

A sebészeti elvek változása a modern, hatékony, perioperatív onkológiai kezelések következményeként

Horváth Örs Péter dr.¹ ■ Papp András dr.¹ ■ Cseke László dr.¹
Bellyei Szabolcs dr.² ■ Mangel László dr.² ■ Vereczkei András dr.¹

¹Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Sebészeti Klinika, Pécs

²Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Onkoterápiás Intézet, Pécs

Az onkológia hatalmas mértékben fejlődött az elmúlt negyedszázadban. A jelentős siker hátterében sok tényező áll, így a primer és szekunder prevenció, a diagnosztika fejlődése, a kemo- és radioterápia új módszerei és az alapkutatói eredmények beépülése a gyakorlatba. A sebészet szempontjából a fejlődésben a legnagyobb szerepet a műtét előtti onkoterápia elveinek kidolgozása és széles körű gyakorlati alkalmazása játszotta. A Pécsi Tudományegyetem Sebészeti Klinikáján 1997 és 2005 között 44 gyomorrákos és 102, borderline reszekábilis vagy irrezekábilis stádiumban levő nyelőcsőrákos beteg részesített perioperatív kezelésben. A válaszadás mértéke mindkét csoportban 50% felett volt, és komplett patológiai remissziót sikerült elérni 3 gyomorrákos és 17 nyelőcsőrákos betegnél. A saját és az irodalmi adatok elemzése kapcsán hét új onkológiai sebészeti elv kialakulását észlelték a nagyon sikeres perioperatív kezelés következtében. A megkívánt szabad reszekciós szél a vizsgált betegcsoportokban milliméteres nagyságrendűre csökkent. Ez ún. szervmegtartó műtétekre adott lehetőséget. A prognózis szempontjából a perioperatív kezelés utáni stádium a mértékadó. Oligometastasisos betegen is elérhető a komplett hisztopatológiai remisszió. Komplett remisszió esetén felmerülhet a „watch and wait” taktika alkalmazása. Colontumorkok reszekábilis májmetastasisainak kezelésében nem célszerű komplett remisszióra törekedni. Megfordítható a primer tumor és a metastasisok kezelési sorrendje. Az onkológiai kezelések egyre javuló eredményei alapján a sebészeti tevékenység visszaszorulása várható a daganatos betegek gyógyításában. Orv Hetil. 2022; 163(14): 544–550.

Kulcsszavak: perioperatív kezelés, szabad reszekciós szél, komplett patológiai remisszió, túlélés

Changes in surgical principles as a result of modern, effective, perioperative oncological treatments

Oncology has evolved to a great extent over the last quarter of century. The significant success is multifactorial, including primary and secondary prevention, the development of diagnostics, new methods of chemo- and radiotherapy, and the integration of basic research results into practice. From the point of view of surgery, the establishing and widespread practical application of the principles of preoperative oncotherapy played a major role in this development. Between 1997 and 2005, 44 patients with gastric cancer and 102 patients with borderline resectable or irresectable esophageal cancer received perioperative treatment at the Department of Surgery of the University of Pécs. The response rate was above 50% in both groups and complete pathological remission was achieved in 3 patients with gastric cancer and 17 patients with esophageal cancer. Based on our own experience and literature data, the development of seven new principles in surgical oncology were observed as the result of a very successful preoperative oncologic treatment. The desired free resection margin was reduced to the millimeter dimension in many cancer cases. Thus so-called organ-preserving procedures were made possible. Regarding the prognosis, the stage after the treatment became determinant. Complete histopathological remission could also be achievable in patients with oligometastases. In the case of a complete remission, the “watch and wait” tactics emerged as an option. Along the preoperative treatment of resectable colorectal liver metastases, there is no need to strive for complete remission. The treatment order of the primary tumor and its metastases can be reversed. Based on the improving results of oncology treatments, a reduction in surgical activity in the treatment of cancer patients is expected.

Keywords: perioperative treatment, free resection margin, complete pathological remission, survival

Horváth ÖP, Papp A, Cseke L, Bellyei Sz, Mangel L, Vereczkei A. [Changes in surgical principles as a result of modern, effective, perioperative oncological treatments]. Orv Hetil. 2022; 163(14): 544–550.

(Beérkezett: 2021. október 4.; elfogadva: 2021. november 2.)

