

**AZ ENDOSZKÓPOS ULTRAHANGVIZSGÁLAT SZEREPE A
TÁPCSATORNAI MALIGNUS BETEGSÉGEK DIAGNOSZTIKÁJÁBAN
ÉS KEZELÉSÉBEN**

Ph.D. TÉZIS

Dr. Fábián Anna



**Belgyógyászati Klinika
Szegedi Tudományegyetem**

Szeged

2021

A TÉZIS TÉMÁJÁHOZ KÖZVETLENÜL KAPCSOLÓDÓ PUBLIKÁCIÓK LISTÁJA

- I. **Fábián A**, Bor R, Farkas K, Bálint A, Milassin Á, Rutka M, Tiszlavicz L, Wittmann T, Nagy F, Molnár T, Szepes Z: Rectal Tumour Staging with Endorectal Ultrasound: Is There Any Difference between Western and Eastern European Countries?
Gastroenterol Res Pract. 2016; 2016:8631381
IF: 1.863 (Gastroenterology Q2)
- II. **Fábián A**, Bor R, Bálint A, Farkas K, Milassin Á, Rutka M, Tiszlavicz L, Nagy F, Molnár T, Szepes Z: [Neoadjuvant treatment as a limiting factor to rectal ultrasonography].
Orv Hetil. 2016 Jul;157(30):1193-7. doi: 10.1556/650.2016.30432. *Hungarian*
IF: 0.349 (Medicine Q4)
- III. **Fábián A**, Bor R, Gede N, Bacsur P, Pécsi D, Hegyi P, Tóth B, Szakács Z, Vincze Á, Ruzsics I, Rakonczay Z Jr, Eröss B, Sepp R, Szepes Z: Double Stenting for Malignant Biliary and Duodenal Obstruction: A Systematic Review and Meta-Analysis.
Clin Transl Gastroenterol. 2020 Apr;11(4):e00161
IF: 3.968 (Gastroenterology Q2)

A TÉZIS TÉMÁJÁHOZ KÖZVETLENÜL NEM KAPCSOLÓDÓ PUBLIKÁCIÓK LISTÁJA

- I. Bor R, **Fabian A**, Farkas K, Balint A, Tiszlavicz L, Wittmann T, Nagy F, Molnar T, Szepes Z. [The role of endoscopic ultrasonography in the diagnosis of rectal cancers].
Orv. Hetil., 2013 Aug, 154(34):1337–44. *Hungarian*.
IF: - (Medicine Q4)
- II. Bor R, Madácsy L, **Fábián A**, Szepes A, Szepes Z. Endoscopic retrograde pancreatography: When should we do it?
World J Gastrointest Endosc. 2015 Aug;7(11):1023-31.
IF: -
- III. Rutka M, Bor R, Bálint A, **Fábián A**, Milassin Á, Nagy F, Szepes Z, Szűcs M, Tiszlavicz L, Farkas K, Molnár T. Diagnostic Accuracy of Five Different Fecal Markers for the Detection of Precancerous and Cancerous Lesions of the Colorectum.
Mediators Inflamm. 2016; 2016:2492081.
IF: 3.232 (Immunology Q2)
- IV. Daróczi T, Bor R, **Fábián A**, Szabó E, Farkas K, Bálint A, Czakó L, Rutka M, Szűcs M, Milassin Á, Molnár T, Szepes Z. [Cost-effectiveness trial of self-expandable metal stents and plastic biliary stents in malignant biliary obstruction]
Orv Hetil. 2016 Feb;157(7):268-74. *Hungarian*.
IF: 0.349 (Medicine Q4)
- V. Bor R, **Fábián A**, Szepes Z. Role of ultrasound in colorectal diseases.
World J Gastroenterol. 2016 Nov 21;22(43):9477-9487.
IF: 3.365 (Gastroenterology Q1)

- VI. Bálint A, Berényi A, Farkas K, Pallagi Kunstár É, Altorjay Á, Csonka A, Krizsán M, Szűcs M, Pál A, **Fábián A**, Bor R, Milassin Á, Szulcsán Á, Mariann R, Szepes Z, Molnár T. Pregnancy does not affect fecal calprotectin concentration in healthy women.
Turk J Gastroenterol. 2017 May;28(3):171-175.
IF: 0.932 (Gastroenterology Q3)
- VII. Bor R, Farkas K, **Fábián A**, Bálint A, Milassin Á, Rutka M, Matuz M, Nagy F, Szepes Z, Molnár T. Clinical role, optimal timing and frequency of serum infliximab and anti-infliximab antibody level measurements in patients with inflammatory bowel disease.
PLoS One. 2017 Mar 31;12(3):e0172916.
IF: 2.806 (Medicine Q1)
- VIII. Bálint A, Rutka M, Végh Z, Kürti Z, Gecse KB, Banai J, Bene L, Gasztonyi B, Kristóf T, Lakatos L, Miheller P, Palatka K, Patai Á, Salamon Á, Szamosi T, Szepes Z, Tóth GT, Vincze Á, Bor R, Milassin Á, **Fábián A**, Nagy F, Kolar M, Bortlik M, Duricova D, Hrubá V, Lukas M, Mitrova K, Malickova K, Lukas M, Lakatos PL, Molnár T, Farkas K. Frequency and characteristics of infusion reactions during biosimilar infliximab treatment in inflammatory bowel diseases: results from Central European nationwide cohort.
Expert Opin Drug Saf. 2017 Aug;16(8):885-890.
IF: 3.439 (Medicine Q1)
- IX. Bor R, **Fábián A**, Bálint A, Farkas K, Szűcs M, Milassin Á, Czakó L, Rutka M, Molnár T, Szepes Z. Endoscopic management of complications of self-expandable metal stents for treatment of malignant esophageal stenosis and tracheoesophageal fistulas.
Therap Adv Gastroenterol. 2017 Aug;10(8):599-607.
IF: 4.168 (Gastroenterology, Q1)
- X. Farkas K, Rutka M, Ferenci T, Nagy F, Bálint A, Bor R, Milassin Á, **Fábián A**, Szántó K, Végh Z, Kürti Z, Lakatos PL, Szepes Z, Molnár T. Infliximab biosimilar CT-P13 therapy is effective and safe in maintaining remission in Crohn's disease and ulcerative colitis - experiences from a single center.
Expert Opin Biol Ther. 2017 Nov;17(11):1325-1332.
IF: 3.684 (Clinical Biochemistry Q1)
- XI. Rutka M, Molnár T, Bor R, Farkas K, **Fábián A**, Győrfi M, Bálint A, Milassin Á, Szűcs M, Tizslavicz L, Nagy F, Szepes Z. [Efficacy of the population-based pilot colorectal screening program. Hungary, Csongrád county, 2015].
Orv Hetil. 2017 Oct;158(42):1658-1667. *Hungarian.*
IF: 0.349 (Medicine Q4)
- XII. Bálint A, Farkas K, Szepes Z, Nagy F, Szűcs M, Tizslavicz L, Bor R, Milassin Á, Rutka M, **Fábián A**, Molnár T. How disease extent can be included in the endoscopic activity index of ulcerative colitis: the panMayo score, a promising scoring system.

BMC Gastroenterol. 2018 Jan 8;18(1):7.

IF: 2.212 (Medicine Q1)

- XIII. **Fábián A**, Rutka M, Ferenci T, Bor R, Bálint A, Farkas K, Milassin Á, Szántó K, Lénárt Z, Nagy F, Szepes Z, Molnár T. The Use of Complementary and Alternative Medicine Is Less Frequent in Patients with Inflammatory Bowel Disease Than in Patients with Other Chronic Gastrointestinal Disorders.

Gastroenterol Res Pract. 2018 Apr 3;2018:9137805.

IF: 1.863 (Gastroenterology Q2)

- XIV. Bor R, **Fábián A**, Farkas K, Molnár T, Szepes Z. Human mesenchymal stem cell therapy in the management of luminal and perianal fistulizing Crohn's disease - review of pathomechanism and existing clinical data.

Expert Opin Biol Ther. 2018 Jul;18(7):737-745.

IF: 3.585 (Clinical Biochemistry Q1)

- XV. Szántó K, Nyári T, Bálint A, Bor R, Milassin Á, Rutka M, **Fábián A**, Szepes Z, Nagy F, Molnár T, Farkas K. Biological therapy and surgery rates in inflammatory bowel diseases - Data analysis of almost 1000 patients from a Hungarian tertiary IBD center.

PLoS One. 2018 Jul 30;13(7):e0200824.

IF: 2.776 (Medicine Q1)

- XVI. Bálint A, Rutka M, Kolar M, Bortlik M, Duricova D, Hrubá V, Lukas M, Mitrova K, Malickova K, Lukas M, Szepes Z, Nagy F, Palatka K, Lovas S, Végh Z, Kürti Z, Csontos Á, Miheller P, Nyári T, Bor R, Milassin Á, **Fábián A**, Szántó K, Lakatos PL, Molnár T, Farkas K. Infliximab biosimilar CT-P13 therapy is effective in maintaining endoscopic remission in ulcerative colitis - results from multicenter observational cohort.

Expert Opin Biol Ther. 2018 Nov;18(11):1181-1187.

IF: 3.585 (Clinical Biochemistry Q1)

- XVII. Szántó K, Szűcs D, Vass N, Várkonyi Á, Bálint A, Bor R, **Fábián A**, Milassin Á, Rutka M, Szepes Z, Nagy F, Molnár T, Farkas K. [Transfer of care of adolescent inflammatory bowel disease patients without longitudinal transition. Lesson from 10 years experiences].

Orv Hetil. 2018 Nov;159(44):1789-1793. Hungarian.

IF: 0.564 (Medicine Q4)

- XVIII. Varjú P, Gede N, Szakács Z, Hegyi P, Cazacu IM, Pécsi D, **Fábián A**, Szepes Z, Vincze Á, Tenk J, Balaskó M, Rumbus Z, Garami A, Csupor D, Czimmer J. Lactose intolerance but not lactose maldigestion is more frequent in patients with irritable bowel syndrome than in healthy controls: A meta-analysis.

Neurogastroenterol Motil. 2019 May;31(5):e13527.

IF: 2.964 (Gastroenterology Q1)

- XIX. Gatt K, Schembri J, Katsanos KH, Christodoulou D, Karmiris K, Kopylov U, Pontas C, Koutroubakis IG, Foteinogiannopoulou K, **Fabian A**, Molnar T, Zammit D, Fragaki M, Balomenos D, Zingboim N, Ben Horin S, Mantzaris GJ, Ellul P. Inflammatory Bowel Disease [IBD] and Physical Activity: A Study on the Impact of Diagnosis on the Level of Exercise Amongst Patients With IBD.
J Crohns Colitis. 2019 May 27;13(6):686-692.
IF: 8.658 (Gastroenterology Q1)
- XX. Bor R, Vasas B, **Fábián A**, Bálint A, Farkas K, Milassin Á, Czakó L, Rutka M, Molnár T, Szűcs M, Tizslavicz L, Kaizer L, Hamar S, Szepes Z. Prospective comparison of slow-pull and standard suction techniques of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in the diagnosis of solid pancreatic cancer.
BMC Gastroenterol. 2019 Jan;19(1):6.
IF: 2.252 (Medicine Q1)
- XXI. Milassin Á, **Fábián A**, Molnár T. Switching from infliximab to biosimilar in inflammatory bowel disease: overview of the literature and perspective.
Therap Adv Gastroenterol. 2019 Apr 15;12:1756284819842748.
IF: 3.520 (Gastroenterology Q1)
- XXII. Pécsi D, Farkas N, Hegyi P, Varjú P, Szakács Z, **Fábián A**, Varga G, Rakonczay Z Jr, Bálint ER, Eröss B, Czimmer J, Szepes Z, Vincze Á. Transpancreatic Sphincterotomy Is Effective and Safe in Expert Hands on the Short Term.
Dig Dis Sci. 2019 Sep;64(9):2429-2444.
IF: 2.751 (Gastroenterology Q2)
- XXIII. Bor R, **Fábián A**, Matuz M, Szepes Z, Farkas K, Miheller P, Szamosi T, Vincze Á, Rutka M, Szántó K, Bálint A, Nagy F, Milassin Á, Tóth T, Zsigmond F, Bajor J, Müllner K, Lakner L, Papp M, Salamon Á, Horváth G, Sarang K, Schäfer E, Sarlós P, Palatka K, Molnár T. Real-life efficacy of vedolizumab on endoscopic healing in inflammatory bowel disease - A nationwide Hungarian cohort study.
Expert Opin Biol Ther. 2020 Feb;20(2):205-213.
IF: 3.224 (Clinical Biochemistry Q1)
- XXIV. Rutka M, Bor R, Molnár T, Farkas K, **Fábián A**, Györffy M, Bálint A, Milassin Á, Sz Cs M, Tizslavicz L, Nagy F, Szepes Z. Efficacy of a population-based colorectal cancer screening pilot.
Turk J Med Sci. 2020 Mar 10;50(4):756-763.
IF: 0.717 (Medicine Q3)
- XXV. Bor R, Vasas B, **Fábián A**, Szűcs M, Füredi Á, Czakó L, Rutka M, Farkas K, Molnár T, Milassin Á, Bálint A, Szántó K, Hamar S, Kaizer L, Tizslavicz L, Szepes Z. Slow-pull technique yields

better quality smears: prospective comparison of slow-pull and standard suction techniques of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration.

