredményeinek összehasonlítása során egyenlőnek bizonyultak, így a logisztikailag könnyebben kivitelezhető, műtéti időt nem nyújtó, sebész általi szubszerózus jelölést preferálom, kivéve a nem tapintható elváltozásokat,

amikor a tapasztalt endoszkópos segítségét kérjük az intraoperatív szubmukózus jelölés elvégzésére.

Ismert tény, hogy a betegek test-tömeg indexe befolyásolja az őrszem nyirokcsomó jelölés sikerességét [116]. A tanulmányomban is, a nem jelölődött beteg BMI-je (26,8) jelentősen magasabb volt az átlaghoz viszonyítva (22,8).

7.2.2. Maruyama komputer program

Az általam elvégzett standardizált, prospektív összehasonlító vizsgálat is -az irodalmi adatoknak megfelelően- bizonyította az Maruyama számítógépes modell pontosságát (80%), specificitását (64%), és szenzitivitását (91,3%). Az álnegatív arány 8,7% volt, mely duplája az őrszem nyirokcsomó biopszia eredményének, de még így is jelentősen a képalkotó vizsgálatok eredményei alatt van. A Maruyama komputer program klinikai relevanciájában kifejezetten fontos, hogy ez a szoftver bármilyen számítógépen futtatható, így bárhol könnyen alkalmazható a műtéti terv felállításában, illetve egyszerűen korrigálható a számítás az intraoperatív talált lelet birtokában. Ezáltal minimálisra csökkenthető a valószínűleg érintett távoli (JCGC szerinti 7-16.) nyirokcsomók bennhagyása gyomortumorok műtéti során. Bizonyított tény az is, hogy amennyiben a bennhagyott nyirokcsomók tumoros érintettségének százalékos valószínűségének összege (Maruyama Index) eléri, vagy meghaladja az 5-öt, akkor mind a betegségmentes túlélésben, mind a teljes túlélésben a prognózis szignifikánsan rosszabb, mintha a Maruyama Index 5 alatti [117].

7.2.3. Őrszemnyirokcsomó biopszia és a Maruyama komputer program

A MCP és a SNB szenzitivitása egyenlőnek bizonyult, míg a specificitás, negatív prediktív érték, pozitív prediktív érték és hatékonyság magasabb lett az őrszem nyirokcsomó biopszia esetén. A legjobb cutoff ponttal számított MCP-nak valamelyest jobb eredményei igazolódtak, mint a 12%-os cutoff szinten, azonban a SNB szignifikánsan jobb vizsgáló módszernek találtatott ($P=0,0014$). Az általánosan elfogadott, hogy amennyiben az őrszem

nyirokcsomóban metasztázist találunk D2-es limfadenektomia indokolt. Megvizsgáltam a MCP relevanciáját szentinel nyirokcsomó pozitív betegekben is. A MCP pontossága 16%-al jobb a szentinel nyirokcsomó pozitív betegek csoportjában, mint a teljes beteganyagban. A szenzitivitásban és a pozitív prediktív értékben a MCP és a SNB egyenlőnek bizonyult ebben a csoportban.

Sajnálatos módon azonban a MCP alacsony hatékonyságot mutatott a 2-es kompartment pozitív betegek csoportjában. Így a jövőben érdekes lehet megtalálni a megfelelő kombinációját ezen két technikának (SNB és MCP), hogy meghatározhassuk a nyirokcsomó disszekció megfelelő kiterjesztését.

8. Összefoglalás

A sugaras heg képében jelentkező emlőelváltozások közel 40%-ában vagy invazív daganat, vagy daganat megelőző állapot (DCIS) szerepel. A preoperatív percutan biopsziáknak (FNAB, core biopszia) jelentős fals negatív aránya miatt sebészeti kimetszés és végleges szövettani vizsgálat indokolt. A műtét előtti mintavételek párhuzamos alkalmazása azonban jelentősen növeli a korrekt diagnózis megadását, ezáltal minimálisra csökkentve (<5%) a második ülésben elvégzendő, így alacsonyabb hatékonyságú őrszemnyirokcsomó biopsziák elvégzését.

Vizsgálatom eredményei alapján a kizárólagosan kék festékkel történő őrszem nyirokcsomó jelölés biztonságos és alkalmas eljárásnak bizonyult T1 és T2-es gyomor tumorok nyitott műtétei során. A logisztikailag egyszerűbb szubszerózus jelölés egyenlő hatékonyságúnak igazolódott a szubmukózus jelöléssel, tapintható tumorok jelölésekor, rutinszerű bevezetése azonban még további vizsgálatokat igényel.

A Maruyama komputer program jelentősen nagyobb hatékonysággal becsülte meg a nyirokcsomók daganatos érintettségét, mint a gyomortumorok kivizsgálása során alkalmazott különböző diagnosztikus módszerek.

Az összehasonlító vizsgálatom alacsonyabb klinikai hatékonyságát igazolta a Maruyama számítógépes programnak az őrszemnyirokcsomó biopsziával szemben. Ezen két módszer párhuzamosan történő alkalmazása azonban hasznos lehet a műtét előtti és alatti terápiás döntés, a nyirokcsomó disszekció kiterjesztésében. Így az egyénre és a stádiumra adaptált sebészeti beavatkozás alkalmazható, mely igazoltan a legjobb onkológiai eredményeket biztosítja, a legkevesebb perioperatív morbiditás és mortalitás mellett. A preoperatív komputer modell hatékonyságának meghatározása az őrszem nyirokcsomó pozitív betegek esetén további vizsgálatok elvégzését igényli.

Summary

Invasive tumor mimicking radial scar (RS), or associated DCIS and invasive ductal carcinoma with radial scar was present in 38% of patients. Due to the high rate of false negative preoperative results the RS like lesions should not be regarded as benign lesions, therefore surgical excision is mandatory. In 9 cases we had to perform a second operation (SNB) as well. This means a disadvantage for the patient because the detection rate by the sentinel lymph node method is lower in a second operation. With the parallel application of FNAB and core biopsy, the detection rate was greatly improved. In our series sentinel lymph node biopsy was needed only in 2 cases (4%) to establish the correct diagnosis.

