

**A colorectalis carcinomák multidiscplináris szemléletű patbologiai
vizsgálata**

Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

Dr. Bogner Barna



A PTE ETK Egészségtudományi Doktori Iskola vezetője:

Prof. Dr. Bódis József Ph.D., D.Sc.

A PTE ETK Egészségtudományi Doktori Iskola program és témavezetője:

Prof. Dr. Ember István Ph.D., D.Sc.

2008

I. Bevezetés

A colorectalis carcinoma az iparilag fejlett országokban a tüdőrák után a második leggyakoribb halálozással járó daganat. A halálozási gyakoriság hazánkban is folyamatosan emelkedő tendenciát mutat, mely az Európai Unióban a legmagasabb mindkét nemben. Jelenleg mintegy 5000 ember hal meg évente vastagbélrákban Magyarországon. A megbetegedések száma az elhaltaknak több mint kétszerese. Bár a korai rákmegelőző állapotok felderítésére bizonyítottan hatékony módszerek állnak rendelkezésre, sajnálatos módon hazánkban a vastagbélrákszűrő programok beindítása megtorpant. Szűrés hiányában az esetek többségében a betegek előrehaladott stádiumú daganattal kerülnek műtetre és így, a betegek várható túlélése elmarad az európai eredmények mögött - az ötéves túlélés nem haladja meg a 40-45%-ot. Emiatt létfontosságú, hogy a betegeket a colorectalis carcinomák ellátására szakosodott multidiszciplináris team-ek (MDT) lássák el. A team tagjaként a pathológusnak a műtétet megelőző szövettani diagnózis felállításán túl vizsgálnia kell a szövetszi minőséget meghatározó rezekciós síkokat, majd a műtét után mindazon prognosztikus jellemzőit, melyek a beteg adjuváns kezelését meghatározhatják.

II. Problémfelvetés és célkitűzések

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

1. A colorectalis rákok epidemiológiai jellemzőinek vizsgálata

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

2. A rectum rákok sebészi jellemzőinek pathológiai vizsgálata

2.1. A TME sebészi jellemzőinek pathológiai vizsgálata

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

2.2. Az APER sebészi jellemzőinek pathológiai vizsgálata

A felső és középső harmadú rectum tumorok esetén alkalmazott teljes mesorectum kimetszés következtében a lokális recidiva arány a legjobb centrumokban 10% alá esökkent és ezt a preoperatív neoadjuváns kemoterápiával még tovább lehetett csökkenteni, de az abdominoperinealis végbél kiirtás esetén a nem peritonealizált szél érintettsége és a lokális recidiva arány továbbra is magas maradt. A Holm által módosított műtéti technika - melynek során a kimetszett levator izmok extra védő réteget képeznek a sphincter izmok és a végbél körül - a TME-hez hasonló arányú körkörös széli érintettséggel és lokális recidiva aránnyal

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

3. A preoperatív neoadjuváns kezelés hatásának vizsgálata

Az előrehaladott vagy nyirokcsomó áttéttel rendelkező rectum carcinomák esetében alkalmazott preoperatív neoadjuváns kemoradioterápia segítségével, a korábban irresektábilisnak tartott rectum carcinomák is eltávolíthatóvá váltak. A kemoradioterápiára a rectum carcinomák eltérő módon reagálnak. A kemoradioszenzitív tumorokban jelentős regresszió észlelhető, melynek mértéke a teljes regressziótól, az elszórt, nehezen fellelhető mikroszkopikus fókuszokon keresztül, a regresszió teljes hiányáig terjedhet. Mivel a lokális recidíva jelentkezését a nem peritonealizált sebészi szél érintettsége szabja meg ezen esetekben is, ezért csucc alapos patológiai vizsgálata elengedhetetlen. A daganatban észlelhető regresszió mértéke emellett önmagában is prognosztikus értékűnek tűnik. A kezelés után igazolt nyirokcsomó áttét a kemoradiorezisztencia jelként értékelhető, így e betegcsoportnál nagyobb a távoli áttétképződés valószínűsége.

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

4. A nyirokcsomó stádium meghatározását befolyásoló tényezők vizsgálata

A nyirokcsomó áttét a bélfalli invázió mélysége mellett, a beteg kezelését leginkább befolyásoló jelleg. A nyirokcsomó-feldolgozás mennyiségi, minőségi és technikai jellemzői világszerte igen változatosak. A nemzetközi és hazai kongresszusi megnyilvánulások alapján az alacsony nyirokcsomó számért a pathologusok a sebészeket, a sebészek pedig a pathologusokat tetszik felelőssé. A pathologusok időhiánnyal és a feldolgozási végző pathologusok alacsony számával magyarázzák a nyirokcsomószám alacsony voltát. Célunk, a vizsgált teljes ideje alatt az összes lehetséges nyirokcsomó kinyerése mellett, a nyirokcsomó kinyerést befolyásoló tényezők vizsgálata volt. Kérdőíves felmérésünkkel a magyar pathologusok nyirokcsomó kinyeréssel kapcsolatos véleményét kívántuk elemezni.

5. Az érinvázio szövettani kimutathatóságának vizsgálata

Az érinvázio megléte a haematogen áttétképződés lehetőségé miatt kedvezőtlen prognosztikus faktor ezért nyirokcsomó áttét hiányában megalapozza az onkoterápiás javaslatot. Az érinvázio patológiai feletben való szerepltetése ingadozó, melynek hátterében többek között az is állhat, hogy HF festett metszetekben nehéz felismerni. Emiatt az érinvázio kimutathatóságát fokozó módszerek bevezetése indokolt. Célunk egy olcsó, egyszerű és könnyen megítélhető, az érfal elasztikus membránjait jelölő speciális festés vizsgálata volt.