Rövidítések

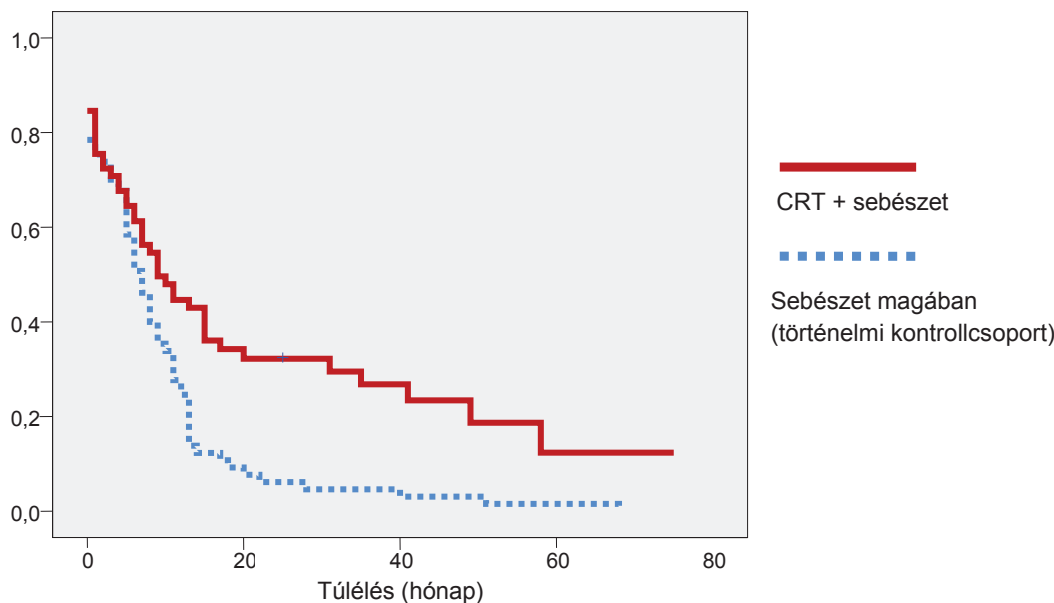
CPR = komplett patológiai remisszió; cTNM = (clinical TNM) klinikai TNM; ECF = epirubicin, ciszplatin, 5-fluorouracil; FLOT = 5-fluorouracil, leukovorin, oxaliplatin, decataxel; HDI = (human development index) emberi fejlettségi index; HER2 = humán epidermalis növekedési faktor receptor-2; PET/CT = (positron-emission tomography/computer tomography) pozitronemissziós tomográfiával kombinált számítógépes tomográfia; pTNM = patológiai TNM; TNM = tumor, nodus, metastasis; UICC = (Union for International Cancer Control) Nemzetközi Rákellenes Szövetség; yTNM = neoadjuváns kezelés utáni status

Az onkológia hatalmas fejlődésen ment keresztül az elmúlt negyedszázadban. 1985-ben megjelent adatok szerint [1] minden 3. daganatos beteg él több mint 5 évet a kezelése után. 2018-ban a világ 185 országának adatai szerint minden 8. férfi és minden 10. nő kap rákot élete folyamán, és minden második meggyógyul. Ez a szám független az emberi fejlettségi indextől (HDI) [2]. A jelentős siker hátterében sok tényező áll, így a primer és szekunder prevenció, a diagnosztika fejlődése, a kemo- és radioterápia új módszerei és az alapkutatási eredmények beépülése a gyakorlatba (a genetika, immunológia, biológia eredményei stb.). A sebészet szempontjából a

fejlődésben a legnagyobb szerepet a műtét előtti onkoterápia elveinek kidolgozása és széles körű gyakorlati alkalmazása játszotta. A műtét előtti kezelést nevezik indukciós terápiának, neoadjuváns vagy konverziós kezelésnek és preoperatív onkológiai kezelésnek. A preoperatív kezelés előnyeit [3] a következőkben lehet összefoglalni:

- Korai szisztémás kezelést alkalmazunk olyan daganatra, amelynek osztódási üteme nagy, oxigenizációja optimális, és kevésbé heterogén a sejtpopuláció.
- A betegek általános állapota jó, és emiatt általában jól tolerálják a kezelést, sokkal jobban, mint az adjuváns kezelést, melyet az esetek akár 50%-ában fel kell függeszteni.
- A kezelés hatása jól megítélhető, mert a beteg akkor kapja, amikor még mérhető mennyiségű daganatszövet van a szervezetében.
- Kiválaszthatók azok a betegek, akiknél a kezelést esetleg posztoperatívén is érdemes folytatni.
- A preoperatív terápia okozta stádium- és méretcsökkenés (downstaging, downsizing) növeli a reszekabilitást és az R0-reszekciók arányát.
- Feltételezhetően csökkenti a micrometastasisok előfordulását, emiatt a lokoregionális kiújulások száma csökkenhet.
- Szervmegtartó műtétek végzését teszi lehetővé [4].

Cum Survival



	Átlag				Medián			
	Becsült	Standard hiba	95% CI		Becsült	Standard hiba	95% CI	
			Alsó	Felső			Alsó	Felső
Sebészet	9,292	1,452	6,447	12,138	7,000	1,005	5,031	8,969
Sebészet + CRT	22,738	3,602	15,677	29,798	9,000	2,168	4,751	13,249

1. ábra

A neoadjuváns kezeléssel átesett, reszekáltnyelőcsőrákos betegek túlélése összehasonlítva történelmi kontrollcsoporttal. A neoadjuváns kezelés szignifikánsan javítja a túlélést (p>0,001)

CI = konfidenciaintervallum; CRT = konformális sugárkezelés

- A legfontosabb az, hogy a legtöbb daganat (gastrointestinalis tumorok, tüdőtumorkok, emlőtumorkok stb.) esetén szignifikánsan javítja a túlélést a reszponderek között.

