

Doktori (PhD) értekezés

**MODERN MÓDSZEREK A GYOMOR
ADENOKARCINÓMA ÉS AZ EMLŐRÁK
PROGNÓZISÁNAK VIZSGÁLATÁBAN**

Dr. Varga Zsolt

Témavezető: Dr. Tóth Dezső



DEBRECENI EGYETEM

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2023

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	4
1. Bevezetés	5
2. Irodalmi áttekintés	7
2.1. A gyomor adenokarcinóma nyirokcsomó áttéteinek jelentősége	7
2.1.1. A nyirokcsomó áttétek felismerése	8
2.1.2. A nyirokcsomó áttétek elhelyezkedése	9
2.1.3. D1 versus D2 limfadenektómia	11
2.1.4. Limfadenektómia a perioperatív kemoterápia korszakában	12
2.1.5. A sentinel nyirokcsomó által navigált sebészet.....	13
2.1.6. A Maruyama Számítógépes Program	15
2.2. Az emlőrák korai felismerésének hatása a kezelésre és túlélésre	16
2.2.1. A lakossági emlőrákszűrés.....	16
2.2.1. Az emlőrákszűrés hatása a túlélésre	17
2.3. Célkitűzések	21
3. Betegek és módszerek	22
3.1. A gyomor adenokarcinóma nyirokcsomó áttéteinek vizsgálata	22
3.1.1. Beválasztási és kizárási kritériumok	22
3.1.1. A vizsgálat végpontjai	23
3.1.3. A nyirokcsomók feldolgozása	25
3.1.4. Statisztikai elemzés	25
3.2. Az emlőrák korai felismerésének hatásai.....	26
3.2.1. Beválasztási és kizárási kritériumok	26
3.2.2. Adatrögzítés és utánkövetés	26
3.2.3. Statisztikai elemzések.....	26
4. Eredmények	28
4.1. Eredményeink a gyomor adenokarcinóma nyirokcsomó áttéteinek azonosításában.....	28
4.1.1. Az őrszem nyirokcsomó biopszia hatékonysága.....	30
4.1.2. A Maruyama Számítógépes Program hatékonysága	31
4.1.3. A sentinel nyirokcsomó biopszia és a Maruyama Számítógépes Program együttes alkalmazásának eredményei	31
4.2. Az emlőrák korai felismerésének eredményei	35
4.2.1. A klinikai és szűrt betegcsoportok demográfiai és klinikai adatainak elemzése	35
4.2.2. A klinikai és szűrt betegcsoportok túlélési eredményei	38
5. Megbeszélés	45
5.1. Új perspektívák a gyomor adenokarcinóma nyirokcsomó áttéteinek azonosításában.....	45
5.2. Az emlőrák korai felismerésének hatása a kezelésre és túlélésre	47
6. Új megállapítások, fontosabb eredmények	50
7. Összefoglalás	51

Summary.....	52
8. Irodalomjegyzék.....	53
8.1. Hivatkozott közlemények jegyzéke	53
8.2. Az értekezés alapjául szolgáló és egyéb in extenso közlemények hitelesített listája.....	61
9. Tárgyszavak.....	63
10. Köszönetnyilvánítás	64
11. Függelék.....	65
Az értekezés alapjául szolgáló közlemények másolatai	65

Rövidítések jegyzéke

CT: számítógépes tomográfia (computer tomography)

DFS: betegségmentes túlélés (disease-free survival)

DSS: betegség-specifikus túlélés (disease-specific survival)

EGC: korai gyomorrák (early gastric cancer)

EUS: endoszkópos ultrahang (endoscopic ultrasound)

GERD: gastrooesophagealis reflux betegség (gastroesophageal reflux disease)

ICG: indocián-zöld (indocyanine green)

MCP: Maruyama Számítógépes Program (Maruyama Computer Program)

OS: teljes túlélés (overall survival)

OSNA: egylépéses nukleinsav-amplifikáció (one-step nucleic acid amplification)

PET: pozitronemissziós tomográfia (positron emission tomography)

RT-PCR: reverz transzkripciót követő polimeráz láncreakció (reverse transcription polymerase chain reaction)

SLN: sentinel nyirokcsomó (sentinel lymph node)

SLNB: őrszem nyirokcsomó-biopszia (sentinel lymph node biopsy),

SNNS: őrszem nyirokcsomó által navigált műtét (sentinel node navigation surgery)

1. Bevezetés

A nyirokrendszer, a nyirokerek és nyirokszervek bonyolult hálózata nélkülözhetetlen szerepet játszik a szervezet folyadékkegyensúlyának, valamint immunológiai szerepe által a szervezet védekezőképességének fenntartásában. Paradox módon azonban szűrő funkciójából adódóan otthonául szolgálhat a rákos sejtek disszeminációjának is. A szolid tumorok nyirokcsomó-áttéteinek megjelenése rendkívüli jelentőséggel bír. Egyrészt prognosztikai szerepe van: jelzi, hogy a malignus elváltozás - ha távoli áttétet még nem is adott, túllépett az adott szerv határain, lokoregionális folyamattá vált. Ebben a stádiumban már drasztikusan romlanak a várható túlélési eredmények, emelkedik a kiújulás kockázata. Másrészt terápiás következménye is van: a betegség ellátása agresszívabb, potenciálisan nagyobb megterhelést jelentő kezelést igényel. A sebészi beavatkozások a mai napig a szolid daganatok kezelésének alapját képezik, annak invazivitását és kiterjedését is befolyásolja a limfogén áttétek jelenléte. A jelenlegi kutatások egyik fő fókuszja a sebész és sebészlet szerepének vizsgálata a szolid tumorok prognózisában. Két szolid daganattípus, a gyomor adenokarcinóma és az emlőrák nyirokcsomó áttéteivel, a korai felismerésük prognosztikai szerepével kapcsolatos kutatási eredményeket illetően a két témakör közötti kapcsolódási pont a megelőzés, valamint a nyirokcsomó áttétek hatékony felismerése által a korai, egyébre szabott kezelés lehetősége, valamint annak a várható túlélésre gyakorolt kedvező hatása.

A gyomorrák nyirokcsomó áttéteinek felismerésére alkalmazott két modern technika, az őrszem nyirokcsomó biopszia és a Maruyama Számítógépes Program egymást kiegészítő vizsgáló eljárások.

Emellett a 2003-ban bevezetett lakossági emlőrákszűrő program sebészi kezelésre gyakorolt hatását, a rövidtávú, valamint 10 éves túlélési eredményeit hazánkban még senki nem vizsgálta, illetve ilyen irányú közlemény nem született - pedig ez az egyik legfontosabb mérőszáma minden egyes onkológiai szűrőprogramnak. Ezek a hiányzó adatok nehezítik a szűrőprogram hatékonyságának értékelését, hiányukban nem lehet pontos képet alkotni a program működéséről, továbbá nem lehet megalapozott döntéseket hozni a program fejlesztéséről.

Hiányukban kevésbé tudunk tanulni a szűrőprogramokból és kevésbé tudjuk ezeket az ismereteket átültetni más, hasonló népegészségügyi programokba. Az eredményekből levont tanulságok tehetnék lehetővé az egészségügyi ellátás javulását.

A fentieknek megfelelően vizsgáltuk a gyomortumorok esetén egy algoritmus olyan lehetőségét, melynek segítségével mind korai, mind előrehaladott gyomorrákban 100%-os biztonsággal tudjuk előre jelezni a metasztatikus nyirokcsomó állomásokat. Ezáltal

lehetőségünk volna a magasabb szövődménnyel járó kiterjesztett nyirokcsomó disszekciók elkerülésére.

Emellett, kerestük a választ arra, hogy a lakossági emlőrákszűrés hogyan befolyásolja a jobb esztétikai eredményt adó emlőmegtartó műtétek arányát, és onkológiai szempontból milyen hatással van a 10 éves betegségmentes és teljes túlélésre.

2. Irodalmi áttekintés

2.1. A gyomor adenokarcinóma nyirokcsomó áttéteinek jelentősége

A legfrissebb GLOBOCAN 2020 becslés [1] szerint a gyomorrák az ötödik leggyakoribb ráktípus világszerte. Az új esetek számát évi 1 089 103-ra becsülik, amely együtt jár 768 793 halálessel. A magas halálozási arány oka, hogy a gyomorrák diagnózisa gyakran csak előrehaladott stádiumban állapítható meg. A legmagasabb incidenciájú és halálozási arányú országok Kelet-Ázsiában, Kelet-Európában és Dél-Amerikában találhatóak. A férfiaknál az incidencia több mint kétszerese (15,8 és 7,0 100 000 főre) a nőknél tapasztaltnak [1]. Az incidencia 1980'-as évek óta világszerte tapasztalható csökkenéséhez hozzájárult a globális gazdasági fejlődés és a *Helicobacter pylori* (egy, a gyomorrák kialakulásában jelentős patogén) eradikációs terápiájának megjelenése. Emellett a magas előfordulási gyakoriságú ázsiai országokban elindult gasztroduodenoszkópos szűrőprogramok jelentősen csökkentették a betegség halálozását [2]. Jól ismert összefüggés azonban a gastrooesophagealis reflux betegség (*gastroesophageal reflux disease, GERD*) és a proximális gyomorrák közötti pozitív korreláció [3]. Annak ellenére, hogy jelenleg egy ígéretes, csökkenő tendenciát látunk, a fejlett országokban elterjedt étkezési szokások és a népesség elöregedése megfordíthatja ezeket a trendeket. Ennek következménye, hogy a nyugati társadalmakban a gyomor disztális, intesztinális típusú rákjának előfordulása fokozatosan csökken, míg a proximális, diffúz típusé növekszik [4]. Jelentős mérföldkő volt, hogy 2014-ben a Cancer Genome Atlas Research Network azonosította és standardizálta a gyomorrák négy molekuláris altípusát: Epstein-Barr vírus pozitív, mikroszatellita-instabil daganatok, genomikailag stabil és kromoszóma-instabil daganatokét [5]. Az elmúlt években számos új diagnosztikai eljárást fejlesztettek ki, amelyek mesterséges intelligencia segítségével végeznek elemzéseket a digitális képalkotásban [6], valamint folyékony biopsziás technikák is széleskörűen elérhetővé váltak.

Már több mint 140 éve annak, hogy Theodor Billroth (1829-1894) 1881-ben először hajtott végre sikeres gyomor-reszekciót gyomorrák miatt. A tudományos és technológiai fejlődés ellenére a gyomorrák kezelésének alapját továbbra is egy olyan multidiszciplináris megközelítés képezi, mely a reszekcióra (legyen az sebészi vagy endoszkópos) támaszkodik [7]. A stádium-adaptált, vagyis egyénre szabott kezelés elengedhetetlen a legkedvezőbb onkológiai eredmények eléréséhez. A stádium meghatározására jelenleg nemzetközileg is *TNM Classification of Malignant Tumours* legújabb, 8. kiadása az általánosan elfogadott [8]. A stádium meghatározásában az olyan diagnosztikai módszerek, mint a mellkas-has-medence CT, az oesophagogasztroduodenoszkópia, az endoszkópos ultrahang és az diagnosztikus

laparoszkópia mind komoly segítséget nyújtanak. Utóbbi eljárás (hasüregi lavage-al kiegészítve) az európai irányelvek szerint minden IB-III. stádiumú betegeknek javasolható sebészeti beavatkozás előtt [9]. A klinikai stádium határozza meg a terápiás tervet, amelyet hazánkban is minden esetben multidiszciplináris onkológiai team dönt el. Az európai irányelvek megfelelően általánosságban elmondható, hogy a klinikailag T1N+M0 és T2-T4aN(bármely)M0 stádiumú gyomorrák esetén sebészeti reszekcióra és megfelelő nyirokcsomó disszekcióra van szükség, melyet ki kell egészítsen perioperatív vagy adjuváns kemoterápia. A műtét alapvető célja a helyi kontroll elérése a szabad, daganatmentes reszekciós szélek biztosításán és a regionális, potenciálisan érintett nyirokcsomók eltávolítása által.

A beteg jelentős hányadának azonban nincs nyirokcsomó érintettsége R0 reszekció után. Korai gyomorrákban ez meghaladja a betegek 85%-át [10]. Az elmúlt évtizedekben számos vita folyt a nyirokcsomó-eltávolítás optimális mértékéről, mivel mind a posztoperatív morbiditást, mind pedig a stádiumbeosztás pontosságát jelentősen befolyásolja a nyirokcsomó-eltávolítás mértéke. Elégtelen nyirokcsomó-eltávolítás esetén a beteg stádiumának alulbecslése és nem megfelelő kezelése fordulhat elő. Ennek az ellenkezője is igaz, a szükségtelenül kiterjesztett nyirokcsomó-eltávolítás következtében emelkedik a posztoperatív szövődmények gyakorisága, mint a pancreatitis, kezelést igénylő nyirokcsorgás, hasüregi tályogok vagy tüdőgyulladás kialakulása [11-14].

2.1.1. A nyirokcsomó áttétek felismerése

A hagyományos preoperatív képalkotó technikák, mint a számítógépes tomográfia (*computer tomography, CT*), a mágneses rezonancia képalkotás (*magnetic resonance imaging, MRI*), az endoszkópos ultrahang (*endoscopic ultrasound, EUS*) és a pozitronemissziós tomográfia (*positron emission tomography, PET*), pontos klinikai T és M stádiumot adnak, de jelentős bizonytalanság tapasztalható az N stádium tekintetében [15]. Ezek a technikák főként a nyirokcsomók mérete és/vagy kontraszthalmozása alapján azonosítják azok érintettségét. Az olyan metasztatikus nyirokcsomók, amelyek nem okoznak jelentős méretbeli növekedést könnyedén elsiklanak a kivizsgálás során, mivel a CT, MRI és PET vizsgálatok felbontása nem elegendő a kis méretű nyirokcsomó-áttétek azonosításához [16]. A PET vizsgálatok a szövetek anyagcsere-aktivitását reprezentálják, de gyomorrák esetén nem minden metasztatikus nyirokcsomóban látszik fokozott glükóz-felvétel. Tekintettel a PET vizsgálat viszonylag alacsony felbontásra, ami megnehezíti a nyirokcsomók és a primer daganat megkülönböztetését, valamint arra, hogy a gyulladásos folyamatok (például endoszkópos

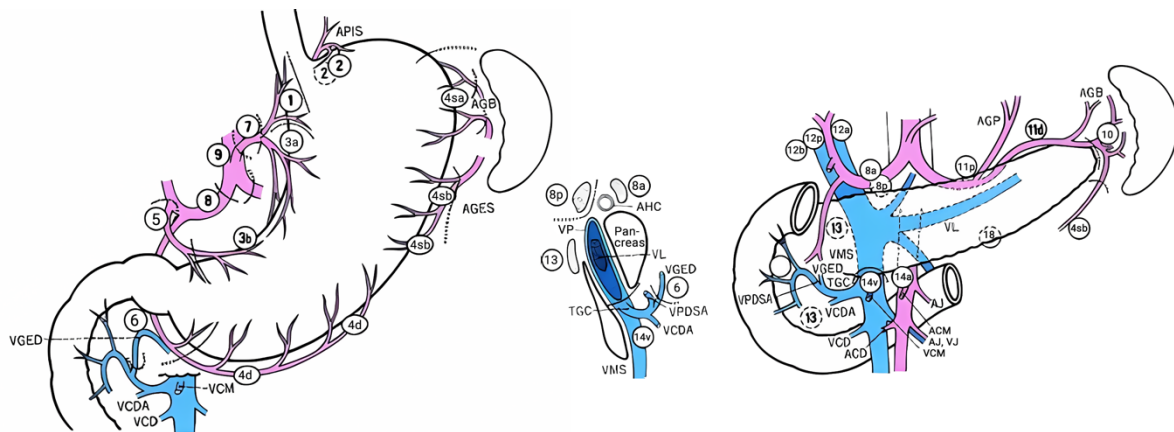
mintavétel követően) is magasabb anyagcsere-aktivitást eredményezhetnek, a PET vizsgálatok hatékonysága ebben a kontextusban korlátozott értékű [17]. Az EUS elsősorban a gyomor körüli nyirokcsomókat képes vizsgálni és ezért nem feltétlenül észleli „ugró” (skipping) metasztázisokat, amelyek közvetlenül az nagyerek menti (N2) állomásokba terjednek, megkerülve a perigastricus (N1) kompartmentet. Egy tanulmányban az ilyen metasztázisok előfordulási gyakorisága 4,8% volt [18]. A jóindulatú és rosszindulatú limfadenopátia megkülönböztetése EUS esetében kizárólag morfológiai jellemzőkön alapul, ideértve a méretet (nagyobb, mint 5 mm), alakot (kerek), visszhangmintázatot (hipoechogén) és a nyirokcsomó szélét (lekerekített) [19]. Egy összehasonlító tanulmányban CT vizsgálattal a nyirokcsomó-áttétek felismerési aránya 71,7% volt, érzékenysége 44,6%, és specificitása 85,4%. Az endoszkópos ultrahang hasonló teljesítményt mutatott, 70,4% felismerési arányt, 19,3% érzékenységet és 96,3% specificitást garantálva [20].