6. A szatellit tumoros góccok / átépült nyirokcsomók vizsgálata

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

7. A colorectalis multidisciplináris team megszervezése

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

III. Anyag és módszer

1. Epidemiológiai elemzés

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

2. A sebészi reszekátumok pathológiai jellemzőinek vizsgálata

2.1. A TME sebészi síkjainak vizsgálata

2003-tól 249, a Baranya Megyei Kórház, Mohács Város Kórháza, a Szigetvári Városi Kórház, a Komló Városi Kórház és a Siklói Városi Kórház sebészeti osztályán operált rektum carcinomás beteg sebészi reszekátumát vizsgáljuk. Mivel a reszekátumok rögzítetlen vizsgálata a városi kórházak elhelyezkedése miatt nem kerülhetett sor, így azok feltáratlanul, 10 %-os formalinban fixálva érkeztek az osztályunkra. A feltáratlan reszekátumokat 48 órás fixálást követően dolgoztuk fel. A sebészi minőség vizsgálata a Quirke-féle protokoll szerint történt.

A sebészi síkokat és a mesorectum jellemzőit (fascia, tömeg, berepedések) a reszekátum feltáratlan, befestetlen állapotban vizsgáltuk, majd a nem peritonealizált sebészi szél a tussal történő jelölését követően, felkorongolt rektumon rögzítettük a CRM szél és a daganat jellemzőit. Digitális fotódokumentáció mind a reszekátum feltáratlan-, mind a felkorongolt állapotában megtörtént. A nem peritonealizált sebészi szélet akkor tekintettük érintettnek, ha az a daganat közvetlen ráterjedés-, érinvázió- vagy áttétes nyirokeszmó révén azt ≤ 1 mm-re megközelítette.

2.2. Az APÉR sebészi jellemzőinek pathológiai vizsgálata

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

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

A mesorectalis excízió pathológiai vizsgálatával kapcsolatos körlevélünk az ország valamennyi pathológiai intézetébe eljuttatuk.

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

A nem peritonealizált sebészi szél érintettségének vizsgálatát 2004-2007. évi anyagunk alapján a mélységi invázió (pT² stádium), nyirokcsomó státusz (N stádium), úrinvázió, perineurális infiltráció, perforatio, növekedési szél mintázata, preoperatív neoadjuváns kemoterápiáció, rectum urocinoma regressziós grádus, sebészi volumen, a műtét típusa, a mesorectalis excízió síkja és a nem függvényében végeztük el. Korábbi éveket azért nem vizsgáltuk, mert a sebészi síkok vizsgálata csak az erre vonatkozó iradalmi ajánlások megjelenését követően - 2003-tól kerülhetett sor. Az ezt megelőző években a jellemzőket a pathológiai feltekben nem rögzítettük.

3. A preoperatív neoadjuváns kezelések hatásának vizsgálata

Neoadjuváns kezelésben részesült beteg reszekátumával 2003 előtt saját anyagunkban nem találkoztunk. 2003 januárjától 2007 decemberéig 84 (52 férfi, 32 nő), előrehaladott vagy radiológiailag nyirokcsomó áttétes, preoperatív neoadjuváns kezelésben részesült beteg műtéti reszekátumát dolgoztuk fel, mely a teljes rectum carcinomás anyagunk 35%-a. A betegek a műtétet megelőzően a PTE ÁOK Onkotrápiás Intézetében 1.8-2 Gy dóziskurációjú, 39.6-54 Gy összdózisú besugárzásban és Leucovorinral kombinált 5FU kemoterápiában részesültek. A műtétet a neoadjuváns kezelést 6 héttel követően végezték el. 55 beteg (65,5%) anterior reszekcióban, míg 29 beteg (34,5%) APER-ben részesült. A műtéteket a Baranya Megyei Kórház-, a Komló-, Mohácsi-, Siklósi- és Szigetvári Városi Kórházak Sebészeti Osztályain végezték el. Mivel a kemoterápiáció esetenként a tumor teljes regresszióját eredményezte, és a kezelés tényét az operátor nem mindig tüntette fel a szövettani vizsgálatkérő lapon, ezért olyan hátküldőlapot szerkesztettünk, melyen a sebész a preoperatív irradáció és kemoterápia tényét egyszerűen fel tudta tüntetni. A daganat regressziót a Wheeler-féle klasszifikáció (RCRG) szerint határoztuk meg.

A neoadjuváns kezelés okozta szöveti elváltozásokat (fibrosis, daganatsejt-mentes nyáktavak képződése, mcszesedés, íriássejtek megjelenése, sugár-vasculitis) HE metszeteken vizsgáltuk. Az oncocytoid/cosinophil sejtés átalakulást mutató esetekben az iradalmi adatok ellenőrzéses volta miatt, az esetleges neuroendocrin irányú differenciáció vizsgálata céljából chromogranin- és synaptophysin-, az oncocytoid átalakulást mutató sejtek proliferációs aktivitásának megítélésé céljából pcdg K167 immunhisztokémiai festést és egy szolid fészkeket képező, histiocytákat utánozó oncocytoid (daganatsejteket tartalmazó) esetben elektronmikroszkópos feldolgozást is végeztünk.

3.1. Regresszió grádus meghatározással kapcsolatos kérdőíves felmérés

A regresszió grádus meghatározás ismeretével kapcsolatos körlevél(ünket az ország valamennyi pathológiai intézetébe eljuttattuk.