A neoadjuváns kezelésnek természetesen vannak hátrányai és kockázata is, melyek a következők:

- Ha olyan beteg kapja, aki ilyen agresszív kezelés nélkül, csak műtéttel is meggyógyítható lett volna, ráadásul a kezelés szövődményekkel járhat.
- Ha olyan beteg kapja, akinek a daganata rezisztens a kezelésre, így a betegség előremegy, mialatt már megoperálható lett volna.
- A posztoperatív szövődményráta emelkedhet (anastomosisszövődmények).
- A staging vizsgálatok nem pontosak, ami túlkezeléshez vezethet.
- A precíz lymphadenectomia néha technikailag nehezebb lehet.

Az onkológiai sebészeti eredmények látványosan javulnak, és közben az onkológiai sebészeti elvek is folyamatosan változnak. Eközben a megbízható vizsgálatokon nyugvó elemzések módosuló jellegzetességeket igazolnak, melyeket követve az onkológiai sebészeti elvek is folyamatosan változnak. A Pécsi Tudományegyetem Sebészeti Klinikáján két daganat (nyelőső- és gyomorrák) esetén sikerült az országban először eredményes sorozatot produkálni, és ennek kapcsán bemutatunk hét változó elvet.

1. táblázat | A perioperatív onkológiai kezelésben részesült nyelősőrákos betegek adatai. Kezelés történt 102 betegnél

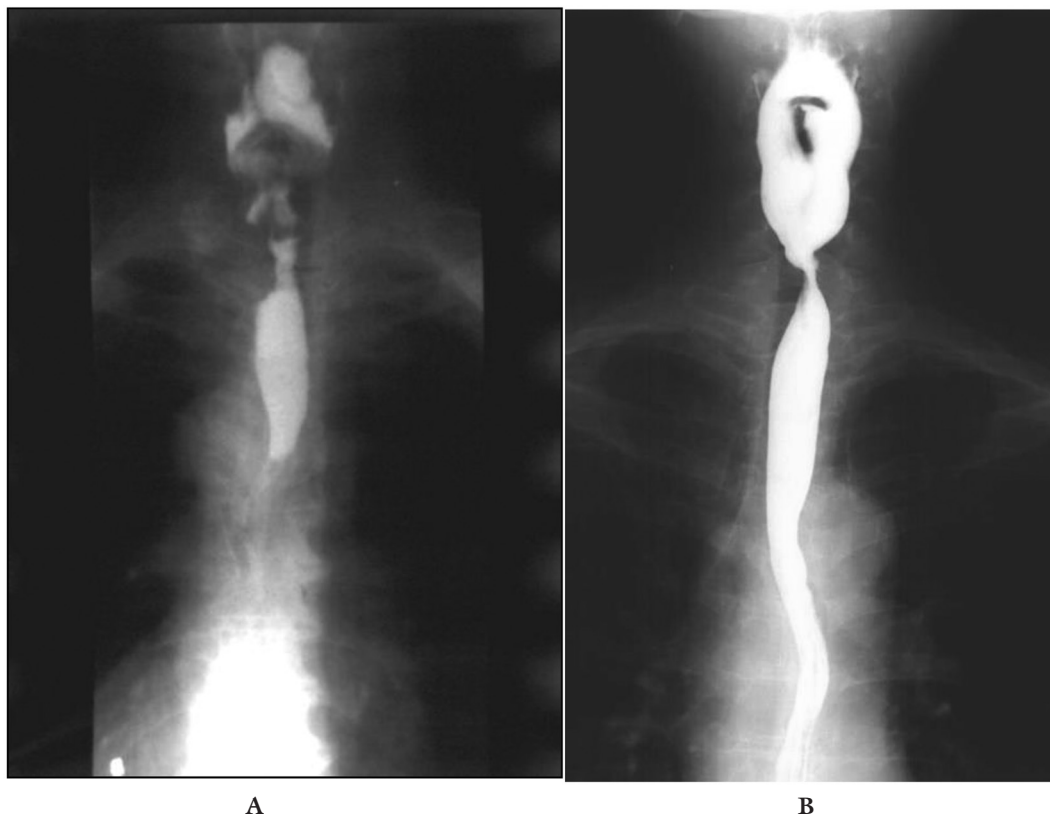
Reszekabilitás (71/102)	69%
Komplett remisszió (17)	23,9%
Felső harmadi rák (40/14)	35%
Részleges remisszió (54)	56%
Stabil betegség (16)	15%
Progresszív betegség (15)	14%

Beteganyag, eredmények

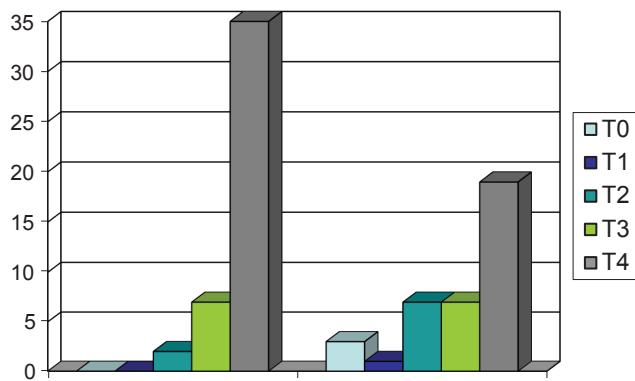
Nyelősőrák

Intézetünkben 1997-ben került bevezetésre az indukciós onkológiai kezelés felső és középső harmadi, lokálisan előrehaladott (cT3–4, cN0–1, cM0) nyelősőlapámrákok esetén. 2005 szeptemberéig 102 esetben végeztünk kezelést. 71 esetben reszekáltuk a nyelősövet preoperatív kemoradioterápiát követően (karboplatin, 5-fluorouracil, 40–45 Gy besugárzás). Ezen betegek túlélési adatait összehasonlítva a korábbi időszakban hasonló stádiumú, de preoperatív kezelés nélkül reszekción átesett 113 beteg eredményével, a multimodális kezelés esetén szignifikánsan jobb túlélést tapasztaltunk (1. ábra).