Korábbi tanulmányok alapján tudjuk, hogy korai gyomorrákban a nyirokcsomó-áttét aránya 2-20% között változik [21]. A láthatóan nem is olyan ritka nyirokcsomó-negatív betegeknél a nyirokcsomó-eltávolítás a szövődmények felesleges kockázatával jár. A „korai gyomorrák” (*early gastric cancer, EGC*) kifejezést először a Japán Gasztroenterológiai és Endoszkópos Társaság (*Japanese Society of Gastroenterology and Endoscopy*) írta le 1971-ben [22]. Úgy definiálták, mint „a gyomor nyálkahártyájára és/vagy a szubmukózra korlátozódó” folyamatot, függetlenül a nyirokcsomók státuszától. Ezeknek a daganatoknak kedvező prognózisa van, de ismert, hogy a nyirokcsomó-pozitív betegek sokkal rosszabb eredménnyel rendelkeznek: a nyirokcsomó-negatív betegek 99%-os 5 éves teljes túlélési (*overall survival, OS*) aránya 73,2%-ra csökken a szintén korai gyomorrákban szenvedő, de nyirokcsomó-pozitív betegek esetében [23]. A daganat mérete, az invázió mélysége, a differenciáció mértéke, fekély jelenléte és a nyirok- és vérérinvázió jelenléte ismert kockázati tényezők a gyomorrák nyirokcsomó áttéteire nézve (16). Nehéz megállapítani, hogy melyik betegnél lehetne elkerülni a feleslegesen kiterjedt nyirokcsomó-eltávolítást, mivel a gyomorrák esetében a nyirokáramlás többirányú és rendkívül komplex lehet.

2.1.2. A nyirokcsomó áttétek elhelyezkedése

A Japán Gyomorrák Kutatási Társaság (*Japanese Research Society for Gastric Cancer*) 1973-ban közölte le első iránymutatását, amely egységesítette a nevezéktant, rendszerbe foglalta a gyomor nyirokelvezetését, szabványosította a nyirokcsomó eltávolítás mikéntjét gyomorrák esetén [24]. Ebben a kézikönyvben 16 különböző nyirokcsomó állomást azonosítottak az anatómiai elhelyezkedésük alapján és létrehoztak egy rendszert a nyirokcsomó-eltávolítás mértékének meghatározására, melyet D1, D2 és D3 szintnek neveztek el. Azóta ezt az

irányelvet többször is felülvizsgálták és frissítették. A legújabb, 5. kiadás angol nyelven 2018-ban jelent meg [25], amelyben a D-szinteket most már a daganat elhelyezkedése és az elvégzett műtét alapján határozzák meg. Egyszerűsítésként a D1 szintű nyirokcsomó-eltávolítás a gyomor körüli nyirokcsomók és az a. gastrica sinistra menti nyirokcsomók (1-7 állomás) eltávolítását jelenti, míg a D2 a D1 nyirokcsomókon túl az a. hepatica communis, a. lienalis, valamint a truncus coeliacus mentén elhelyezkedő nyirokcsomók eltávolítását. A D1+ nyirokcsomó disszekciót a gyomor-reszekció típusa szerint határozzák meg. A D3 szintű nyirokcsomó disszekció magába foglalja az összes D2 nyirokcsomó állomás eltávolítását, kiterjesztve azt bizonyos jól meghatározott hasi paraaortikus és hepatoduodenalis szalagban található nyirokcsomókra.



1. ábra. A nyirokcsomó állomások anatómiai elhelyezkedése. Forrás: Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd english edition [26].

ACM: a. colica media, AGB: aa. gastricae breves, AGES: a. gastropiploica sinistra, AGP: a. gastrica posterior, AHC: a. hepatica communis, AJ: a. jejunalis, APIS: a. phrenica inferior sinistra, TGC: truncus gastrocolicus, VCD: v. colica dextra, VCDA: v. colica dextra accessoria, VCM: v. colica media, VGED: v. gastropiploica dextra, VJ: v. jejunalis, VL: v. lienalis, VMS: v. mesenterica superior, VP: v. portae, VPDSA: v. pancreaticoduodenalis superior anterior

2.1.3. D1 versus D2 limfadenektómia

A három korai európai fázis III. randomizált kontrollált vizsgálat - a brit Medical Research Council (MRC) [27], a holland [11] és az olasz [28] tanulmány - során arra a következtetésre jutottak, hogy D2 limfadenektómiának nincs előnye D1-gyel szemben a rövidtávú túlélési eredményeket tekintve. Érdekes módon azonban a holland D1D2 vizsgálat 15 éves utánkövetése során alacsonyabb lokális kiújulási arányt és gyomorrák okozta halálozási eredményeket találtak a D2 csoportban [13]. Ezt megelőzte azonban az olasz tanulmány alcsoport-elemzése. Degiuli és munkatársai megállapították, hogy a T2-T4 stádiumú nyirokcsomó-pozitív gyomorrákos betegeknél az 5 éves betegségsspecifikus túlélés (*disease-specific survival, DSS*) a D2 nyirokcsomó eltávolítás után nagyobb, mint a D1 csoportban (59% vs. 38%, $p=0.055$) [28]. Hasonlóképpen, az olasz tanulmány 15 éves követése után a betegségsspecifikus túlélés javult a D2 eljárás esetén az előrehaladott betegségben szenvedő és nyirokcsomó áttétellel rendelkező betegeknél [12]. A DSS szignifikánsan kedvezőbb volt a D2 szintű disszekció után $pT > 1N+$ betegeknél (29,4% vs. 51,4%, $p = 0,035$).

A brit és holland tanulmányokat jogosan érte számos kritika. A D2 limfadenektómia utáni túlélési előny hiányát a csoportban rendkívül magas posztoperatív halálozási aránnyal magyarázták (13% a brit és 10% a holland vizsgálatban a D2 csoportba tartozó betegek esetében). Ezzel szemben a japán JCOG9501 tanulmányban a halálozási arány ennek a töredéke, 0,8% volt a D2 szinten operált betegeknél [29]. Ez a jelentős különbség feltehetőleg a műtéti technikában nem megfelelő jártasságú sebészeknek, az alacsony műtéti számmal dolgozó központoknak, valamint a lép- és hasnyálmirigy eltávolítások magas arányának volt köszönhető. A holland adatok 15 éves követése alátámasztotta ezt a felvetést, mivel azt találták, hogy azoknál a D2 csoportba tartozó betegeknél, akiknél nem végeztek pancreatosplenectomiát, jelentősen magasabb volt az OS, mint azoknál, akiknél D1 műtétet végeztek: 35% (95% CI: 29-42%) vs. 22% (95% CI: 17-26%) [13]. Emellett a holland vizsgálatban a betegek 40%-a korai gyomorrákban szenvedett, ami meglepően magas arány. Az Egyesült Államokban az Intergroup Trial 0116 vizsgálat riasztó képet festett: a betegek 54,3%-a kevesebb, mint D1 szintű nyirokcsomó disszekciót kapott és csak 9,8%-uk kapott szintű D2 műtétet [30].

Eközben keleten, Ázsiában a D2 szinttől is kiterjedtebb nyirokcsomó disszekciók szerepét vizsgálták. A japán JCOG9501 randomizált kontrollált vizsgálat összehasonlította a standard D2 és D3 (D2+para-aortikus) szintű limfadenektómiákat T2b, T3 vagy T4 stádiumú gyomorrákos betegeknél. A vizsgálat nem igazolta a kiterjesztett (D3) nyirokcsomó eltávolítás

előnyét, mivel az 5 éves OS hasonló volt (70,3% a D3 és 69,2% a D2 esetében). A morbiditás aránya magasabb volt a D3 csoportban (28,1% vs 20,9%), a mortalitás pedig nagyon alacsony volt mindkét csoportban (0,8%) [29].

A nyirokcsomók eltávolításának célja az is, hogy megfelelő stádiumbeosztást tegyen lehetővé és megakadályozza az úgynevezett stádium migráció (vagy Will-Rogers jelenség) kialakulását. A jelenlegi UICC és NCCN irányelvek alapján ehhez legalább 16 nyirokcsomó eltávolítása és szövettani vizsgálata szükséges [31]. Egyre szélesebb körben elfogadott nemzetközi konszenzus van arra vonatkozóan, hogy a nem korai (vagyis lokálisan előrehaladott) gyomorrákos betegeknél D2 limfadenektómiával együtt végezzenek gyomor-reszekciót, különösen nagy volumenű központokban, tapasztalt sebészek által [9].

Fontos megjegyezni a perioperatív kemoterápia egyre növekvő szerepét a nyugati világban a lokálisan előrehaladott gyomorrákban szenvedő betegek esetén. Erős ajánlás van a neoadjuváns kemoterápia alkalmazására az 1B vagy annál magasabb stádiumú, reszekálabilis gyomorrákos betegeknél [9]. Fontos megjegyezni, hogy a neoadjuváns kezelésnek a daganatok nyirokáramlására és így az összes korábbi eredmény felhasználhatóságára gyakorolt hatása jelenleg még ismeretlen.

2.1.4. Limfadenektómia a perioperatív kemoterápia korszakában

2006-ban közzétették a multicentrikus Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) vizsgálat eredményeit, ami mérföldkőnek számít a perioperatív szisztémás kezelésben [32]. A vizsgálatban 503 gyomor- és disztális nyelőcső adenokarcinómás beteget vontak be, beleértve az oesophagogastricus junctio daganatait is. A betegeket két csoportra osztották: az egyik csoport csak műtétet kapott (n=253), míg a másik csoportban a betegek műtét mellett 3 ciklus ECF-t (intravénás epirubicint, ciszplatint és fluorouracilt) kaptak mind a műtét előtt, mind után. A betegek 41,6%-a (104 a 250-ből) fejezte be mind a hat kemoterápiás ciklust. A vizsgálat jelentős javulást mutatott az onkológiai eredményekben. Az 5 éves teljes túlélés 36,3% volt a vizsgálati (kemoterápiás) csoportban és 23% a kontroll (csak műtétes) csoportban (p=0,009).

A következtetéseket heves viták övezték [33], többek között a hosszú beválogatási időszak, a nyelőcsőrakok bevonása, a rossz műtéti technika és a nem megfelelő mértékű nyirokcsomó disszekció miatt. A posztoperatív kezelés alacsony befejezési aránya mellett a kemoterápiára adott klinikai és patológiai választ sem vizsgálták. Joggal merült fel a kérdés, hogy vajon a kedvezőbb eredményeket nem csak a gyenge színvonalon végzett műtét után visszamaradó

tumoros nyirokcsomók miatti rossz túlélést valamennyire kompenzáló kemoterápiás kezelés miatt tapasztaljuk?

Egy másik vizsgálat, amely mérföldkőnek számít a perioperatív onkológiai kezelésben 2019-ben jelent meg [34]. A FLOT4 randomizált II/III. fázisú vizsgálat azt találta, hogy a docetaxel-alapú FLOT (fluorouracil plusz leucovorin, oxaliplatin és docetaxel) kombinációja előnyösebb a standard ECF vagy ECX (capecitabin az 5-FU helyett) protokollhoz képest. A vizsgálati populáció 716 lokálisan előrehaladott, nem metasztatikus, reszekábilis gyomor (44%) vagy gastro-oesophagealis junctio (Siewert I-II-III, 56%) adenocarcinómával rendelkező betegből állt. A műtétet a preoperatív kemoterápia befejezése után 4 héttel végezték. A gyomorrák esetében teljes vagy részleges gyomor eltávolítást végeztek D2 szintű nyirokcsomó eltávolítással. Az 5 éves teljes túlélés 45% volt a FLOT csoportban és 36% az ECF/ECX-ben ($p=0,012$). Ezek alapján jelenleg az Egyesült Államokban és Európában is a FLOT a választandó perioperatív kemoterápiás kombináció az UICC szerinti 1B vagy annál magasabb stádiumú gyomorrák esetén [9].

Összefoglalva, a D2 szintű limfadenektómia továbbra is fontos szerepet játszik a lokálisan előrehaladott gyomorrákos betegek kezelésében, különösen tapasztalt sebészek által és nagy volumenű központokban. A perioperatív kemoterápia a kezelési algoritmus szerves részét képezi és az eddigi vizsgálatok alapján hozzájárul a túlélési eredmények javulásához.

2.1.5. A sentinel nyirokcsomó által navigált sebészet

A sentinel nyirokcsomó (*sentinel lymph node, SLN*) definíció szerint a daganatból érkező nyirokáramlás első (örszem) állomása, amely elméletileg reprezentálja a többi regionális nyirokcsomó állapotát is. A sentinel nyirokcsomó által navigált műtét (*sentinel node navigation surgery, SNNS*) egy olyan sebészeti technika, amely során az SLN-t eltávolítjuk és szövettani vizsgálattal megállapítjuk, hogy tartalmaz-e daganatos sejteket [35]. Elsőként parotis tumorok esetében alkalmazták, de pénisz karcinóma, melanoma malignum, hererák és emlőrák esetén is bevonult a klinikai gyakorlatba [36].

SNNS során egy kolloidális jelzőanyagot injektálunk a daganat környezetébe, amely a nyirokerekbe felszívódva az őrszem nyirokcsomó(k)ba vándorol és ott méreténél fogva akkumulálódik. Gyomorrák miatt végzett műtétek során különféle jelzőanyagokkal próbálkoztak már: vitális kék festéket, indocián-zöld (*indocyanine green, ICG*) festéket, radiokolloidokat és azok kombinációit [37] is ismerjük.

Egy közelmúltbeli szisztematikus irodalmi áttekintés és metaanalízis a felsoroltak között hasonló érzékenységi arányokat mutatott: 82% (95%CI: 77–86%) a vitális kék festék, 87%

(95%CI: 81–92%) a radiokolloid jelzőanyag, 90% (95%CI: 82–95%) az ICG, 89% (95%CI: 84–93%) a radiokolloid és kék festék kombinációja, valamint 88% (95%CI: 79–94%) a radiokolloid és ICG kombinációja esetében [38]. A kék festék egyértelműen a legkényelmesebb és költséghatékonyabb, de a használata korlátozott lehet elhízott betegeknél. A radioaktív anyagok használata speciális kockázatokkal jár az egészségügyi személyzetre nézve is, magas költségekkel jár és a radioaktív hulladék kezelése speciális logisztikai megoldásokat igényel. Az ICG használata ígéretesnek alternatíva, azonban a közeli infravörös (*near-infrared, NIR*) vagy fluoreszcencia alapú képalkotás megfelelő alkalmazási területeit, a szükséges dózisokat és egyéb paramétereket (például a beadás technikáját és helyét, az injekció után a mérés időzítését, stb.) még meg kell határozni.

A korábban felsorolt daganattípusok esetén az SNNS alkalmazása során a szükséges nyirokcsomó disszekció mértéke a sentinel nyirokcsomó állapotától függően dönthető el. Gyomorrák esetében ez a terápiás lépés még a klinikai vizsgálatok stádiumában jár. Az ilyen vizsgálatok során arra kérdésre keresik a választ, hogy amennyiben az eltávolított sentinel nyirokcsomó mentes az áttétektől, akkor a gyomor reszekciója és D2 nyirokcsomó disszekció feltétlenül szükséges-e. Ez az ígéretes megközelítés kisebb műtéti megterheléshez, magasabb arányban történő szervmegtartó beavatkozásokhoz, ezáltal gyorsabb posztoperatív felépüléshez és jobb életminőséghez vezethet anélkül, hogy veszélyeztetné a betegbiztonságot [37]. Ezzel párhuzamosan felhívja az operáló sebész figyelmét a kritikus nyirokcsomó állomásokra, így javítva a nyirokcsomó-eltávolítás hatékonyságát minden egyes betegnél. Sajnos az áttétes nyirokcsomók nem mindig jelölődnek, ahogy ennek ellenkezője is igaz, a jelölődött nyirokcsomók nem feltétlenül áttétesek. A klinikai gyakorlatban több kihívás is felmerül, különösen a gyomorrák kapcsán végzett SNNS során. A sentinel nyirokcsomó(k) azonosítása és azok precíz eltávolítása sebésztechnikailag nagy odafigyelést és felkészültséget igényel, ahogy azok pontos patológiai feldolgozásához is speciális jártasság szükséges. A technikai hiányosságok magukban hordozzák a sentinel nyirokcsomók benthagyásának és így a téves (valószínűleg alább becsült) stádium meghatározás kockázatát [39]. Ezt az egyébként sem egyszerű helyzetet bonyolítja, hogy az egyes tumorok nyirokelvezetési mintázata jelentősen eltérhet - nem csak az egyes betegek, de még ugyanazon daganat különböző területei között is [40]. Ez a változékonyság gyakran kiszámíthatatlan elhelyezkedésű sentinel nyirokcsomókhoz vezethet, amelyet a műtét során esetleg nem vesz észre a sebész. Amennyiben a metasztatikus nyirokcsomókban akkumulálódó tumorsejtek lezárják a drenáló nyirokutat, akkor a sentinel nyirokcsomó azonosítására használt jelzőanyag is elterelődhet egy másik nyirokcsomóba, álnegatív eredményhez vezetve [41]. Ráadásul a mikro-metasztázisok vagy izolált tumorsejtek

nem feltétlenül azonosíthatóak a sentinel nyirokcsomók rutinszerű patológiai vizsgálata során, ami szintén álnegatív eredményhez vezethet [42]. A sentinel nyirokcsomó nyirokelvezetési területének disszekciója (*sentinel basin dissection*) egy újabb módszer, amivel ezek a korlátok potenciálisan kiküszöbölhetőek. Gyomorrák esetén ezt a technikát Miwa és munkatársai írták le 2003-ban [39]. Az általuk végzett műtétek során nem csak a jelölődő sentinel nyirokcsomókat távolították el, hanem a hozzá kapcsolódó nyirokcsomó kompartmentet is, mellyel 98,0%-os pontosságot értek el.