4. A nyirokcsomó státusz pathológiai vizsgálata

4.1. Nyirokcsomó feldolgozás 1999-2007. évi anyagunkban

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

A nyirokcsomók kinyerését manuális úton, zsírolás nélkül a daganat lokalizációja szerint kissé eltérő módon végeztük el. Colon tumoroknál a mesocolon zsírszövetét a daganatot kikerülve lepreparáltuk, melynek következtében az egyes esetekben jelentős tömegű zsírszövet könnyebben kezelhetővé vált. A nyirokcsomó preparálást az RCPaH ajánlásnak megfelelően a sebész által megjelölt érelkötés felől kezdtük, az apicalis nyirokcsomó kinyerése céljából. Ezt követően a mesocolont 2 mm-es szeletvastagsággal, a bél hossz-tengelyével párhuzamos metszésekkel felszeleteltük. Az egyes szeletekből a látható nyirokcsomókat eltávolítottuk, majd a maradék zsírszövetet áttapintva a 2 mm-nél kisebb nyirokcsomókat is kinyertük. Rectum tumoroknál a feldolgozás ettől eltérő volt, mivel itt a CRM szél megítélése és a sebészi minőség dokumentálása miatt a reszekátumot előbb teljes hosszában felkoppogtattuk. Az egyes szeletekből a reszekációs szélhez közel fekvő nyirokcsomókat a befestett széllel együtt távolítottuk el, az esetleges széli érintettség megítélése céljából. A sebési széltől távolabb-, tehát a hélfához közelebb fekvő nyirokcsomóknál erre nem volt szükség. Az apróbb nyirokcsomókat itt a mintegy 3-4 mm-es szeletek párhuzamos bemetszésével és áttapintásával feleltük fel. A preoperatív neoadjuváns kezelésben részesült betegek reszekátumainak indítása a nyirokcsomók méretének csökkenése és a kifejezett lymphoid depletio miatt még alaposabb vizsgálatot igényelt, hiszen ezen esetekben csak a nyirokcsomó tokjának tapintási lelete vezetethetett a nyirokcsomók felleléséhez.

A makroszkóposan nyilvánvalóan áttétes nyirokcsomókból egy kímetszést vizsgáltunk, míg a további nyirokcsomókat méret szerint dolgoztuk fel. Az 5 mm-nél kisebb nyirokcsomókat egészben, az 5-10 mm-es nyirokcsomókat félbévágva, a 10 mm-nél nagyobb nyirokcsomókat 2-3 mm vastag szeletekre vágva indítottuk. A kisebb nyirokcsomók

maximum tízesével, egy blokkban történi indításával a nyirokcsomó feldolgozás költséghatékonyágát kívántuk fokozni.

4.2. A nyirokcsomó feldolgozással kapcsolatos országos kérdőíves felmérés

A nyirokcsomó feldolgozással kapcsolatos körlevelünket az ország valamennyi patológiai intézetébe eljuttattuk.

5. Az érinvázio szövettani kimutatathóságának vizsgálata

Az extramuralis érinvaziók kimutatását 2000-2006 februárjáig, HE metszeteken, az RCLPath colorectalis carcinomákról szóló tudományos levelének 1998-as verziójában szereplő definíció szerint végeztük. Eszerint extramuralis vénás invázio állapítható meg akkor, ha daganat azonosítható egy extramuralis elhelyezkedésű, endotheliummal bélelt űregben, mely vörösvértesteket tartalmaz, vagy simaizom réteg övezi. 2006 februárjától az érinvázio kimutatására orcein-hematoxilinn festést alkalmaztunk, mivel ez a festés azokban az esetekben is kimutatja az ér elasztikus membránját, amikor az endothelium a daganat nyomása következtében elpusztult vagy az ér úgy kitöltődte, hogy abban vörösvértest már nem látható. Az érinvázio kimutatathóságának maximalizálása céljából minden daganatnál törekedtünk 6 tumorus blokk vizsgálatára. Ha a daganat kisebb volt, akkor azt teljes egészében feldolgoztuk. Az érinvázio kimutatása céljából a tumorus blokk egyszeri befuragásakor keletkező egymás utáni metszeteket vizsgáltuk, azaz, a HE, az orcein-hematoxilinn és 10 esetben az endothel kimutatását célzó CD31 immunhisztokémiai festéseket 4µm különbséggel, azonos szinten vizsgáltuk.

6. A szatellit tumoros góccok / átépült nyirokcsomók vizsgálata

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

7. A colorectalis multidiscplináris team felépítése és működése

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

2005-ben egy hónapos edinburghi tanulmányúton, majd 2006. februárjában londoni és basingsstoke-i továbbképzésen vett részt.

A Baranya Megyei Kórház multidiscplináris team-jének működési rendje:

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

IV. Eredmények és megbeszélés

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

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

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

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

A teljes anyag alapján észlelt átlagos 4,65 cm-es tumorátmérő is alátámasztja, hogy a daganatok a műtét során már előretaladott stádiumiak.

2. A sebési reszekátumok pathológiai jellemzőinek vizsgálata

2.1. A TME minőségi jellemzői

A colorectalis carcinomában szenvedő betegek számára a gyógyulás esélyét, legfontosabb elemét ma is a műtét jelenti. A frissen felfedezett colorectalis rákok 70-80 %-ában van lehetőség kuratív műtetre. Számos tanulmány kimutatta, hogy a kezelést végző intézet, a sebési specializáció döntően befolyásolja a lokális recidívák arányát és a túlélést. Hangsúlyozatlan igaz ez a végbélcarcinomák esetében, ahol a korábban végzett torpa disszekció helyett bevezetett teljes mesorectum kimetszés 40%-ról 10% alá csökkenterte a lokális recidívák arányát. Az életműködés szempontjából nagy jelentőséggel bír a mély (belső) sphincter megtartása, mely sebésztechnikai nehézségein túl, a kemoirradiáció okozta fibrosis eseteiben problematikus. A nem peritonealizált (korábban circumferenciális vagy radiális szélként ismert) sebési szél érintettsége a lokális recidíva esélyét reatum és colon műtétek

esetén egyaránt fókuszra. Bár az MRI használatának elterjedésével a nem peritonealizált szél érintettség, azaz a beteg operabilitása az esetek többségében eldönthető, egyes esetekben apró szatellit tumoros góccok, vagy nyirokcsomó áttétek révén a circumferenciális szél mégis érintettnek bizonyul. A pathologus feladata így nem merülhet ki a hagyományos prognosztikus faktorok vizsgálatában, a jövőben a multidiscplináris csoport tagjaként a sebészi és radiológiai munka minőségbiztosításában is részt kell vennie. A saját 2004-2007. évi anyagunkban észlelt, átlagosan 43%-os komplett arány elfogadható, de sajnálatos módon alacsony - 13%-os a közeli komplett és elfogadhatatlanul magas - 44%-os az inkomplett arány. Ez utóbbinak tudható be a magas nem peritonealizált széli érintettség, mely anyagunkban az inkomplett mesorectalis kiterjesztés esetén 54,7%-nak adódott!