The result of my study demonstrated the feasibility of sentinel lymph node mapping with blue dye only technique in T1-T2 gastric tumors. The subserosal marking method proved to be easier and more time sparing in the cases of palpable tumors during open surgical procedures, while the non-palpable tumors can be labeled submucosally by the endoscopist intraoperatively.

The statistical features of the Maruyama computer program is superior to those of current preoperative diagnostic imaging tools.

The accuracy of SNB was superior to the Maruyama computer program. However, it will be a fascinating question of the future whether the simultaneous, widespread use of the Maruyama program and SNB will serve better the tailoring of a stage adapted operation for patients with gastric cancer. Determining the adequate accuracy of the Maruyama computer program in sentinel lymph node positive patients requires further evaluation.

8.1. Új megállapítások

1. Az általam vizsgált sugaras heg elváltozás esetén a vékonytű aspirációs biopszia szenzitivitása 17,6 % volt, míg a core biopsziáé 70,6%. A specificitás és a pozitív prediktív érték egyaránt 100%-nak igazolódott mindkét mintavétel esetén. Az álnegatív arány vékonytű biopszia során 82,4%, míg core biopszia esetén csak 29,4% volt. A negatív predictív érték 48,1%-nak, illetve 84,8%-nak bizonyult. A két preoperatív percutan biopsziát együtt alkalmazva az eredmények jelentős javulást mutattak. A szenzitivitás 82,3%-ra, a negatív prediktív érték 90,3%-ra nőtt, míg a fals negatív arány 17,6%-ra csökkent.

Így a radial scar típusú elváltozás kivizsgálása során a két mintavételi eljárás párhuzamos alkalmazását javaslom.

2. Amennyiben preoperatív biopsziát nem végeztünk volna a radial scar elváltozással bíró betegeknél, akkor 9 esetben (20%) lett volna szükség második ülésben őrszem nyirokcsomó biopsziára. Amennyiben csak preoperatív cytológiát végeztünk volna 7 betegnél (16%) kényszerültem volna második ülésben őrszemnyirokcsomó biopsziára, a preoperatív core biopszia használata mellett azonban ez csak két betegre korlátozódott (4%).

A core biopsziának jelentős hozzáadott értéke igazolódott a radial scar elváltozással műtétre kerülő betegek esetén, ugyanis 16%-ról 4 %-ra csökkent azon betegek száma akiknél második ülésben elvégzendő őrszemnyirokcsomó biopszia vált szükségessé.

3. A kizárólagosan kék festékkel történő jelölés kifejezetten magas 97,5%-os találati arányt, 95,7%-os szenzitivitást, 4,3%-os ál-negatív rátát, illetve a 100%-os specificitást eredményezett, Amennyiben csak a T1-es és T2-es tumorok esetén vizsgáltam a szentinel nyirokcsomó jelölés eredményességét, úgy ál-negatív esettel nem találkoztam, így a szenzitivitás ebben a csoportban 100%-os lett.

Igazoltam ezzel a kizárólagosan kék festékkel történő szentinel nyirokcsomó jelölés létjogosultságát T1-T2 gyomortumorok műtétei során.

4. A kétfajta jelölési mód (szubmukózus – szubszerózus) eredményeinek összehasonlítása során egyenlőnek bizonyultak a találati arány, a szenzitivitás, a specificitás és a pozitív prediktív érték tekintetében.

A logisztikailag könnyebben kivitelezhető, műtéti időt nem nyújtó, sebész általi szubszerózus jelölést preferálom, kivéve a nem tapintható elváltozásokat, amikor a tapasztalt endoszkópos segítséget kérjük az intraoperatív szubmukózus jelölés elvégzésére.

5. Az általam elvégzett standardizált, prospektív összehasonlító vizsgálat bizonyította a Maruyama komputer program pontosságát (80%), specificitását (64%), és szenzitivitását (91,3%). Az álnegatív arány 8,7% volt.

A vizsgált Maruyama számítógépes modell eredményei jelentősen meghaladják a képkalkuló vizsgálatok eredményeit, így rutinszerű bevezetését javaslom sebészeti osztályokon, növelve ezzel a valószínűleg érintett nyirokcsomók eltávolításának számát.

6. Az Maruyama komputer program és az őrszemnyirokcsomó biopszia szenzitivitása egyenlőnek bizonyult, míg a specificitás, negatív prediktív érték, pozitív prediktív érték és találati arány jobb lett a szentinel nyirokcsomó biopszia során. A Maruyama számítógépes modell pontossága 16%-al többnek igazolódott a szentinel nyirokcsomó pozitív betegek csoportjában, mint a teljes beteganyagban. A szenzitivitásban és a pozitív prediktív értékben a modell és az őrszemnyirokcsomó biopszia egyenlőnek bizonyult ebben a csoportban.

A jövőben érdekes lenne megtalálni a megfelelő kombinációját ezen két technikának, hogy meghatározhassuk a nyirokcsomó disszekció megfelelő kiterjesztését, megalkotva ezzel a legpontosabb stádium-adaptált sebészetet gyomortumorok műtétei során.