Scand J Gastroenterol. 2020 Nov;55(11):1369-1376.

IF: 2.130 (Gastroenterology Q4)

- XXVI. **Fábián A**, Bor R, Farkas K, Szepes Z, Molnár T. Letter: long-term outcomes of patients with acute severe ulcerative colitis after intravenous steroid therapy.

Aliment Pharmacol Ther. 2020 Oct;52(7):1251.

IF: 7.515 (Gastroenterology Q1)

- XXVII. Bálint A, Farkas K, Méhi O, Kintses B, Vásárhelyi BM, Ari E, Pál C, Madácsy T, Maléth J, Szántó KJ, Nagy I, Rutka M, Bacsur P, Szűcs D, Szepes Z, Nagy F, **Fábián A**, Bor R, Milassin Á, Molnár T. Functional Anatomical Changes in Ulcerative Colitis Patients Determine Their Gut Microbiota Composition and Consequently the Possible Treatment Outcome.

Pharmaceuticals (Basel). 2020 Oct 28;13(11):346.

IF: 4.286 (Pharmacology & Pharmacy Q1)

- XXVIII. **Fábián A**, Bor R, Szabó E, Kardos V, Bálint A, Farkas K, Milassin Á, Rutka M, Szántó K, Molnár T, Szűcs M, Lőrinczy K, Orbán-Szilágyi Á, Gyökeres T, Gyimesi G, Szepes A, Kovács V, Rácz I, Szepes Z. Endoscopic treatment of gastric antral vascular ectasia in real-life settings: Argon plasma coagulation or endoscopic band ligation?

J Dig Dis. 2021 Jan;22(1):23-30.

IF: 1.736 (Gastroenterology Q4)

- XXIX. Bacsur P, Skribanek S, Milassin Á, Farkas K, Bor R, **Fábián A**, Rutka M, Bálint A, Szántó KJ, Tóth T, Nagy F, Szepes Z, Boda K, Molnár T. [Long-term follow-up of inflammatory bowel disease patients receiving anti-tumor necrosis factor-alpha therapy].

Orv Hetil. 2020 Nov 22;161(47):1989-1994. *Hungarian*

IF: 0.497 (Medicine Q4)

- XXX. Bor R, Matuz M, **Fabian A**, Szepes Z, Szántó K, Farkas K, Rutka M, Milassin A, Pigniczki D, Balint A, Toth T, Molnar T. Efficacy, tolerability and safety of split-dose bowel cleansing regimen of magnesium citrate with sodium picosulfate - a phase IV clinical observational study.

Rev Esp Enferm Dig. 2020 Dec 29. doi: 10.17235/reed.2020.7073/2020.

IF: 2.196 (Gastroenterology Q4)

- XXXI. Judit Szántó K, Madácsy T, Kata D, Ferenci T, Rutka M, Bálint A, Bor R, **Fábián A**, Milassin Á, Jójárt B, Szepes Z, Nagy F, Molnár T, Földesi I, Maléth J, Farkas K. Advances in the optimisation of therapeutic drug monitoring using serum, tissue and faecal anti-tumour necrosis factor concentration in patients with inflammatory bowel disease treated with TNF- α antagonists.

Expert Opin Biol Ther. 2021 Feb 15. doi: 10.1080/14712598.2021.1890712.

IF: 3.224 (Biotechnology & Applied Microbiology Q2)

Teljes közlemények száma:	34
Kumulatív impakt faktor:	88,759

RÖVIDÍTÉSJEGYZÉK

CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials

CI: konfidencia intervallum

CRC: kolorektális daganat

CRT: kemoradioterápia

ERCP: endoszkópos retrográd kolangio-pankreatográfia

RUH: rektális ultrahang

EUH: endoszkópos ultrahang

EUS-BD: endoszkópos ultrahang vezérelt epeúti drenázs

EUH-FNA: endoszkópos ultrahang vezérelt finomtű aspiráció

GEA: gasztro-enterális anasztomózis

IQR: interkvartilis tartomány

MRI: mágneses rezonanciás képalkotás

NOS: Newcastle–Ottawa skála

NPV: negatív prediktív érték

PPV: pozitív prediktív érték

PTD: perkután transzhepatikus drenázs

RBO: ismételt epeúti obstrukció

RDO: ismételt duodenum obstrukció

SD: standard deviáció, szórás

TEM: transzanális endoszkópos mikrosebészet

1. BEVEZETÉS

A tápcsatornai malignus folyamatok világviszonylatban a leggyakoribb daganattípusok közé tartoznak, és népesség öregedését figyelembe véve ez a tendencia folytatódni fog a továbbiakban is. A tápcsatornai daganatos betegségek okozta megterhelés országonként eltérő, a vastagbél és hasnyálmirigy daganatok például elsősorban a gazdaságilag fejlett országokban jelentenek problémát. Magyarország mindkét daganattípus szempontjából a legmagasabb globális incidencia és mortalitási rátával rendelkező országok közé sorolható. A tápcsatornai malignus betegségek kezelése szempontjából meghatározó a daganat felismerésének időpontjában a daganat stádiuma. A pontos TNM stádium ismerete különös fontossággal bír többek közt a végbéldaganatok kezelésében, hiszen ez alapján van lehetőség a transzanális endoszkópos mikrosebészeti (TEM) beavatkozásra alkalmas betegek szelekciójára, a műtét előtti onkológiai kezelés szükségességének megítélésére, valamint a sebészi beavatkozás típusának meghatározására. A kolorektális szűrőprogramok bevezetésével világszerte korábbi stádiumban felismerésre kerülő vastagbél-tumorokkal ellentétben a hasnyálmirigy térfoglaló folyamatai rendszerint előrehaladott, inoperábilis stádiumban kerülnek felismerésre, amikor már kizárólag palliatív kezelési megoldások jöhetnek szóba.

Az endoszkópiát és az ultrahangtechnikát ötvöző endoszkópos ultrahangvizsgálat (EUH) minimálisan invazív vizsgálómódszer, amely lehetőséget biztosít a tápcsatorna falának és a környező szerveknek és szöveteknek a vizualizálására. Az EUH technológiai fejlődésével a vizsgálat indikációs köre folyamatosan bővül, így a megalapozott diagnosztikus indikációk mellett már terápiás beavatkozásokra is lehetőséget biztosít. Bizonyos indikációk részben vagy teljesen átfedésben lehetnek egyéb minimálisan invazív beavatkozásokéval, így például az endoszkópos retrográd kolangiopankreatográfiával (ERCP) vagy a perkután transzhepatikus drenázssal (PTD), és a terápiás algoritmusban betöltött helyük még pontosan nincs meghatározva. Ezen kívül még a jól meghatározott diagnosztikus indikációk esetén, például a tumorok stádiummeghatározása kapcsán is felmerülnek tisztázandó kérdések.

Az EUH a mágneses rezonanciás képalkotás (MRI) mellett régóta fontos szerepet tölt be a rektumtumorkok stagingjében. A rektumtumorkokra vonatkozó 2017-es ESMO ajánlás jelenleg a kismedencei MRI-t jelöli meg a lokális stádiummeghatározás legpontosabb eszközeként, amely képes az extramurális vaszkuláris terjedés, a T-stádium, illetve a circumferenciális reszekciós szél érintettségének meghatározására, valamint alkalmas a recidíva és a szinkron/metakron távoli metasztázisok rizikójának előrejelzésére. A rektális ultrahangvizsgálat (RUH) hasznos kiegészítő vizsgálat lehet a korai stádiumú (csak submucosa inváziót mutató) rektumtumorkok esetén, amelyeknél a TEM, illetve az endoszkópos technika fejlődésével esetlegesen az endoszkópos reszekció is kezelési alternatíva lehet. Mindazonáltal a MR-vizsgálat költségei és limitált regionális elérhetősége miatt a stagingre leginkább alkalmas vizsgálati módszer megválasztása esetenként nehézséget okozhat. A RUH vizsgálat pontossága a rektumtumorkok stagingjében az irodalmi adatok alapján 63% és 96% között mozog. A Puli és mtsai által közölt, a témában ezidáig megjelent legnagyobb esetszámot vizsgáló meta-

analízis a RUH poolozott szenzitivitását és specificitását T1 tumorok esetén 87,8%-nak (95% konfidencia intervallum [CI]: 85,3%–90,0%) illetve 98,3%-nak (95% CI: 97,8%–98,7%); T2 tumorok esetén 80,5%-nak (95% CI: 77,9%–82,0%) ill. 95,6%-nak (95% CI: 94,9%–96,3%); T3 tumorok esetén 96,4%-nak (95% CI: 95,4%–97,2%) ill. 90,6% (95% CI: 89,5%–91,7%); T4 tumorok esetén pedig 95,4%-nak (95% CI: 92,4%–97,5%) ill. 98,3%-nak (95% CI: 97,8%–98,7%) határozta meg. A későbbi vizsgálatok azonban rámutattak az irodalmi adatok és a „valós életből származó” adatok közti eltérésre, és kiemelték a vizsgáló tapasztalatának, valamint az éves vizsgálatmennyiségnek a fontosságát. Az említett metaanalízis során a nyirokcsomó státusz felmérése során tapasztalt mérsékelt pozitív valószínűségi arány (2,84 [95% CI: 2,16–3,72]) és az alacsony negatív valószínűségi arány (0,42 [95% CI: 0,33–0,52]) alapján a szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy a RUH nagyobb eséllyel képes kizárni a nyirokcsomó-érintettséget, mint megerősíteni azt. Az N-staging tekintetében a módszer poolozott szenzitivitása és specificitása csupán 73,2% (95% CI: 70,6%–75,6%), illetve 75,8% (95% CI: 73,5%–78%) volt. További nehézséget jelent, hogy a nyirokcsomó-érintettségre kizárólag morfológiai kritériumok alapján lehetséges következtetni (pl. echogenitási jellemzők, méret, alak és szélek), illetve az a tény, hogy a RUH kizárólag a perirektális nyirokcsomókat képes azonosítani. A neoadjuváns kemoterápiával (CRT) az előrehaladott stádiumú rektumtumrok kezelésének alapterápiáját képezi. A kezelést követő ismételt stádium-meghatározás (ún. restaging) alapvető fontosságú a terápiás válasz meghatározásához és a további terápiás lehetőségek megválasztásához. Azonban a kezelés eredményeként bekövetkező szöveti változások olyan mértékben befolyásolhatják az iniciális stádium-meghatározásra alkalmas vizsgálómódszerek pontosságát, hogy azok a restagingre már nem feltétlenül lesznek alkalmasak.