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

2.2. Az APER minőségi jellemzői

Az abdominoperinealis rectum exstirpatio minőségi mutatói anyagunkban kórházi és sebészi volumentől függetlenül rosszak. A levátor síkban vezetett metszéssel eltávolított abdominoperinealis rectum rezekciójával nem találkozunk. Bár a sphinctericus síkban vezetett resectiók megjelentek, az esetek túlnyomó többségében a sebészi síkot a submucosa képezte és a megítélhető 51 esetből 25-ben, azaz 49%-ban perforálták a végbelet.

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

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

A nagyobb (egyetemi, országos, megyei) intézetek esetében a pathologusok 52,5%-a, míg a városi kórházakban 40%-a állította az, hogy ismeri a mesorectalis excisio pathológiai minőségellenőrzésének módszerét, és aki ismeri az a beklüdbött válaszok alapján kivétel nélkül alkalmazzza is. A pathologusok 95%-a szerint a sebész számára elfogadható, hogy a mesorectum

minőségi jellemzői a pathológiai lelet részét képezik. Mivel a fentiek alapján a magyar pathológusoknak csupán lele rendelkezik a TME vizsgálatához szükséges ismeretekkel, ezért a módszertani levet következő revíziója alkalmával feltétlenül indokolt lenne, a TME sebészi síkjainak- és a CRM szél érintettségére vonatkozó kritérium rendszer ismeretelése.

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

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

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

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

Hasonló ellérést észleltünk a műtét típusától függően is, anterior reszekció esetén a CRM érintettség 11,7%-ul bizonyult alacsonyabbnak az APER-hoz viszonyítva (20,1% v.31,8%). Összet hasonlításaként közöljük a Dutch Trial műtét típus szerinti értékeit: anterior reszekció: 10,7%, APER: 30,4%. Az abdominoperinealis végbél kiirtásnál jelentkező magas CRM érintettség és az ennek következtében jelentkező lokális recidívák aránya a Halm-Jéle technikával jelentősen csökkenthető – az első 28 műtét után 16 hónapos utánkövetéssel 7%-nak adódott!

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

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

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

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

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

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

2003-2007. évi anyagunkban előforduló 84 preoperatív kemoradiációban részesült rectum adenocarcinómás beteg reszekálumái közül 30 esetben (35,7%) észleltünk oneneytoid átalakulást, melyek közül 29 esetben mirigyecs, 1 eset szolid-fészkcs megjelenésű volt. Utóbbi esetben a daganatsejtek hám eredetét az egyes metszetekben még fellelhető eredeti mirigyecs formációk megléte, a fokális cytokeratin immunhisztokémiai jelölődés és az ultrastrukturális kimutatható desmosomák megléte egyaránt megerősítette. Az oncocytoid átalakulás háttérében álló mitochondrium szaporulatot elektronmikroszkópiával támasztottuk alá. Neuroendocrin differenciációt chromogranin és synaptophysin immunhisztokémiai festésekkel 4 esetben (13%) tudunk kimutatni. A jelölődés 2 esetben diffúz, egyben fókális és

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

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

3.1. A regresszió grádus meghatározás ismerete a magyar pathológusok között

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

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

4. A nyirokcsomó szám alakulása anyagunkban

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

nyirokesomát indítottunk. Ennek következtében az átlagos nyirokesomószám 1999-ben, 115 eset mellett 2.67 volt, mely a speciálizáció következtében átlagosan 18-19-re emelkedett.

4.1 A nyirokesomó feldolgozással kapcsolatos országos felmérés eredményeinek elemzése

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

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

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

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

5. Az érinvázio elasztikus festéssel történő kimutathatósága

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

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

Az elasztikus festés további clónyc, hogy a vénák elasztikus membránja mellett megfesti a hashártya mesothel rétege alatti elasztikus membránt, mely alapján azonosítható a pT3 stádiumú betegek azon csoportja, akiknél a subserosus elasztikus laminát a daganat áttörte.