9. Irodalomjegyzék

9.1. Hivatkozott közlemények

1. Parkin M, Bray F, Ferlay J, Pisani P Global Cancer Statistics, *Cancer J Clin.* 2002; 55:74–108.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D Global cancer statistics *Cancer J Clin.* 2011; 61(2):69.
3. Akagi T, Shiraishi N, Kitano S Lymph Node Metastasis of Gastric Cancer *Cancers* 2011; 3:2141-2159.
4. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja
www.eum.hu/egeszsegpolitika/.../onkol-emlo-daganatok-pdf
5. Solon JG, Power C, Al-Azawi D, Duke D, Hill AD Ultrasound-guided core biopsy: an effective method of detecting axillary nodal metastases *J Am Coll Surg.*2012; 214:12-7.
6. Ueda S, Tsuda H, Omata J, Fukatsu K, Kondo N, Kondo T, Hama Y, Tamura K, Ishida J, Abe Y, Mochizuki H. Utility of ¹⁸F-fluoro-deoxyglucose emission tomography/computed tomography fusion imaging (¹⁸F-FDG PET/CT) in combination with ultrasonography for axillary staging in primary breast cancer *BMC Cancer.*2008; 8:165.
7. Kuenen-Boumeester V, Menke-Pluymers M, de Kanter AY, Obdeijn IM, Urich D, Van Der Kwast TH. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of axillary lymph nodes in breast cancer patients: a preoperative staging procedure. *Eur J Cancer* 2003; 39:170–174.
8. Koelliker SL, Chung MA, Mainiero MB, Steinhoff MM, Cady B. Axillary lymph nodes: US-guided fine-needle aspiration for initial staging of breast cancer—correlation with primary tumor size. *Radiology* 2008; 246:81–89.
9. Deurloo EE, Tanis PJ, Gilhuijs KG, Muller SH, Kröger. R, Peterse JL Reduction in the number of sentinel lymph node procedures by preoperative ultra-sonography of the axilla in breast cancer. *Eur J Cancer*2003; 39:1068–1073.

10. van Rijk MC, Deurloo EE, Nieweg OE, Gilhuijs KG, Peterse JL, Rutgers EJ, Kröger R, Kroon BB Ultrasonography and fine-needle aspiration cytology can spare breast cancer patients unnecessary sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:31–35.
11. Mainiero MB, Cinelli CM, Koelliker SL, Graves TA, Chung MA Axillary ultrasound and fine-needle aspiration in the preoperative evaluation of the breast cancer patient: an algorithm based on tumor size and lymph node appearance *Am J Roentgenol.* 2010; 195:1261-7.
12. Sever AR, Mills P, Jones SE, Mali W, Jones PA Sentinel node identification using microbubbles and contrast-enhanced ultrasonography. *Clin Radiol.* 2012 Jan 6. [Epub ahead of print].
13. Wahl RL, Siegel BA, Coleman RE, Gatsonis CG Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the staging breast cancer with PET Study Group. *J Clin Oncol.* 2004; 22:277–285.
14. Veronesi U, De Cicco C, Galimberti V, Fernandez J, Rotmensz N, Viale G, Spano G, Luini A, Intra M, Veronesi P, Berrettini A, Paganelli G A comparative study on the value of FDG-PET and sentinel node biopsy to identify occult axillary metastases. *Ann Oncol.* 2007; 18:473–478.
15. Garami Z, Hascsi Z, Varga J, Dinya T, Tanyi M, Garai I, Damjanovich L, Galuska L The value of 18-FDG PET/CT in early-stage breast cancer compared to traditional diagnostic modalities with an emphasis on changes in disease stage designation and treatment plan *Eur J Surg Oncol.* 2012; 38:31-7.
16. Choi YJ, Ko EY, Han BK, Shin JH, Kang SS, Hahn SY. High-resolution ultrasonographic features of axillary lymph node metastasis in patients with breast cancer. *Breast* 2009; 18:119–122.
17. Bedi DG, Krishnamurthy R, Krishnamurthy S, et al. Cortical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer: in vitro sonographic study *AJR* 2008; 191:646–652.

18. Abe H, Schmidt RA, Kulkarni K, Sennet CA, Mueller JS, Newstead GM Axillary lymph nodes suspicious for breast cancer metastasis: sampling with US-guided 14-gauge core-needle biopsy— clinical experience in 100 patients. *Radiology* 2009; 250:41–49.
19. Mercer DW, Robinson EK. Gastric neoplasms. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, editors. *Sabiston Textbook of Surgery*. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2007
20. http://site.oep.hu/prot2/28_Gyomordaganatok_finanszirozasi_protokoll_hatteranyag.pdf
21. Cardoso R, Coburn N, Seevaratnam R, Sutradhar R, Lourenco LG, Mahar A, Law C, Yong E, Tinmouth J A systematic review and meta-analysis of the utility of EUS for preoperative staging for gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2012 Jan 12. [Epub ahead of print]
22. Chamadol N, Wongwiwatchai J, Bhudhisawasd V, Pairojkul C Accuracy of spiral CT in preoperative staging of gastric carcinoma: correlation with surgical and pathological findings *J Med Assoc Thai*. 2008; 3:356-363.
23. Espín Alvarez F, Bianchi Cardona A, Pulido Martínez L, Feliu Canaleta J, Moreno Luna A, Fantova Cosculluela MJ Value of spiral computed tomography for the preoperative detection of lymph node involvement in gastric cancer *Med Clin (Barc)*.2009; 132:214-6.
24. Cidón EU, Cuenca IJ. Gastric Adenocarcinoma: Is Computed Tomography (CT) Useful in Preoperative Staging? *Clin Med Oncol*.2009; 3:91-7.
25. Kim AY, Kim HJ, Ha HK Gastric cancer by multidetector row CT: preoperative staging. *Abdom Imaging*. 2005; 30:465-72.
26. Ha TK, Choi YY, Song SY, Kwon SJ F18-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography is not accurate in preoperative staging of gastric cancer. *J Korean Surg Soc*. 2011; 81:104-10.
27. Kampschöer GH, Maruyama K, van de Velde CJ, Sasako M, Kinoshita T, Okabayashi K Computer analysis in making preoperative decisions: a rational approach to lymph node dissection in gastric cancer patients. *Br J Surg*. 1989; 76:905-8.