Az irreszekábilis pankreato-biliáris, gasztro-duodenális és metasztatikus malignus folyamatok egyidejűleg fennálló epeúti és duodenum obstrukció kialakulásához vezethetnek. Az előrehaladott pankreato-biliáris daganatok 51–72%-ában jelentkezhet epeúti obstrukció, a duodenum obstrukció előfordulási aránya pedig az utóbbi években jelentős fejlődésen keresztülmenő kemoterápiás kezeléseknél és ebből adódóan a hosszabb várható élettartamnak köszönhetően akár a 38%-ot is elérheti. A tradicionálisan alkalmazott kettős sebészi bypass (biliodigestív anasztomózzal kombinált gasztroenterosztóma-képzés) jelentős perioperatív mortalitással és morbiditással jár a betegek gyenge általános állapota és társbetegségei miatt. Mivel a duodenum obstrukció rendszerint az epeúti obstrukciót követően alakul ki, és az esetek akár 20%-ában is jelentkezhet, azon betegek esetén, akiknél epeúti bypass készítésére került sor és a műtét során a betegség irreszekábilisnek bizonyul, profilaktikus gasztro-enterális anasztomózis (GEA) képzése jön szóba. A profilaktikus GEA kialakításával csökken a későbbiekben a duodenum obstrukció kialakulásának rizikója, és a beavatkozás rövidtávon nem befolyásolja kedvezőtlenül a hasnyálmirigy és periampulláris eredetű daganatok kimenetelét. Ezért a legtöbb kettős sebészi bypass-ról beszámoló közlemény tartalmaz olyan eseteket, amikor az epeúti bypass mellett profilaktikus GEA elvégzésére került sor. A közelmúltban a műanyag vagy öntágló fémsztentek endoszkópos úton történő behelyezése egy alternatív, minimálisan invazív lehetőséget

biztosít azon betegek számára, akik társbetegségeikből vagy egyéb okból adódóan nem alkalmasak sebészi beavatkozásra. Jelenleg malignus epeúti obstrukció esetén az ERCP során történő transzpapilláris sztentimplantáció a választandó palliatív kezelési megoldás. Sikertelen ERCP esetén (mely az esetek kb. 10%-ában fordul elő anatómiai okokból vagy duodenum obstrukció következtében) az epeúti sztentimplantáció elvégzése PTD vagy endoszkópos ultrahang vezérelt epeúti drenázs (EUS-BD) útján is lehetséges. Az ERCP-vel összevetve tapasztalt hasonlóan magas technikai és klinikai sikerráta, valamint a kedvező adverz esemény- és reintervenciós ráta alapján felvetődött az utóbbi időben az EUS-BD elsődleges kezelési módszerként való alkalmazásának lehetősége is. Egy 2018-ban megjelent, a szisztematikus Cochrane-adatbázis áttekintés alapján a malignus gyomorkimeneti obstrukció kezelésében a sebészi palliációval összevetve sztentimplantáció esetén a per os táplálás gyorsabb helyreállása és rövidebb kórházi tartózkodás tapasztalható, ellenben magasabb arányban kell ismételt intervencióra számítani. Először 1994-ben számoltak be kettős sztentelésről, vagyis epeúti és duodenum sztent együttes implantációjáról. A kettős sztentelés módjának megválasztásakor mérlegelni kell a duodenum obstrukció típusát (tehát azt, hogy az a Vater-papilla felett [I. típus], annak szintjében [II. típus] vagy azalatt [III. típus] helyezkedik el), illetve az epeúti és duodenumsztent behelyezésének sorrendjét. Bár technikailag kihívást jelent, lehetőség van az epeúti sztentnek a duodenumsztenten lévő lyukakon keresztüli behelyezésére is. Mindazonáltal a kettős sztenteléssel (és főként a duodenum sztentimplantáció mellett EUS-BD-vel történő epeúti sztenteléses formájával) kapcsolatban jelenleg limitált adat áll rendelkezésre, és a terápiais algoritmusban való helye sincs egyértelműen tisztázva.

2. CÉLKITŰZÉS

2.1. A RUH pontosságának felmérése a rektumtumорок stádium-meghatározásában

- 2.1.1. A RUH pontosságának retrospektív meghatározása a rektumtumорок stádium-meghatározásában a műtéti utáni szövettani eredményekkel összevetve a mélységi kiterjedés és a nyirokcsomó-érintettség tekintetében
- 2.1.2. A neoajuváns kezelés hatásának felmérése a RUH pontosságára a rektumtumорок stádium-meghatározásában

2.2. A kettős sztentelés részeként elvégzett EUS-BD hatékonyságának felmérése egyidejűleg fennálló malignus epeúti és duodenum obstrukció esetén szisztematikus irodalmi áttekintés és metaanalízis formájában

- 2.2.1. A kettős sztentelés hatékonyságának felmérése malignus epeúti és duodenum obstrukció esetén a sebészi kettős bypass-szal összevetve
- 2.2.2. A kettős sztentelés részeként végzett EUS-BD hatékonyságának felmérése az ERCP-vel, illetve PTD-vel összevetve

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

3.1. A RUH pontosságának felmérése a rektumtumорок stádium-meghatározásában

3.1.1. A RUH pontosságának retrospektív meghatározása a rektumtumороk stádium-meghatározásában a műtéti utáni szövettani eredményekkel összevetve a mélységi kiterjedés és a nyirokcsomó-érintettség tekintetében

A tercier endoszkópos centrumként működő Szegedi Tudományegyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinikáján a rektumtumороk mélységi kiterjedésének és nyirokcsomó-érintettségének meghatározására irányuló, 2006. november 15. és 2012. december 31. között történt RUH vizsgálatokat értékeltük retrospektív módon. A vizsgálatokra teljes bélelőkészítést követően rigid rektoszkóppal (Hitachi Aloka ASU-67 mechanikus radiális (360°) transzducerrel, 7,5–10 MHz frekvenciatartománnyal) vagy flexibilis echoendoszkóppal (Olympus GF-UE 160, illetve Fujinon EG-530 UR [elektronikus radiális (360°) transzducerek, 4 frekvenciaopcióval az 5–10 ill. 5–12 MHz frekvenciatartományban]) került sor. A vizsgálatokat a kezdeti, tanulási időszak kivételével, amikor a felvételeket számos, az ultrahangdiagnosztikában jártas szakember együttesen értékelt, két vizsgáló egyike végezte. A stádium-meghatározás a TNM-klasszifikáció alapján történt. A RUH-gal megállapított klinikai stádiumokat uT, illetve uN jelöléssel adtuk meg. A klinikai staging eredmények alapján a betegek a hatályban lévő irányelvek alapján priméren műtéten vagy endoszkópos reszekción estek át, vagy első körben neoadjuváns onkológiai kezelésben részesültek. Az iniciális stádium meghatározásán túl bizonyos betegeknél további RUH vizsgálat történt a neoadjuváns kezelést követően a tumorregresszió felmérésére. A végső stádium meghatározás a sebészi reszekátumok szövettani feldolgozásával történt (pT és pN primeren műtött betegek esetén, ill. ypT és ypN neoadjuváns kezelésen átesettek esetén). Az adatgyűjtés a MedSolution rendszerből történt. Csak azon betegeket vontuk be, akiknél rendelkezésre állt összehasonlításként a végső tumorstádiumra vonatkozó információ a hisztopatológiai értékelés alapján. A betegeket három csoportra osztottuk a neoadjuváns kezelés alapján. Az első csoportba azok a betegek kerültek, akik priméren műtéten estek át, esetükben nem történt neoadjuváns kezelés. A második csoportba sorolt betegeknél a neoadjuváns kezelést követően került sor a RUH-ra, míg a harmadik csoportba azok tartoztak, akiknél a RUH vizsgálatot követően a daganat stádiuma alapján neoadjuváns kezelésre került sor, és a betegek ezt követően estek át műtéten. Ez utóbbi esetben a pontosság értékelésekor figyelembe vettük a szövettani értékelés későbbi dátumát, valamint a CRT stagingre kifejtett esetleges hatását is. A RUH pontosságát az uT, uN és yuT, yuN stádiumoknak a végső pT, pN és ypT, ypN stádiumokkal való összevetésével határoztuk meg. Az egyezés mértékét a százalékos arány mellett a Cohen-féle kappa együtthatóval is megadtuk, továbbá meghatároztuk a túlértékelt és az alulértékelt esetek arányát is. Az egyes tumorstádiumok esetén meghatároztuk a RUH szenzitivitását, specificitását, pozitív és negatív prediktív értékét (PPV, NPV). A nyirokcsomó státusz felmérésekor nem tettünk különbséget az N1 és N2 stádiumok között, kizárólag azt értékeltük, hogy a RUH milyen pontossággal tudja azonosítani a metasztatikus nyirokcsomókat. Vizsgáltuk továbbá a RUH vizsgálófüggőségét is, valamint a tanulási görbét, vagyis azt, hogy a vizsgáló tapasztalata hogyan befolyásolja a vizsgálat pontosságát. A tanulási görbét a priméren műtött betegcsoporton határoztuk meg. Az egy vizsgáló által végzett RUH vizsgálatok során felállított diagnózisok helyességét az

elvégzett vizsgálatok számának függvényében is értékeltük. Az eredményeket összevetettük a RUH Nyugat-Európai régióra vonatkozó pontosságát reprezentáló, Marusch és mtsai által publikált, legnagyobb esetszámú multicentrikus, prospektív, valós életből származó, Németországból országos szintű adatokat közlő tanulmány adataival.

2.1.1. A neoadjuváns kezelés hatásának felmérése a RUH pontosságára a rektumtumороk stádium-meghatározásában

Az előző vizsgálat kiterjesztésével retrospektív módon vizsgáltuk a Szegedi Tudományegyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinikáján 2006 novembere és 2014 decembere között, neoadjuváns kezelést követő rektumtumor restaging céljából történt RUH vizsgálatok pontosságát mélyégi kiterjedés (T-staging) és nyirokcsomó-érintettség (N-staging) tekintetében. Előző vizsgálatunkhoz hasonlóan a RUH staging eredményeit a sebészi reszekciót követően felállított végső, hisztopatológiai stádiumokkal vetettük össze és az egyezés mértékét határoztuk meg. A T- és N-staging eredményeit külön értékeltük, csakúgy, mint az egyes T-stádiumok esetén meghatározott pontosságokat. Kontrollcsoportként a neoadjuváns kezelés nélkül, priméren sebészi reszekción átesett betegek eredményeit értékeltük. A vizsgált időszakban a RUH vizsgálatok egy rigid rektoszkóppal, illetve két flexibilis echoendoszkóppal történtek (specifikációkat ld. fentebb). A kezdeti tanulási fázist követően, amikor a vizsgálatok értékelése több szakember közös konszenzusán alapult, a vizsgálatokat két tapasztalt vizsgáló egyike végezte. A RUH vizsgálat során megállapított klinikai stádiumokat a primeren műtött kontrollcsoport esetén uT és uN, a neoadjuváns kezelésen átesetteknél pedig yuT és yuN jelölte, a végső patológiai stádiumot pedig pT és pN, illetve ypT és ypN. Mindkét vizsgálat a Helsinkai Deklaráció elveinek megfelelően történt.

2.2. A kettős sztentelés részeként elvégzett EUS-BD hatékonyságának felmérése egyidejűleg fennálló malignus epeúti és duodenum obstrukció esetén szisztematikus irodalmi áttekintés és metaanalízis formájában

2.2.1. Protokoll és regisztráció

A tanulmány közzlése a Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses 2009 Statement alapján történt. A vizsgálati protokoll CRD42018103101 regisztrációs számmal regisztrálva lett az International Prospective Register of Systematic Reviews regiszterbe.

2.2.2. Bevonási kritériumok

Tanulmányunkba azokat a vizsgálatokat vontuk be, amelyek az egyidejűleg fennálló malignus epeúti és duodenum szűkületek kezelésére kombinált epeúti (ERCP-vel, PTD-vel vagy EUS-BD-vel történő) és duodenumsztentelés vagy kettős sebészi bypass (GEA és biliodigestív anasztomózis együttesen) alkalmazása során a következő paramétereket vizsgálták: technikai és klinikai sikerráta, túlélés, adverz események, illetve reintervenciós ráta. Az átmeneti megoldást jelentő sztentelésről beszámoló vizsgálatokat nem vontuk be a tanulmányunkba, azokat viszont igen, amelyekben profilaktikus GEA alkalmazásáról számolnak be. Ilyen esetekben azonban a

technikai és klinikai sikerráta kizárólag az epeúti bypass-ra vonatkoztatva volt vizsgálható. Mind experimentális és obszervációs (prospektív és retrospektív) vizsgálatok bevonásra kerültek, függetlenül a vizsgálatok elsődleges célkitűzésétől. A publikációs torzítás minimalizálása érdekében a kongresszusi absztrakokat is vizsgáltuk, az 5 betegnél kisebb esetszámú esettanulmányokat azonban kizártuk a mennyiségi elemzésből. A vizsgálatba angol nyelvű vagy angol absztrakttal rendelkező cikkeket vontunk be (utóbbi esetben az adatok kinyerése az absztraktokból történt).