6. A szatellit tumoros gócek / átépült nyirokcsomók

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

7. A colorectalis multidiscplináris team

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

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

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

1. A colorectalis daganatok ellátásáról szóló hatályos szakmai protokollban közölttel szemben anyuagunkban a colorectalis rákok jobb colontűl irányába történő eltolódása figyelhető meg. Ez aláfémasztja azt a nézetet, miszerint a colonoscopus szűrésnek a vastagbél teljes hosszára ki kell terjednie - a rectosigmoidoscopia szűrés céljából nem kielégítő.
2. A sebészti, radiológiai és onkológiai fejlődés szükségessé teszi a makroszkópos és mikroszkópos prognosztikai és prediktív pathológiai jellemzők közöttését.
3. A colorectalis multidisciplinális team munkájában a pathologusnak fontos szerepe van, mely a diagnosztikus tevékenységen túl a sebész és az onkoterápiás tevékenység minőségét kontrollálja segíti, és ezzel hatékonyságát javítja. Mivel a vastagbél-daganatok leletezéséről és ellátásáról szóló hatályos módszertani ajánlásokból hiányoznak a sebészti minőségre (a resekcio síkjaira), valamint a neoadjuváns terápia után jelentkező regresszió vizsgálatára vonatkozó megállapítások, így a módszertani ajánlások következő revíziójakor ezek pótlása feltétlenül indokolt.
4. Eredményeink alapján teljes mesorectum kimetszéskor és különösen az abdominoperinealis rectum kiirtás esetében magas a hétfali izomzat illetve a submucosa síkjában végzett „incomplete” műtétek aránya. Következésképpen a TME mesorectalis fascialis síkban történő elvégzése mellett, ennek pathológiai minőségellenőrzése és a Holm-féle APER technika hazai elterjesztése kívánatos.
5. A rectum carcinomák lokális recidívájában döntő fontosságú nem portoncalizált sebészti szél érintettségéért a sebészti technika minőségén túl, a preoperatív képalkotó diagnosztika, az előrehaladott T és N stádium, és az érinvázió felcélós. A lokális recidívák számának csökkentése optimális esetben a daganatok korábbi stádiumban történő felfedezésével - tehát szűréssel - ennek hiányában, hár kisebb hufásfokkal, megalapozott képalkotó diagnosztika alapján történő neoadjuváns kezeléssel és botcselkecióval valósulhat meg.
6. A sebésznek és pathologusnak egyaránt átlagosan 12 nyirokcsomó eltávolítására kell törekednie a szövettanilag is megalapozott onkoterápia érdekében, a nyirokcsomószámát maximálizálását célzó zsírolódásos technika használata indokolatlan. Alacsony intézeti pathologus létszáma mellett megfontolandó a feladatra kiképzett szövettani szakasszisztens általi nyirokcsomó kigyűjtés bevezetése.

7. Az klasztikus röntfestés használata az érinvízió kimutathatóságát szignifikánsan javítja, ezért ennek széleskörű bevezetése, a mikloszertani fevélben történő ajánlása javasolt.
8. A kemoirradiációt követően a daganatsejtek oncocytoid átalakulása differenciál diagnosztikus problémát jelent. Az oncocytoid átalakulás az esetek túlnyomó többségében a daganatsejtekben felszaporodó mitochondriumok következménye. Neuroendocrín differenciáció csak az esetek töredékében mutatható ki, e jelleg prognosztikus jelentősége az esetek kis száma miatt csak multicentrikus összefogással tisztázható.
9. A rectum carcinomaék ellátása optimális módon csak olyan centrumokban végezhető, ahol az ellátásáért felcős valamennyi szakma személyi és technikai feltételei egyszerre adottak. Célszerű lenne ezért a brit, svéd és holland minta alapján történő multidiscplináris oktatást követően ilyen centrumok kialakítása.

VI. Publikációs jegyzék / List of publications

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

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

Könyvfejezet (Book chapter):

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

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

1. **Bogner B.:** A gastrointestinális traktus pathológiája, creditpontos kurzus pathologus rezidens orvosok részére, PTE ÁOK Pathológiai Intézet, 2001. tavaszán, előadás és metszetszeminarium
2. **Bogner B., Szilágyi K., Hegedűs G.:** A ulorektalis carcinomák sebészi és pathológiai jellemzői a Baranya megyei kórházak 2001. évi anyagában. A Magyar Sebészeti Társaság Coloproctológiai Szekciójának XI. nemzeti kongresszusa – 2002. március 21-23. - poszter
3. **Bogner B., Szilágyi K., Hegedűs G.:** A colorectalis carcinomák sebészi és pathológiai jellemzői a Baranya megyei kórházak 2001-2002.évi anyaga alapján. 61. Pathologus Kongresszus, Győr 2002. szeptember 26-28. – poszter
4. **Bogner B.:** A colorectalis carcinomák pathológiája és a pathológiai diagnózis konzekvenciái. Újévi onkológiai délután, Baranya Megyei Kórház, 2003. 01. 31. -- előadás
5. **Bogner B., Szilágyi K., Hegedűs G.:** A colorectalis carcinomák sebészi és pathológiai jellemzői a Baranya megyei Kórházak 2001-2002. évi anyagában. A Magyar Sebész. Társaság Coloproctológiai Szekciójának 2003. évi kongresszusa, Zalakaros, 2003. 03. 6-7. -- előadás
6. **Szilágyi K., Bogner B., Kövér E., Kelemen D., Tornóczky Y., Kereskai L., Horvát Őrs P., Hegedűs G.:** Szinkron előfordulású ulorektalis adenocarcinoma és vékonybél kiindulású GIST két esete. A Magyar Sebész Társaság Coloproctológiai Szekciójának 2003. évi kongresszusa, Zalakaros, 2003. 03. 6-7. – előadás
7. **Bogner B., Hegedűs G.:** A rectum carcinomákban alkalmazott preoperatív radio-chemoterápia hatására létrejött regresszió szövettani gradusainak meghatározása. 62. Pathologus Kongresszus, Budapest, 2003, szeptember 25-27.- poszter
8. **Bogner B.:** Változások, ajánlások a colorectalis carcinomák pathológiai leletezésében. A Magyar Onkológusok Társaságának XXV. Kongresszusa, Szeged 2003. november 12-15.- előadás
9. **Bogner B.:** A colorectalis carcinomák pathológiája. Creditpontos kurzus orvosstanhalgatók részére. BMK Sebészeti Osztály Könyvtár, 2003. november 25. – előadás