28. Siewert Jr, Kelsen D, Maruyama K, Feussner H, Omote K, Etter M, Hoos A Gastric cancer diagnosis and treatment. An interactive training program. Windows Version. CD-ROM. Berlin Heidelberg. Springer-Verlag 2000
29. Maruyama K, Gunvén P, Okabayashi K, Sasako M, Kinoshita T Lymph node metastases of gastric cancer. General pattern in 1931 patients. *Ann. Surg.* 1989; 210:596–902.
30. Omejc M, Mekicar J Role of computer analysis in gastric cancer surgery: evaluation of the WinEstimate v. 2.5 computer program. *World J Surg.* 2004; 28:59-62.
31. Guadagni S, de Manzoni G, Catarci M, Valenti M, Amicucci G, De Bernardinis G, Cordiano C, Carboni M Maruyama K Evaluation of the Maruyama computer program accuracy for preoperative estimation of lymph node metastases from gastric cancer. *World J Surg.* 2000; 24:1550-8.
32. Bollschweiler E, Boettcher K, Hoelscher AH, Sasako M, Kinoshita T, Maruyama K, Siewert JR Preoperative assessment of lymph node metastases in patients with gastric cancer: evaluation of the Maruyama computer program. *Br J Surg.* 1992; 79:156-60.
33. Bollschweiler EH, Mönig SP, Hensler K, Baldus SE, Maruyama K, Hölscher AH Artificial neural network for prediction of lymph node metastases in gastric cancer: a phase II diagnostic study. *Ann Surg Oncol.* 2004; 11:506-11.
34. Gretschel S, Bembenek A, Ulmer Ch, Hünerbein M, Markwardt J, Schneider U, et al. Prediction of gastric cancer lymph node status by sentinel lymph node biopsy and the Maruyama computer model. *Eur J Surg Oncol.* 2005; 31:393-400.
35. Cabanas RM An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39:456-466.
36. Holmes EC, Moseley HS, Morton DL, Clark W, Robinson D, Urist MM A rational approach to the surgical management of melanoma. *Annals of Surgery* 1977; 186:481-490.
37. Wong JH, Cagle LA, Morton DL Lymphatic drainage of skin to a sentinel lymph node in a feline model. *Annals of Surgery* 1991; 214:637-641.
38. Alex J, Weaver D, Fairbank J, Krag D Gamma-probe-guided lymph node localization in malignant melanoma. *Surgical Oncology* 1993; 2:303-308.

39. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, Feldman S, Kusminsky R, Gadd M, Kuhn J, Harlow S, Beitsch P The sentinel node in breast cancer: a multicenter validation study. *N Engl J Med.*1998; 339:941–946.
40. Banerjee M, George J, Song EY, Roy A, Hryniuk W Tree-based model for breast cancer prognostication. *J Clin Oncol* 2004; 22:2567–2575.
41. Cianfrocca M, Goldstein LJ Prognostic and predictive factors on early-stage breast cancer. *Oncologist* 2004; 9:606–616.
42. Reynolds C, Mick R, Donohue JH, Grant CS, Farley DR, Callans LS, Orel SG, Keeney GL, Lawton TJ, Czerniecki BJ Sentinel lymph node biopsy with metastasis: can axillary dissection be avoided in some patients with breast cancer? *J Clin Oncol* 1999; 17:1720–1726.
43. Lovrics PJ, Chen V, Coates G, Cornacchi SD, Goldsmith CH, Law C, Levine MN, Sanders K, Tandan VR A prospective evaluation of positron emission tomography scanning, sentinel lymph node biopsy, and standard axillary dissection for axillary staging in patients with early stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2004; 11:846–853.
44. Siegel BM, Mayzel KA, Love SM Level I and II axillary dissection in the treatment of early-stage breast cancer: an analysis of 259 consecutive patients. *Arch Surg* 1990; 125:1144–1147.
45. Swenson KK, Nissen MJ, Ceronsky C, Swenson L, Lee MW, Tuttle TM Comparison of side effects between sentinel lymph node and axillary lymph node dissection for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9:745–753.
46. Mincey BA, Bammer T, Atkinson EJ, Perez EA Role of axillary node dissection in patients with T1a and T1b breast cancer: Mayo Clinic experience. *Arch Surg* 2001; 136:779–782.
47. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Annals of Surgery* 1994; 220:391-401.
48. Morrow M, Rademaker AW, Bethke KP, Talamonti MS, Dawes LG, Clauson J, Hansen N Learning sentinel node biopsy: results of a prospective randomized trial of two techniques. *Surgery.* 1999; 126:714-20; discussion 720-2.
49. Cserni G, Rajtár M, Boross G, Sinkó M, Svébis M, Baltás B Comparison of vital dye-guided lymphatic mapping and dye plus gamma probe-guided sentinel node biopsy in breast cancer *World J Surg.* 2002; 26:592-7.

50. Meyer-Rochow GY, Martin RC, Harman CR Sentinel node biopsy in breast cancer: validation study and comparison of blue dye alone with triple modality localization ANZ J Surg. 2003; 73:815-8.
51. Hung WK, Chan CM, Ying M, Chong SF, Mak KL, Yip AW Randomized clinical trial comparing blue dye with combined dye and isotope for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. Br J Surg. 2005; 92:1494-7.
52. Varghese P, Mostafa A, Abdel-Rahman AT, Akberali S, Gattuso J, Canizales A, Wells CA, Carpenter R Methylene blue dye versus combined dye-radioactive tracer technique for sentinel lymph node localisation in early breast cancer. Eur J Surg Oncol. 2007; 33:147-52.
53. Martin RC 2nd, Chagpar A, Scoggins CR, Edwards MJ, Hagendoorn L, Stromberg AJ, McMasters KM University of Louisville Breast Cancer Sentinel LymphNode Study.discussion 1012-5. Clinicopathologic factors associated with false-negative sentinel lymph-node biopsy in breast cancer. AnnSurg. 2005; 241:1005-12.
54. McMasters KM, Wong SL, Martin RC 2nd, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, Carlson DJ, Laidley AL, McGlothlin TQ, Ley PB, Brown CM, Glaser RL, Pennington RE, Turk PS, Simpson D, Cerrito PB, Edwards MJ Dermal injection of radioactive colloid is superior to peritumoral injection for breast cancer sentinel lymph node biopsy: results of a multiinstitutional study. Annals of Surgery 2001; 233:676-687.
55. Roumen RM, Geuskens LM, Valkenburg JG. In search of the true sentinel node by different injection techniques in breast cancer patients. European Journal of Surgical Oncology 1999; 25:347-51.
56. Kantaraksa N, Kongdan Y, Suvikapakornkul R, Wasutit Y, Chirappapha P, Lertsithichai P The relative false negative rate of isosulfan blue in detecting sentinel lymph nodes in early breast cancer. J Med Assoc Thai.2012; 95:181-5.
57. Wu CT, Morita ET, Treseler PA, Esserman LJ, Hwang ES, Kuerer HM, Santos CL, Leong SP Failure to harvest sentinel lymph nodes identified by preoperative lymphoscintigraphy in breastcancer patients. Breast J.2003; 9:86-90.