A beteganyag és az eredmények az 1. táblázatban és az 1. és 2. ábrán láthatók.



2. ábra | A) T4-stádiumú pharyngo-esophagealis átmenetben levő tumor. Nyelészvizsgálat. B) A neoadjuváns kezelés hatására a tumor visszahúzódott a nyelőső felső harmadára, és a stádiuma T2-re változott



3. ábra | A gyomorrákos betegek T-stádiumainak változása a neoadjuváns kezelés hatására

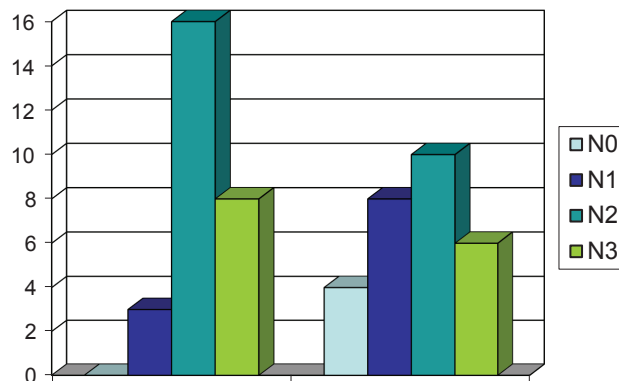
Gyomorrák

1998 és 2005 között 44 beteg részesült ECF- (epirubicin, ciszplatin, 5-fluorouracil) séma szerint preoperatív kezelésben. Az indikációk a borderline reszekabilitás vagy egyértelmű irrezekabilitás (cT3–4, cN1–3, M1) voltak. Ez utóbbiak az ún. oligometastaticus gyomorrákok, amelyeknél a diffúz metastasist laparoszkópiával, explorációval vagy a peritonealis öblítőfolyadék citológiai vizsgálatával zártuk ki. A reszponderek esetében a T- és az N-stádiumok egyaránt csökkentek (3. és 4. ábra).

A beteganyag és az eredmények a 2. táblázatban és a 3., 4. és 5. ábrán találhatók.

Megbeszélés

A neoadjuváns kezeléssel kapcsolatba hozható túlélési eredmények jelentős javulása a reszekabilitás és az R0-reszekciók száma növekedésének, valamint a lokoregio-

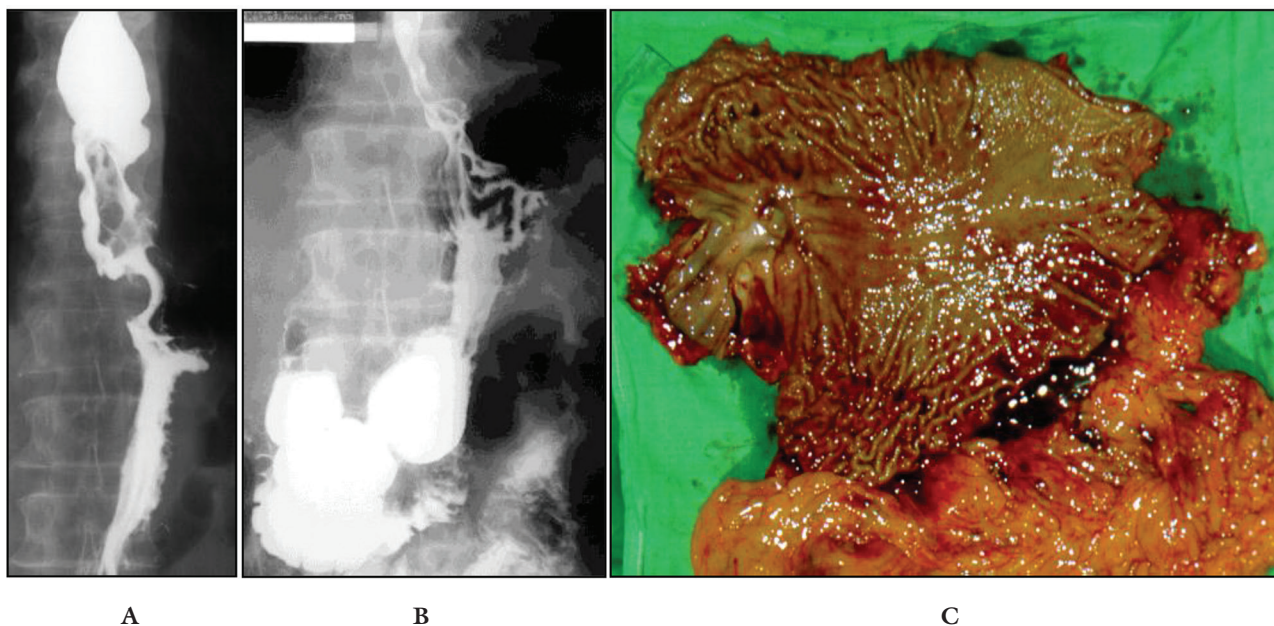


4. ábra | A gyomorrákos betegek N-stádiumainak változása a neoadjuváns kezelés hatására