10. **Bogner B.:** A colorectalis carcinomák sebészeti és pathológiai jellemzői a Baranya Megyei Kórházak 2001-2003. évi anyagában. Magyar Molckuláris és Prediktív Epidemiológiai Társaság I. Kongresszusa, Péus, 2003. november 28-29. előadás
Legjobb előndő díj.
11. **Bogner B., Hegedűs G.:** A preoperatív radio-chemoterápia okozta szöveti regresszió grádusának meghatározása a Baranya Megyei Kórház és Pathodiagnostica Kft. 2003. évi anyaga alapján. A Magyar Gasztroenterológiai Társaság Colon Szekciós Ülése 2004. január23-24., Szekszárd -előadás
12. **Bogner B., Hegedűs G.:** A mesorectalis excisióval kapcsolatos ajánlásokról a Baranya Megyei Kórház és Pathodiagnostica Kft. 2001-2003. évi anyaga alapján. A Magyar Gasztroenterológiai Társaság Colon Szekciós Ülése 2004. január23-24., Szekszárd - poszter
13. **Bogner B.:** A colorectalis daganatok komplex terápiája, Mohácsi Városi Kórház kreditpontos kurzusa, 2004. március 2. – előadás
14. **Bogner B.:** Pathológiai standardok a colorectalis tumoros preparátumok értékelésében. Magyar Sebész Társaság Coloproctológiai Szekciós 2004. évi kongresszusa, Eger, 2004. március 18-20.- meghívott előadó
15. **Bogner B., Hegedűs G.:** A preoperatív radiokemoterápia okozta szöveti regresszió grádusának meghatározása a Baranya Megyei Kórház és Pathodiagnostica Kft. 2003. évi anyaga alapján. Magyar Sebész Társaság Coloproctológiai Szekciós 2004. évi kongresszusa, Eger, 2004. március 18-20.- előadás
16. **Bogner B., Hegedűs G.:** A preoperatív radio-chemoterápia okozta szöveti regresszió grádusának meghatározása a Baranya Megyei Kórház és Pathodiagnostica Kft. 2003-2004. évi anyaga alapján. Magyar Koloproktológus Társaság és a Magyar Pathológusok Társasága közös- nemzetközi részvételi továbbképző kongresszusa, Hortobágy-Máta, 2004. április 22-24.- előadás
17. **Bogner B., Szilágyi K.:** A mesorectalis excisióval kapcsolatos ajánlásokról a Baranya Megyei Kórház és Pathodiagnostica Kft. 2001-2004. évi anyaga alapján. Magyar Koloproktológus Társaság és a Magyar Pathológusok Társasága közös- nemzetközi részvételi továbbképző kongresszusa, Hortobágy-Máta, 2004. április 22-24.- előadás
18. **Bogner B., Szilágyi K., Grexa E., Lomb Z., Horváth G., Varga Zs.:** Bemutatkozik a colorectalis team. A Baranya Megyei Kórház rendezvénye, 2004. június 15.
19. **Bogner B., Fuluhelyi Zs., Grexa E., Lomb Z., Sinkó E., Szilágyi K.:** A colorectalis team – és ezen belül a pathológia szerepe a colorectalis daganatok multidiszciplináris

ellátásában. 63. Pathologus Kongresszus, Balatonszéplak, 2004. szeptember 23-25. – előadás

20. **Bogner B.**, Szilágyi K., Hegedűs G.: A mesorectalis excisióval kapcsolatos újításokról a Baranya Megyei Kórház és a Pathodiagnostica Kft. 2001-2004. évi anyaga alapján. 63. Pathologus Kongresszus, Balatonszéplak, 2004. szeptember 23-25. – előadás
21. **Bogner B.**: Változások a colorectális daganatok pathológiai leletezésében különös tekintettel a mesorectalis excízió pathológiai minőségellenőrzésére és a peroperatív kemoradioterápia okozta regresszió grádus meghatározására a rectumban. – Pathologus rezidensek és szakorvosok részére tartott előadás, PTE OEC ÁOK Pathológiai Intézet, 2004. november – **meghívott előadó**
22. **Bogner B.**: Változások a rectum carcinomák leletezésében. Klinikopathológia, Fejér megyei Szent György Kórház, 2005. január 20. - **meghívott előadó**
23. **Bogner B.**, Péter S., Varga G., Orbán L.: Colon daganatos illetve annak áttétét utánzó elváltozások a Baranya Megyei Kórház és Pathodiagnostica Kft. 2002-2004. évi anyagában. A Magyar Sebész Társaság Coloproctológiai Szekció 2005. évi kongresszusa – előadás
24. Szilágyi K., Göbel Gy., Papp G., **Bogner B.**: Műtési- és peroperatív standardok colorectalis daganat miatt végzett műteteinknél. A Magyar Sebész. Társaság Coloproctológiai Szekció 2005. évi kongresszusa – előadás
25. **Bogner B.**, Péter S., Varga G., Orbán L.: Tumor like lesions in the colorectal tract. East-West Colorectal Days, Hajdúszoboszló, 2005. április 14-16. – **meghívott előadó**
26. **Bogner B.**: A CRC anyagok ideális pathológiai feldolgozása. Dunántúli Pathologus Találkozó, Székesfehérvár 2005. június 3. - **meghívott előadó**
27. **Bogner B.**: A colorectális carcinomák pathológiai leletezésének minimum követelményei. A Dansac cég szakmai napja, Budapest, 2005. november 12. - **meghívott előadó**
28. **Bogner B.**: A colorectalis carcinomák pathológiai leletezése. A Sanofi-Aventis Tudományos továbbképzése, Bükfürdő, 2006. 04.07. – **meghívott előadó**
29. **Bogner B.**: A radikális végbél tumor eltávolítás patológiai minősítése, vastagbélsebészet kerekasztal megbeszélés. Magyar Sebész Társaság 58. Kongresszusa, Budapest, 2006. Szeptember 6-9. – **felkért előadó**