Jelenleg két nagy esetszámú prospektív randomizált klinikai vizsgálat folyik annak megállapítására, hogy a sentinel nyirokcsomó navigálta műtétnek (SNNS) milyen szerepe van a gyomorrák sebészetében. A legismertebb, SENORITA (*SEntinel Node ORiented Tailored Approach*) nevű vizsgálat nem tudta igazolni az SNNS nem alsóbbrendűségét (*non-inferiority*) a standard laparoszkópos gyomorműtéthez és limfadenektómiához képest a 3 éves betegségmentes túlélés (*disease-free survival, DFS*) tekintetében [43]. Ugyanakkor az 5 éves betegségmentes túlélésben és a teljes túlélésben sem mutatkozott statisztikailag szignifikáns különbség a két csoport között [38]. Ennek megfelelően ezt a technikát a későbbiekben még szélesebb klinikai környezetben is szükséges lesz vizsgálni. Érdeemes megjegyezni, hogy a SENORITA trial szigorú beválasztási kritériumai esetleg korlátozhatják az eredmények alkalmazhatóságát a nyugati populációban.

2.1.6. A Maruyama Számítógépes Program

A Maruyama Számítógépes Programot (*Maruyama Computer Program, MCP*) Keiichi Maruyama fejlesztette ki 1989-ben [44]. A program egy 4302 gyomorrákos beteg paramétereiből álló adatbázist használ, akiket a Tokiói Nemzeti Rákközpont Kórházában kezeltek 1968 és 1989 között. A szoftver különböző prognosztikai tényezők alapján képes megbecsülni az 1-16. számú nyirokcsomó állomásokon a nyirokcsomók tumoros érintettségének valószínűségét. Ezek a következő preoperatív változók: nem, kor, daganattípus, invázió mélysége, daganat lokalizációja, a daganat átmérője és szövettani típusát. Az adatok manuális bevitelét követően a szoftver egy valószínűségi értéket számol minden állomásra. Az MCP-t elsőként egy japán betegcsoporton validálták, ahol a nyirokcsomók érintettségére nézve akár 94%-os pozitív prediktív értéket is elért [45]. A program pontosságát 66%-ról 93%-ra tudták növelni egy mesterséges neurális hálózat alkalmazásával [46]. Egy korábbi közleményünkben munkacsoportunk is igazolni tudta az MCP megbízhatóságát, 90,2%-os szenzitivitást, 63,3%-os specificitást és a 78,4%-os pontosságot érve el egy magyarországi

beteganyagon [47]. Ennek során azt is bizonyítottuk, hogy az MCP képességei a nyirokcsomó áttétek azonosításában felülmúlják a szokásos preoperatív képalkotó technikákét. Az MCP egy hatékony eszközként szolgál a hosszú távú onkológiai eredmények előrejelzésére is. A "Maruyama index" (MI) kifejezést Hundahl és munkatársai vezették be az Intergroup 0116 vizsgálatot követően [30]. A holland D1-D2 vizsgálat bonctani leleteinek felhasználásával végeztek egy vakon történő (*blinded*) újraértékelést és azt találták, hogy azok a műtétek, amelyek "alacsony Maruyama index-el" történtek (vagyis nem hagytak hátra olyan nyirokcsomó állomásokat, amelyek magas MI-vel rendelkeztek), kedvező hatással voltak a kimenetelre és pontosabban tükrözték a túlélést, mintha azokat kizárólag D-szintek alapján kategorizálták [48].

Dikken és munkatársai igazolták az alacsony MI prognosztikai szerepét a 2 éves túlélési arányban (82% vs 59%) [49], ahogyan Sachdev és munkatársai is, akik az alacsonyabb MI értékek és magasabb túlélési arányok közötti összefüggést mutatták ki, mind folytonos ($p < 0,02$), mind kategorikus ($p < 0,04$) változóként [50]. A modern onkológiai (perioperatív) kezelések tükrében azonban érdemes kritikus szemmel nézni ezeket az eredményeket.

Az általunk végzett vizsgálat során szeretnénk volna feltárni az MCP és az SNNS együttes felhasználásának potenciális lehetőségét. A korábbi eredményeink alapján feltételeztük, hogy a két módszer kombinált használatával tovább javítható az esetleges nyirokcsomó-érintettség felismerése és így biztonságosabbá tehető a személyre szabott limfadenektómia.

2.2. Az emlőrák korai felismerésének hatása a kezelésre és túlélésre

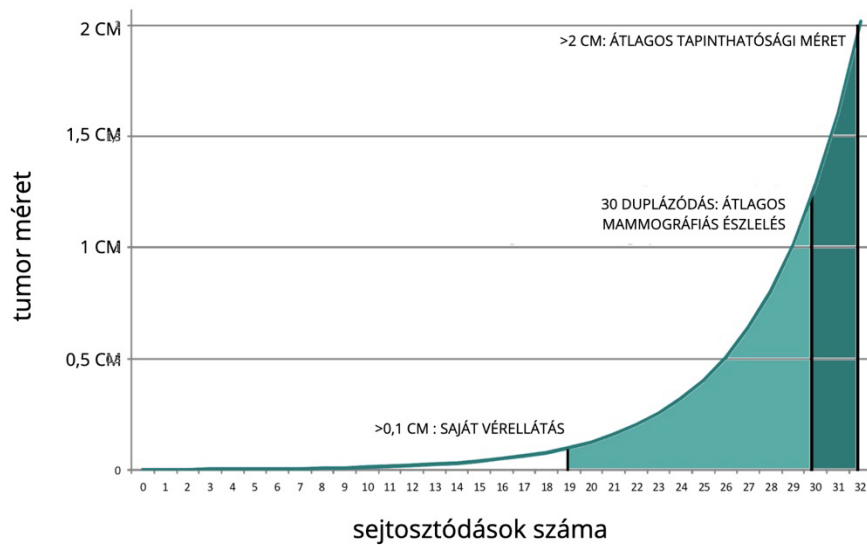
2.2.1. A lakossági emlőrákszűrés

Az emlőrák a nők körében leggyakoribb ráktípus, melyből évente mintegy 2,3 millió új esetet diagnosztizálnak világszerte [1]. Bár az emlőrák a nők nagy tömegét érinti, a halálozási arányok az 2000-es évek eleje óta folyamatosan csökkennek. Sajnos ennek ellenére a mellrák 2020-ban önmagában körülbelül 685 000 halálesetért volt felelős [51]. A halálozási arányok csökkenése jelentős mértékben a korai felismerés és a kezelési lehetőségek fejlődésének köszönhető. Előbbire kiváló példa a szervezett, lakossági mammográfiás szűrőprogramok bevezetése volt, amely az Egészségügyi Világszervezet becslése szerint körülbelül 20%-kal csökkentette a mellrákkal összefüggésbe hozható halálozást [52]. Magyarországon 2002-ben indult el a fizikális vizsgálatból és mammográfiából álló emlőszűrés, mint népegészségügyi program, amely a 45-65 éves korosztályba tartozó nőket célozta meg. A program azóta is folyamatosan működik, minden, ebbe a korcsoportba tartozó nő két évente egyszer egy

személyes, nevére szóló levél útján meghívást kap a szűrővizsgálatra. A szűrések célja a tüneteket és panaszokat még nem okozó daganatok (és rákmegelőző állapotok) felismerése a későbbi, súlyosabb következmények megelőzése érdekében. Az elv az emlőrákszűrés esetén is egyszerű: ismerjük fel korán a rosszindulatú daganatot, mikor még kisebb valószínűséggel ad áttétet. Jelenleg ez a kétéves gyakoriságú szűrési modell tűnik a leghatékonyabbnak [53].

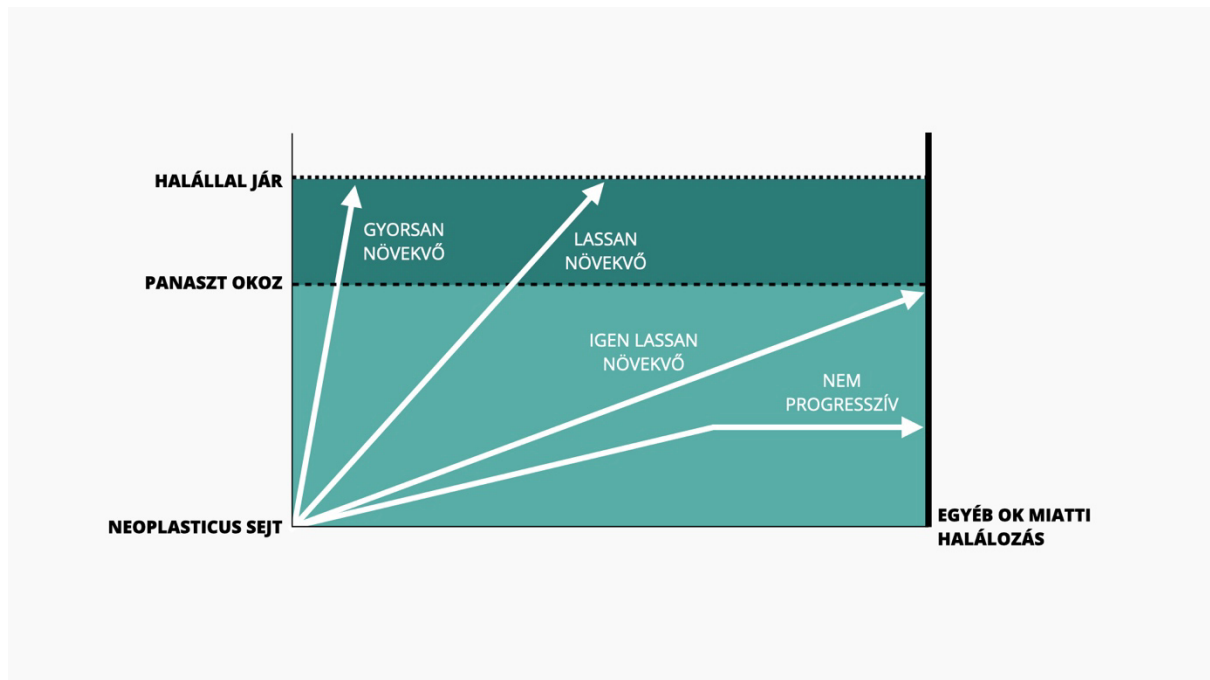
2.2.1. Az emlőrákszűrés hatása a túlélésre

A mai napig forrongó vita tárgya, hogy a modern onkológiai kezelések mellett vajon az emlőrákszűrés valóban javítja-e a betegek túlélését [54,55]. A szűrőprogramoknál előforduló túldiagnosztizálás (*overdiagnosis*) az egyik ellentmondásos terület. Emlőrákszűrés során gyakran azonosítanak olyan elváltozásokat is, amelyek a beteg egész életében soha nem okoznának tüneteket vagy nem járnának a páciens halálával. Ez azt jelenti, hogy a betegek egy része egy indolens viselkedésű, lassan növekvő tumor esetén feleslegesen kap onkológiai kezelést, ami magába foglalhatja a csonkító műtétet, a sugárkezelést és a kemoterápiát, beleértve ezek sokszor igen jelentős mellékhatásait. A szűrőprogram hatékonyságát megkérdőjelezőknek több érve is van: a tünetek jelentkezése csupán a jéghegy csúcsa, hiszen a daganat biológiai kialakulásától a tünetek jelentkezéséig tartó preklinikai szak rendkívül változékony lehet. Ezen preklinikai szakban is csupán egy még rövidebb intervallumban lehetséges klinikai vizsgálatokkal kimutatni a daganat jelenlétét. Viszont ez nem jelenti azt, hogy a daganat már ettől korábban ne lehetett volna képes távoli áttéteket képezni. Egy 1 mm-es daganat kb 10^6 sejtből áll, amely már képest az angiogenezisre [55] (2. ábra).



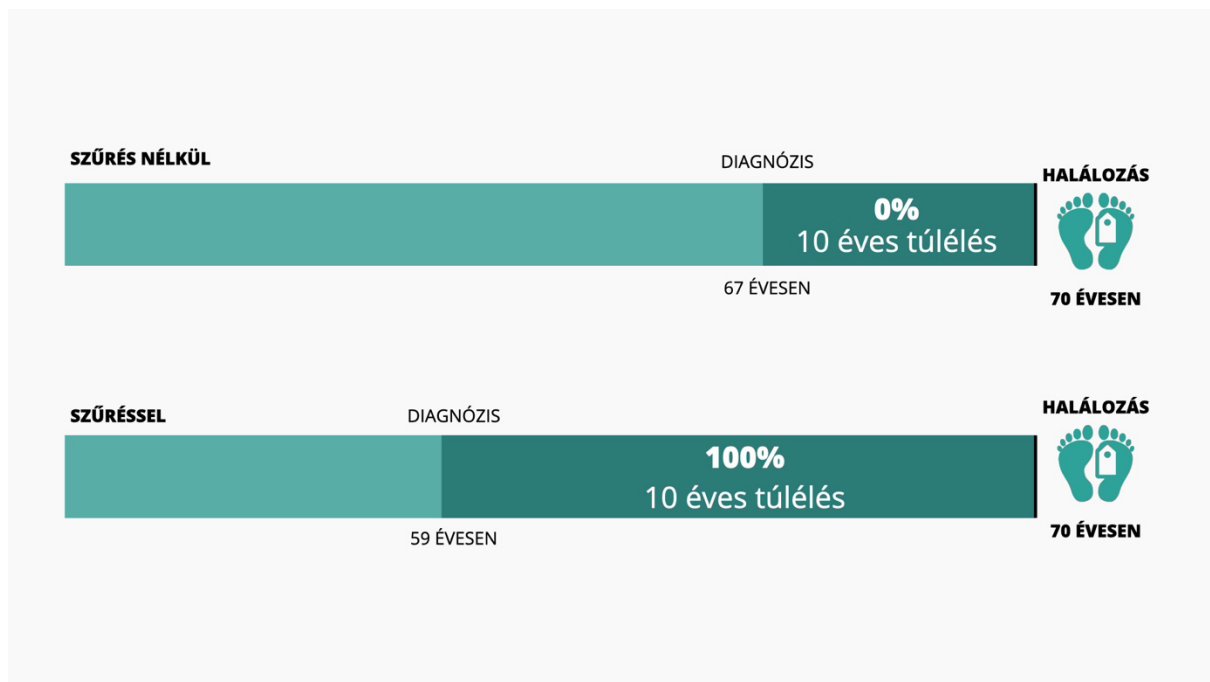
2. ábra. A tumor mérete, a sejtosztódások száma és a daganat felfedezhetősége közötti összefüggés.

Bár a szűrés által egy látszólag kedvezőbb klinikai stádiumba tolódik el a daganatok aránya, ez a szűrés hatásosságának egy csalóka mutatója, mert a lassan növekvő daganatoknak egyszerűen nagyobb esélyük van „fennakadni a szűrőn”, mint a preklinikai kimutathatóság szakaszán gyorsan „átsuhanó”, gyorsan növekvő daganatoknak. Emiatt a kedvezőbb biológiai viselkedésű daganatok felülreprezentáltak a szűréssel felismert betegek között, míg az agresszív daganatok magasabb arányban fordulnak elő a klinikai panaszok miatt jelentkező betegek körében. Ez az úgynevezett „length-bias” jelensége [56] (3. ábra)



3. ábra. A „length-bias” jelenségét bemutató grafika. Az ábra alapjául szolgáló közlemény Welch és munkatársainak anyaga [57].