2.2.3. *Információforrások és keresési stratégia*

Két átnéző szerző végezte el a következő adatbázisok szisztematikus irodalmi áttekintését a humán vizsgálatokra korlátozva, nyelvi szűrők alkalmazása nélkül: PubMed (MEDLINE), EMBASE, Web of Science, and Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), a következő keresőkifejezéssel: “([biliary obstruction AND duodenal obstruction] OR bilio-duodenal obstruction) AND (stent OR surgery).” A végső keresés 2018. július 17-én történt. A bevonásra kerülő cikkek referencialistáját is áttekintettük esetleges további, bevonásra alkalmas vizsgálatok keresése érdekében.

2.2.4. *A vizsgálatok szelektálása és az adatgyűjtési folyamat*

A duplikátumok eltávolítását követően két szerző egymástól függetlenül a következő adatokat gyűjtötte össze a bevont vizsgálatokból: életkor, nem, malignus alapbetegség típusa, duodenum obstrukció típusa, epeúti drenázs típusa, epeúti és duodenum sztentek típusa, a sztentelések időzítése, technikai és klinikai sikerráta, adverz események, reintervenciós ráta és utánkövetés.

2.2.5. *Rizikóbecslés*

A rizikóbecslést két szerző végezte egymástól függetlenül a Newcastle–Ottawa skála (NOS) egy módosított verziójának segítségével. A módosított NOS 2 fő doménre tagolva (szelektációs és kimeneteli domén) 7 elemet tartalmazott, mivel az összehasonlítási domén alkalmazására nem volt lehetőség összehasonlító tanulmányok rendelkezésre állásának hiányában: az expozíciónak kitett vizsgálati csoport reprezentatív volta, az expozíciónak ki nem tett csoport megválasztása, az expozíció megállapítása, arra vonatkozó bizonyíték, hogy a vizsgált kimenetel nem volt jelen a vizsgálat kezdetekor (szelektációs domén), illetve a kimenetek felmérése, valamint az utánkövetés hossza és megfelelősége (kimeneteli domén). Minden vizsgálat maximum egy csillagot kaphat minden egyes elemért. Minden elem ezek után magas vagy alacsony rizikójú kategóriába kerül besorolásra (nulla, illetve egy csillag esetén).

2.2.6. *Adatszintézis és statisztikai módszerek*

Az események esetén poolozott előfordulási arány, a folyamatos adatváltozók esetén pedig poolozott átlagértékek kerültek kiszámításra 95%-os konfidencia intervallummal (CI). Az elemzések véletlenszerű hatás modell és DerSimonian-Laird becslés alkalmazásával történtek. A statisztikai heterogenitás vizsgálatához a valószínűségek meghatározása I^2 és χ^2 tesztek

alkalmazásával történt; $P < 0,10$ esetén a heterogenitás szignifikánsnak minősült. Az I^2 teszt a vizsgálatok közti, a heterogenitásból adódó teljes variabilitás százalékos formában adja meg. A 30%–60% közti I^2 érték mérsékelt, a 50%–90% közti érték lényeges, a 75%–100% közti érték pedig jelentős heterogenitást jelöl a Cochrane kézikönyv szerint. A statisztikai elemzések a Comprehensive Meta-Analysis Software és a STATA segítségével történtek. A metaanalízis eredményeit Forest plotokon ábrázoltuk.

2.2.7. *A vizsgálatok kimenetelének mutatói*

Összesített technikai sikerről akkor beszélhetünk, ha mind az epeúti, mind a duodenum sztent elhelyezése megfelelő, illetve sikeres kettős bypass elvégzése esetén, amennyiben manifeszt gyomorkimeneti obstrukció és epeúti obstrukció áll fenn. Az epeúti sztentelés klinikai sikerességét rendszerint a beavatkozást követő 2 héten belül a szérumbilirubinszint csökkenésével határozták meg. Ez a definíció az egyes tanulmányokban azonban igen nagy variabilitást mutatott: volt olyan vizsgálat, amely a bilirubin szérumszintjének normalizálódását követelte meg, míg mások már 25%-os vagy 50%-os szérumszint-csökkenés esetén is klinikailag sikeresnek ítélték a beavatkozást, illetve bizonyos esetekben az epeúti obstrukció tüneteinek megszűnése önmagában is elegendőnek számított a klinikai siker kimondásához. A duodenum sztentelést a legtöbb tanulmány vagy akkor minősítette sikeresnek, ha a gyomorkimeneti obstrukciós tünetek javultak, vagy akkor, ha a beteg jobb pontszámot ért el a gyomorkimeneti obstrukciós pontrendszer alapján. Az epeúti és a duodenum sztentelés/bypass esetén külön-külön is meghatároztuk a technikai és klinikai sikerességet. A profilaktikus GEA eseteket nem zártuk ki a metaanalízisből, mivel az ilyen jellegű beavatkozás elvégzése ajánlott és a hasnyálmirigy-daganatok műtéti kezelése során egy gyakran alkalmazott módszer. Mindazonáltal, azokban az esetekben, amikor a sebészi csoport profilaktikus GEA eseteket is tartalmazott, a technikai és klinikai sikeresség kizárólag az epeúti bypass vonatkozásában volt megadható, és ebből kifolyólag kizárólag az epeúti intervenciók klinikai sikerességének összevetésére volt lehetőség. A túlélés az epeúti és duodenum sztentek behelyezésétől (vagy a sebészi kettős bypass kialakításától) a beteg haláláig eltelt időt jelentette. Amennyiben az epeúti és a duodenum sztent behelyezése nem egyidőben történt, a túlélést a későbbi sztenteléstől számítottuk. A következő adverz eseményeket vizsgáltuk: pancreatitis, cholangitis, cholecystitis, vérzés, epecsorgás, perforáció, pneumoperitoneum, hasi fájdalom, sebfertőzés, pneumonia és egyéb (beleértve a tünetmentes amilázsztint-emelkedést, a pitvarfibrillációt, a szívinfarktust, az aspirációt, a hasi tályogot és a mélyvénás thrombosis). Vizsgáltuk továbbá a sztentmigrációt, az ismételt epeúti obstrukciót (RBO; mely rendszerint a Tokyo kritériumok alapján lett definiálva), illetve az ismételt duodenum obstrukciót (RDO; a gyomorkimeneti obstrukció tüneteinek ismételt megjelenése) előfordulását szintén vizsgáltuk. Az adverz események arányaként esetén azon betegek arányát adtuk meg, akiknél egy vagy több adverz

esemény lépett fel. A reintervenciós ráta azon betegek arányát jelölte, akiknél RBO vagy RDO miatt ismételt endoszkópos vagy sebészi intervencióra volt szükség.

3. EREDMÉNYEK

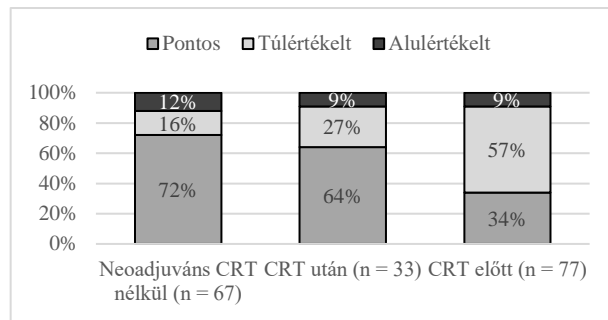
3.1. A RUH pontosságának felmérése a rektumtumорок stádium-meghatározásában

3.1.1. A RUH pontosságának retrospektív meghatározása a rektumtumорок stádium-meghatározásában a műtéti utáni szövettani eredményekkel összevetve a mélységi kiterjedés és a nyirokcsomó-érintettség tekintetében

A hatéves vizsgálati periódus alatt összesen 647 RUH vizsgálat történt az intézetünkben. Ezek közül 311 esetben irányult a vizsgálat a rektumtumорок lokális kiterjedésének felmérésére. A vizsgálat 30 esetben volt sikertelen jelentős szűkületet okozó vagy az eszköz által nem elérhető magasságban lévő tumor miatt, illetve az eszköz meghibásodása vagy nem megfelelő bélelőkészítés következtében. A végső tumorstádiumot leíró szövettani eredmények csak 177 esetben álltak rendelkezésre. A többi esetben a műtéti beavatkozás és a reszekátum szövettani feldolgozása másik intézetben történt. A 177 betegből 67 eset át műtéten megelőző CRT nélkül átlagosan 24 nappal az endoszonográfiás stádium-meghatározást követően (1. csoport); a többi 110 beteg a műtét előtt onkológiai kezelésben részesült; közülük 77-nél a neoadjuváns kezelést megelőzően került sor a RUH vizsgálatra (3. csoport), 33-nál pedig a neoadjuváns kezelést követően (2. csoport).

3.1.1.1. A T-staging pontossága

A T-stádium meghatározásának tekintetében jelentős különbséget tapasztaltunk a három csoport között. Az ultrahangos és patológiai stádium közti egyezés mértéke az 1. csoportban volt a legmagasabb (72%), itt a 0,482 Cohen-féle kappá együttható alapján mérsékelt fokú egyezés volt véleményezhető. A RUH alapján felállított stádium 11 esetben (16%) értékelte túl és 8 esetben (12%) értékelte alul a tumorstádiumot. Ebben a betegcsoportban a szövettani feldolgozás során 12 esetben igazolódott T3 stádiumú daganat; ezekben az esetekben a jelenleg érvényben lévő ajánlások alapján onkológiai kezelésnek kellett volna történnie a műtét előtt. Ezen beteg közül 7 esetben a RUH alapján felállított stádium uT3 volt és egy esetben uT2N1. Ez alapján csupán 4 olyan beteg volt, aki nem az irányelvek alapján javasolt kezelésben részesült. Meg kell említeni azonban, hogy ebben a 4 esetben a RUH és a műtét között hosszabb idő telt el (átlagosan 38 nap). A RUH pontossága neoadjuváns kezelést követően csökkent (64%), ebben a betegcsoportban gyakoribb volt a stádium túlértékelése (27%). A neoadjuváns kezelést megelőző RUH vizsgálat eredménye csupán 34%-ban egyezett meg a szövettani feldolgozás során kapott stádiummal, a 0,019 Cohen-féle kappá együttható gyenge egyezésnek felelt meg. A túlértékelés kiugróan nagy arányban fordult elő ebben a csoportban (57%).



1. ábra. A T-stádium meghatározásának pontossága az egyes betegcsoportokban

A neoadjuváns kezelésben nem részesülő betegek nagy részében korai stádiumú tumorok fordultak elő (a szövettani vizsgálat az esetek 61%-ában pT1, 16%-ban pT2 és 18%-ban pT3 stádiumú daganatot igazolt). Minden tumorstádium esetén legalább mérsékelt fokú egyezés volt megállapítható, az egyezés mértéke a T3 tumorok esetén volt a legnagyobb ($\kappa = 0,606$). A pT1 és pT2 tumorok három negyedét sikerült RUH segítségével pontosan azonosítani (75%-os és 73%-os szenzitivitással), a T3 tumorok esetén a RUH szenzitivitása azonban csupán 58% volt. A T1 és T3 tumorok esetén tapasztalt magas PPV-vel szemben az EUH alapján T2 stádiumúnak minősített tumoroknak csak mintegy 42%-a bizonyult valóban T2 stádiumúnak. Az uT2 esetek többsége túl lett értékelve, vagyis a RUH a T1 stádiumú helyett T2-nek véleményezte a tumorokat.