30. **Bogner B.:** A pathologus szerepe a residuális betegség kimutatásában colorectalis carcinomákban. 65. Patológus Kongresszus, Hajdúszoboszló, 2006. Október 5-7. - plenáris ülés - **felkért előadó**
31. **Bogner B.:** Az elasztikus rostfestés jelentősége a colorectalis carcinomák extramurális vénás invázióinak és átépült nyirokcsomó áttéteinek elkülönítésében, valamint az érinvázók számának meghatározásában. 2nd East-West Colorectal Days, Hajdúszoboszló, 2006. Október 26-28. - **felkért előadó**
32. **Bogner B.:** A műtéti preparátum a patológus szemével. A Magyar Sebész. Társaság Coloproctológiai szekciójának továbbképzése, akkreditált tanfolyam, Budapest, Európa Kongresszusi Központ, 2006. november 10.- **felkért előadó**
33. **Bogner B:** Lymphoid neogenesis in the colorectal tract. Magyar Sebész Társaság Coloproctológiai Szekció 2007. évi kongresszusa – Joint Meeting with the European Federation for Colorectal Cancer, Debrecen, 2007. március 22-24. - **idegen nyelvű előadás**
34. **Bogner B, Hegedűs G.:** The immunohistochemical differentiation of invaded venous and lymphatic vessels in colorectal carcinomas – is it a myth or a real possibility? 3rd East-West Colorectal Days, Hajdúszoboszló, 2007. május 17-19. - **idegen nyelvű előadás**
35. **Bogner B:** A vastagbélrákok klinikopathológiája. 66. Pathologus Kongresszus, plenáris ülés, Balatonfüred, 2007. október 4-6. - **felkért előadó**
36. **Bogner B:** Neoadjuváns kemoterápiát követően kialakult oncocytás átalakulás rectum adenocarcinomában. 66. Pathologus Kongresszus, Gasztrointesztinális metszet szeminárium, Balatonfüred, 2007. október 4-6. - **előadó**
37. **Bogner B:** A pT1 stádiumú colorectalis carcinomák rizikó csoportjainak meghatározása nyirokcsomó áttét szempontjából. 66. Pathologus Kongresszus, Gasztrointesztinális metszet szeminárium, Balatonfüred, 2007. október 4-6. - **előadó**
38. **Bogner B:** Az emésztőtractus lobos fibroid polypjairól, két ilcumban előforduló eset kapcsán. 66. Pathologus Kongresszus, Gasztrointesztinális metszet szeminárium, Balatonfüred, 2007. október 4-6. - **előadó**
39. **Bogner B:** Colon, rectum, vékonybél -- Pathologia, TNM, UICC. Gastro Update 2008, Bad Kleinkirchheim, 2008. március 11-14. - **meghívott előadó**
40. **Bogner B:** A peritoneummal nem fedett (kürkörös) sebészi szél érintettségének okai. Magyar Sebész. Társaság 59. Kongresszusa, Debrecen, 2008. június 18-20. - **előadó**

41. **Bogner B**, Hegedűs G, Seres L: A kemoirradiáció okozta oncocyta átalakulás szövettani, immunhisztokémiai, ultrastrukturális jellemzői és lehetséges prognosztikus jelentősége rectum adenocarcinomákban. 67. Pathologus Kongresszus, Keszthely, 2008. október 9. – előadás
42. Cifra J, **Bogner B**: Az érinvázio kimutathatóságának fokozása clasztikus rostfestéssel gastrointestinalis neuroendocrín tumorokban. 67. Pathologus Kongresszus, Keszthely, 2008. október 9. – poszter

A szerző egyéb közleményei (other publications):

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

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

1. **Molnár, A., Bogner B.:** Fostékes dagasztatok elemzése 10 éves kórszövettaui anyagunkban - Fejér Megyei Orvosnapok 1992. november 12-14. - előadás
2. **Bogner, B.; Angyal, M.:** Életkor meghatározás a szájpadi varratok elcsontosodása alapján - POIE Tudományos Ülés 1993. február 21. - előadás
3. **Bogner, B.; Angyal, M.:** Age estimation: Maxillary suture closure. 73. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin München 6-10. Sept. 1994. Poster (Zentralblatt Rechtsmedizin 42: 6, 1994)
4. **Bogner, B.; Kőnczöl, F.; Kádás, I.:** A gombamérgezésről - három esei kapcsán - MIOT Kazuisztikus Nap 1994. december 16. - előadás
5. **Bogner, B.; Kőnczöl, F.; Kádás, I.:** Der Grüner Mörder (*Amanita Phalloides*) -74. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin Aachen 19-23. Sept. 1995. Poster
6. **Bogner, B.; Jegesy, A.:** Lachus ist nicht zum lachen -Ein Strafverfahren gegen einen Gesundheitsarbeiter. Treffen der Gerichtsmediziner Alpe-Adria-Pannonia Jennersdorf, Burgenland 16-18. Mai, 1996.- előadás
7. **Bogner, B.; Osváth, P.; Bajnóczky, I.:** Ein seltener Fall des während des Geschlechtsverkehrs geschehen plötzlichen Todes. 75. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin Zürich Sept. 1996. - Poster
8. **Bogner, B.; Pap, I.; Berényi, E.; Repa, I.:** A Váci " Fehércék templomából " származó természetes úton mumifikálódott holttest CT vizsgálata. MIOT XI. Kongresszusa, Debrecen 1996. augusztus 21-23. - előadás
9. **Bogner, B.; Kőnczöl, F.; Kozma, M.:** Az 1994 évi Baranya- és Csongrád megyei gyalogos és kerékpáros balesetek halálos áldozatainak összehasonlítható elemzése. MIOT XI. Kongresszusa, Debrecen 1996. augusztus 21-23. - előadás
10. **Bogner, B.; Juhász, H.:** A bírtelen ocsesemőhalál okai és diagnózisa. Az igazságügyi orvosok 6. Alpok-Adria-Pannonia találkozója, Veszprém 1997. június 5-7. előadás
11. **Bogner, B.; Hegedűs, G.:** A boncolás szükségességéről a modern képalkotó diagnosztikai eljárások fényében. Baranya Megyei Kórház 1998. április 2. - előadás
12. **Bogner, B.; Hegedűs, G.:** IUD viselés mellett fellépő -peritonitissal szövődött, fatális kimenetelű kismenedeai Actinomyces esete. Baranya Megyei Kórház 1998. május 28. - Klinikopathológiai előadás