Ehhez hasonló módon a túlélési idő szűrésnek tulajdonított meghosszabbodása sem feltétlenül valós: a szűrésnek köszönhetően korábban születik meg ugyan a diagnózis, mint szűrés nélkül történt volna, ezért a diagnózis és a halál bekövetkezése közötti idő meghosszabbodik, de ez nem jelenti azt, hogy az adott beteg egyetlen nappal is tovább élt volna a korai diagnózis által. Ebből jól látszik, hogy túlélési idő meghosszabbodása csupán látszólagos, amit „lead-time bias”-ként ismer az irodalom [58] (4. ábra).



4. ábra. A „lead time-bias” jelenségét bemutató grafika.

Vizsgálatunk célja a program indulását követő első hat év beteganyagának a rövid és hosszútávú eredményeinek mérése volt, hogy átfogó képet kapjunk a lakossági emlőrákszűrés hazai eredményeiről. Ennek során összehasonlítottuk a szűrés során felismert emlőrákos betegek adatait az ugyanebben az időszakban klinikai tünetek alapján felismert betegekével, valamint hosszútávú utánkövetésük segítségével meghatároztuk a 10 éves túlélési eredményeiket.

2.3. Célkitűzések

1. Meghatározni gyomor adenokarcinóma esetén a nyirokcsomó áttétek kialakulásának valószínűségét és az érintett nyirokcsomók lokalizációját.
2. Meghatározni, hogy gyomor adenokarcinóma esetén milyen pontossággal becsülhető meg a nyirokcsomó áttétek elhelyezkedése őrszem nyirokcsomó biopsziával, Maruyama Számítógépes Programmal, valamint ezek kombinációjával.
3. A világon elsőként megvizsgálni, hogy az utóbbi kombinált technikával felállítható-e egy olyan algoritmus, mellyel lehetséges minden érintett nyirokcsomó azonosítása.
4. Elemezni a lakossági emlőrákszűrés bevezetését követően a műtetre kerülő betegek klinikai és patológiai jellemzőit, valamint a felismerés módjának megoszlását.
5. Felmérni a lakossági emlőrákszűrés hatását a műtétet követő, életminőséget jelentősen befolyásoló rövidtávú eredményekre, mint az emlőmegtartó műtétek gyakoriságára és az onkológiai kezelések szükségességére.
6. Hazánkban elsőként megvizsgálni, hogy a 10 éves túlélési adatokban észlelhető-e különbség az emlőrák felismerési módjának függvényében.
7. Azonosítani, hogy milyen tényezők befolyásolják az emlőrákos betegek 10 éves betegség-specifikus túlélését.

3. Betegek és módszerek

3.1. A gyomor adenokarcinóma nyirokcsomó áttéteinek vizsgálata

3.1.1. Beválasztási és kizárási kritériumok

2008 és 2018 között munkacsoportunk az intézményi tudományos és kutatás-etikai engedélyeztetést követően (engedélyszám: 318S-2008) prospektív módon gyűjtött adatokat gyomor adenokarcinóma miatt kuratív céllal operált betegekről (5. ábra). Ez egy egyintézetes vizsgálat volt, melynek az összes műtétjét a Kenézy Gyula Egyetemi Kórházban (jelenlegi neve: Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Sebészeti Klinika, Kenézy Campus) végeztük. Kizárólag olyan felnőtt (18 év fölötti) betegeket vontunk be, akik hajlandóak voltak részt venni a vizsgálatban és ehhez írásos beleegyezésüket adták. További követelmény volt, hogy a betegnek szövettannal igazolt gyomor adenokarcinómája legyen, melyből a műtétet megelőző gastro-duodenoszkópia során mintavétel történt. A beválogatás a teljes onkológiai staging (mellkas, has és kismedence CT-vizsgálat) és a műtétre való alkalmasság elbírálását követően történt meg. Kizárási kritériumok voltak a peritoneum makroszkopikus vagy bármely szomszédos szerv direkt infiltrációja, az anamnézisben szereplő gyomorműtét, a cardiában elhelyezkedő daganat (<5 cm távolság a gyomor-nyelőcső átmenettől) és a távoli áttétek megléte. A makroszkopikus hashártya invázióval rendelkező betegeknél csak peritoneális lavage-t végeztünk reszekció nélkül az első beavatkozás során, majd a peritoneális folyadékmintából citológiai vizsgálatot történt. A pozitív citológiai vizsgálatot a peritoneális disszemináció egyértelmű jeleként értékeltük és M1 stádiumba soroltuk a beteget, majd ennek megfelelően kezeltük őket tovább.

5. ábra. A vizsgálat menetének folyamatábrája.



2018 előtt Magyarországon a nem cardiában elhelyezkedő gyomorrákok esetén a neoadjuváns kezelést csak ritkán, válogatott esetekben alkalmaztuk. 2018-ban, ahogy a primer szisztémás kezelés a lokálisan előrehaladott gyomorrákok esetén is rutinná vált, úgy döntöttünk, hogy befejezzük a vizsgálatunkhoz a további betegek beválogatását és az adatgyűjtést. Erre azért volt szükség, hogy megakadályozzuk a neoadjuváns kemoterápiában részesülő betegek bevonásával jelentkező szisztémás torzítást.

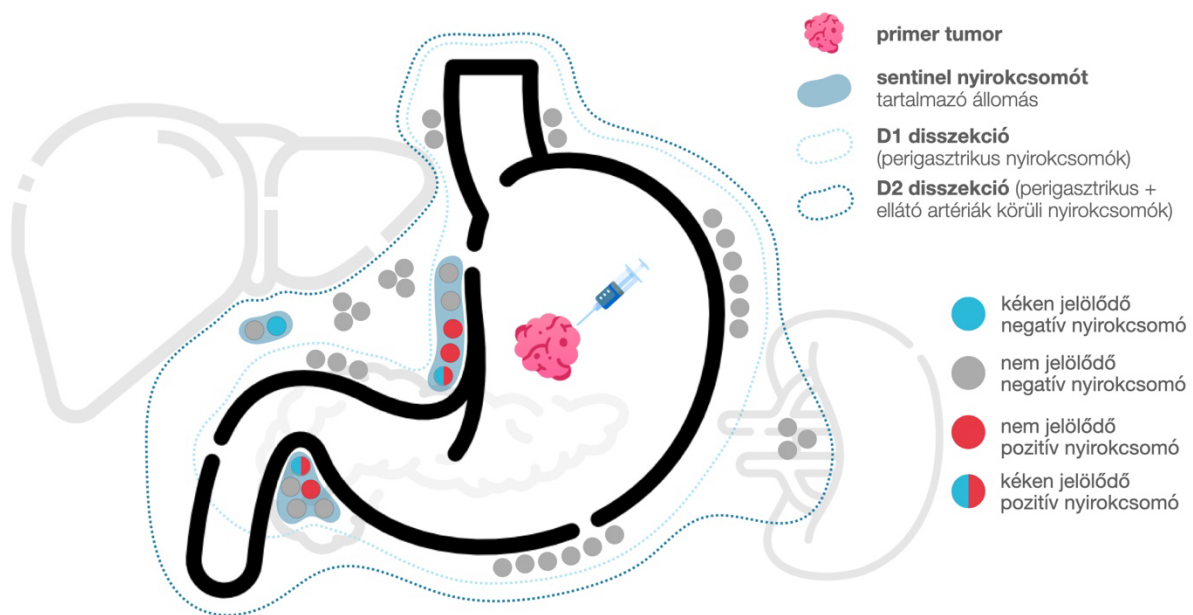
3.1.1. A vizsgálat végpontjai

Az elsődleges és másodlagos végpontjaink a nyirokcsomó-negatív betegek arányának és kombinált technikánk pontosságának felmérése volt. Ehhez 100 egymást követően operált beteg adatait gyűjtöttük össze. Számos betegadatot rögzítettünk, mint például a betegek korát, nemét, társbetegségeit, a tumor elhelyezkedését, hisztológiai típusát, valamint a daganat klinikai és patológiai stádiumát. A vizsgálati időszak alatt a napi gyakorlatban a UICC TNM beosztásából 3 különböző (6., 7. és 8.) kiadást is használtunk. Ezeknek a kiadásoknak jól ismert

különbségei vannak a gyomorrák stádiumának meghatározásában. Az eredményeink összevetéséhez minden korábbi dokumentációt felülvizsgáltunk, egy onkológus és egy patológus együttműködésével azokat a legfrissebb, 8. kiadás szerint dolgoztuk át és foglaltuk össze.

A műtéti beavatkozás előtt a Maruyama Számítógépes Programot (*Maruyama Computer Program, MCP; WinEstimate v2.5 Gastric cancer diagnosis and treatment. An interactive training program. Windows version*) használtuk a nyirokcsomó-áttét valószínűségének meghatározására az egyes nyirokcsomó állomásokon. A szoftver által generált százalékos Maruyama Indexet (MI) feljegyeztük minden beteg minden egyes nyirokcsomó állomáshoz.

A műtét során a daganat körüli - szubszerózus vagy szubmukózus technikával - 2 ml kék festéket (*Bleu Patente V 2.5/100 mg, Guerbet, Franciaország*) injektáltunk az őrszem nyirokcsomók feltérképezéséhez (6. ábra). A festék bejuttatása után 10 percet vártunk a nyirokáramlás megindulására. Ezután gasztrektómiát, szubtotális vagy disztális gyomorresekciót végeztünk standard D2 nyirokcsomó disszekcióval, nyitott vagy laparoszkópos technikával. A kék festékkel megjelölt őrszem nyirokcsomókat intraoperatív gyorsfagyasztott szövettani vizsgálatra is elküldtük. A D3 kompartment (13-16 állomások) és a 10. (léphilusi) állomás nyirokcsomóit csak távolítottuk el, ha klinikailag erős gyanúnk volt, hogy ott a metasztatikus nyirokcsomót találjunk.



6. ábra. A nyirokcsomó érintettség típusai SNNS során

3.1.3. A nyirokcsomók feldolgozása

A műtét befejezése után a specimen ex vivo disszekcióját és a nyirokcsomók állomásonkénti szétválogatását az operáló sebész végezte. A nyirokcsomók elnevezését a Japán Gyomorrák Osztályozás (*Japanese Classification of Gastric Carcinoma, JCGC*) szerint adtuk meg. Egy állomáson a (kék színű) őrszem nyirokcsomók esetleges jelenlétét külön jelöltük a patológus számára.

Az összes eltávolított nyirokcsomót végleges (paraffin beágyazással történő) szövettani vizsgálatra küldtük, egy olyan protokoll szerint, amely hasonlított a SENORITA vizsgálatban alkalmazott technikára. A kék festékkel megjelölt állomásokról származó nyirokcsomókat 0,2 mm-es szeletenként vizsgáltuk a mikrometasztázisok jelenlétét keresve. Egyebekben azokból a nyirokcsomók hossz tengelyével párhuzamosan 2 mm-es intervallum metszetek készültek. A paraffin blokkokból hematoxilin és eozin (HE) festéssel hagyományos szövettani, valamint pan-citokeratin festéssel immunhisztokémiai vizsgálatok történtek (*Monoclonal Mouse Anti-Human Cytokeratin, Clones AE1/AE3; DAKO, Dánia*).

3.1.4. Statisztikai elemzés

Az összes vizsgálat során gyűjtött betegadatokat egy offline Microsoft Excel adatbázisban rögzítettük. A folyamatos változók normalitását Shapiro-Wilk teszttel vizsgáltuk. A normál eloszlású adatokat átlag \pm szórás formában, a nem normál eloszlású adatokat medián és tartomány formájában adjuk meg. Előbbieket a Student t-próbával és az ANOVA teszttel hasonlítottuk össze, utóbbi esetén a megfelelő nem parametrikus módszer (Mann-Whitney U-próba vagy Kruskal-Wallis teszt) segítségével. A kategorikus változókat számokban és százalékokban adjuk meg be, összehasonlításukat Fisher-teszttel végeztük. A statisztikai szignifikancia szintjét minden elemzésnél $p < 0,05$ -nél határoztuk meg.

Az őrszem nyirokcsomók detektálási arányát úgy határoztuk meg, hogy a sikeresen megjelölt őrszem nyirokcsomóval rendelkező betegek számát elosztottuk a betegek teljes számával. Az őrszem nyirokcsomó jelölés érzékenységét és specificitását az őrszem nyirokcsomót is tartalmazó állomásban lévő metasztatikus nyirokcsomókkal rendelkező betegek száma és a metasztatikus nyirokcsomókkal nem rendelkező betegek száma alapján számoltuk ki.

Minden statisztikai elemzést az IBM SPSS Statistics for Macintosh, 28.0 verzióval végeztünk (2021 kiadás, Armonk, NY: IBM Corp).

3.2. Az emlőrák korai felismerésének hatásai

3.2.1. Beválasztási és kizárási kritériumok

A vizsgálatba a Kenézy Gyula Egyetemi Kórházban (jelenlegi neve: Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Sebészeti Klinika, Kenézy Campus) 2002. január 1. és 2007. december 31. között műtéten átesett emlőrákos nőbetegeket vontuk be. Ebben egy emlőrákkal diagnosztizált betegeket tartalmazó, prospektíven vezetett adatbázis volt a segítségünkre. A beválasztási kritériumok a következők voltak: (1) szövettannal igazolt emlőrák és (2) a műtétet követő utánkövetési adatok rendelkezésre állása. A kizárási kritériumok között szerepelt: (1) a recidív emlőrák diagnózisa, (2) távoli áttétek jelenléte a diagnózis megállapításakor és (3) egyéb malignus daganat szinkron megléte. A mammográfiás vizsgálatokat GE Senographe 700T Mammo Unit-tal végeztük. A betegeket annak megfelelően csoportosítottuk, hogy milyen módon történt az emlőrák felismerése. Az A-csoportba soroltuk azokat a betegeket, akiknél a lakossági szűrővizsgálat során vagy az azt követően 2 éven belül diagnosztizáltak emlőrákot. Utóbbival az intervallum karcinómák pontosabb azonosítása volt a célunk, mely hozzátartozik a szűrési folyamat minőségbiztosításához. A B-csoportot azok a 45 és 65 év közötti betegek alkották, akiknél a mellrákot önvizsgálatot vagy tünetek miatt végzett orvosi vizsgálatot követően született diagnózis.

3.2.2. Adatrögzítés és utánkövetés

A műtéti beavatkozást követően a következő klinikai adatokat rögzítettük: a műtét idején a beteg életkorát, a daganat szövettani és immunhisztokémiai altípusát, a tumor méretét, valamint a pT és pN stádiumot. Utóbbiakat egységesítettük TNM (*tumor, nodes, metastasis*) rendszer jelenlegi legfrissebb, nyolcadik kiadása szerint [59]. Dokumentáltuk az elvégzett műtét típusát (így a masztektómia és axilláris limfadenektómia arányát), valamint az adjuváns és neoadjuváns onkológiai kezelések szükségességét. A vizsgált hosszútávú onkológiai paraméterek között szerepelt a 10 éves teljes túlélés (overall survival, OS), betegségspecifikus túlélés (disease-specific survival, DSS) és betegségmentes túlélés (disease-free survival, DFS).

3.2.3. Statisztikai elemzések

Az A- és B-csoport összehasonlításán túl vizsgáltuk a betegségspecifikus túlélésre ható prognosztikai tényezőket mind egyváltozós, mind pedig többváltozós analízis segítségével. A statisztikai elemzéseket az IBM SPSS Statistics 24.0 verziója (IBM Corp., Armonk, NY, USA) segítségével végeztük. A klinikai és patológiai kategorikus változókat esetszámokban és azok

százalékos megoszlásával mutatjuk be, míg a folytonos változók esetében mediánokat használunk a hozzájuk tartozó minimum és maximum értékekkel. A kategorikus változók elemzése során a Pearson khi-négyzet tesztet és Fisher-tesztet alkalmaztuk, míg a folytonos változók eloszlását a Shapiro-Wilk teszttel vizsgáltuk. Ennek függvényében Mann-Whitney tesztek alkalmaztuk nem normál eloszlású adatsorok esetén. Mantel-Cox log rank tesztet használtuk az A- és B-csoport túlélési eredményeinek (OS, DSS, DFS) összehasonlítására, valamint Kaplan-Meier túlélési függvényeket számoltunk 120 hónapra a 10 éves túlélési arány megállapításához. Cox-féle arányos hazard modellt (*Cox's proportional hazard model*) használtuk a többváltozós analízis során, mely modellbe az egyváltozós vizsgálatok során szignifikáns különbséget mutató releváns faktorokat vontuk bele. A statisztikai szignifikancia határát minden elemzésnél $p < 0,05$ értéknél határoztuk meg. Az utánkövetés idejét az emlőrák diagnózisától az utolsó eseménymentes látogatás, a helyi és/vagy távoli kiújulás, illetve a halál bekövetkezéséig tartó időintervallumban határoztuk meg.