58. American Society of Breast Surgeons. Revised Consensus Statement on Guidelines for Performance of Sentinel Lymphadenectomy for Breast Cancer [bulletin]. August 25, 2000
59. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M, Costa A, de Cicco C, Geraghty JG, Luini A, Sacchini V, Veronesi P Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes [see comments]. *Lancet* 1997; 349: 1864-7.
60. Van Diest PJ, Torrenge H, Borgstein PJ, Pijpers R, Bleichrodt RP, Rahusen FD, Meijer S Reliability of intraoperative frozen section and imprint cytological investigation of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Histopathology* 1999; 35:14-8.
61. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1997; 15:2345-50.
62. Schreiber RH, Pendas S, Ku NN, Reintgen DS, Shons AR, Berman C, Boulware D, Cox CE Microstaging of breast cancer patients using cytokeratin staining of the sentinel lymph node [see comments]. *Annals of Surgical Oncology* 1999; 6:95-101.
63. McIntosh SA, Going JJ, Soukop M, Purushotham AD, Cooke TG. Therapeutic implications of the sentinel lymph node in breast cancer [letter]. *Lancet* 1999; 354:570
64. Tamaki Y, Akiyama F, Iwase T, Kaneko T, Tsuda H, Sato K, Ueda S, Mano M, Masuda N, Takeda M, Tsujimoto M, Yoshidome K, Inaji H, Nakajima H, Komoike Y, Kataoka TR, Nakamura S, Suzuki K, Tsugawa K, Wakasa K, Okino T, Kato Y, Noguchi S, Matsuura N Molecular detection of lymph node metastases in breast cancer patients: results of a multicenter trial using the one-step nucleic acid amplification assay. *Clin Cancer Res.* 2009; 15:2879–2884.
65. Nieweg OE, Bartelink H: Implications of lymphatic mapping for staging and adjuvant treatment of patients with breast cancer. *Eur J Cancer.* 2004; 40:179-181.
66. Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, Kubota T, Otani Y, Kitajima M: Radio-guided sentinel node detection for gastric cancer. *Br J Surg.* 2002; 89:604–608.
67. Ichikura T, Morita D, Uchida T, Okura E, Majima T, Ogawa T, Mochizuki H Sentinel node concept in gastric carcinoma. *World J Surg.* 2002; 26:318–322.

68. Hiratsuka M, Miyashiro I, Ishikawa O, Furukawa H, Motomura K, Ohigashi H, Kameyama M, Sasaki Y, Kabuto T, Ishiguro S, Imaoka S, Koyama H Application of sentinel node biopsy to gastric cancer surgery. *Surgery*. 2001; 129:335–340.
69. Rino Y, Takanashi Y, Hasuo K, Kawamoto M, Ashida A, Harada H, Inagaki D, Hatori S, Ohshima T, Yamada R, Imada T The validity of sentinel lymph node biopsy using dye technique alone in patients with gastric cancer. *Hepatogastroenterology*. 2007; 54:1882-1886.
70. Gretschel S, Bembenek A, Ulmer Ch, Hünerbein M, Markwardt J, Schneider U, Schlag PM Prediction of gastric cancer lymph node status by sentinel lymph node biopsy and the Maruyama computer model. *Eur J Surg Oncol*. 2005; 31:393-400.
71. Rabin I, Chikman B, Halpern Z, Wassermann I, Lavy R, Gold-Deutch R, Sandbank J, Halevy A Sentinel node mapping for gastric cancer. *IMAJ*. 2006; 8:40-43.
72. Tajima Y, Yamazaki K, Masuda Y, Kato M, Yasuda D, Aoki T, Kato T, Murakami M, Miwa M, Kusano M Sentinel node mapping guided by indocyanine green fluorescence imaging in gastric cancer. *Ann Surg*. 2009; 249:58-62.
73. Aikou T, Higashi H, Natsugoe S, Hokita S, Baba M, Takao S: Can sentinel node navigation surgery reduce the extent of lymph node dissection in gastric cancer? *Ann Surg Oncol*. 2001; 9S:90-93.
74. Yaguchi Y, Ichikura T, Ono S, Tsujimoto H, Sugawara H, Sakamoto N, Matsumoto Y, Yoshida K, Kosuda S, Hase K How should tracers be injected to detect for sentinel nodes in gastric cancer – submucosally from inside or subserosally from outside of the stomach? *J Exp Clin Cancer Res*. 2008; 27:79.
75. Lee JH, Ryu KW, Kim CG, Kim SK, Choi IJ, Kim YW, Chang HJ, Bae JM, Hong EK Comparative study of the subserosal versus submucosal dye injection method for sentinel node biopsy in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2005; 31:965-8.
76. Wang Z, Dong ZY, Chen JQ, Liu JL Diagnostic Value of Sentinel Lymph Node Biopsy in Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2011 Nov 3. [Epub ahead of print]