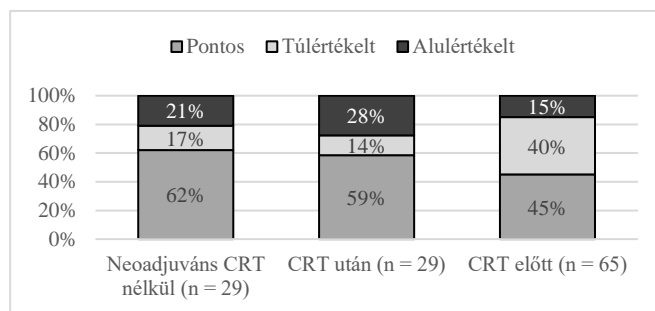
	Neoadjuváns kezelés nélkül (N=67)			Neoadjuváns kezelést követően (N=33)		
	uT1	uT2	uT3	yuT1	yuT2	yuT3
uT–pT egyezés (κ együttható)	0,465	0,411	0,606	0,218	0,415	0,525
Szenzitivitás	75%	73%	58%	20%	67%	82%
Specifitás	74%	80%	96%	96%	83%	63%
PPV	85%	42%	78%	50%	60%	70%
NPV	61%	94%	91%	87%	87%	77%

1. táblázat. A RUH staging pontossága az egyes T-stádiumok esetén

A jelenleg érvényben lévő protokolloknak megfelelően a neoadjuváns kezelésen átesett betegek többségének T3 stádiumú tumora volt. Két esetben a hisztopatológiai eredmények alapján teljes regressziót állapítottak meg, a reszekátumban nem volt kimutatható tumorszövet. Ezek egyikét sem sikerült RUH vizsgálat során azonosítani; a léziók stádiuma felül lett becsülve. A neoadjuváns kezelésen átesett betegek esetén a RUH eredmények a túlértékelés irányába tolódtak összehasonlítva a priméren műtött betegek eredményeivel (a neoadjuváns kezelés előtt és után a léziók 57%-ának, illetve 27%-ának a stádiuma lett túlbecsülve). (1. ábra) A neoadjuváns kezelést követően a T1-T3 stádiumok mindegyike esetén alacsonyabb egyezési szint mutatkozott az ultrahangos és a patológiai stádium között. Az egyezés mértéke T3 tumorok esetén volt a legmagasabb ($\kappa = 0,525$), az yuT3-ként véleményezett tumorok 70%-a bizonyult ypT3-nak, a RUH szenzitivitása ebben az esetben 82% volt.

3.1.1.2. Az N-staging pontossága

A nyirokcsomó-érintettség tekintetében mind a RUH alapján felállított, mind a hisztopatológiai stádiumra vonatkozó információ 123 beteg esetén állt rendelkezésre. Közülük 29-en priméren sebészi reszekción estek át (1. csoport), a RUH staging 29 esetben előzte meg (3. csoport) és 65 esetben követte (2. csoport) a neoadjuváns CRT-t. Az 1. és 2. csoport esetén a RUH alapján megállapított N-stádium az esetek 62%-ában, illetve 59%-ában egyezett meg a patológiai eredményekkel. A 3. csoport esetén ez az arány jelentősen kisebb volt (45%). Míg az előbbi két csoportban az alulértékelés dominált (az esetek 21%-ában, illetve 28%-ában), addig az 3. csoportban a túlértékelés fordult elő gyakrabban (40%). A RUH nagyobb pontossággal tudta azonosítani a nyirokcsomó áttétek hiányát, mint azok jelenlétét.



2. ábra. Az N-stádium meghatározásának pontossága az egyes betegcsoportokban

	1. csoport (n = 29)	2. csoport (n = 29)	3. csoport (n = 65)
Szenzitivitás	14%	11%	50%
Specificitás	77%	80%	42%
PPV	17%	20%	28%
NPV	74%	67%	66%

2. táblázat. Az N-stádium meghatározásának pontossága az egyes betegcsoportokban

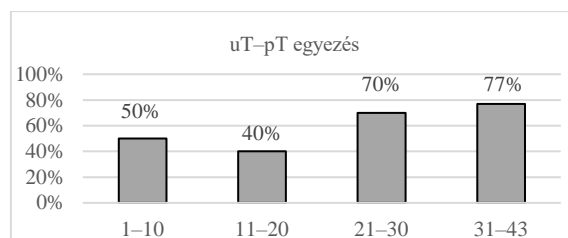
3.1.1.3. Tanulási görbe

A megfelelő tapasztalat elsajátításához szükséges időt és vizsgálat számot a CRT-ben nem részesülő betegcsoporton vizsgáltuk; a csoportban szereplő 67 beteget két alcsoportba osztottuk: a kezdeti időszakhoz tartozó 33 vizsgálati eredményt a következő 34 eredménnyel hasonlítottuk össze. A későbbi periódusban az uT-pT egyezés szignifikánsan nagyobb volt (79% vs. 64%, $p = 0,034$), és mind az alulértékelés, mind a túlértékelés aránya csökkent a kezdeti időszakhoz képest (15%-ról 9%-ra, illetve 21%-ról 12%-ra). Kizárólag a későbbi időszak vizsgálatait tekintve azt találtuk, hogy a RUH szenzitivitása minden T-stádium esetén elérte a 75%-ot, illetve ebben az időszakban az összes endoszkóposan T3 stádiumúnak vélt tumor helyesen lett azonosítva.

	uT1	uT2	uT3
uT-pT egyezés (κ együttható)	0,643	0,519	0,821
Szenzitivitás	80%	83%	75%
Specificitás	86%	82%	100%
PPV	89%	50%	100%
NPV	75%	96%	93%

3. táblázat. A RUH pontossága az egyes T-stádiumokban neoadjuváns kezelésben nem részesült betegek esetén, a vizsgálat későbbi periódusában, miután a pontosság tekintetében a tanulási görbe elért egy platófázist (n = 34)

Az egyik vizsgáló tanulási görbéjét 43 elvégzett RUH vizsgálat alapján határoztuk meg azáltal, hogy az eredményeket tízes csoportokba sorolva hasonlítottuk össze. Harminc elvégzett vizsgálat után az ultrahangos és patológiai stádiumok egyezésének mértéke jelentősen emelkedett, amely egy platófázist, vagy akár további növekvő tendenciát sugall. Az alacsony esetszám miatt az N-staging tekintetében nem volt módunk meghatározni a tanulási görbét.

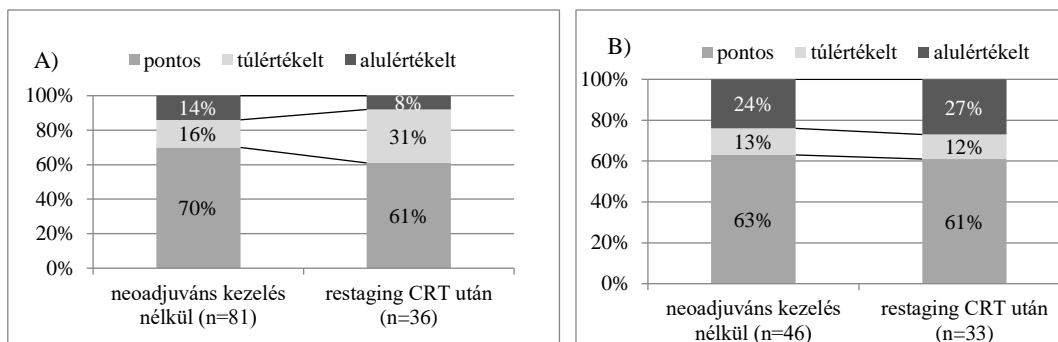


3. ábra. Az egyik vizsgáló teljesítményének alakulása minden 10 elvégzett vizsgálat után

3.1.2. A neoadjuváns kezelés hatásának felmérése a RUH pontosságára a rektumtumorkok stádium-meghatározásában

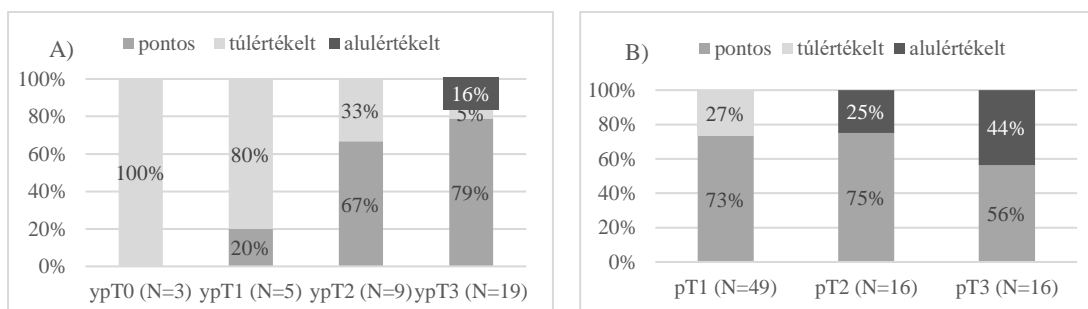
A vizsgált időszak alatt összesen 849 RUH vizsgálat történt az intézetünkben, amelyek közül 507 esetben merült fel a vizsgálat alapján rektumtumor gyanúja. Ezek közül 385 esetben irányult a vizsgálat a T- illetve N-stádiumának meghatározására. Mélységi kiterjedés szempontjából a kontrollcsoportban 81 esetben, a neoadjuváns kezelésen átesetteknél pedig 36 esetben állt rendelkezésre hisztopatológiai lelet, amely összehasonlításhoz szolgálhatott. A nyirokcsomó-stádium meghatározása során a kontrollcsoportban 46 betegnél, a neoadjuváns kezelést követő restagingen átesettek közül pedig 33 betegnél volt elérhető a szövettani lelet. A betegek átlagéletkora a kontrollcsoportban 63 év volt (24–90 év), a restagingen átesetteknél pedig 64 év (40–81 év). A tumor átlagosan 4,7 cm-re helyezkedett el az anusgyűrűtől (a kontrollcsoport esetén ez a távolság 8.5 cm volt). A restaging és a műtét között átlagosan 30 nap telt el (1–127 nap), míg a kontrollcsoportban a műtétre átlagosan 26 nappal (1–233 nap) a RUH vizsgálat után került sor.

A kontrollcsoportban a szövettani vizsgálat során az esetek 80%-ában korai (T1-2 stádiumú) daganatok kerültek leírásra, ezzel szemben a neoadjuváns kezelést követően a műtéti reszekátumok feldolgozásával az esetek több mint felénél (53%) igazolódott ypT3 stádiumú daganat (az ypT0, ypT1 és ypT2 stádiumok aránya 8%, 14%, illetve 25% volt). A CRT-t követően az esetek 61%-ában volt egyezés az yuT és ypT stádiumok között és a stádium túlértékelése gyakoribb probléma volt, mint az alulértékelés. A RUH pontossága alacsonyabb volt, mint a kontrollcsoportban, a különbség azonban $p < 0,05$ esetén nem volt szignifikáns ($p = 0,077$). A nyirokcsomó-érintettség tekintetében nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget a csoportok között a RUH pontosságában. A CRT-t követően a RUH pontosságának N-stagingben tapasztalható szenzitivitása, specificitása, PPV és NPV értéke 18%, 82%, 33% illetve 67% volt, a kontrollcsoportban pedig az értékek a következőképp alakultak: 15%, 82%, 25% illetve 71%.



4. ábra A T-staging (A) és az N-staging (B) pontossága a kiindulás stádium-meghatározás (kontrollcsoport) és a neoadjuváns kezelést követő restaging esetén

A restaging során nagyobb arányban (közel az esetek 80%-ában) kerültek leírásra előrehaladott tumorstádiumok (ypT3), még a neoadjuváns kezelést követően is, a komplett tumorregressziót azonban a 3 eset egyikében sem sikerült azonosítani a RUH vizsgálat során. Ezzel szemben a kontrollcsoportban a korai tumorok dominanciája volt megfigyelhető (a pT1 tumorok az esetek 73%-ában, a pT2 tumorok az esetek 75%-ban fordultak elő).