Az adatgyűjtési folyamatot, a szövettani minták újraértékelését és a tanulmány során használt adatbázis kezelését a Helsinkai Deklaráció szerint érvényes szigorú etikai irányelvek és szabályok szerint végeztük. A vizsgálatot a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Regionális Intézményi Kutatásetikai Bizottsága jóváhagyta (engedélyszám: KEK/208/2020.5/2020).

4. Eredmények

4.1. Eredményeink a gyomor adenokarcinóma nyirokcsomó áttéteinek azonosításában

A beválogatott betegek között 53 nő és 47 férfi volt. A medián életkorukat 67 (48-82) évnek mértük. A medián BMI 23,0 (17,5-36,0) kg/m² volt. A daganat 13 esetben (13%) a gyomor felső harmadában, 21 esetben (21%) a középső harmadban és 66 esetben (66%) az alsó harmadban helyezkedett el. 38 betegnél mérsékelt differenciált adenokarcinómát, 31 betegnél pecsétgyűrűsejtes karcinómát, 27 betegnél rosszul differenciált adenokarcinómát és 4 betegnél jól differenciált adenokarcinómát találtunk. A betegek leíró statisztikai adatait az 1. táblázatban foglaltuk össze. Összesen 39 betegnél végeztünk teljes gasztrektómiát és 61 betegnél disztális gyomor-reszekciót. Laparoszópos technikát 27 esetben alkalmaztuk (3 teljes gasztrektómiát, 24 laparoszóposan-asszisztált disztális gyomor-reszekciót). Annak ellenére, hogy a makroszkópos szerozális vagy a szomszédos szervi invázió kizáró tényező volt, a szövettani vizsgálat 30 betegnél mutatott pT4a stádiumot. Miután áttekintettük ezeknek a betegeknek az adatait, úgy döntöttünk, hogy nem zárjuk ki az eredményeiket az elemzésből, mivel azok hasznosak lehetnek az előrehaladott gyomorrák viselkedésének megértésében. Az eltávolított nyirokcsomók teljes száma 2083 volt, a betegenként eltávolított nyirokcsomók medián száma pedig 20 volt (tartomány: 9-42).

Változók	Eredmények
Betegek száma (n)	100
Nem	
Nő	53
Férfi	47
Median életkor (tartomány; évben kifejezve)	67 (48 - 82)
Medián testtömeg index (BMI; kg/m ²)	23 (17.5 - 36.0)
A tumor elhelyezkedése	
Felső harmad	13
Középső harmad	21
Alsó harmad	66
Szöveti altípus	
Pecsétgyűrűsejtes adenokarcinóma	31
Rosszul differenciált adenokarcinóma	27
Közepesen differenciált adenokarcinóma	38
Jól differenciált adenokarcinóma	4
Műtéti technika	
Nytított műtét	73
Laparoscopos műtét	27
Patológiai T-stádium	
T1a	8
T1b	13
T2	16
T3	33
T4a	30
Patológiai N-stádium	
N0	48
N1	19
N2	17
N3	16
Az összes eltávolított nyirokcsomó száma	2083
Az egy betegből eltávolított nyirokcsomók medián száma (tartomány)	20 (9-42)

1. táblázat. A vizsgálatba bevont betegek deskriptív statisztikai adatai.

4.1.1. Az őrszem nyirokcsomó biopszia hatékonysága

Az őrszem nyirokcsomó(k) azonosítása 100-ból 97 betegnél sikeres volt, ami 97,0% detekciós arányt jelentett. A kéken jelölődő (őrszem) nyirokcsomók medián száma 7 volt (0-19), a jelölődő állomások medián száma pedig 2 (0-6). A jelölődő nyirokcsomók száma nem volt összefüggésben a beteg BMI-jével ($p=0,705$), a daganat elhelyezkedésével ($p=0,254$), szövettani típusával ($p=0,891$), pT stádiumával ($p=0,227$), vagy a műtéti (nyitott vagy laparoszkoós) technikával ($p=0,393$). Az őrszem nyirokcsomók elhelyezkedése 80 esetben (82,47%) a D1 régióban volt, mindkét (D1 és D2) régióban 16 esetben (16,50%) és kizárólag a D2 régióban 1 esetben (1,03%).

Vizsgáltuk a daganat pT stádiuma, az őrszem nyirokcsomók jelölésének sikeressége és a nyirokcsomó-áttétek jelenléte közötti összefüggéseket.

A pT1 stádiumú daganatokkal rendelkező 21 beteg közül a legtöbben (18 beteg, vagyis 85,71%) nem rendelkezett nyirokcsomó-áttétekkel. A maradék három betegnél az áttétek az őrszem nyirokcsomókat tartalmazó állomásokra korlátozódtak, más nyirokcsomó-állomások nem voltak érintettek. Két esetben az őrszem nyirokcsomók jelölése nem volt sikeres, azonban ezeknél a betegeknél nem találtunk nyirokcsomó érintettséget (pN0 stádium igazolódott).

A pT2 stádiumú daganatokkal rendelkező betegek (összesen 16 fő) több, mint a fele (9 beteg, vagyis 56,25%) nem rendelkezett nyirokcsomó-áttétekkel. Amikor nyirokcsomó áttéteket találtunk, azok mindig az őrszem nyirokcsomókban helyezkedtek el. Az őrszem nyirokcsomók jelölése ebben a csoportban minden betegnél sikeres volt, 7 betegnél találtunk nyirokcsomó áttéteket. Az áttétek minden esetben kizárólag a késsel megjelölt D1 állomásban helyezkedtek el.

A pT3 stádiumú daganatokkal rendelkező 33 beteg közül 14 (42,42%) nem rendelkezett nyirokcsomó-érintettséggel. A maradék 19 nyirokcsomó érintettséggel rendelkező beteg közül egy főt kivéve mindenkinél az őrszem nyirokcsomókban voltak az áttétek. Egy esetben egy nem őrszem nyirokcsomót tartalmazó állomás is pozitívást mutatott és egy betegnél nem volt jelölődő őrszem nyirokcsomó.

Ami a pT4a stádiumú daganatokkal rendelkező betegeket illeti ($n=30$), hét esetben (23,33%) nem voltak nyirokcsomó-áttétek. Amikor nyirokcsomó-áttétek voltak jelen, azok majdnem mindig (21 az 23 esetből, vagyis 91,30%) az őrszem nyirokcsomót is tartalmazó állomáson voltak.

Az őrszem nyirokcsomó jelölés érzékenysége a sikeresen megjelölt betegeknél ($n=97$) 94,23% volt (95% CI=84,36% - 98,43%), 100% specificitással (95% CI = 92,73%-100%), $p<0,001$. (2. táblázat.) Ez az érzékenység kiválónak tekinthető, azonban, ha kizárólag erre a technikára

támaszkodnánk, három betegnél nem ismertük volna fel a nyirokcsomó áttétek jelenlétét. Ezek mind makrometasztázisok voltak, mikrometasztázist egy betegnél sem találtunk.

4.1.2. A Maruyama Számítógépes Program hatékonysága

Hogy tovább javítsuk ezt a 93,75%-os negatív prediktív értéket, az őrszem nyirokcsomó jelölés eredményeit kombináltuk a Maruyama Számítógépes Programmal.

Korábbi kutatásunkban receiver operating characteristic (ROC) görbe analízist használtunk [47] az MCP által választott küszöbértéknek a finomhangolására. A jelenleg ismertetett vizsgálat során a 100%-os érzékenység elérése volt a célunk a kombinált technikával, hogy teljes mértékben kizárjuk az álnegatív esetek lehetőségét. Ez a cél következésképp alacsonyabb specificitást is eredményezett (több álpozitív esettel). Az MCP előrejelzéseinek, valamint a végleges szövettani leletek áttekintésével megállapítottuk, hogy $MI \geq 28$ küszöbértékkel biztosítható a kívánt 100%-os érzékenységi szint. Önmagában csak az MCP segítségével $MI \geq 28$ küszöbérték mellett az 52 beteg nyirokcsomó beteg közül 44 beteget tudtunk volna azonosítani. Így az MCP önálló érzékenysége 84,62%-nak (95% CI= 72,48% - 91,99%), specificitása 52,08%-nak (95% CI=38,33% - 65,53%) bizonyult. A pozitív prediktív érték 65,57% volt (95% CI=53,73% - 75,81%), a negatív prediktív érték 75,00% volt (95% CI= 57,89% - 86,75%). Az eredményeket a 3. táblázat foglalja össze.

4.1.3. A sentinel nyirokcsomó biopszia és a Maruyama Számítógépes Program együttes alkalmazásának eredményei

A fenti két technika hatékony integrációjaként tehát megvizsgáltunk egy klinikumban is használható algoritmust. Azoknál a betegeknél, akiknél az őrszem nyirokcsomó vizsgálata negatívnak bizonyult, a MCP-ban $MI \geq 28$ rendelkező nyirokcsomó állomásokat eltávolítva azonosítható minden áttétes nyirokcsomó (7. ábra). Ezzel a megközelítéssel képesek vagyunk elérni 100%-os érzékenységet és negatív prediktív értéket (95% CI = 93,12% - 100% és 88,30% - 100%), valamint 60,42% -os specificitást (95% CI = 46,31% - 72,98%). A pozitív prediktív érték 73,42% (95% CI = 61,95% - 82,15%) volt (4. táblázat). Az így eltávolításra kerülő további (nem festődő, de $MI \geq 28$) nyirokcsomó állomások medián száma 1 volt, 1-5 közötti tartományban.

Betegek	pN+	pN-
SLNB negatív	3	45
SLNB nem informatív vagy pozitív	49	3
Összesen	52	48

A metasztatikus nyirokcsomók azonosítása SNNS-el (nem informatív vagy pozitív)	érték	95%CI
Szenzitivitás	94,23%	84,36% - 98,43%
Specificitás	93,75%	83,16% - 97,85%
Pozitív prediktív érték	94,23%	84,36% - 98,43%
Negatív prediktív érték	93,75%	83,16% - 97,85%

***p<0,001

2. táblázat. Az SNNS hatékonysága a nyirokcsomó áttétek azonosításában.

SLNB = sentinel lymph node biopsy, őrszem nyirokcsomó biopszia; pN+ = pozitív (>0) patológiai N-stádium; pN- = negatív patológiai N-stádium; 95%CI = 95%-os megbízhatósági tartomány (confidence interval)

Betegek	pN+	pN-
MI<28	8	25
MI≥28	44	23
Összesen	52	48

A metasztatikus nyirokcsomók azonosítása a MI≥28 küszöbértékkel	érték	95%CI
Szenzitivitás	84,62%	72,48% - 91,99%
Specificitás	52,08%	38,33% - 65,53%
Pozitív prediktív érték	65,57%	53,73% - 75,91%
Negatív prediktív érték	75,76%	58,98% - 87,17%

***p<0,001

3. táblázat. Az MCP hatékonysága a nyirokcsomó áttétek azonosításában.

MI = Maruyama Index; pN+ = pozitív (>0) patológiai N-stádium; pN- = negatív patológiai N-stádium; 95%CI = 95%-os megbízhatósági tartomány (confidence interval)

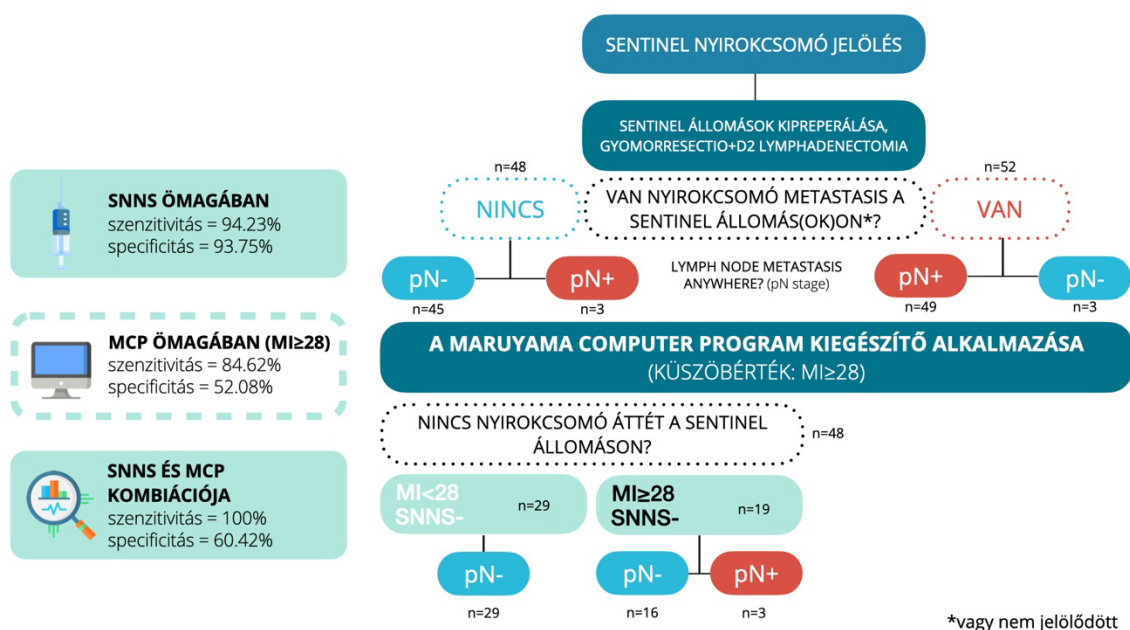
Betegek	pN+	pN-
SLNB negatív és MI<28	0	29
SLNB nem informatív vagy pozitív és/vagy MI≥28	52	19
Összesen	52	48

A metasztatikus nyirokcsomók azonosítása a kombinált módszerrel (SLNB nem informatív vagy pozitív) és/vagy MI≥28)	érték	95%CI
Szenzitivitás	100%	93,12% - 100%
Specificitás	60,42%	46,31% - 72,98%
Pozitív prediktív érték	73,24%	61,95% - 82,15%
Negatív prediktív érték	100%	88,30 - 100%

***p<0,001

4. táblázat. Az SNNS és MCP kombinált felhasználásának hatékonysága a nyirokcsomó áttétek azonosításában.

SLNB = sentinel lymph node biopsy, őrszem nyirokcsomó biopszia; MI = Maruyama Index; pN+ = pozitív (>0) patológiai N-stádium; pN- = negatív patológiai N-stádium; 95%CI = 95%-os megbízhatósági tartomány (confidence interval);



7. ábra. A kombinációs módszer folyamatábrája és hatékonyságának bemutatása.

pN-: *pathológiai N0 stádium*; *pN+*: *pathológiai N ≥ 1 stádium*, *MI*: *Maruyama index*; *SNNS*: *őrszem nyirokcsomó által navigált műtét (sentinel node navigation surgery)*

A 79 pT2-4a stádiumú beteg közül 30 (37,97%) volt nyirokcsomó-negatív, vagyis a komplett D2 limfadenektómiában „feleslegesen” részesültek. A kombinált módszer segítségével az összes nyirokcsomó-pozitív beteget és az áttétes állomásaikat 100%-os pontossággal azonosítottuk volna (az összefoglalást lásd a 4. táblázatban). Ezzel a megközelítéssel ennél a 30 betegnél medián 4 állomást (1-7) távolítottunk volna el. A kék festék alkalmazásával kapcsolatban egyetlen esetben sem észleltük annak mellékhatását.

4.2. Az emlőrák korai felismerésének eredményei

4.2.1. A klinikai és szűrt betegcsoportok demográfiai és klinikai adatainak elemzése

A szűrőprogram bevezetését követő első 6 évben (2002-2007) az átlagos részvételi arány 47,6% volt, a visszahívási arány pedig 4,8%. Összesen 309, 45 és 65 év közötti nőbeteg esett át emlőrák miatt műtéten, közülük 208 betegnél a szűrés kapcsán fedezték fel a betegséget (A-csoport), míg 101 betegnél tünetek alapján (B-csoport). További 108 klinikai tünet alapján

felfedezett emlőrákos beteg műtétje történt a vizsgálat ideje alatt, akiknek az életkora nem a 45-65 éves tartományba esett, így őket az kizártuk a két csoportot összehasonlító elemzésből. A 10 éves betegség-specifikus túlélést befolyásoló faktorok elemzésénél azonban felhasználtuk az adataikat.

A műtét idején a B-csoport betegek szignifikánsan idősebbek voltak (medián életkor 58,5 év vs 54 év, mindkét esetben a tartomány 45-65 év, $p < 0,001$). Sem a szövettani típus, immunhisztokémiai alcsoport, a T-stádium, vagy az N-stádium eloszlása tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között. Az A-csoportban az emlőmegtartó műtétek aránya jelentősen magasabb volt a B-csoporttal összehasonlítva (68,8% vs. 59,4%; $p = 0,032$). Az összesített utánkövetési idő mediánja 124 hónap, átlaga 107,8 hónap volt (95% CI= 103,3 - 112,2 hónap). A demográfiai és klinikai adatokat az 5. táblázatban foglaltuk össze.