77. Lee JH, Ryu KW, Lee SE, Cho SJ, Lee JY, Kim CG, Choi IJ, Kook MC, Kim MJ, Park SR, Lee JS, Nam BH, Kim YW Learning curve for identification of sentinel lymph node based on a cumulative sum analysis in gastric cancer. *Dig Surg.* 2009; 26:465–470.
78. Nimura H, Narimiya N, Mitsumori N, Yamazaki Y, Yanaga K, Urashima M Infrared ray electronic endoscopy combined with indocyanine green injection for detection of sentinel nodes of patients with gastric cancer. *Br J Surg.* 2004; 91:575-9.
79. Dipanjan Pan, Xin Cai, Ceren Yalaz, Angana Senpan, Karthik Omanakuttan, Samuel A. Wickline, Lihong V. Wang, and Gregory M. Lanza Photoacoustic Sentinel Lymph Node Imaging with Self-Assembled Copper Neodecanoate Nanoparticles *ACS Nano* 2012; 6:1260–1267.
80. Arigami T, Natsugoe S, Uenosono Y, Mataka Y, Ehi K, Higashi H, Arima H, Yanagida S, Ishigami S, Hokita S, Aikou T Evaluation of sentinel node concept in gastric cancer based on lymph node micrometastasis determined by reverse transcription-polymerase chain reaction. *Ann Surg.* 2006; 243:341-7.
81. Isao Miyashiro What Is the Problem in Clinical Application of Sentinel Node Concept to Gastric Cancer Surgery? *J Gastric Cancer* 2012; 12: 7–12.
82. Deurloo EE, Tanis PJ, Gilhuijs KG, Muller SH, Kroger R, Peterse JL, Rutgers EJ, Valdes Olmos R, Schultze Kool LJ. Reduction in the number of sentinel lymph node procedures by preoperative ultrasonography of the axilla in breast cancer. *Eur J Cancer.* 2003; 39:1068–1073.
83. Kothari MS, Rusby JE, Agusti AA, MacNeill FA Sentinel lymph node biopsy after previous axillary surgery: A review. *Eur J Surg Oncol.* 2012; 38:8-15.
84. Spillane AJ, Brennan ME Accuracy of sentinel lymph node biopsy in large and multifocal/multicentric breast carcinoma--a systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2011; 37:371-85.
85. Holwitt DM, Gillanders WE, Aft RL, Eberlein TJ, Margenthaler JA Sentinel lymph node biopsy in patients with multicentric/multifocal breast cancer: low false-negative rate and lack of axillary recurrence. *Am J Surg.* 2008; 196:562-5.
86. Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA, Guerrero C, Babiera GV, Bedrosian I, Hwang RF, Kuerer HM, Ross MI, Meric-Bernstam F Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *Ann Surg* 2009; 250:558–566.

87. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T Sentinel node biopsy before or after neoadjuvant systemic treatment: the German SENTINA trial. *Cancer Res* 69 (Suppl 2): Abstr. No. 1008, 2009
88. Shen J, Gilcrease MZ, Babiera GV, Ross MI, Meric-Bernstam F, Feig BW, Kuerer HM, Francis A, Ames FC, Hunt KK Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in breast cancer patients with documented axillary metastases. *Cancer* 2007;109:1255-63.
89. Newman EA, Sabel MS, Nees AV, Schott A, Diehl KM, Cimmino VM, Chang AE, Kleer C, Hayes DF, Newman LA Sentinel lymph node biopsy performed after neoadjuvant chemotherapy is accurate in patients with documented node-positive breast cancer at presentation. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14:2946-52.
90. Canavese G, Dozin B, Vecchio C, Tomei D, Villa G, Carli F, Del Mastro L, Levaggi A, Rossello C, Spinaci S, Bruzzi P, Catturich A Accuracy of sentinel lymph node biopsy after neo-adjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer and clinically positive axillary nodes. *Eur J Surg Oncol.* 2011; 37:688-94.
91. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. september 2011, http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search/view?cdrid=640100&version=healthprofessional#EntryCriteria_CDR0000640100.
92. Filippakis GM, Zografos G Contraindications of sentinel lymph node biopsy: are there any really? *World J Surg Oncol.* 2007; 5:10.
93. Kopp WL Anaphylaxis from alphazurine 2G during lymphography *JAMA.* 1966; 198:668–669.
94. Sinclair DJ, Perera FA Allergic reactions: following patent blue dye injection. *Can Med Assoc J.* 1969; 101:100–101.
95. Barthelmes L, Goyal A, Newcombe RG, McNeill F, Mansel RE Adverse reactions to patent blue V dye - The NEW START and ALMANAC experience. *Eur J Surg Oncol.* 2010; 36:399–403.
96. Kalimo K, Jansén CT, Korman M Sensitivity to Patent Blue dye during skin-prick testing and lymphography. A retrospective and prospective study. *Radiology* 1981; 141:365–367.
97. Keller B, Yawalkar N, Pichler C, Braathen LR, Hunger RE Hypersensitivity reaction against patent blue during sentinel lymph node removal in three melanoma patients. *Am J Surg.* 2007; 193:122–124.