2. táblázat | A neoadjuváns kezelésben részesült gyomorrákos betegek adatai. Kezelés történt 44 betegnél

Komplett remisszió	3	6,8%
Részleges remisszió	20	45,4%
Stabil betegség	9	20%
Progresszív betegség	12	27,3%
Reszekabilitás (31)	70%	
RR („respond rate”)	52%	
R0-reszekciók (15)	47%	
A reszekáltak átlagos túlélése	22 hó	
Az R0-reszekáltak 5 éves túlélése	25%	

nális kiújulások csökkenésének köszönhető. A nyelőcső- és pancreastumorok reszekabilitása a neoadjuváns kezelés következtében kb. 20%-kal növekedett [5, 6]. Szignifikánsan emelkedett az R0-reszekciók aránya az előrehala-



5. ábra | A) T4-stádiumú, nyelőcsőre terjedő gyomortumor. B) Komplett patológiai remisszió a neoadjuváns kezelés után. C) Eltávolított gyomor- és nyelőcsőrész. Subcardialisan látszik egy fekély, de tumor nem mutatható ki

dott stádiumú gyomor- [7] és nyelőcsőrákok [8] esetén, továbbá szignifikánsan javították a túlélést nyelőcső- [8], gyomor- [7] és hasnyálmirigy-rákok [9] esetén. A javulás bemutatható lehetne szinte minden gastrointestinalis, tüdő- és emlőrák esetén is. Az alapjaiban megváltozott szemlélet, valamint az igen meglepően jó eredmények új elvek kialakulásához vezettek az onkológiai sebészetben. Az új elvek a következők:

- 1) A legdöntőbb változás az ún. „szabad reszekciós szél” méretének csökkenésében keresendő. A klasszikus sebészetben gyomortumorok esetén a megkövetelt proximalis reszekciós szél 5–6 cm volt [10]. Nyelőcsőráknál a proximalis reszekciós szél T2-tumorok esetén 2 cm volt, míg a T3-tumoroknál 3 cm volt az ajánlott [11]. Neoadjuváns kezelés után az R0-reszekció a fontos és az, hogy a fagyasztott metszetben ne legyenek tumorsejtek a bennmaradó szövetben [8]. 1–2 mm-re csökkent az elvárt szabad szél emlőtumoroknál [12], a rectumreszekció distalis szabad szélében [13] és májmetastasisok [14] esetén is. Az utóbbiban akár az R1-reszekció is elfogadott lehet [15].
- 2) A tumor méretének jelentős csökkenése (downsizing) és a szabad szélre vonatkozó új szabály lehetővé tett az életminőség szempontjából nagyon fontos, szervmegtartó műtéteket, például mint amelyet a 2. ábrán nyelőcsőtumor esetén bemutatunk, azaz gégemegtartást felső harmadi nyelőcső-carcinomák esetén. Ehhez hasonlóan megtartható lehet a sphincter alsó harmadi rectumrákok esetén, és emlőmegtartó műtét végezhető jelentős méretcsökkenés elérésekor. A neoadjuváns kezelés első időszakában az volt a szabály, hogy a neoadjuváns kezelés után ugyanolyan radikalitású műtétet kell végezni, mintha nem történt volna méretcsökkenés, mert viabilis sejtek maradhattak a látszólag tumormentes területben [3]. Látható, hogy az elvek még „menet közben” is változnak az összegyűlt tapasztalat és a jó eredmények nyomán [4, 13, 14].
- 3) Sokáig vita volt arról, hogy a prognózis szempontjából mi a fontos, a kezelés előtti cTNM- vagy a neoadjuváns kezelés utáni yTNM-staging. Az egyre javuló eredmények arra mutatnak, hogy helyesebb az yTNM-et figyelembe venni a prognózis megjósolásában [16], mert a túlélési eredmények teljesen azonosak a neoadjuváns terápia nélküli, ugyanilyen stádiumú daganatokéival. Ez a kérdés annyira fontos, hogy a VIII. UICC-stádiumbeosztás már külön kezeli a cTNM-, az yTNM- és a pTNM-csoportot nyelőcsőrák esetén [17].
- 4) Az irrezekábilis tumorok kezelését a neoadjuváns éra kezdetén nem javasolták, mert előbb bizonyítani kellett, hogy a reszekábilis tumorok előkezelése a túlélési eredmények javulásához vezet. Az egyre jobb eredmények láttán előbb a borderline irrezekábilis eseteket kezdték kezelni, majd az ún. oligometastasisos betegeket is. Ez utóbbin a T4-stádiumú és/vagy