Változó	A-csoport	B-csoport	p-érték
Betegek (n)	208	101	
Kor (év)			
Medián (min, max)	54,0 (45; 65)	58,5 (45; 65)	0,001
Szövettan			
IDC	154 (74,04%)	74 (73,27%)	0,879
ILC	19 (9,13%)	12 (11,88%)	
DCIS	15 (7,21%)	6 (5,94%)	
Egyéb	20 (9,62%)	9 (8,91%)	
IHC			
Luminal-A	149 (71,63%)	67 (66,34%)	0,285
Luminal-B	17 (8,17%)	8 (7,92%)	
HER2-pozitív	16 (7,69%)	15 (14,85%)	
Tripla negatív	26 (12,50%)	11 (10,89%)	
Tumor mérete (mm)			
≤20 mm	134 (64,42%)	57 (56,43)	0,109
>20 mm	74 (35,58%)	44 (43,56%)	
pT stádium			
pTis	16 (7,69%)	6 (5,94%)	0,092
pT1	118 (56,73%)	51 (50,50%)	
pT2	69 (33,17%)	36 (35,64%)	
pT3	1 (0,48%)	5 (4,95%)	
pT4	4 (1,92%)	3 (2,97%)	
pN stádium			
N0	130 (62,50%)	57 (56,44%)	0,151
N1	58 (27,88%)	25 (24,75%)	
N2	13 (6,25%)	13 (12,87%)	
N3	7 (3,37%)	6 (5,94%)	
Emlőműtét			
Emlőmegtartó műtét	143 (68,75%)	60 (59,41%)	0,032
Masztektómia	64 (30,77%)	37 (36,63%)	
Egyéb	1 (0,48%)	4 (3,96%)	
Axilláris műtét			
SLNB	18 (8,65%)	6 (5,94%)	0,500
ALND	190 (91,35%)	95 (94,06%)	
Adjuváns kemoterápia			
kapott	119 (57,21%)	58 (57,43%)	1,000
nem kapott	89 (42,79%)	43 (42,57%)	
Adjuváns radioterápia			
kapott	170 (81,73%)	79 (78,22%)	0,540
nem kapott	38 (18,27%)	22 (21,78%)	
Adjuváns endokrin terápia			
kapott	153 (73,56%)	73 (72,28%)	0,891
nem kapott	55 (26,44%)	28 (27,72%)	
Neoadjuváns kezelés			
kapott	7 (3,37%)	12 (11,88%)	0,005
nem kapott	201 (96,63%)	89 (88,12%)	

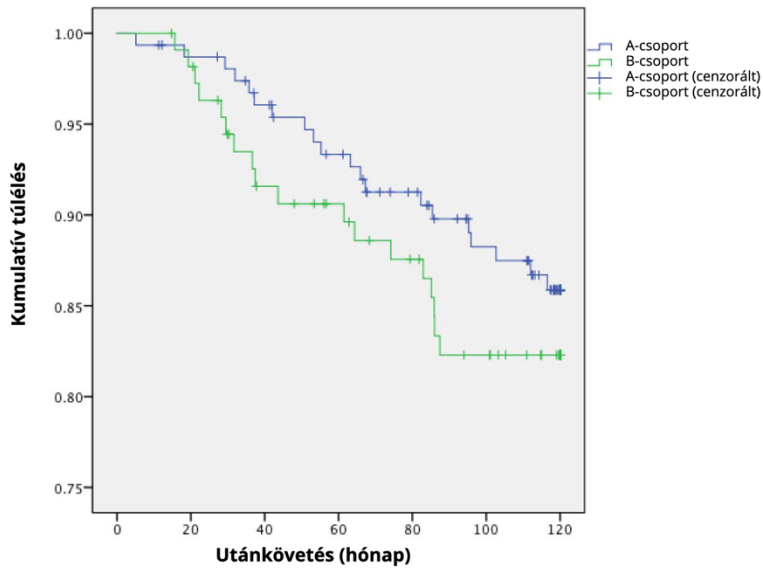
5. táblázat. A szűréssel felismert (A-csoport) és klinikai tünetek alapján felismert (B-csoport) emlőrákos betegek demográfiai és klinikai jellemzői

IDC: invazív ductalis karcinóma, ILC: invazív lobularis karcinóma, DCIS: ductalis karcinóma in situ, IHC: immunhisztokémia, SLNB: sentinel lymph node biopsy, őrszem nyirokcsomó biopszia; ALND: axillary lymph node dissection, axillaris blokkdisszekció

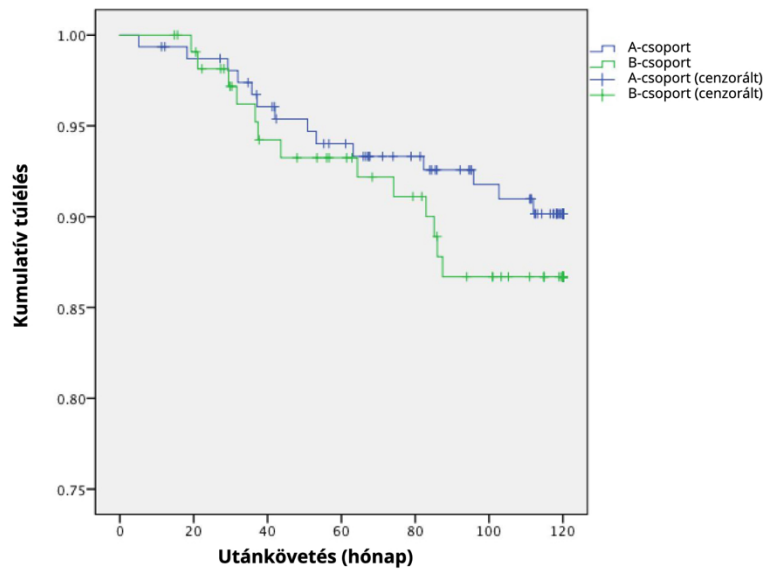
4.2.2. A klinikai és szűrt betegcsoportok túlélési eredményei

Az 10 éves teljes túlélés (OS) az A-csoportban 84,2%, a B csoportban 79,8% ($p=0,427$), a 10 éves betegségsspecifikus túlélés (DSS) az A-csoportban 89,0%, a B csoportban 83,7% ($p=0,245$), a 10 éves betegségmentes túlélés (DFS) az A csoportban 74,3%, a B csoportban 82,7% volt ($p=0,074$). A túlélési függvények Kaplan-Meier-becslési görbéi a 8. ábrán láthatóak.

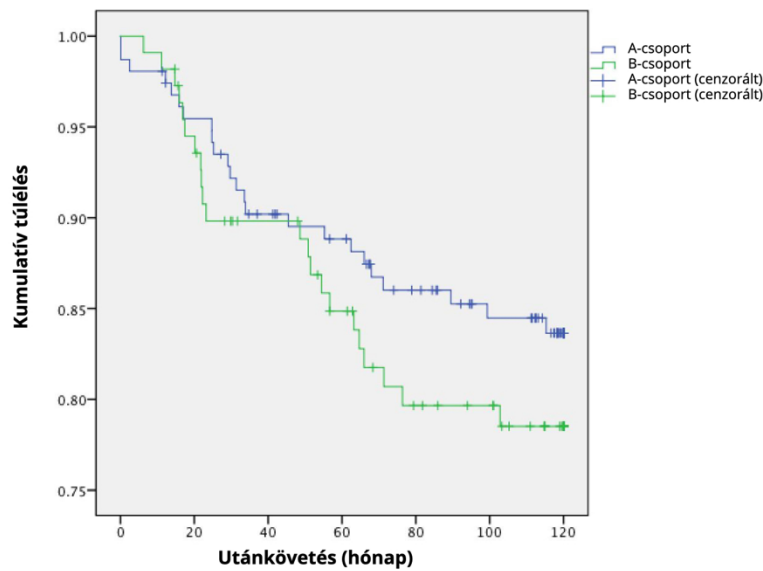
10 éves teljes túlélés



10 éves betegség-specifikus túlélés



10 éves betegségmentes túlélés



8. ábra. A szűréssel felismert (A-csoport) és klinikai panasz alapján felismert (B-csoport) emlőrákos betegek 10 éves teljes túlélési, betegség-specifikus túlélési és betegségmentes túlélési függvényeinek Kaplan-Meier-becslési görbéi.

A 10 éves utánkövetési adatok kapcsán megállapítható, hogy jelzett, pozitív trendet látunk az A-csoport javára a betegségmentes túlélés (DFS) tekintetében, szignifikáns különbség nélkül. Mivel egyik alcsoport betegek sem érték el az 50% mortalitási arányt, ezért medián túlélési időt nem lehetett számolni. Egyváltozós elemzést végeztünk a 10 éves DSS-re ható tényezők vizsgálatával. Szignifikáns különbségeket figyeltünk meg a betegek életkora ($p=0,004$), az immunhisztokémiai alcsoportok ($p<0,001$), a daganat mérete ($p<0,001$), a patológiai T-stádium ($p<0,001$) és N-stádium ($p<0,001$), az emlőműtét típusa ($p<0,001$), valamint az adjuváns ($p<0,001$) vagy neoadjuváns kemoterápia ($p<0,001$) alkalmazását tekintve. Az eredményeket a 6. táblázatban foglaltuk össze.

Változó	Esetszám	10 éves DSS (%)	p-érték
Életkor (év)			
-44	56	67,8%	0,004
45-65	309	87,3%	
66-	101	87%	
Szövettan			
IDC	342	85,6%	0,105
ILC	49	77,5%	
DCIS	29	100%	
Egyéb	46	79,2%	
IHC			
Luminal-A	321	89,6%	<0,001
Luminal-B	38	67,5%	
HER2-pozitív	50	74,3%	
Tripla negatív	57	73,8%	
Tumor mérete			
≤20 mm	266	93,8%	<0,001
>20 mm	200	72,3%	
pT stádium			
pTis	30	100%	<0,001
pT1	236	93,0%	
pT2	176	77,3%	
pT3	13	28,8%	
pT4	11	29,1%	
pN stádium			
N0	268	91,2%	<0,001
N1	133	83,3%	
N2	45	63,4%	
N3	20	38,7%	
Emlőműtét			
Emlőmegtartó műtét	269	88,6%	<0,001
Masztektómia	191	50,3%	
Egyéb	6	33,3%	
Axillaris műtét			
SLNB	25	100%	0,109
ALND	441	83,7%	
Adjuváns kemoterápia			
kapott	258	79,4%	0,001
nem kapott	208	91,4%	
Adjuváns radioterápia			
kapott	363	84,9%	0,885
nem kapott	103	84,2%	
Adjuváns endokrin terápia			
kapott	346	86,1%	0,102
nem kapott	120	80,4%	
Neoadjuváns kezelés			
kapott	36	48,2%	<0,001
nem kapott	430	87,6%	

6. táblázat. A 10 éves betegség-specifikus túlélést (DSS) befolyásoló tényezők egyváltozó elemzése.

IDC: invazív ductalis karcinóma, ILC: invazív lobularis karcinóma, DCIS: ductalis karcinóma in situ, IHC: immunhisztokémia, SLNB: sentinel lymph node biopsy, őrszem nyirokcsomó biopszia ALND: axillary lymph node dissection, axillaris blokkdisszekció

Multivariációs Cox-regressziós analízis során azt találtuk, hogy csak az immunhisztokémiai alcsoportok, a pT-, pN-stádium és a neoadjuváns terápia maradtak független prognosztikai tényezők a 10 éves betegség-specifikus túlélés (DSS) szempontjából. Néhány esetben a kockázat pontos értékét nem volt lehetséges megadni a modell túlilleszkedése és a teljes szeparáció jelensége miatt (7. táblázat).

Tényező	Referencia	Relatív hazard	95% CI	p-érték
Életkori csoportok (év)				
-44	versus 45–65	2,30	0,97–5,48	0,059
66-	versus 45–65	2,21	0,82–5,99	0,118
Szűrés				
A-csoport	versus B-csoport	1,66	0,72–3,80	0,235
Emlőműtét				
Emlőmegtartó műtét	versus masztektómia	1,10	0,60–2,02	0,769
Egyéb	versus masztektómia	4,92	0,29–82,59	0,268
Neoadjuváns kezelés				
Kapott	versus nem kapott	4,08	1,80–9,25	0,001
Adjuváns kemoterápia				
Kapott	versus nem kapott	1,43	0,65–3,17	0,378
Adjuváns sugárkezelés				
Kapott	versus nem kapott	0,76	0,34–1,71	0,510
Adjuváns endokrin terápia				
Kapott	versus nem kapott	1,27	0,57–2,83	0,567
Szövettan				
DCIS	versus IDC	n/a		1,000
ILC	versus IDC	1,05	0,38–2,91	0,922
Egyéb	versus IDC	2,18	0,91–5,21	0,080
Immunhisztokémiai csoport				
HER2-pozitív	versus Luminal-A	2,55	1,07–6,09	0,035
Luminal-B	versus Luminal-A	3,35	1,54–7,32	0,002
Tripla negatív	versus Luminal-A	3,55	1,28–9,84	0,015
pT stádium				
pTis	versus pT1	n/a		1,000
pT2	versus pT1	2,53	1,25–5,13	0,010
pT3	versus pT1	7,99	2,44–26,16	0,001
pT4	versus pT1	10,45	2,75–39,69	0,001
pN stádium				
pN1	versus pN0	1,10	0,49–2,48	0,811
pN2	versus pN0	0,86	0,32–2,32	0,770
pN3	versus pN0	10,12	3,58–28,61	<0,001

7. táblázat. A 10 éves betegség-specifikus túlélést (DSS) befolyásoló tényezők multivariációs elemzése.

IDC: invazív ductalis karcinóma, ILC: invazív lobularis karcinóma, DCIS: ductalis karcinóma in situ, SLNB: sentinel lymph node biopsy, őrszem nyirokcsomó biopszia ALND: axillary lymph node dissection, axillaris blokkdisszekció, n/a: nincs adat

5. Megbeszélés

5.1. Új perspektívák a gyomor adenokarcinóma nyirokcsomó áttéteinek azonosításában

A szolid daganatok várható prognózisát jelentősen befolyásolja a nyirokcsomó-áttétek jelenléte. A megfelelő alaposágú nyirokcsomó disszekció segít elkerülni a stádium migráció lehetőségét és így betegek alulkezelését. Azonban a felesleges nyirokcsomó eltávolítás a iatrogén sérüléseket és a posztoperatív morbiditást tekintve magasabb kockázattal jár. A nyirokcsomó-áttétek jelenlétének és azok pontos helyének azonosítása szükséges ahhoz, hogy csökkentjük a nyirokcsomó-eltávolítás mértékét anélkül, hogy veszélyeztetnénk a műtét onkológiai biztonságát.

A japán JCOG0302 vizsgálatot az álnegatív eredmények vártánál jelentősen magasabb aránya miatt (46,4%) egy interim analízist követően terminálni kellett [60]. A tanulmány 2004 májusában kezdődött, de 2005 szeptemberében 440 beteg bevonása után leállították. A leállítás hátterében az állt, hogy 13 betegnél is álnegatív eredményeket találtak SNNS-t követően. Ennek fő oka az egyetlen síkban végzett gyorsfagyasztott szövettani vizsgálat volt. A hasonló problémáknak az elkerülése érdekében egy olyan protokollt alkalmaztunk, amely erősen hasonlított a koreai SENORITA vizsgálatéhoz [61]. Eszerint a 4 mm-nél nagyobb átmérőjű nyirokcsomókat 2 mm-es intervallumokban hossz tengelyük mentén metszve készítettük el a metszeteket, hogy biztonsággal azonosíthassuk a makrometasztázisok jelenlétét. A műtét során elvégzett gyorsfagyasztott vizsgálat eredményei minden esetben megegyeztek a műtét utáni végleges, beágyazott blokkokból készült leletekkel - akárcsak a korábbi tanulmányunkban [62]. Egy másik korábbi tanulmányunkban a szubmukózus és szubszerózus jelölést összehasonlítva azonos detekciós arányt találtunk. Az érzékenység és specificitás az szubmukózus csoportban egyaránt 100%, míg a szubszerózus csoportban 100% és 92,3% volt [63].

Az őrszem nyirokcsomó jelölésen alapuló nyirokcsomó stádium meghatározás biztonságos alkalmazásához (különösen annak intraoperatív formájában) elengedhetetlen a nyirokcsomó-áttétek pontos azonosítása. A különböző molekuláris biológiai módszerek, mint például a reverz transzkripciót követő polimeráz láncreakció (*reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR*) a HE és IHC festéshez képest magasabb érzékenységet biztosítanak, mivel lehetővé teszik a teljes nyirokcsomó vizsgálatát. Több RT-PCR módszer is alkalmas a (mikro)metasztázisok intraoperatív kimutatására, de alkalmazásuk pénz- és időigényes. Az legújabb egylépéses nukleinsav-amplifikációs (*one-step nucleic acid amplification, OSNA*)

vizsgálat gyors és frappáns alternatív diagnosztikai eszközként már megjelent a gyomorrák miatt operált betegek őrszem nyirokcsomó vizsgálatában is [64].