13. **Bogner, B.** ; Hegedűs, G.: Hepatocellularis carcinoma szokatlan viselkedésű esete. *Fiatal Pathológusok Fóruma, Budapest 1998. június 19.* – Előadás
14. **Bogner B.:** A pleura soliter fibrosus tumora, *Dunántúli pathológus Klub, Siófok, 1999. július - előadás*
15. **Bogner, B.,** Hegedűs, G, Traiber , I., Herbert, T: CD34 pozitív daganatok – bővíül a kör. *Magyar Pathológus Találkozó, Sopron 1999. október 7. - poszter*
16. **Hegedűs, G.,** Angu, B., **Bogner, B.:** Retroperitonealis cysticus lymphangioma. *Magyar Pathológus Találkozó, Sopron 1999. október 7. – poszter*
17. **Bogner, B.,** Lambah, P.A., Chetty, U., Anderson, T.J.: Assessment of Phenotypical Variation in Metastatic Lymph Nodes of Invasive Breast Carcinomas, *Joint Meeting of the Pathological Society of Great Britain and Ireland with the Dutch Pathological Society (NVVP), Maastricht 2001, január 3-5. - Poster*
18. **Bogner, B.,** Hegedűs G.: A kórhemolízis jelentősége a szilikózis foglalkozási betegségben elhunytak esetében. *A Magyar Pathológus Társaság 60. Kongresszusa 2001. szeptember 1. – poszter*
19. **Bogner B.,** Hegedűs G., Herbert T.: Az adenomyomák előfordulása és jelentősége. *A Magyar Pathológus Társaság 60. Kongresszusa 2001. szeptember 1. – poszter*
20. **Bogner B.,** Zibolcs H., Hegedűs G.: A kórhemolízis igazságügyi orvosi jelentősége szilikózis foglalkozási betegségben elhunytaknál a Baranya Megyei Kórház Pathológiai Osztályának és Szilikózis Szakrendelésének 1996-2000. évi anyag alapján. *Fiatal Igazságügyi Orvosok V. Fóruma, 2001. Október 27. Kaposvár - előadás*
21. **Bogner B.:** A gyulladásos bélbetegségek korszerű diagnosztikája és terápiája . *A Baranya Megyei Kórház Belgyógyászat-Gasztroenterológiai, Radiológiai, Pathológiai és sebészeti Osztályának tudományos rendezvénye (8 kredit pont értékű): A gyulladásos bélbetegségek pathológiai megítélése - 2001. november 24., Pécs - előadás*
22. **Bogner B.,** Hegedűs G.: A végtagok distalis részének inflammatorikus myxoidyalinos tumora vírusyta-szerű sejtekkel és/vagy Sternberg-Reed-szerű óriássejtekkel - *esetbemutatós – Országos metszetkonzultáció, Budapest – 2002. május – előadás*
23. **Bogner B.,** Szabados S., Csizmadia Cs., Rajnai I.: A mitrális műbillentyű beültetés lehetséges szövődményeiről egy fatális műbillentyű elégtelenség esete kapcsán, *61. Pathológus Kongresszus, Győr 2002. szeptember 26-28. poszter*

24. **Bogner B., Hegedűs G.:** A homlok régióba metasztázist adó mellőkpajzsmirigy carcinoma esete. Klinikopathológiai Konferencia, Komló Hánusz tanya, 2002. november - előadás
25. **Bogner B., Péter S.:** Az intestinalis traktus endometriosisa. Klinikopathológiai konferencia, Mohács 2002. november 28. – előadás
26. **Bogner B., Anga B., Hegedűs G.:** A Bethesda és Papanicolaou klasszifikáció és a kolposzkópos leletek összehasonlító elemzése a Baranya Megyei Kórház 2001-2003. évi anyagában 62. Pathologus Kongresszus, Budapest 2003 szeptember 25-27.- előadás
27. **Kövér E., Faluhelyi Zs., Bogner B., Kalmár K., Horváth G., Tomóuzky T.:** GIST és epitheliális/neuroendokrin daganatok szinkron vagy metakron előfordulása a GI-tban. Gyakoriság, klinikai következmények, Magyar Klinikai Onkológusok Társasága Kongresszusa, 2004. november 17-20. - előadás
28. **Horváth M., Garanszegi M., Bogner B., Berő T.:** Gastric Micropneumatosis: Endoscopic and Histopathologic Findings (Case Report) – Magyar Gasztroenterológiai Társaság 47. Nagygyűlése 2005. június 7-11. - poszter
29. **Bogner B., Garanszegi M.:** Differenciálisan epovezeték carcinoma mindkétoldali meatalis áttétet adó esete – Klinikopathológiai konferencia BMK, 2005. november 9.
30. **Bogner B.:** Mononucleosis infectiosa lépruptúrával járó fatális kimenetelű esete – Klinikopathológiai konferencia, Komló – Hánusz tanya, 2005. november 16.
31. **Bogner B.:** Uterine A méh masszív lymphoid infiltrációval járó, lymphomát utánozó leíromyómája és adenomyómája, Országos Metszetkonzultáció, 2006. május
32. **Cifra J., Bogner B., Harang G.:** Preoperatív differenciál diagnosztikus nehézségeket okozó GIST eseteink, 67. Pathologus Kongresszus, Keszthely, 2008. október 9. poszter

Összesített impact faktor (summed impact factor): 6.792