5. ábra A RUH vizsgálat pontossága a neoadjuváns kezelést követően (A) és a kiindulási stádium meghatározásakor (kontrollcsoport) (B) az egyes T-stádiumok esetén

3.2. A kettős sztentelés részeként elvégzett EUS-BD hatékonyságának felmérése egyidejűleg fennálló malignus epeúti és duodenum obstrukció esetén szisztematikus irodalmi áttekintés és metaanalízis formájában

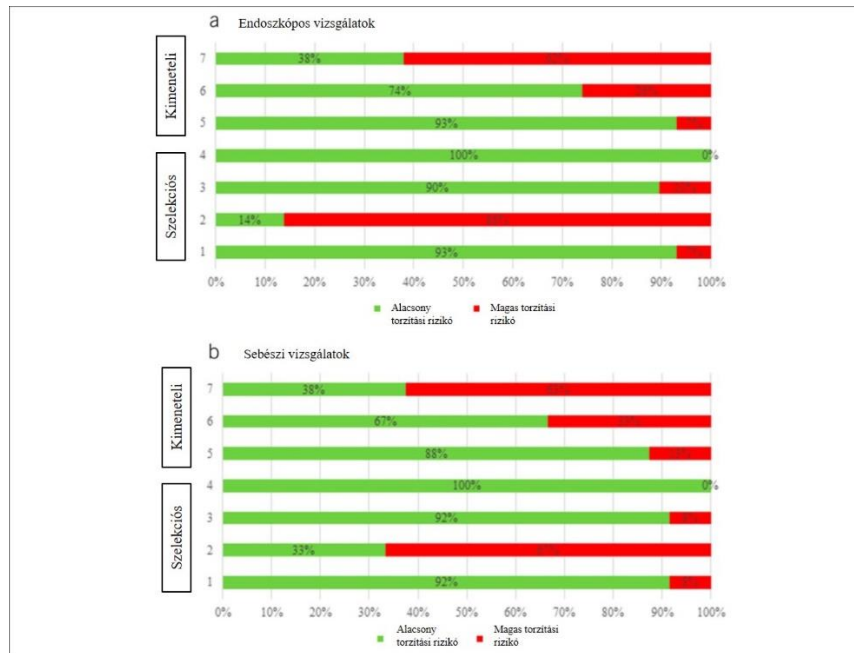
3.2.1. A vizsgálatok szelekciója és jellemzői

Az adatbázisokon lefuttatott keresés során összesen 2 765 találatot kaptunk: a PubMed adatbázisban 833, az EMBASE-ben 1 531, a Web of Science adatbázisban 382, a CENTRAL adatbázisban pedig 19 a feltételeknek megfelelő találat volt. További 9 tanulmányt vontunk be a releváns cikkek referencialistájának áttekintése alapján. A duplikátumok eltávolítását követően 121 vizsgálatot tudtunk bevonni a tanulmányunkba. Ezek közül 41 esettanulmány volt, amelyet a mennyiségi elemzésből kizártunk. Így a poolozott elemzésben összesen 80 tanulmány (8 prospektív és 72 retrospektív obszervációs vizsgálat) adatait összesítettük. A vizsgálatok között nem volt randomizált kontrollcsoportos vizsgálat. A kettős sztentelésről összesen 55 tanulmány számolt be, összesen 5 026 betegből származó adat alapján; 22 tanulmány foglalkozott a sebészi kettős bypass-szal, összesen 1 080 beteg adatai alapján; és

csupán 3 olyan tanulmány volt, amely mind a két technikáról közölt adatokat (összesen 64 kettős sztentelésen átesett és 93 kettős sebészi bypass-on átesett beteg adatait). A kimenetek nem minden esetben megfelelő rögzítése azonban nem tette lehetővé, hogy azokat közvetlenül összehasonlíthassuk a két módszer esetén. A malignus alapbetegség az esetek 73%-ában került megadásra a cikkekben: 4 149 esetben hasnyálmirigy vagy epeúti kiindulású, 212 esetben gyomor vagy duodenum kiindulású daganatról, 49 esetben áttéti daganatról és 144 esetben egyéb origójú daganatról számoltak be. A duodenumszűkület Vater-papilla szintű elhelyezkedéséről az esetek 43,7%-ában számoltak be, ugyanakkora arányban helyezkedett el a szűkület a Vater-papilla szintje felett, az alatt pedig az esetek 12,5%-ában. Tizenhét tanulmányban számoltak be profilaktikus GEA alkalmazásáról, amelyre így a sebészi esetek 69%-ban került sor. Kettős sztentelés esetén az epeúti sztentelés az esetek 69%-ában ERCP-vel, 17%-ában PTD-vel és 14%-ában EUS-BD-vel történt. Az epeúti és duodenumsztentek behelyezése az esetek 25,5%-ában történt szimultán, az epeúti sztentelés 45,7%-ban előzte meg, és 28,8%-ban követte időben a duodenalis sztent behelyezését. A sztentimplantációk között eltelt időintervallum átlagosan 114 ± 106 nap volt (201 ± 173 nap abban az esetben, amikor először az epeúti sztentimplantációra került sor, és 74 ± 75 nap abban az esetben, amikor először a duodenum sztent implantációja történt). A post-hoc elemzés során a kettős sztentelésen átesett betegek átlagéletkora szignifikánsan magasabb volt (67,9 év [95% CI: 67,0–68,9 év; $I^2 = 88,0\%$]), mint azoké, akiknél kettős sebészi bypass történt (63,7 év [95% CI: 62,3–65,0 év; $I^2 = 89,2\%$]). A nemek közti megoszlás tekintetében nem volt különbség a csoportok között.

3.2.2. Rizikóbecslés

A kiindulási jellemzők szinte minden újságcikk esetén elérhetőek voltak, a kongresszusi absztraktok azonban csak részben tartalmazták ezeket az információkat. A klinikai sikeresség meghatározásában jelentős különbségek mutatkoztak, míg a többi kimeneteli mutató viszonylag egységesen volt megadva. Bár az esetek több mint 90%-ában megbízhatóan számoltak be a különböző kimeneteli mutatók értékeléséről, a vizsgált tanulmányok rendkívül heterogén módon számoltak be az egyes az egyes kimeneteli mutatókról. Megfelelő utánkövetési adat csupán a közlemények 40%-ában szerepelt, azonban amikor arról beszámoltak, az utánkövetés hossza megfelelő volt a kimeneteli mutatók értékeléséhez.



6. ábra Az egyes vizsgálatok rizikóbecslése a módosított Newcastle–Ottawa skála alapján. (a) Endoszkópos tanulmányok és (b) sebészi tanulmányok.

Minden elem “magas rizikójú” (nulla csillag) vagy “alacsony rizikójú” (egy csillag) besorolást kapott. Szelekciós domén: (i) az expozíciónak kitett csoport reprezentatív volta, (ii) az expozíciónak ki nem tett csoport megválasztása, (iii) az expozíció megállapítása, illetve (iv) arra vonatkozó bizonyíték, hogy a vizsgált kimenetel nem volt jelen a vizsgálat kezdetekor. Kimeneteli domén: (v) a kimenetek felmérése, (vi) az utánkövetés hossza, illetve (vii) az utánkövetés megfelelősége.

3.2.3. Metaanalitikus számítások

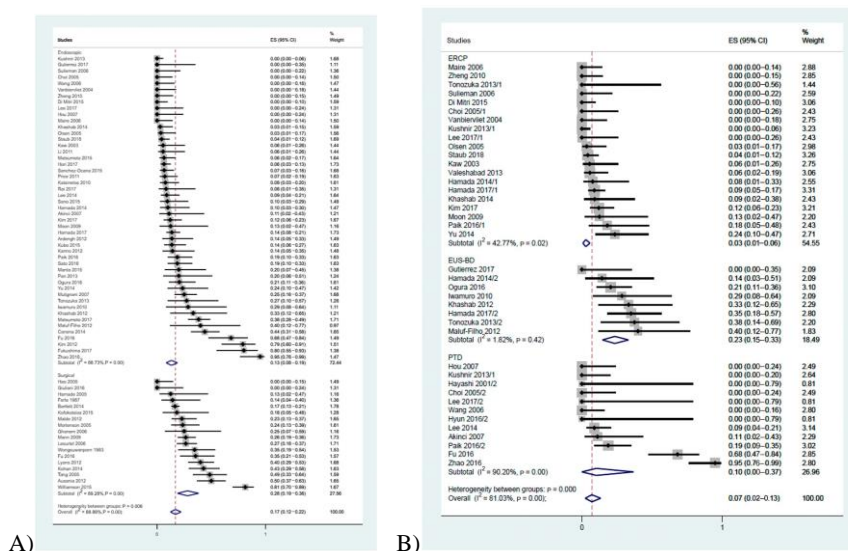
3.2.3.1. Technikai és klinikai sikeresség

A kettős sztentelés összesített technikai és klinikai sikerrátája 97% (95% CI: 95%–99%), illetve 92% (95% CI: 89%–95%) volt. A különböző epeúti sztentelési lehetőségek alcsoport-vizsgálata során nem találtunk eltérést a technikai és klinikai sikeresség tekintetében. A kettős sebészi bypass során nagy arányban elvégzett profilaktikus GEA képzést figyelembe véve, ebben a csoportban kizárólag az epeúti bypass vonatkozásában volt lehetőség a technikai és klinikai sikeresség meghatározására. A technikai sikeresség tekintetében nem találtunk eltérést az endoszkópos és sebészi úton történő epeúti bypass között, klinikai sikeresség szempontjából azonban az epeutak átjárhatóságának endoszkópos úton történő biztosítása kedvezőbb volt, mint a sebészi megoldás (97% [95% CI: 94%–99%; $I^2 = 67,3\%$] vs 86% [95% CI: 78%–92%; $I^2 = 19,9\%$]). A duodenum sztentelés technikai és klinikai sikerrátája 99% (95% CI: 97%–100%), illetve 97% (95% CI: 94%–99%) volt.

3.2.3.2. Adverz események előfordulási aránya

A kettős sztentelés során kevesebb adverz esemény fordult elő, mint a sebészi kettős bypass esetén (13% [95% CI: 8%–19%; $I^2 = 86,3\%$] vs 28% [95% CI: 19%–38%; $I^2 = 89,3\%$]). Az adverz események átlagosan 67,8 nappal a beavatkozást követően jelentkeztek (95% CI: 5,1–128,4 nap). Nem volt különbség az adverz események

megjelenési idejében kettős sztentelés és kettős sebészi bypass esetén (52,8 nappal [95% CI: 23,7–129,3 nap] vs 108,7 nappal [95% CI: 123,2–340,6 nap] a beavatkozást követően jelentkeztek). A legkevesebb adverz esemény ERCP-vel történő epeúti sztentelés során volt észlelhető (3% [95% CI: 1%–6%; $I^2 = 42,8\%$]), ezt követte a PTD-hez (10% [95% CI: 0%–37%; $I^2 = 90,2\%$]) és az EUS-BD-hez (23% [95% CI: 15%–33%; $I^2 = 1,8\%$]) kapcsolódó adverz események előfordulási gyakorisága. Az ERCP és az EUS-BD közti különbség szignifikánsnak bizonyult.



7. ábra. A kettős sztenteléshez és kettős sebészi bypass-hoz (A), illetve az ERCP-hez, EUS-BD-hez és PTD-hez (B) kapcsolódó adverz események.

3.2.3.3. Reintervenciós ráta

Kettős sztentelést követően többször volt szükség ismételt intervencióra a sebészi kettős bypass-hoz képest (21% [95% CI: 16%–27%; $I^2 = 79,4\%$] vs 10% [95% CI: 4%–19%; $I^2 = 90,2\%$]). Az alcsoport-elemzés alapján PTD-t követően volt szükség a legkevesebb ismételt intervencióra (4% [95% CI: 0%–15%]), ezt követte az ERCP és az EUS-BD (16% [95% CI: 9%–24%], illetve 32% [95% CI: 15%–50%]). A sebészi vizsgálatok közül csupán két tanulmány részletezte, hogy az ismételt beavatkozásra RBO vagy RDO miatt volt-e szükség, ezzel szemben számos endoszkópos tanulmány vizsgálta külön az RBO és RDO esetén szükséges intervenciókat. RBO-ról összesen 285 esetben számoltak be, RDO-ról pedig összesen 100 esetben. Átlagosan 167,3 nap (95% CI: 93,0–241,6 nap; $I^2 = 96,0\%$), illetve 106,0 nap (95% CI: 56,7–155,3 nap; $I^2 = 51,1\%$) telt el a beavatkozást követően az RBO, illetve az RDO megjelenéséig.

3.2.3.4. Túlélés

A betegek kumulatív átlagos túlélése kettős sztentelést követően 156,4 nap (95% CI: 128,3–184,5 nap) volt. A kettős sztentelés részeként végzett különböző epeúti sztentelési lehetőségek alcsoport-elemzése során nem találtunk különbséget az átlagos túlélésben. A sebészi tanulmányok kis esetszáma, illetve a gyakori profilaktikus GEA

képzés miatt nem volt lehetőség a sebészi és endoszkópos csoportok túlélésének összevetésére.