A gyomor adenokarcinóma esetén a daganat nyirokelvezetése meglepően bonyolult lehet. Az elmúlt évtizedek során jelentős mennyiségű betegadat gyűlt össze ezzel kapcsolatban. A Maruyama Számítógépes Programot a nagy mennyiségű betegadat alapján felismert összefüggésekre támaszkodva készítették elé. A világon a leggyakrabban a lokálisan előrehaladott gyomorrák esetén alkalmazzák a nyirokcsomó áttétek preoperatív felismerésére. Az őrszem nyirokcsomó navigálta műtét egy másik eszköz, amely segíthet a potenciálisan áttétes nyirokcsomók azonosításában. Ennek a két technikának a kombinálásával egy hatékony, 100%-os érzékenységgel és 60,42% specificitással rendelkező módszert dolgoztunk ki az eltávolítandó nyirokcsomó állomások azonosítására, valamint azoknak a betegeknek az azonosítására, akiknek kiterjesztett nyirokcsomó-eltávolításra van szükségük. Modellünk rendkívül magas érzékenységet további, független tanulmányoknak kell még megerősíteniük. Tanulmányunk azonban több korlátja is ismert, amelyekről érdemes néhány szót ejteni. Először is, a betegek beválasztási kritériumai szelekciós torzítást eredményezhetnek. Ez különösen igaz a pT4a stádiumú esetekre, mivel azok közül néhányat makroszkópos szeróza invázió miatt nem vontunk be vizsgálatunkba. Néhány jól ismert prediktív tényezőt, mint például a tumor grádusát, a daganat méretét vagy a nyirokér-invázió jelenlétét nem vettük figyelembe az elemzés során. Ennek oka az volt, hogy ezek a nyirokelfolyás útvonalát nem befolyásolják, így az érintett állomások száma és helye független azok jelenlététől.

Eredményeink hangsúlyossá teszik a személyre szabott megközelítés fontosságát a cT2/N+ stádiumú gyomorrák perioperatív kemoterápiájának rutinszerű alkalmazásának korszakában. Ez a megközelítés lehetővé teszi, hogy nagyobb figyelmet fordítsunk a potenciálisan metasztatikus nyirokcsomó állomásokra, függetlenül a nyirokcsomó eltávolítás szintjétől. A vizsgálatba bevont betegek túlélési eredményeinek értékeléséhez szükséges adatgyűjtés jelenleg még folyamatban van.

Az ismertetett vizsgálattal bizonyítottuk, hogy ennek a két modern technikának a hiányosságait azok kombinálásával ki lehet küszöbölni és együtt hatékonyan alkalmazhatóak. Nem javasoljuk, hogy a klinikai gyakorlatban mellőzzük a preoperatív nyirokcsomó staging alkalmazását vagy hagyjuk el a standard D2 nyirokcsomó disszekciót. A célunk sokkal inkább az, hogy felhívjuk a figyelmet egy olyan potenciálisan hasznos eszközre, amely azáltal, hogy jelzi a sebész számára a kritikus nyirokcsomó állomásokat, javítja a nyirokcsomó-eltávolítás hatékonyságát. Ennek ellenére eredményeink azt mutatják, hogy válogatott esetekben a nyirokcsomó eltávolítás kiterjesztését ezzel a módszerrel biztonságosan lehet csökkenteni.

A fenti korlátok ellenére az őrszem nyirokcsomó jelölés és a Maruyama számítógépes program együttes alkalmazása segíthet a klinikusoknak gyomorrákos betegek esetén személyre szabni a limfadenektómiát.

5.2. Az emlőrák korai felismerésének hatása a kezelésre és túlélésre

Az 1980-as évek óta jelentős mértékben csökkent a mellrák mortalitása [65]. Ehhez a jelenséghez jelentősen hozzájárult a fejlett országokban a posztmenopauzális hormonális kezelés csökkenő alkalmazása. Ebben fontos szerepet játszott a Women's Health Initiative vizsgálat eredménye, amely szignifikáns összefüggést állapított meg a mellrák kialakulásának növekvő kockázata és az említett kezelés között [66]. Ezen túl a világszerte észlelhető csökkenés jelentős részben köszönhető a szűrővizsgálatok révén a betegség korábbi felismerésének, valamint a mellrák kezelésében alkalmazott módszerek fejlődésének [67]. Egy 2012-ben megjelent Cochrane összefoglalóban Gotzsche és munkatársai azt találták, hogy három megfelelő randomizációval rendelkező vizsgálat szerint a szűrőprogramoknak köszönhetően nem volt statisztikailag szignifikáns csökkenés a mellrák mortalitásban 13 év után. Csak további négy, elégtelennek minősített módon randomizált vizsgálat mutatott egy 0,75-ös relatív kockázattal (95%CI = 0,67 - 0,83) jellemezhető csökkenést [54]. A hét vizsgálat együttes relatív kockázata 0,81 volt (95%CI = 0,74 - 0,87). A felsorolt (elégtelen módon randomizált) vizsgálatokat is magába foglaló, Independent UK Panel on Breast Cancer Screening által végzett metaanalízis azt mutatta, hogy a mellrák miatti halálozás relatív kockázata 0,80 (95%CI = 0,73-0,89), amikor a szűrt és kontroll csoportokat hasonlították össze. Fontos megjegyezni, hogy a vizsgálatok többsége évtizedekkel ezelőtt zajlott (1963-1991), amikor a mellrák kezelése még közel sem volt olyan hatékony, mint a jelenlegi protokollokkal [68]. A mammográfiás szűrés biztosította előnyök a mellrák mortalitásának csökkentésében hosszú távú utánkövetéssel válnak kimutathatóvá, ami hangsúlyozza a kiterjesztett gondozás és onkológiai utánkövetés fontosságát. Az Egészségügyi Világszervezet állásfoglalása szerint a mammográfiás szűrés teljes hatása akár a program indulását követően csak 20 évvel vagy még később válhatnak kimutathatóvá [52]. A bemutatott vizsgálatunk alátámasztja a hosszabb követési időszakok szükségességét és hasznosságát. A betegség komplexitása és a késői recidívák lehetősége miatt elengedhetetlen, hogy az kezeléssel elért eredményeket hosszabb intervallumon keresztül értékeljük. A 10 éves utánkövetés során nem találtunk szignifikáns javulást sem a teljes, betegségspecifikus vagy betegségmentes túlélési arányokban. Ezen eredmény összhangban van a korábbi irodalmi adatokkal, amelyek azt

mutatják, hogy az emlőrák korai felismerését célzó szűrőprogramok a jelenlegi magyarországi részvételi arányok mellett nem feltétlenül váltják be az ezzel kapcsolatos reményeinket [69]. Bár ezek a mammográfiás szűrőprogramok lehetővé teszik a korai felismerést és kezelést, nem feltétlenül vezetnek a hosszú távú túlélési arányok javulásához. Ez köszönhető részben a már rutinszerűen hozzáférhető onkológiai kezelésnek, részben pedig a szűrőprogramok jellegéből adódó, korábban felsorolt „bias” jelenségeknek. Ezt alátámasztja, hogy egy európai trendelemzés során is azt találták, hogy bár a mellrák mortalitása csökkent azokban a régiókban, ahol szűrőprogramot folytattak, de hasonló csökkenés volt tapasztalható az ilyen programokkal nem rendelkező szomszédos területeken is [70]. Ez arra utal, hogy a kezelési módszerek fejlődése valószínűleg jelentősen hozzájárul a különbségek hiányához. A 10 éves utánkövetés során észleltünk egy pozitív tendenciát a szűréssel felismert betegcsoportban a betegségmentes túlélés javulásában (74.3% vs. 82.7%, $p=0,074$). Ez a trend azonban nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét. Eredményeink alapján tervezzük a betegcsoport túlélésének összesen 20 évig történő nyomonkövetését. Úgy gondoljuk a kiterjesztett utánkövetés mélyebb betekintést enged majd a szűrővizsgálat hosszú távú hatásainak és a túlélési eredményeknek az értelmezésébe.

A 10 éves adatok multivariációs elemzése során az immunhisztokémiai altípusok, a pT, a pN-stádium és a neoadjuváns terápia független prognosztikai tényezőnek bizonyult a betegség-specifikus túlélés szempontjából. Ezek az általunk azonosított prognosztikai tényezők irodalmi adatok alapján is jól korrelálnak a betegek hosszú távú túlélési eredményeivel [71].

Bár vizsgálataink értékes tanulságokkal szolgáltak az emlőrákszűrés rövid- és hosszútávú eredményeivel kapcsolatban, fontos felismerni annak hiányosságait. A vizsgálatunkat azokra a betegekre korlátoztuk, akik egy meghatározott hatéves periódus alatt műtéten estek át egy adott intézményben. Ez potenciálisan szelekciós torzításhoz vezethet, mivel kizártuk azokat a betegeket, akiket nem sebészeti módszerekkel kezeltünk vagy akiknél ezen időszakon kívül született meg a diagnózis. Az eredmények Magyarországról származó adatokon alapulnak, ami korlátozhatja azok általánosíthatóságát más országokra, ahol eltérő egészségügyi rendszer működik, más az emlőrák előfordulási gyakorisága vagy a szűrési protokoll. A vizsgálatunk megfigyeléses jellege miatt a szűrővizsgálattal észlelt és a tünetekkel jelentkező csoportok közötti randomizáció hiánya potenciálisan további „confounding” faktorokat hozhat az elemzésbe. Bár a 10 éves utánkövetési időszak jelentősnek mondható, a mellráknak jól ismertek a késői recidívái, egy jelenlegitől is hosszabb utánkövetési időszak további hasznos információkat nyújthat. Meg kell jegyezni, hogy ezen kezdeti időszak alatt sem az őrszem nyirokcsomó-biopszia (SLNB), sem a neoadjuváns kemoterápia nem volt általános gyakorlat.

Az SLNB rutinszerű bevezetése 2007-ben történt meg a vizsgálatot végző osztályon. A bemutatott korlátok ellenére úgy véljük, hogy tanulmányunk jelentősen hozzájárul az emlőrák szűrési programok hosszú távú előnyeiről folytatott diskurzushoz és általa tovább finomíthatjuk a mellrák gyógyítását célzó szűrési és kezelési stratégiáinkat.

6. Új megállapítások, fontosabb eredmények

1. A világon elsőként sikerült egy olyan algoritmust felállítani gyomor adenokarcinóma esetén, amely az őrszem nyirokcsomó jelölés és a Maruyama számítógépes program korábban nem alkalmazott kombinációjával 100%-os szenzitivitás és negatív prediktív érték mellett (95%CI = 93,12%-100% és 88,30%-100%) 60,42%-os specificitással (95%CI = 46,31%-72,98%) és 73,42%-os (95%CI = 61,95%-82,15%) pozitív prediktív értékkel tudja azonosítani a tumorosan érintett nyirokcsomókat.
2. Az emlőrákszűrési program által felismert emlőrákos betegek körében magasabb arányban tudunk az életminőség szempontjából kedvezőbb emlőmeegtartó műtétet végezni (68,75% vs. 59,41%, $p=0,032$).
3. Hazánkban elsőként bizonyítottuk, hogy emlőrák esetén sem a 10 éves teljes túlélés ($p=0,427$), betegségspecifikus túlélés ($p=0,245$), betegségmentes túlélés ($p=0,074$) esetében nem lehetett statisztikai szempontból szignifikáns előnyt kimutatni a szűréssel felismert emlőrákos betegek esetén. Azonban az egyértelműen kimutatható trend miatt a hosszabb távú eredmények vizsgálata mindenképp indokolt.
4. A 10 éves betegségspecifikus túlélésre ható tényezők vizsgálatával szignifikáns különbségeket figyeltünk meg az életkori ($p<0,001$) és az immunhisztokémiai alsoportok ($p<0,001$), a daganat mérete ($p<0,001$), a patológiai T-stádium ($p<0,001$) és N-stádium ($p<0,001$), az emlőműtét típusa ($p<0,001$), valamint az adjuváns ($p<0,001$) és neoadjuváns kemoterápia ($p<0,001$) alkalmazását tekintve.
5. Multivariációs Cox-regressziós analízissel az immunhisztokémiai alsoportok, a pT-, pN-stádium és a neoadjuváns terápia alkalmazása független prognosztikai tényezőknek bizonyultak az emlőrák 10 éves betegségspecifikus túlélése szempontjából.

7. Összefoglalás

A gyomor adenokarcinoma kezelésének jelenlegi kihívásai közül kiemelhető nyirokcsomó-áttétek azonosításának nehézsége. Az adekvát nyirokcsomó disszekció létfontosságú a betegség stádiumának pontos megállapításában, így az alul- és túlkezelés elkerülésében. Az általunk végzett kutatással, pontosabban a gyomorrák kezelésében alkalmazott modern technikák, mint az őrszem nyirokcsomó jelölés és a Maruyama Számítógépes Program újszerű kombinációjával 100%-os biztonsággal tudtuk azonosítani a tumorosan érintett nyirokcsomókat, ezáltal rávilágítottunk a személyre szabott kezelési megközelítés fontosságára. A vizsgálat korlátai ellenére a nyirokcsomó-eltávolítás személyre szabása ígéretes megoldást kínálhat a gyomorrák kezelésében.

Az emlőrák korai felismerése jelentősen befolyásolja mind a kezelés módját, mind a várható túlélést. Azonban számos újabb vizsgálat eredménye szerint bár a szűrőprogramok lehetővé teszik a betegség korai felismerését és kezelését, nem feltétlenül vezetnek a hosszútávú túlélési eredmények javulásához. Ennek okai részben a ma már széleskörűen hozzáférhető hatékony onkológiai kezelések, részben pedig a szűrőprogramok jellegéből adódó torzítások lehetnek. A betegség komplexitása és a késői recidívák lehetősége miatt elengedhetetlen a hosszútávú utánkövetés, hogy a kezelési eredményeket hosszabb időintervallum alatt értékelni tudjuk. Obszervációs vizsgálatunk során megállapítottuk, hogy bár magasabb arányban tudunk az emlőrákszűrés által emlőmegtartó műtéteket végezni, a korai felismerés nem társult az általunk vizsgálat betegpopulációban kedvezőbb túlélési eredményekkel.

Summary

Among the current challenges in the treatment of gastric adenocarcinoma, the difficulty in identifying lymph node metastases stands out. Adequate lymph node dissection is vital for the accurate determination of the stage of the disease, thereby avoiding under- and over-treatment. In our research, specifically through the novel combination of modern techniques used in the treatment of stomach cancer, such as sentinel lymph node biopsy and the Maruyama Computer Program, we were able to identify metastatic lymph nodes with 100% certainty. This highlighted the importance of a personalized treatment approach. Despite the limitations of the study, tailoring lymph node dissection offers a promising algorithm for the treatment of stomach cancer.

The early detection of breast cancer significantly influences both the treatment modalities and the expected survival rate. However, according to numerous recent studies, while screening programs allow for the early detection and treatment of the disease, they do not necessarily lead to improved long-term survival outcomes. This may be partly due to the widely accessible effective oncological treatments today, and partly due to the inherent biases of the screening programs. Given the complexity of the disease and the potential for late recurrences, long-term follow-up is essential to evaluate treatment outcomes over an extended time interval. In our observational study, we found that although we can perform a higher proportion of breast-conserving surgeries through breast cancer screening, early detection was not associated with improved survival outcomes in our patient population.