az egy-két szektorra kiterjedő metastaticus daganatokat értették. Emiatt megváltozott a terminológia is. Korábban minden, műtét előtti onkológiai kezelést neoadjuvánsnak neveztek. Manapság azt a kezelést, amelyet egy sebészileg radikálisan nem operálható daganat reszekálhatóvá tétele céljából adunk, konverziós kezelésnek hívjuk. Neoadjuváns kezelésről manapság akkor beszélünk, ha olyan daganatot kezelünk, amely feltehetően reszekábilis lenne ugyan, de az indukciós kezeléssel vagy csökkentett radikalitású műtétre van esély, vagy ugyanannak a reszekciós típusnak a hosszú távú túlélése javul szignifikánsan. Továbbra is ki vannak zárva a diffúz áttétekkel rendelkező betegek. Az oligometastasisos csoportba heterogén beteganyag kerül, ezért tanulmányt szervezni ezen daganatok kezelési eredményeiről nem egyszerű, de egyre több tanulmány eredményeiről számolnak be [18, 19], és egyes adatok szerint FLOT- (5-fluorouracil, leukovorin, oxaliplatin, docetaxel) protokollal akár 25%-os CPR-t lehetett elérni oligometastaticus gyomorrákok esetén [20]. A 2. és 3. ábrán oligometastasisos betegeket mutatunk be. A T4-es stádiumú gyomorrákos betegnél CPR-t értünk el (3. ábra), míg a 2. ábrán bemutatott nyelőcsőrákos betegnél T4-ről T2-re csökkent a daganat stádiuma, és szervmegtartó műtétre nyílt lehetőség (gégemegtartó pharyngooesophagectomia). Szerencsére előfordul diffúz metastasis esetén is komplett remisszió. Mi egy gyomorrákos beteget kezeltünk taxánnal és ciszplatinnal, akinek ascitest okozó carcinosisa is volt, és komplett remissziót sikerült elérni [21]. Megindult egy másik irányú tendencia is, azaz egyre alacsonyabb stádiumú betegeket kezelnek neoadjuváns terápiával, így például T2N0-stádiumú gyomorrákos betegeket, akiknél már 50–60%-os CPR-t is sikerült elérni [20]. Az előrehaladott stádiumú, de reszekábilis betegeknél egyértelműen szignifikáns túlélésjavulást lehet elérni neoadjuváns kezeléssel [5, 20, 22, 23]. Kérdés, hogy meddig folytatható ez a tendencia, hogy még korábbi stádiumú betegeket is érdemes előkezelni. Ez irányban nyilván újabb tanulmányokra lesz szükség [20].

- 5) Évtizedekkel ezelőtt nem gondolhattuk, hogy az onkológiai kezeléssel még irrezekábilis esetekben is komplett hisztopatológiai remissziót lehet elérni. Bemutatott sorozatunkban gyomorrák esetén 6,8%-ban, nyelőcsőrák esetén 23,9%-ban értünk el CPR-t. A felső harmadi nyelőcsőrákok esetén még nagyobb a CPR aránya, eléri a 35%-ot (1. és 2. táblázat). Történelmi betegcsoporttal összehasonlítva szignifikáns javulást értünk el a reszekción átesett kezelték javára a kezelésben nem részesültekkel szemben (1. ábra). A CPR természetesen csak a műtét után mondható ki biztosan, de a restaging vizsgálatok már viszonylag nagy valószínűséggel jelzik előre az eredményt. A leggondosabb restaging is hordoz magában bizonytalanságot, ezért nagyon nehéz a döntés, hogy végez-

zünk-e reszekciós műtétet, vagy válasszuk a „watch and wait” (figyelni és várni) taktikát. Az irodalmi adatok szerint nyelőcső- [8] és rectumtumorok [24, 25] esetén kb. 15–20%-ban várható lokoregionális recidíva. A választás könnyű akkor, ha a beteg általános állapota miatt a műtét kockázatos, vagy a döntést a beteg hozza meg. A várakozó álláspont mellett 2-3 hónapos ellenőrzések szükségesek, melyeknek endoszkópiából, biopsziából és képalkotó vizsgálatokból kell állniuk. Ennek jelentős lehet a költsége, és terhet ró az ellátásra és a betegre egyaránt [26, 27]. Időben felfedezett kiújulás esetén azonban még radikális műtét végezhető [28].

- 6) A neoadjuváns kezelés hatására létrejött látszólagos vagy valóságos komplett remisszió speciális téma a colorectalis tumorok májmetastasisainak terápiájában [29]. Májmetastasisok esetén a staging valamivel bizonytalanabb, mint nyelőcső- és végbéltumorok esetén, még a legmodernebb képalkotó vizsgálatokkal is. A képalkotó vizsgálatok alapján tévesen kimondott CPR elérheti a 30–40%-ot [30], emellett a kiújulás esélye is 30% felett van [31]. Ezért több érv szól amellett, hogy szükséges a műtét, és reszekálni kell a tumor helyét. A májmetastasisok eltávolítása nem jár jelentős műtéti kockázattal vagy életminőség-romlással. Fel kell készülni azonban arra, hogy nem találjuk a daganat helyét, és a képalkotó vizsgálat szerint kell elvégezni a reszekciót, ami nehéz döntés elé állíthatja a sebészt. Emiatt az az új tendencia, hogy reszekábilis májásték esetén elég akár 3 ciklus kemoterápiát alkalmazni, és nem kell törekedni CPR-re, így a megmaradt, megkisebbedett tumor biztosan elvezet ahhoz, hogy mekkora területet kell a műtétnél eltávolítani [32]. Az elmaradt kemoterápiás ciklusok pedig a toxikus mellékhatásokat csökkenthetik, és gazdaságilag is előnyösek, ugyanakkor beteget semminemű onkológiai hátrány nem éri.
- 7) A neoadjuváns éra hozta elő a kérdést, hogy megváltoztatható-e a primer tumor és a metastasis kezelésének sorrendje [33]. A neoadjuváns éra előtt szigorú szabály volt, hogy a biológiai törvényszerűségek miatt előbb a primer tumort kell eltávolítani és utána a metastasis. Kivételt jelentett az agyi áttétek kérdése, mert a tüneteket okozó agyi térfoglalás relatív sürgősségi indikációt jelent, ugyanis nincs idő arra, hogy primertumor-kutatást végezzünk, majd azt kezelve térjünk rá az agyi áttétre, melynek szövettani dignitása egyébként sem ismert. A mai álláspont az, hogy az életet és az életminőséget jobban befolyásoló daganatot kell előbb kezelni. Tehát ha a primer tumor nem fenyeget szövődémmel, az egyre javuló terápiás lehetőségek miatt elkezdhető a metastasis kezelése [34]. Ez a fordított sorrend ma már nem nevezhető egyáltalán kivételesnek.