98. Forschner K, Kleine-Tebbe A, Zuberbier T, Worm M Type I sensitization towards patent blue as a cause of anaphylaxis. *Allergy* 2003; 58:457–458.
99. Wöhrl S, Focke M, Hinterhuber G, Stingl G, Binder M Near-fatal anaphylaxis to patent blue V. *Br J Dermatol.* 2004; 150:1037–1038.
100. Ania L, Manson, Rohit Juneja, Robert Self, Paul Farquhar-Smith, Fiona MacNeill, Suranjith L. Seneviratn Anaphylaxis to Patent Blue V: a case series esia Pac *Allergy* 2012; 2: 86–89.
101. Tóth D, Kathy S, Bokor L, Kincses Zs, Sebő É, Kovács I, Sarkadi L A nem tapintható emlőtumorok kezelése kórházunkbna és a “single-agent” őrszemnyirokcsomó-jelölés *Magy Seb.* 2008; 61:S196
102. Japanese Gastric Cancer Association Japanese Classification of Gastric Carcinoma -2nd English Edition-. *Gastric Cancer.* 1998; 1:10-24.
103. Leifland K, Lagerstedt U, Svane G Comparison of stereotactic fine needle aspiration cytology and core needle biopsy in 522 non-palpable breast lesions *Acta Radiol.* 2003; 44:387-91.
104. Homesh NA, Issa MA, El-Sofiani HA The diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology versus core needle biopsy for palpable breast lump(s). *Saudi Med J.* 2005; 26:42-6.
105. Massimino KP, Hessman CJ, Ellis MC, Naik AM, Vetto JT Impact of American College of Surgeons Oncology Group Z0011 and National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-32 trial results on surgeon practice in the Pacific Northwest. *Am J Surg.* 2012 Mar 23.
106. David A. Kooby, Arief Suriawinata, David S. Klimstra, Murray F. Brennan, Martin S. Karpeh: Biologic Predictors of Survival in Node-Negative Gastric Cancer *Ann Surg.* 2003; 237: 828–837.
107. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, Sasako M, Welvaart K, Plukker JT, van Elk P, Obertop H, Gouma DJ, Taat CW Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet.* 1995; 345:745–748.

108. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, Sydes M, Fayers P Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer*. 1999; 79:1522–1530.
109. Dent DM, Madden MV, Price SK: Randomized comparison of R1 and R2 gastrectomy for gastric carcinoma. *Br J Surg*. 1988; 75:110–112.
110. Yang SH, Zhang YC, Yang KH, Li YP, He XD, Tian JH, Lv TH, Hui YH, Sharma Nam J An evidence-based medicine review of lymphadenectomy extent for gastric cancer. *Surg*. 2009; 197:246-51.
111. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, Roder JD Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg*. 1998; 228: 449–461.
112. Sheng-Zhang L, Hong-Fei T, Zhong-Lin N, Yao-Jun Y, Tao Y, Wei Z Treatment and prevention of lymphorrhea after radical gastrectomy of gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009; 135:613-6.
113. Tóth D, Hajdu Z Az Ultracision ultrahangos sebészeti vágó koaguláló kés szakmai és gazdasági előnyei a sebészetben *Johnson and Johnson magazin* 2006; 1:7-9.
114. Cheng LY, Zhong SZ, Huang ZH Sentinel lymph node concept in gastric cancer with solitary lymph node metastasis. *World J Gastroenterol*. 2004; 10:3053-5.
115. Ishii K, Kinami S, Funaki K, Fujita H, Ninomiya I, Fushida S, Fujimura T, Nishimura G, Kayahara M Detection of sentinel and non-sentinel lymph node micrometastases by complete serial sectioning and immunohistochemical analysis for gastric cancer *J Exp Clin Cancer Res*. 2008; 27:7.
116. Nakahara T, Kitagawa Y, Yakeuchi H, Fujii H, Suzuki T, Mukai M, Kitajima M, Kubo A Preoperative lymphoscintigraphy for detection of sentinel lymph node in patients with gastric cancer—initial experience *Ann Surg Oncol*. 2008; 15:1447-53.
117. Hundahl SA Low Maruyama Index surgery for gastric cancer *Scandinavian Journal of Surgery* 2006; 95:243–248.

9.2. Saját közlemények



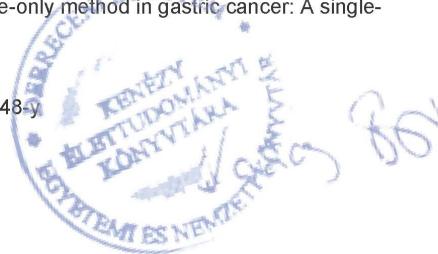
DEBRECENI EGYETEM EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR
KENÉZY ÉLETTUDOMÁNYI KÖNYVTÁRA

Iktatószám: DEENKÉTK/252/2012.
Tételszám:
Tárgy: Ph.D. publikációs lista

Jelölt: Tóth Dezső
Neptun kód: BEJLYS
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Tóth, D.**, Sebő, É., Sarkadi, L., Kovács, I., Kiss, C., Damjanovich, L.: Role of core needle biopsy in the treatment of radial scar.
Breast. Epub ahead of print (2012)
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2012.02.009>
IF:2.491 (2011)
2. **Tóth D.**, Kathy S., Csobán T., Kincses Z., Török M., Plósz J., Damjanovich L.: Gyomortumrok őrszemnyirokcsomó-jelölésének prospektív, összehasonlító vizsgálata: Submucosus kontra subserosus jelölés.
Magyar Seb. 65 (1), 3-8, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/MaSeb.65.2012.1.1>
3. **Tóth, D.**, Török, M., Kincses, Z., Damjanovich, L.: Prospective, comparative study for the evaluation of lymph node involvement in gastric cancer: Maruyama computer program versus sentinel lymph node biopsy.
Gastric Cancer. Epub ahead of print (2012).
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10120-012-0170-5>
IF:2.421 (2011)
4. **Tóth, D.**, Kincses, Z., Plósz, J., Török, M., Kovács, I., Kiss, C., Damjanovich, L.: Value of sentinel lymph node mapping using a blue dye-only method in gastric cancer: A single-center experience from North-East Hungary.
Gastric Cancer. 14 (4), 360-364, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10120-011-0048-y>
IF:2.421