4. DISZKUSSZIÓ

4.1. A RUH pontosságának felmérése a rektumtumорок stádium-meghatározásában

4.1.1. A RUH pontosságának retrospektív meghatározása a rektumtumорок stádium-meghatározásában a műtéti utáni szövettani eredményekkel összevetve a mélységi kiterjedés és a nyirokcsomó-érintettség tekintetében

Tanulmányunkban a neoadjuváns kezelésben nem részesülő betegcsoportban a RUH 72%-os összesített pontossággal tudta meghatározni a rektumtumорок mélységi kiterjedését mérséklet fokú egyezést mutató Cohen-féle kappá együtthatóval, amely megfelel a nemzetközi adatoknak. Egy németországi multicentrikus tanulmány adatai alapján a RUH pontosságát 73,1%-osként határozták meg azokban a kórházakban, ahol az éves esetszám meghaladja a 30 vizsgálatot. Ezt a szintet a mi intézetünkben is sikerült teljesíteni. Mindegyik betegcsoportban a túlértékelés jelentette a nagyobb gondot (az egyes betegcsoportokban 16%, 27%, illetve 57% arányban fordult elő). Ez a jelenség a peritumorális gyulladással szembeni reakció következményének tartható, amelynek a tumorszövettől való elkülönítése endoszonográfiás úton nem lehetséges. A stádium alulértékelése főként a mikroszkópos méretű, RUH vizsgálattal nem detektálható tumoros invázió következményének tartható, de nagy kiterjedésű tumorok esetén is gyakran megfigyelhető (ebben az esetben a tumor hosszanti kiterjedése mentén a mélységi kiterjedés változhat), illetve azon léziók esetén, amelyek orális része az eszköz által nem érhető el. A T1/T2, illetve T2/T3 tumorok elkülönítése további problémát jelenthet, mivel a fal rétegek penetrációja gyakran bizonytalan; előfordulhat, hogy csupán a rétegek közti felszín irregularitásából lehet erre következtetni. A nagy kiterjedésű tumorok esetén a submucosa érintettség szintén könnyedén összetéveszthető a muscularis propria kiszélesedésével. A T2/T3 tumorok elkülönítése klinikai döntéshozatali szempontból fontos szereppel bír, mivel részben ettől függ az onkológiai kezelés szükségessége. A pT3 léziók a 67 esetből öt esetben lettek alulértékelve (három esetben uT1, két esetben uT2 stádiumot vélelményeztek); az egyik uT2 tumor esetén a teljes klinikai stádium uT2N1 lett. Ez azt jelenti, hogy kizárólag az endoszonográfiás stádium alapján a betegek 94%-a részesült volna a hisztopatológiai stádiumnak megfelelő kezelésben. Jelentős szenzitivitásbeli különbség mutatkozott a T1-T2 és T3 tumorok között a neoadjuváns kezelésben nem részesült betegek esetén (75-73% vs. 58%). Ez alapján megállapítható, hogy míg a korai rektumtumорок esetén a RUH jó diagnosztikus modalitásnak számít, az előrehaladott léziók esetén továbbra is MRI vizsgálat elvégzése javasolt a stádium meghatározására. Jelentős különbséget tapasztaltunk minden vizsgált paraméter esetén a priméren sebészi beavatkozáson és az elsőként onkológiai kezeléssel átesett betegcsoport között. Ez az eltérés a CRT során bekövetkező szöveti változások következményének tudható be: a kezelés hatására bekövetkező gyulladás, fibrózis és nekrozis

elkülönítése a tumoros szövetből endoszonográfiás úton meglehetősen nehéz. A 2. és 3. csoportban a stádium-túlértékelés előfordulási aránya 27%, illetve 57% volt. A módszer alacsonyabb PPV értékét, valamint a csupán elégséges szintű yuT-ypT egyezést ($\kappa = 0,390$) figyelembe véve megállapítható, hogy a RUH nem alkalmas a CRT utáni restagingre. A CRT-t megelőzően történt RUH vizsgálat az esetek nagy százalékában véleményezett a végső stádiumúnál előrehaladottabb léziót. A hatékony neoadjuváns kezelés csökkenti a tumor stádiumát, amely eltérést eredményezhet az uT és pT stádiumok között, továbbá magasabb túlértékelési arányhoz vezethet a CRT-ben nem részesülő betegcsoporttal összehasonlítva.

Az N-staging pontosságát csupán 62%-nak találtuk, és sem a RUH szenzitivitása, sem a PPV értéke nem volt elfogadható. Ez alapján a modalitás nem minősül alkalmasnak a metasztatikus nyirokcsomók azonosítására. Jelenleg ez jelenti a fő limitációt a RUH alapján történő rektumtumor-stádiummeghatározásban. A módszer csupán a nyirokcsomók morfológiai jellemzői alapján tud következtetést levonni azok metasztatikus voltára vonatkozóan; mindazonáltal nem állnak rendelkezésre egységes stádium-meghatározási kritériumok. A legtöbb kérdés a patológiásnak minősülő nyirokcsomó-méret kapcsán merül fel, mivel a normál méretű nyirokcsomók szintén tartalmazhatnak metasztatikus depozitumokat, ugyanakkor a nyirokcsomó-megnagyobbodás nem feltétlenül utal metasztázis jelenlétére. További problémát jelent, hogy a magasabb frekvenciák korlátozottan teszik lehetővé a perirektális zsírszövet vizsgálatát, illetve, hogy kizárólag a rektum közelében található nyirokcsomók vizualizálására van lehetőség RUH vizsgálat során.

A vizsgálat további limitációját képezi annak vizsgálofüggősége. Ez ugyanakkor azt is jelenti, hogy tapasztalt vizsgáló kezében megbízható, nagy információtartalmú módszernek számít. Eredményeink alapján a tanulási görbe relatíve rövid; már 30 elvégzett vizsgálat után is viszonylag nagy biztonsággal lehet értékelni a rektumtumork mélységi kiterjedését. Ezen esetszám felett a stádium-meghatározása jelentősen magasabb szintet ér el (64%-ról 79%-ra), amely megfelel a nemzetközi statisztikáknak. Továbbá a későbbi periódus során, a tanulási görbe platófázisának elérését követően vizsgálatunkban a RUH szenzitivitása minden tumorstádium esetén meghaladta egy németországi multicentrikus tanulmány által közölt eredményeket (80%-83%-75% vs. 58%-64%-71%). A kedvezőbb eredmények hátterében felmerül az intézetünkben a RUH vizsgálat bevezetését követő kezdeti időszakban (az első 10 vizsgálat során) alkalmazott eljárás, miszerint a vizsgálatok során az endoszonográfiás képértékelés több expert együttes jelenléte és konszenzusa alapján történt. Ez a módszer ígéretes lehetőséget kínál a RUH vizsgálat pontosságának növelésére a kellő tapasztalattal nem rendelkező vizsgálók esetén. Természetesen a rendszeres gyakorlat elengedhetetlen a magas minőségű stádium-meghatározáshoz.

4.1.2. A neoadjuváns kezelés hatásának felmérése a RUH pontosságára a rektumtumorkok stádium-meghatározásában

Eredményeink alapján a rektumtumorkok stádiumának neoadjuváns kezelést követően, RUH vizsgálattal történő meghatározása a T-staging tekintetében elmarad a neoadjuváns kezelésben nem részesült betegek esetén tapasztalttól (61% vs. 70%). A mélységi kiterjedés túlértékelése viszonylag gyakori (az esetek 31%-ában fordult elő). A RUH vizsgálat a T3 tumorok esetén volt a legpontosabb (a T-stádium ezen esetek 79%-ában lett pontosan megadva a RUH alapján), szemben a kontrollcsoporttal, ahol a módszer megbízhatóbb volt a korai tumorok stádiumának megadásában (T1 tumorok esetén 73%-ban, T2 tumoroknál pedig 75%-ban volt pontos). Az N-staging tekintetében a neoadjuváns kezelés nem befolyásolta a stádium-meghatározás pontosságát. A RUH specificitása N-staging szempontjából mindkét csoportban meghaladta a módszer szenzitivitását (82% vs. 15% [kontrollcsoport] illetve 18% [neoadjuváns kezelésen átesett csoport]).

Az irodalmi adatok alapján a RUH pontossága a mélységi kiterjedés neoadjuváns kezelést követően történő ismételt meghatározásban 27% és 75% között mozog. Marone és mtsai 85 beteg bevonásával 6 éves vizsgálati periódusban hasonlították össze a RUH vizsgálat iniiciális stádium-meghatározás és restaging során tapasztalt pontosságát. CRT-t követően a T-staging pontossága jelentősen romlott (86%-ról 61%-ra csökkent), míg az N-staging tekintetében a pontosság érdemben nem változott (58% vs. 59%). Pastor és mtsai az esetek 54%-ában számoltak be a hisztopatológiai T-stádiummal való egyezésről, ez az arány Mezzi és mtsai közleményében 46% volt, Vanagunas és mtsai esetén pedig 48%. Utóbbi vizsgálat során a túlértékelt esetek arányát 38%-nak találták. Az előrehaladott rektumtumorkok esetén a restaging során Huh és mtsai még alacsonyabb pontosságról számoltak be a T-staging tekintetében (38,3%). Vizsgálatunkban a túlértékelt esetek aránya (36,7%) csaknem elérte a pontosan meghatározott esetekét. A 10 ypT0 stádiumú tumor egyikét sem sikerült megfelelően azonosítani RUH vizsgálattal. Az ypT0 tumorok azonosítása Radovanovic és mtsai számára is kihívást jelentett, esetükben az ötből csupán egy esetben sikerült megfelelően felállítani a daganat stádiumát még úgy is, hogy a T-staging összesített pontossága 75% volt a restaging során. Az egyes T-stádiumok esetén külön-külön meghatározva a staging pontosságát Martellucci és mtsai kiugróan magas értéket tapasztaltak a T3 tumorok esetében (96%). Ezt a Zhao és mtsai által közölt metaanalízis is megerősítette, amely 1985 és 2003 között összesítette a restagingre vonatkozó adatokat, és amely a T3 tumorok esetén jelentősen magasabb pontosságról számolt be, mint az összesített T-restaging esetén (79,4% vs. 54,6%).

A neoadjuváns kezelést követően tapasztalt alacsonyabb pontosság hátterében a CRT hatására bekövetkező szöveti változások állhatnak: a peritumoralis gyulladás, ödéma, fibrózis és tumorszövet-nekrózis hatására a bélfal szerkezetének integritása romlik, és a fal rétegek nehezen lesznek azonosíthatók. A CRT hatására bekövetkező fibrotikus szöveti átalakulások az

ultrahangképen hypoechogén megjelenésűek lesznek, így a fibrotikus területek nehezen különíthetők el magától a tumorszövetétől. A CRT-t követően a szöveti regeneráció jelentős időt vehet igénybe, és bizonyos területek egyáltalán nem regenerálódnak, így a vizsgálat időpontjának megválasztása szintén befolyásolhatja a vizsgálat pontosságát.

Az irodalmi adatok alapján az N-restaging pontosságát 39% és 83% között mozog, egy áttekintő tanulmány a pontosságot 70%-nak határozta meg. Rendszerint a kiindulási stádium meghatározásakor az N-staging pontossága elmarad a T-staging pontosságához képest, ez a különbség azonban a restaging esetén már nem számottevő, N-staging esetén ugyanis kisebb arányban figyelhető meg a CRT után a pontosság csökkenése. Bizonyos esetekben a restaging során az N-staging pontossága meg is haladhatja az iniciális staging során tapasztalt pontosságot. Zhao és mtsai 11 vizsgálat eredményeit értékelő metaanalízise a CRT-t követően a nyirokcsomó-státusz meghatározása tekintetében a RUH szenzitivitását és specificitását 0,48-nak (0,42–0,54) és 0,81-nak (0,78–0,84) találta. Pastor és mtsai a vizsgálat specificitását magasabbnak véleményezték (91%), a szenzitivitás azonban csak 39% volt. A nyirokcsomó-érintettség meghatározása során a fő problémát az jelenti, hogy a nyirokcsomók metasztatikus voltára csupán morfológiai jellemzőik alapján lehet következtetni (méret, alak, peritumoralis elhelyezkedés, hypoechogen megjelenés). A neoadjuváns kezelést követően azonban a nyirokcsomók 95%-a 5 mm-nél kisebb és a metasztatikus nyirokcsomók 50%-a 3 mm-nél kisebb. További limitációt jelent, hogy a RUH kizárólag a perirektális és mezorektális nyirokcsomók vizualizálására képes.

Vizsgálatunk limitációját képezi annak retrospektív voltak, valamint a relatíve kis esetszám, amely részben annak tudható be, hogy tercier endoszkópos központ lévén intézetünkben sok esetben csupán a RUH vizsgálat történt, a műtéti reszekcióra és hisztopatológiai feldolgozásra más intézetben került sor.