Következtetések

Az eredmények várható további javulását eredményezi az új terápiás eljárások bevezetése. Lokálisan előrehaladott stádiumú gyomorrákos betegek esetén az először eredményesen alkalmazott ECF-kezelés után az 5 éves túlélés 36% volt, míg az új FLOT-protokoll szerinti kezelés a túlélést már 45%-ra javította [7]. Javulást eredményez olyan kombinációk használata, melyek a receptorstatust is figyelembe veszik, mint a HER2-pozitivitást gyomorrák esetén [35]. Kiderül egyre több biológiai markerről (mikroszatellita-instabilitás, „mismatch repair” stb.), hogy jelenlétükben a neoadjuváns kezelés nem hatásos [36]. A restaging vizsgálatok 80% körüli biztonsággal tudják megmondani a komplett remissziót [24, 25], ennek javulásával bátrabban lehet majd használni a „watch and wait” taktikát. A preoperatív terápia korai megszakítását indokoltá tevő metabolikusválasz-vizsgálatok (PET/CT) már ma is eredményesen használhatók [37], de további javulás várható ezen a területen is.

A mai becslések szerint a sebészet az esetek mintegy 60–70%-ában vesz részt a daganatok kezelésében. Az onkoterápia széles körű javulásával prognosztizálható a sebészet jelentőségének lassú csökkenése, és előre lehet vetíteni, hogy egyszer a daganatgyógyítás nagyrészt kikerül a sebészet „kezeiből”.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: H. Ö. P. feladata a koncepció megalkotása volt. P. A. és Cs. L. végezte a műtétet, és összeállították a beteganyagot. B. Sz. és M. L. irányította és végezte az onkológiai kezelést. V. A. irányította a tevékenységet.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik a közleménnyel kapcsolatban.

Irodalom

- [1] Schwarz SI. (ed.). Principles of surgery. 4th edition. McGraw-Hill Book Company, Singapore, 1985.
- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68: 394–424.
- [3] Lordick F. Principles of neoadjuvant therapy. *Chirurg.* 2009; 80: 1000–1005.
- [4] Horváth ÖP, Cseke L, Kalmár K, et al. Larynx-preserving pharyngo-esophagectomy after chemoradiation in the treatment of cancer of the pharyngo-esophageal junction. *Ann Thorac Surg.* 2001; 72: 2146–2147.
- [5] Yang H, Liu H, Chen Y, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery *versus* surgery alone for locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus (NEOCRTEC5010):