8. Irodalomjegyzék

8.1. Hivatkozott közlemények jegyzéke

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A et al. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 71:209-249.
2. Kim H, Hwang Y, Sung H, Jang J, Ahn C, Kim SG et al. (2018) Effectiveness of Gastric Cancer Screening on Gastric Cancer Incidence and Mortality in a Community-Based Prospective Cohort. *Cancer Res Treat* 50:582-589.
3. Velanovich V, Hollingsworth J, Suresh P, Ben-Menachem T (2002) Relationship of gastroesophageal reflux disease with adenocarcinoma of the distal esophagus and cardia. *Dig Surg* 19:349-353.
4. Marrelli D, Pedrazzani C, Morgagni P, de Manzoni G, Pacelli F, Coniglio A et al. (2011) Changing clinical and pathological features of gastric cancer over time. *Br J Surg* 98:1273-1283.
5. Cancer Genome Atlas Research N (2014) Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 513:202-209.
6. Iizuka O, Kanavati F, Kato K, Rambeau M, Arihiro K, Tsuneki M (2020) Deep Learning Models for Histopathological Classification of Gastric and Colonic Epithelial Tumours. *Sci Rep* 10:1504.
7. Eom SS, Choi W, Eom BW, Park SH, Kim SJ, Kim YI et al. (2022) A Comprehensive and Comparative Review of Global Gastric Cancer Treatment Guidelines. *J Gastric Cancer* 22:3-23.
8. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C (2017) TNM classification of malignant tumours. Eighth edition. edn. John Wiley & Sons, Inc., Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ

9. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D et al. (2016) Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 27:v38-v49.
10. Roviello F, Rossi S, Marrelli D, Pedrazzani C, Corso G, Vindigni C et al. (2006) Number of lymph node metastases and its prognostic significance in early gastric cancer: a multicenter Italian study. *J Surg Oncol* 94:275-280; discussion 274.
11. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I et al. (2004) Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol* 22:2069-2077.
12. Degiuli M, Reddavid R, Tomatis M, Ponti A, Morino M, Sasako M et al. (2021) D2 dissection improves disease-specific survival in advanced gastric cancer patients: 15-year follow-up results of the Italian Gastric Cancer Study Group D1 versus D2 randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 150:10-22.
13. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ (2010) Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 11:439-449.
14. Sano T, Sasako M, Yamamoto S, Nashimoto A, Kurita A, Hiratsuka M et al. (2004) Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy--Japan Clinical Oncology Group study 9501. *J Clin Oncol* 22:2767-2773.
15. Habermann CR, Weiss F, Riecken R, Honarpisheh H, Bohnacker S, Staedtler C et al. (2004) Preoperative staging of gastric adenocarcinoma: comparison of helical CT and endoscopic US. *Radiology* 230:465-471.
16. Kim HJ, Kim AY, Oh ST, Kim JS, Kim KW, Kim PN et al. (2005) Gastric cancer staging at multi-detector row CT gastrography: comparison of transverse and volumetric CT scanning. *Radiology* 236:879-885.
17. Findlay JM, Antonowicz S, Segaran A, El Kafsi J, Zhang A, Bradley KM et al. (2019) Routinely staging gastric cancer with (18)F-FDG PET-CT detects additional metastases and predicts early recurrence and death after surgery. *Eur Radiol* 29:2490-2498.

18. Choi YY, An JY, Guner A, Kang DR, Cho I, Kwon IG et al. (2016) Skip lymph node metastasis in gastric cancer: is it skipping or skipped? *Gastric Cancer* 19:206-215.
19. Faige DO (2001) EUS in patients with benign and malignant lymphadenopathy. *Gastrointest Endosc* 53:593-598.
20. Hwang SW, Lee DH, Lee SH, Park YS, Hwang JH, Kim JW et al. (2010) Preoperative staging of gastric cancer by endoscopic ultrasonography and multidetector-row computed tomography. *J Gastroenterol Hepatol* 25:512-518.
21. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T et al. (2000) Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer* 3:219-225.
22. Murakami T (1971) Pathomorphological diagnosis, definition and gross classification of early gastric cancer. *Gann Monograph on Cancer Research* 11:53-66.
23. Inoue K, Tobe T, Kan N, Nio Y, Sakai M, Takeuchi E et al. (1991) Problems in the definition and treatment of early gastric cancer. *Br J Surg* 78:818-821.
24. Cancer. JRSfG (1973) The general rules for The gastric cancer study in surgery. *Jpn J Surg* 3:61-71.
25. Japanese Gastric Cancer A (2021) Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer* 24:1-21.
26. Japanese Gastric Cancer A (2011) Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer* 14:101-112.
27. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V et al. (1999) 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* 79:1522-1530.
28. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, Vendrame A, Tomatis M, Mazza C et al. (2014) Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg* 101:23-31.

29. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Kurokawa Y, Nashimoto A, Kurita A et al. (2008) D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 359:453-462.
30. Hundahl SA, Macdonald JS, Benedetti J, Fitzsimmons T, Southwest Oncology G, the Gastric I (2002) Surgical treatment variation in a prospective, randomized trial of chemoradiotherapy in gastric cancer: the effect of undertreatment. *Ann Surg Oncol* 9:278-286.
31. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Cooke D, Corvera C et al. (2022) Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 20:167-192.
32. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M et al. (2006) Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 355:11-20.
33. Lordick F, Siewert JR (2005) Recent advances in multimodal treatment for gastric cancer: a review. *Gastric Cancer* 8:78-85.
34. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S et al. (2019) Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 393:1948-1957.
35. Ohdaira H, Nimura H, Mitsumori N, Takahashi N, Kashiwagi H, Yanaga K (2007) Validity of modified gastrectomy combined with sentinel node navigation surgery for early gastric cancer. *Gastric Cancer* 10:117-122.
36. Tanis PJ, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, Th Rutgers EJ, Kroon BB (2001) History of sentinel node and validation of the technique. *Breast Cancer Res* 3:109-112.
37. Wei J, Bu Z (2020) Sentinel lymph node detection for gastric cancer: Promise or pitfall? *Surg Oncol* 33:1-6.

38. Hur H, Lee YJ, Kim Y-W, Min J-S, Yoon HM, An JY et al. (2022) Clinical efficacy of laparoscopic sentinel node navigation surgery for early gastric cancer: Five-year results of SENORITA trial. *Journal of Clinical Oncology* 40:4050-4050.
39. Miwa K, Kinami S, Taniguchi K, Fushida S, Fujimura T, Nonomura A (2003) Mapping sentinel nodes in patients with early-stage gastric carcinoma. *Br J Surg* 90:178-182.
40. Lee SE, Lee JH, Ryu KW, Cho SJ, Lee JY, Kim CG et al. (2009) Sentinel node mapping and skip metastases in patients with early gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 16:603-608.
41. Liu JY, Deng JY, Zhang NN, Liu HF, Sun WL, He WT et al. (2019) Clinical significance of skip lymph-node metastasis in pN1 gastric-cancer patients after curative surgery. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 7:193-198.
42. Jeuck TL, Wittekind C (2015) Gastric carcinoma: stage migration by immunohistochemically detected lymph node micrometastases. *Gastric Cancer* 18:100-108.
43. Ryu KW, Kim YW, Min JS, An JY, Yoon HM, Eom BW et al. (2020) Laparoscopic sentinel node navigation surgery versus laparoscopic standard gastrectomy with lymph node dissection in early gastric cancer: Final three-year survival results of multicenter randomized controlled phase III trial (SENORITA trial). *Journal of Clinical Oncology* 38:4510-4510.
44. Kampschoer GH, Maruyama K, van de Velde CJ, Sasako M, Kinoshita T, Okabayashi K (1989) Computer analysis in making preoperative decisions: a rational approach to lymph node dissection in gastric cancer patients. *Br J Surg* 76:905-908.
45. Maruyama K, Gunven P, Okabayashi K, Sasako M, Kinoshita T (1989) Lymph node metastases of gastric cancer. General pattern in 1931 patients. *Ann Surg* 210:596-602.
46. Bollschweiler EH, Monig SP, Hensler K, Baldus SE, Maruyama K, Holscher AH (2004) Artificial neural network for prediction of lymph node metastases in gastric cancer: a phase II diagnostic study. *Ann Surg Oncol* 11:506-511.
47. Toth D, Torok M, Kincses Z, Damjanovich L (2013) Prospective, comparative study for the evaluation of lymph node involvement in gastric cancer: Maruyama computer program versus sentinel lymph node biopsy. *Gastric Cancer* 16:201-207.

48. Peeters KC, Hundahl SA, Kranenbarg EK, Hartgrink H, van de Velde CJ (2005) Low Maruyama index surgery for gastric cancer: blinded reanalysis of the Dutch D1-D2 trial. *World J Surg* 29:1576-1584.
49. Dikken JL, Jansen EP, Cats A, Bakker B, Hartgrink HH, Kranenbarg EM et al. (2010) Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *J Clin Oncol* 28:2430-2436.
50. Sachdev J, Evangelist M, Orr W, Denbo J, Khattak A, Ul-Haq M et al. (2010) Maruyama index (MI) and outcomes of gastric cancer resection. *Journal of Clinical Oncology* 28:4154-4154.
51. Arnold M, Morgan E, Runggay H, Mafra A, Singh D, Laversanne M et al. (2022) Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. *Breast* 66:15-23.
52. World Health O (2014) WHO position paper on mammography screening. World Health Organization, Geneva
53. Mandelblatt JS, Stout NK, Schechter CB, van den Broek JJ, Miglioretti DL, Krapcho M et al. (2016) Collaborative Modeling of the Benefits and Harms Associated With Different U.S. Breast Cancer Screening Strategies. *Ann Intern Med* 164:215-225.
54. Gotzsche PC, Jorgensen KJ (2013) Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD001877.
55. Baum M, Demicheli R, Hrushesky W, Retsky M (2005) Does surgery unfavourably perturb the "natural history" of early breast cancer by accelerating the appearance of distant metastases? *Eur J Cancer* 41:508-515.
56. Feinleib M, Zelen M (1969) Some pitfalls in the evaluation of screening programs. *Arch Environ Health* 19:412-415.
57. Welch HG, Black WC (2010) Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst* 102:605-613.
58. Hutchison GB, Shapiro S (1968) Lead time gained by diagnostic screening for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 41:665-681.

59. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C, Ebscohost (2017) TNM classification of malignant tumours. Eighth edition. edn. Wiley Blackwell/John Wiley & Sons, Inc, Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ
60. Miyashiro I, Hiratsuka M, Sasako M, Sano T, Mizusawa J, Nakamura K et al. (2014) High false-negative proportion of intraoperative histological examination as a serious problem for clinical application of sentinel node biopsy for early gastric cancer: final results of the Japan Clinical Oncology Group multicenter trial JCOG0302. *Gastric Cancer* 17:316-323.
61. Park JY, Kim YW, Ryu KW, Nam BH, Lee YJ, Jeong SH et al. (2016) Assessment of laparoscopic stomach preserving surgery with sentinel basin dissection versus standard gastrectomy with lymphadenectomy in early gastric cancer-A multicenter randomized phase III clinical trial (SENRITA trial) protocol. *BMC Cancer* 16:340.
62. Toth D, Kincses Z, Plosz J, Torok M, Kovacs I, Kiss C et al. (2011) 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* 14:360-364.
63. Toth D, Kathy S, Csoban T, Kincses Z, Torok M, Plosz J et al. (2012) [Prospective comparative study of sentinel lymph node mapping in gastric cancer -- submucosal versus subserosal marking method]. *Magy Seb* 65:3-8.
64. Shimada A, Takeuchi H, Nishi T, Mayanagi S, Fukuda K, Suda K et al. (2020) Utility of the one-step nucleic acid amplification assay in sentinel node mapping for early gastric cancer patients. *Gastric Cancer* 23:418-425.
65. Welch HG, Prorok PC, O'Malley AJ, Kramer BS (2016) Breast-Cancer Tumor Size, Overdiagnosis, and Mammography Screening Effectiveness. *N Engl J Med* 375:1438-1447.
66. Ravdin PM, Cronin KA, Howlander N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ et al. (2007) The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 356:1670-1674.
67. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M et al. (2005) Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 353:1784-1792.

68. Independent UKPoBCS (2012) The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet* 380:1778-1786.
69. Ujhelyi M, Pukancsik D, Kelemen P, Kovacs E, Kenessey I, Udvarhelyi N et al. (2016) Does breast screening offer a survival benefit? A retrospective comparative study of oncological outcomes of screen-detected and symptomatic early stage breast cancer cases. *Eur J Surg Oncol* 42:1814-1820.
70. Autier P, Boniol M, Gavin A, Vatten LJ (2011) Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of screening but similar access to treatment: trend analysis of WHO mortality database. *BMJ* 343:d4411.
71. Giaquinto AN, Sung H, Miller KD, Kramer JL, Newman LA, Minihan A et al. (2022) Breast Cancer Statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 72:524-541.

8.2. Az értékezés alapjául szolgáló és egyéb in extenso közlemények hitelesített listája



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/308/2023.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Varga Zsolt József
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Varga, Z. J.**, Biró, A., Török, M., Tóth, D.: A combined approach for individualized lymphadenectomy in gastric cancer patients.
Pathol. Oncol. Res. 29, 1-10, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/pore.2023.1611270>
IF: 2.874 (2021)
2. Tóth, D., **Varga, Z. J.**, Tóth, J., Árkosy, P., Sebő, É.: Short- and Long-Term (10-year) Results of an Organized, Population-Based Breast Cancer Screening Program: comparative, Observational Study from Hungary.
World J. Surg. 42 (5), 1396-1402, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00268-018-4486-0>
IF: 2.768

További közlemények

3. Kolozsi, P., **Varga, Z. J.**, Tóth, D.: Indications and technical aspects of proximal gastrectomy.
Front. Surg. 10, 1-8, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fsurg.2023.1115139>
IF: 2.568 (2021)
4. **Varga, Z. J.**, Nagy, K., Tóth, D.: Gyomorsebészet 100 év tükrében a debreceni Sebészeti Klinikán.
Magyar Seb. 75 (1), 36-42, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/1046.2021.10008>
5. **Varga, Z. J.**, Kolozsi, P., Nagy, K., Tóth, D.: Optimal extent of lymph node dissection in gastric cancer.
Front. Surg. 9, 1-8, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fsurg.2022.1093324>
IF: 2.568 (2021)





6. Biró, A., Kolozsi, P., Nagy, A. C., **Varga, Z. J.**, Káposztás, Z., Tóth, D.: Significance of preoperative blood tests in the prognosis of colorectal cancer: a prospective, multicenter study from Hungary.
J. Clin. Lab. Anal. 36 (1), 1-8, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jcla.24128>
IF: 3.124 (2021)
7. **Varga, Z. J.**, Sárkány, P., Tóth, D.: Vissza a jövőbe: gastro-oesophagealis junctio subepitheliális tumorának laparoskopos transgastrius resectiója.
Magyar Seb. 74 (2), 43-48, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/1046.74.2021.2.3>
8. Tóth, D., Biró, A., **Varga, Z. J.**, Török, M., Árkosy, P.: Comparison of different lymph node staging systems in prognosis of gastric cancer: a bi-institutional study from Hungary.
Chin. J. Cancer. Res. 29 (4), 323-332, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2017.04.05>
IF: 3.689
9. **Varga, Z. J.**, Török, M., Sebő, É., Tóth, J., Tóth, D.: Breast Cancer in Surgical Site: unusual Presentation of an Ectopic Milk Line Malignancy.
Int. J. Clin. Res. 3 (1), 1-3, 2016.
10. Tóth, D., **Varga, Z. J.**, Sebő, É., Török, M., Kovács, I.: Predictive Factors for Positive Margin and the Surgical Learning Curve in Non-Palpable Breast Cancer After Wire-Guided Localization - Prospective Study of 214 Consecutive Patients.
Pathol. Oncol. Res. 22 (1), 209-215, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12253-015-9999-3>
IF: 1.736

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 19,327

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 5,642

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.



Debrecen, 2023.06.28.

9. Tárgyszavak

gyomorrák, emlőrák, adenokarcinóma, nyirokcsomó metasztázis, limfadenektómia, őrszem
nyirokcsomó, prognózis, túlélés, emlőszűrés

Keywords

gastric cancer, breast cancer, adenocarcinoma, lymph node metastasis, lymphadenectomy,
sentinel lymph node, prognosis, breast screening

10. Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani minden olyan embernek, aki hozzájárult kutatásaink sikeréhez és a doktori értekezésem megírásához.

Először is hálával tartozom Dr. Tóth Dezsőnek, aki nem csak a doktori képzés során volt a témavezetőm, de a sebészi pályán is már több, mint 10 éve a mesterem. Ő vezetett be engem a műtéttechnikán túl az akadémiai sebészet izgalmas világába; lelkiismeretes munkájával, tudományos műveltségével és széles látókörével inspirál engem napról napra.

Ezen munka nem jöhetett volna létre a disszertáció alapján képző közlemények társszerzői nélkül. Köszönöm Dr. Sebő Évának, Dr. Török Miklósnak, Dr. Biró Adriennek, Dr. Tóth Juditnak és Dr. Árkosy Péternek az áldozatos, közös munkát!

Köszönet illeti a Debreceni Egyetem Sebészeti Klinikájának munkatársait; a Kenézy Campus Általános Sebészeti Osztályának orvosi- és ápolói kara nélkül a klinikai kutatásunk nem lett volna lehetséges. Hálás vagyok a kollégáimnak, akik támogattak és bátorítottak munkám során. Ki kell emeljem Dr. Kolozsi Péter barátomat, aki empátiájával és tanácsaival átsegített a nehéz pillanatokon.

Köszönöm a családomnak: szüleimnek, testvéremnek és feleségemnek, akik végtelen türelemmel és megértéssel segítettek nekem ezen az úton.

Végül, de nem utolsósorban hálás vagyok mindazoknak a betegeknek, akik hozzájárultak a kutatásainkhoz, idejüket áldozva annak érdekében, hogy megértsük a daganatos betegségek működését, jobbá tegyük a rákbetegség kilátásait és javítsuk betegeink életminőségét. Köszönöm a beleegyezésüket, remélem, hogy az eredményeink hozzájárulnak a daganatos betegségek elleni harchoz.

11. Függelék

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények másolatai