4.2. A kettős sztentelés részeként elvégzett EUS-BD hatékonyságának felmérése egyidejűleg fennálló malignus epeúti és duodenum obstrukció esetén szisztematikus irodalmi áttekintés és metaanalízis formájában

Bár az egyidejűleg fennálló malignus epeúti és duodenum obstrukció kezelésére már 25 éve elérhető a kettős sztentelés mint kezelési alternatíva, a beavatkozás terápiás algoritmusban betöltött pontos helye továbbra sem tisztázott. Továbbá a kórállapotok ritka együttes előfordulása miatt limitáltan állnak rendelkezésre megbízható adatok a módszer vonatkozásában. Tudomásunk szerint tanulmányunk az első szisztematikus irodalmi áttekintés és metaanalízis, amely a kettős endoszkópos sztentelést vizsgálja egyidejűleg fennálló malignus epeúti és duodenum obstrukció esetén. Eredményeink alapján a kettős sztenteléssel magas kumulatív technikai és klinikai sikerráta érhető el ebben a nehezen kezelhető betegpopulációban. Az epeúti bypass tekintetében a sikerráták a hagyományos sebészi bypass-éhoz hasonlóak; az endoszkópos úton történő epeúti bypass klinikai sikeressége ráadásul meg is haladja a

sebészi bypass-ét. Ennek a jelentősége abban áll, hogy a kettős sztentelésen átesett betegek szignifikánsan idősebbek voltak a kettős sebészi bypass-on átesetteknél, ami arra utal, hogy a kettős sztentelés idősebb betegek esetén kedvezőbb megoldás lehet, mint a sebészi kettős bypass. Adverz események szempontjából a kettős sztentelés kedvezőbb a sebészi kettős bypass-nál, mind az adverz események számát, mind azok súlyosságát tekintve (kizárólag a sebészi csoportban fordult elő halálos kimenetelű adverz esemény). Mindazonáltal az adverz események megjelenését az epeúti sztentelés módja is befolyásolja: ERCP esetén szignifikánsan kevesebb adverz esemény lépett fel, mint EUS-BD-nél. Egy korábbi, az EUS-BD-vel kapcsolatban megjelent metaanalízis hasonlóan magas adverz esemény rátáról számolt be (23,32%). Az összesített adverz esemény rátát részben magyarázza a kettős sztentelési csoporton belül az ERCP-k nagy aránya. Mindazonáltal a kettős sztentelést követően az epeúti sztentelési metodikától függetlenül magasabb reintervenciós ráta figyelhető meg. A duodenalis sztent implantáció önmagában nagyobb arányban igényel a beavatkozást követően ismételt intervenciót, mint a sebészi bypass, illetve egy, a közelmúltban publikált randomizált, kontrollcsoportos vizsgálat alapján a malignus epeúti obstrukció kezelésében elsőként választott módszerként ERCP, illetve EUS-BD alkalmazása esetén 42,6%-os, illetve 15,6%-os reintervencióról számolt be. Ezek a tények, valamint a műanyag epeúti sztentek gyakori használata szintén hozzájárulhatott a magas reintervenciós rátához, csakúgy, mint a kettős sztenteléssel foglalkozó, korai tanulmányok bevonása. A betegek kumulatív túlélését, valamint az RBO és RDO megjelenéséig eltelt átlagos időt figyelembe véve a kettős sztentelésen átesett betegek többségénél rendszerint egy alkalommal lesz szükség ismételt beavatkozásra. Mindazonáltal említést érdemel az a tény, hogy a PTD és az EUS-BD jelenleg még elsősorban másodvonalbeli kezelési lehetőségek, melyek az ERCP sikertelensége esetén jönnek szóba. Továbbá a tanulmányok rendszerint nem részletezték, hogy hány ülésben került sor a sztentimplantációra az egyes beavatkozások során (különös tekintettel a PTD-re, ahol a sztentimplantáció többnyire egy második ülésben történik az átmeneti külső epeúti drenázs biztosítását követően). Mindezek alapján az intervenciók okozta megterhelés teljes egészében nem határozható meg a jelenleg elérhető irodalmi adatok alapján. A kettős sebészi bypass során gyakran alkalmazott profilaktikus GEA képzés következtében kisebb arányban alakulhat ki duodenum szűkület, így a sebészi csoportban várhatóan kevesebb RDO miatti ismételt intervencióval kell számolni. Következésképpen az összesített kumulatív reintervenciós ráta is várhatóan alacsonyabb lesz a sebészi csoportban, azonban ezt csupán feltételezhetjük, tekintettel arra, hogy ebben a csoportban a tanulmányok rendszerint nem részletezték az ismételt beavatkozást szükségessé tevő állapotokat. Figyelembe kell venni továbbá, hogy a gyakori profilaktikus GEA alkalmazás miatt nem lehetséges a két csoport esetén az összesített sikerességi ráták összehasonlítása, mivel ezekben az esetekben a duodenalis bypass technikai és klinikai sikeressége nem értelmezhető.

A fő limitációt a közvetlenül a kettős sztentelést és a kettős sebészi bypass-t összehasonlító tanulmányok hiánya jelenti, vizsgálatunkban így csupán indirekt összehasonlításra volt lehetőség jelentős heterogenitással a vizsgálatok között. Az epeúti és a duodenum szűkület megoldását célzó

beavatkozások eltérő időzítése, valamint a PTD és EUS-BD rendszerint másodvonalbeli alkalmazása tovább növeli a heterogenitást. A rendelkezésre álló közlemények között sok a retrospektív, illetve csupán absztrakt formában elérhető tanulmány, az irodalom nagy része pedig (főként az EUS-BD tekintetében) kis esetszámú esettanulmányokból áll. A kettős sztentelés és kettős sebészi bypass összehasonlításakor körültekintéssel kell eljárni, mivel a két betegcsoport nem feltétlenül fed le teljesen egymást (a kettős sztentelés eleinte a sebészi beavatkozásra nem alkalmas betegpopuláció számára jelentett alternatív megoldást). Ezt látszik alátámasztani a kettős sztentelésen átesett betegpopuláció magasabb átlagéletkora is, azonban a műtéti rizikó felmérésére irányuló, objektív paraméterek (pl. az Amerikai Aneszteziológusok Társaságának [American Society of Anesthesiologists, ASA] klasszifikációs rendszere), amelyek alapján a két csoport között ilyen szempontból különbséget lehetne tenni, egyik tanulmányban sem szerepelnek.

5. KONKLÚZIÓK

A rektumtumor stádium-meghatározás során a RUH pontosságát vizsgáló retrospektív tanulmányunk a közép- és kelet-európai régió viszonylatában a legnagyobb esetszámot taglaló vizsgálat, amely az irodalmi adatoknak megfelelő pontosságúnak találta a RUH vizsgálatot. Nem találtunk különbséget a Közép- és Nyugat-Európai országok között a staging pontosságában. A viszonylag rövid tanulási görbét követően eredményeink elérték, bizonyos esetekben pedig meg is haladták a nyugat-európai standardot, bár meg kell említeni, hogy az adatok egyetlen centrumból származnak, és nem országos szintű eredményeket közölnek. A RUH vizsgálat egyszerűsége, hatékonysága, alacsony költségei, valamint jó tolerabilitása alapján a korai tumorok iniciális stádiumának (elsősorban mélységi kiterjedésének) meghatározása során akár elsődlegesen választandó diagnosztikai opció is lehet azon régiókban, ahol az MRI vizsgálatához való hozzáférés korlátozottan áll rendelkezésre. A CRT hatására bekövetkező szöveti változások miatt azonban a módszer nem alkalmas a stádium neoadjuváns kezelést követő újraértékelésére.

Második retrospektív vizsgálatunkban a neoadjuváns kezelésnek a RUH pontosságára kifejtett hatását vizsgáltuk összehasonlítva a vizsgálat pontosságát a neoadjuváns kezelésen átesett és a priméren műtött betegek esetén. A T-stádium meghatározásának pontossága a CRT-t követően romlik, viszont a T3 tumorok stádiumának újraértékelésekor a RUH kimondottan pontosnak bizonyult. A modalitás nem alkalmas az ypT0 stádium azonosítására, így a komplett tumorregresszió megítélésre sem. A nyirokcsomó-érintettség meghatározásának pontosságára ugyanakkor a neoadjuváns kezelés kevésbé van hatással, bár hozzá kell tenni, hogy e tekintetben a RUH már az iniciális stádium meghatározásnál sem számít igazán megbízhatónak. Ez alapján a RUH nem alkalmas a rektumtumorok stádiumának neoadjuváns CRT-t követő újraértékelésére, és nem képezheti a műtéti tervezés alapján, csupán a tumorméret változásának tendenciájáról tud információval szolgálni.

Az egyidejűleg fennálló epeúti és duodenum obstrukció esetén a kettős endoszkópos sztentelést vizsgáló szisztematikus irodalmi áttekintésünk és metaanalízisünk alapján megállapítható, hogy a kettős sztentelés magas technikai és klinikai sikerrátája, különösen az endoszkópos úton történő epeúti

sztentelésnek a sebészi úton történő epeúti bypass-hoz viszonyított magasabb klinikai sikerrátája, valamint a kedvezőbb adverzesemény-profilát figyelembe véve a minimálisan invazív beavatkozásoknak van létjogosultsága ebben a klinikai szituációban, bár nem szabad figyelmen kívül hagyni a magasabb reintervenció-igényt. A különböző epeúti sztentelési metodikák további vizsgálata során azt találtuk, hogy a kettős sztentelés részeként EUS-BD-vel történő epeúti sztentelés technikai és klinikai sikerrátája kiemelkedően magasnak bizonyult. Mindazonáltal, figyelembe véve a relatíve nagy arányban előforduló adverz eseményeket és az ismételt intervenciók gyakori szükségességét, továbbra is az ERCP javasolható elsővonalbeli kezelési megoldásként az epeúti obstrukció megoldására egyidejű epeúti és duodenum obstrukció esetén. Ennek ellenére a magas reintervenció-ráták, illetve az epeúti és duodenum szűkületek nem feltétlenül egyszerre történő megjelenése miatt általános ajánlásokat nem lehet tenni. Az eredmények értékelésekor a limitált és heterogén rendelkezésre álló adatok miatt körültekintésre van szükség. A kettős sztentelésből leginkább profitáló betegcsoportok meghatározásához további multicentrikus, prospektív, összehasonlító vizsgálatokra van szükség, jól meghatározott kimeneteli mutatókkal és körültekintően megválasztott betegcsoportokkal, amelyek során olyan aspektusokat is figyelembe kell venni, mint a profilaktikus GEA képzés, vagy a sebészi beavatkozásra nem alkalmas betegek szelekciójának alapjául jól meghatározott pontrendszerek használata, valamint mérlegelni kell az EUS-BD mint potenciálisan elsővonalbeli kezelési lehetőség alkalmazását is.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretném köszönetemet kifejezni a PhD dolgozatomhoz szükséges munkámban közreműködő és segítséget nyújtó személyeknek. Hálás köszönettel tartozom témavezetőmnek, **Dr. Szepes Zoltánnak** támogatásáért, iránymutatásáért, kiváló ötleteiért és értékes javaslataiért, melyek nélkül ez a dolgozat nem születhetett volna meg. Külön köszönet illeti **Dr. Bor Renátát**, akinek konstruktív ötletei és végtelen támogatása hatalmas inspirációt jelentett.

Köszönetemet fejezem ki továbbá **Prof. Dr. Molnár Tamásnak** és **Dr. Farkas Klaudiának** a támogatásukért, gyakorlati tanácsaikért és konstruktív javaslataikért, valamint a Colorectalis Munkacsoport többi tagjának, akik hozzájárultak a dolgozat megszületéséhez: **Dr. Szántó Katának**, **Dr. Rutka Mariann-nak**, **Dr. Bálint Anitának**, **Dr. Milassin Ágnesnek**, **Tóth Tibornak**, **Dr. Resál Tamásnak**, **Dr. Pigniczki Daniellának**, **Bacsur Péternek**, **Tóth-Káli Csillának** és **Pócsik Gabriellának**. Köszönettel tartozom ezen felül a Szegedi Tudományegyetem I. sz. Begyógyászati Klinika korábbi és jelenlegi intézetvezetőinek, **Prof. Dr. Wittmann Tibornak**, **Prof. Dr. Ábrahám Györgynek** és **Prof. Dr. Lengyel Csabának**, amiért lehetővé tették, hogy az általuk vezetett intézetben dolgozzak. Végül, de nem utolsó sorban szeretnék köszönetet mondani **családomnak** és **barátaimnak** végtelen szeretetükért, türelmükért és támogatásukért.