- a phase III multicenter, randomized, open-label clinical trial. *J Clin Oncol.* 2018; 36: 2796–2803.
- [6] Hackert T, Klüber U, Pausch T, et al. Fifty years of surgery for pancreatic cancer. *Pancreas* 2020; 49: 1005–1013.
- [7] Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel *versus* fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019; 393: 1948–1957.
- [8] van Hagen P, Wijnhoven BP, Nafteux P, et al. Recurrence pattern in patients with a pathologically complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for oesophageal cancer. *Br J Surg.* 2013; 100: 267–273.
- [9] Strobel O, Neoptolemos J, Jäger D, et al. Optimizing the outcomes of pancreatic cancer surgery. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019; 16: 11–26.
- [10] Kim A, Kim BS, Yook JH, et al. Optimal proximal resection margin distance for gastrectomy in advanced gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2020; 26: 2232–2246.
- [11] Papp A, Cseke L, Farkas R, et al. Chemo-radiotherapy in locally advanced squamous cell oesophageal cancer – are upper third tumours more responsive? *Pathol Oncol Res.* 2010; 16: 193–200.
- [12] Choi J, Laws A, Hu J, et al. Margins in breast-conserving surgery after neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol.* 2018; 25: 3541–3547.
- [13] Zeng WG, Liu MJ, Zhou ZX, et al. A distal resection margin of ≤ 1 mm and rectal cancer recurrence after sphincter-preserving surgery: the role of a positive distal margin in rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum.* 2017; 60: 1175–1183.
- [14] Xu D, Wang HW, Yan XL, et al. Sub-millimeter surgical margin is acceptable in patients with good tumor biology after liver resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2019; 45: 1551–1558.
- [15] Palkovics A, Vereczkei A, Fincsur A, et al. Short- and long-term histological changes in liver parenchyma after different resection methods and their potential role in treatment of colorectal liver metastasis. *Anticancer Res.* 2020; 40: 1359–1365.
- [16] Davies AR, Gossage JA, Zylstra J, et al. Tumor stage after neoadjuvant chemotherapy determines survival after surgery for adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 2983–2990.
- [17] Rice TW, Gress DM, Patil DT, et al. Cancer of the esophagus and esophagogastric junction. Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67: 304–317.
- [18] Jung MK, Ott K, Chevally M, et al. Treatment options for oligometastatic gastric cancer. [Therapieoptionen beim oligometastasierten Magenkarzinom.] *Chirurg* 2021; 92: 515–521. [German]
- [19] Katayama H, Tsuburaya A, Mizusawa J, et al. An integrated analysis of two phase II trials (JCOG0001 and JCOG0405) of preoperative chemotherapy followed by D3 gastrectomy for gastric cancer with extensive lymph node metastasis. *Gastric Cancer* 2019; 22: 1301–1307.
- [20] Schirren R, Novotny A, Friess H, et al. Histopathologic response is a positive predictor of overall survival in patients undergoing neoadjuvant/perioperative chemotherapy for locally advanced gastric or gastroesophageal junction cancers – analysis from a large single center cohort in Germany. *Cancers (Basel)* 2020; 12: 2244.
- [21] Ember Á, Al-Farhat Y, Kalmár K, et al. Complete regression after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced gastric cancer causing peritonitis carcinomatosa – a case report. [Neoadjuváns kezelés hatására teljes tumorregresszió peritonitis carcinomatosát okozó gyomorrákban. Esetismertetés.] *Magy Seb.* 2006; 59: 445–449. [Hungarian]
- [22] Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy *versus* surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355: 11–20.
- [23] Stark AP, Ikoma N, Chiang YJ, et al. Characteristics and survival of gastric cancer patients with pathologic complete response to preoperative therapy. *Ann Surg Oncol.* 2019; 26: 3602–3610.
- [24] Chadi SA, Malcomson L, Ensor J, et al. Factors affecting local regrowth after watch and wait for patients with a clinical complete response following chemoradiotherapy in rectal cancer (InterCoRe consortium): an individual participant data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018; 3: 825–836.
- [25] Fernandez LM, São Julião GP, Figueiredo NL, et al. Conditional recurrence-free survival of clinical complete responders managed by watch and wait after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer in the International Watch & Wait Database: a retrospective, international, multicentre registry study. *Lancet Oncol.* 2021; 22: 43–50.
- [26] Renehan AG, Malcomson L, Emsley R, et al. Watch-and-wait approach *versus* surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 174–183.
- [27] Mullaney TG, Lightner AL, Johnston M, et al. ‘Watch and wait’ after chemoradiotherapy for rectal cancer. *ANZ J Surg.* 2018; 88: 836–841.
- [28] Markar S, Gronnier C, Duhamel A, et al. Salvage surgery after chemoradiotherapy in the management of esophageal cancer: is it a viable therapeutic option? *J Clin Oncol.* 2015; 33: 3866–3873.
- [29] Kuhlmann K, van Hilst J, Fisher S, et al. Management of disappearing colorectal liver metastases. *J Surg Oncol.* 2016; 42: 1798–1805.
- [30] Barimani D, Kauppila JH, Stureson C, et al. Imaging in disappearing colorectal liver metastases and their accuracy: a systematic review. *World J Surg Oncol.* 2020; 18: 264.
- [31] Bischof DA, Clary BM, Maithel SK, et al. Surgical management of disappearing colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2013; 100: 1414–1420. Comment: Horgan PG. Surgical management of disappearing colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2013; 100: 1420.
- [32] Chen Q, Mao R, Zhao J, et al. From the completion of neoadjuvant chemotherapy to surgery for colorectal cancer liver metastasis: what is the optimal timing? *Cancer Med.* 2020; 9: 7849–7862.
- [33] Jegatheeswaran S, Mason JM, Hancock HC, et al. The liver-first approach to the management of colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: a systematic review. *JAMA Surg.* 2013; 148: 385–391.
- [34] Lillemoe HA, Vauthey JN. Surgical approach to synchronous colorectal liver metastases: staged, combined, or reverse strategy. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2020; 9: 25–34.
- [35] Lordick F, Shitara K, Janjigian YY. New agents on the horizon in gastric cancer. *Ann Oncol.* 2017; 28: 1767–1775.
- [36] Gockel I, Lordick F. Neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer. Frequent overtreatment or meaningful concept? [Neoadjuvante Chemotherapie beim Magenkarzinom. Vielfach eine Übertherapie oder ein sinnvolles Konzept?] *Chirurg* 2020; 91: 384–390. [German]
- [37] Lordick F. Optimizing neoadjuvant chemotherapy through the use of early response evaluation by positron emission tomography. *Recent Results Cancer Res.* 2012; 196: 201–211.

(Horváth Örs Péter dr.,
Pécs, Ifjúság u. 13., 7624
e-mail: horvath.ors.peter@pte.hu)