További Közlemények

5. **Tóth, D.**, Kathy, S., Csobán, T., Kincses, Z., Plósz, J., Török, M.: Prospective, consecutive study for sentinel lymph node mapping in gastric cancer: Hungarian experiences. *World J. Surg.* 35, s291, 2011.
6. **Tóth D.**, Kathy S., Bokor L., Kincses Z., Sebő É., Kovács I., Sarkadi L.: A nem tapintható emlőtumorok kezelése kórházunkban és a "single-agent" őrszemnyirokcsomó-jelölés. *Magyar Seb.* 61, s196, 2008.
7. Bodnár Z., Bulyovszky I., **Tóth D.**, Kathy S., Hajdú Z.: Abdominális kompartment szindróma (ACS) az általános sebészetben = The abdominal compartment syndrome (ACS) in general surgery. *Magyar Seb.* 59 (3), 152-159, 2006.
8. Gál I., Tóth L., Sexty P., **Tóth D.**, Szegedi L., Hajdú Z., Gyenes I., Kovács I., G. Kiss G.: A gyomor életveszélyes arteriás vérzést okozó stromalis tumora. *Orv. Hetil.* 147 (34), 1651-1653, 2006.
9. Hajdú Z., Bodnár Z., **Tóth D.**: Óriás rekeszsérvek laparoszkoópos műtétei során szerzett tapasztalataink (1993-2004) = Our experiences during laparoscopic giant paraesophageal hernia repair (1993-2004). *Magyar Seb.* 58 (2), 100-105, 2005.
10. Bodnár Z., Hajdú Z., **Tóth D.**, Kathy S.: A polycystás máj kezelésének nehézségei = Difficulties in the treatment of polycystic liver. *Magyar Seb.* 57 (2), 76-80, 2004.
11. Kathy, S., **Tóth, D.**, Bokor, L., Hajdú, Z.: Using of mesh during the laparoscopic reconstruction of hiatal hernia. *Surg. Endosc.* 6 (17), S134, 2003.
12. **Tóth, D.**, Kathy, S., Bokor, L., Hajdú, Z.: Quality of life after laparoscopic Nissen fundoplication. *Surg. Endosc.* 6 (17), S135, 2003.
13. **Tóth, D.**, Kathy, S., Bokor, L., Hajdú, Z.: Possibility to decrease the reoccurrence during laparoscopic hiatal reconstruction. *Surg. Endosc.* 6 (16), S47, 2002.

14. Csáky G., Bezsilla J., Sikorszki L., **Tóth D.**: A nyombélfekély perforációjának sebészeti kezelése = Surgical treatment of duodenal perforation.
Magyar Seb. 53 (2), 49-55, 2000.
15. Hajdú Z., Bokor L., Szegedi Z., Kathy S., **Tóth D.**: Laparoskopos hiatus rekonstrukciók után fellépő recidivák okai = Causes of recurrences after laparoscopic hiatal reconstruction.
Magyar Seb. 53 (5), 205-207, 2000.
16. Csáky, G., Bezsilla, J., **Tóth, D.**: Video-choledochoscopy in bile duct surgery.
Acta Chir. Hung. 38 (2), 139-142, 1999.
17. Kánya, L., Botos, Á., Bezsilla, J., Szederkényi, I., **Tóth, D.**: Laparoscopic surgery of focal lesions of the liver.
Acta Chir. Hung. 38 (2), 187-189, 1999.

Összesített impakt faktor: 7,333

Összesített impakt faktor: (értekezés alapjául szolgáló közlemények esetén): 7,333

A DEENK Kenézy Élettudományi Könyvtár a Jelölt által a Publikációs Adatbázisba feltöltött adatok bibliográfiai és tudánymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2012.07.31



10. Tárgyszavak

sebészet, emlőtumor, gyomortumor, maruyama komputer program, őrszem nyirokcsomó
biopszia, patent kék festék, szenzitivitás és specificitás

Keywords

Surgery, Breast cancer, Gastric cancer, Maruyama computer program, Sentinel lymph node
biopsy, Sensitivity and specificity

11. Köszönetnyilvánítás

Köszönöm témavezetőm, Dr. Damjanovich László Professzor Úr segítségét a választott téma egyetemi doktori értekezéssé történő megformálásában. Köszönöm a témában megjelent cikkek írásában nyújtott kimagasló támogatását és szakértelmét. Köszönöm Dr. Kincses Zsolt Osztályvezető Főorvos Úr támogatását és jelentős mértékű hozzájárulását a közleményekben szereplő eredmények eléréséhez illetve, hogy lehetőséget biztosított számomra a mindennapos betegellátás mellett ilyen formájú tudományos tevékenység végzéséhez. Kifejezett hálával tartozom Dr. Hajdu Zoltán Professzor Úrnak, tanítómesteremnek, a közleményekben szereplő műtéti megoldások és technikák elsajátításában nyújtott önzetlen és magas színvonalú segítségét, majd támogatását.

Köszönöm a társszakmákban dolgozó kollégáim, társszerzőim az eredmények elérésében és a közlemények megírásában nyújtott segítségét és ösztönzését. Köszönöm Dr. Kiss Csongor Professzor Úrnak a közlemények tartalmi és formai megjelenésében adott hasznos tanácsait. Köszönöm Dr. Kovács Ilona Főorvosnő, Dr. Török Miklós és békében pihenő barátom Dr. Sarkadi László patológus kollégáim segítségét. Köszönöm Dr. Sebő Éva Főorvosnő fáradhatatlan munkáját az emlőtumoros beteganyag kivizsgálásában és közleményre alkalmas formába való prezentálásában. Köszönöm Dr. Plósz János segítségét a gyomortumoros betegek kivizsgálásában és intraoperatív jelölésében. Köszönöm az Általános Sebészeti Osztály orvosainak a műtétek során nyújtott, sokszor jelentős idővesztést okozó segítségét, illetve azt a magasszínvonalú munkát, mely jelentős mértékben hozzájárult a közleményeink sikeres megjelenéséhez.

Végezetül, de nem utolsó sorban köszönöm a feleségem és lányaim türelmét és támogatását, melyet a munkám során, éveken át tanúsítottak.