



AKADÉMIAI KIADÓ

Magyar Sebészet

75 (2022) 2, 142-150

DOI:


10.1556/1046.2022.20008

© 2022 Szerző(k)

EREDETI KÖZLEMÉNY



# A neoadjuvans FLOT-terápia hatása az előrehaladott gyomor-cardia tumorok rövid távú onkológiai és sebészi kezelés eredményeire

Paszt Attila<sup>1\*</sup> , Simonka Zsolt<sup>1</sup>, Budai Krisztina<sup>1</sup>, Erdős Márton<sup>1</sup>, Vas Márton<sup>1</sup>, Otlakán Aurél<sup>1</sup>, Szepes Zoltán<sup>2</sup>, Torday László<sup>3</sup>, Tiszlavicz László<sup>4</sup> és Lázár György<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Sebészeti Klinika, Szeged, Magyarország (tanszékvezető: Prof. Dr. Lázár György)

<sup>2</sup> Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Klinika, Szeged, Magyarország (tanszékvezető: Prof. Dr. Lengyel Csaba)

<sup>3</sup> Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Onkoterápiás Klinika, Szeged, Magyarország (tanszékvezető: Prof. Dr. Oláh Judit)

<sup>4</sup> Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet, Szeged, Magyarország (tanszékvezető: Prof. Dr. Tiszlavicz László)

Beérkezett: 2022. március 29. – Elfogadva: 2022. április 4.

**Bevezetés:** Napjainkban az előrehaladott T2–T4-stádiumú, akár regionalis nyirokcsomó érintettséggel bíró gyomor-cardia tumoros betegek esetében a terápiás algoritmus szerint neoadjuvans kezelés történik, majd azt követi a sebészeti beavatkozás. **Betegek és módszer:** A neoadjuvans onkológiai kezelés – a gastro-oesophagealis junctio tumorainak esetében – korábban az epirubicin, cisplatin és fluorouracil (ECF) vagy epirubicin, cisplatin és capecitabin (ECX) kombinációból állt (I. csoport). Az újonnan alkalmazott terápiás protokoll (FLOT-, F: 5-FU, L: leucovorin, O: oxaliplatin, T: docetaxel) vizsgálatába a reseccabilisnak ítélt cT2 vagy magasabb stádiumba sorolandó nyirokcsomó-pozitív betegeket (cN+) válogattuk be (II. csoport). Klinikánkon 2013. december 31. és 2021. június 1. között FLOT-kezelésen átesett, T2–T4-stádiumú cardiatumoros betegeink retrospectív analízisét végeztük el ( $n = 9$ ). Az eredményeket összehasonlítottuk a korábbi ECF/ECX-kezelésből random módon kiválasztott másik 9 beteg eredményével. Kutatásunk során vizsgáltuk az eltérő kezelési módszerek tumorregressziós változásait (TRG), lehetséges mellékhatás profiljait, az elvégzett műtétek típusait, azok onkológiai radikalitását (nyirokcsomószám, resectiók szélek). **Eredmények:** A két csoport eredményeit összehasonlítva a FLOT neoadjuvans kezelésen átesett betegeknél szignifikánsan magasabb komplett pathológiai regressziót észleltünk, mint a – korábbi – ECX/ECF-kezeléséknél. A műtétek során eltávolított nyirokcsomók számában, a sebészi resectiók szélek (distalis, circumferentialis) nagyságában a csoportok között szignifikáns eltérés nem igazolódott. A vizsgálatban a leggyakoribb mellékhatásként a neutropenia jelentkezett. A leukopenia, neutropenia, hányinger jóval gyakrabban jelent meg a korábban alkalmazott (ECF/ECX) protokoll kapcsán. **Következtetés:** Az előrehaladott stádiumú gyomor-cardia tumorok esetében alkalmazott új FLOT neoadjuvans kezelés szignifikánsan magasabb mértékű komplett pathológiai tumorregressziót eredményezett. Vizsgálati eredményeink alapján elmondható, hogy a kedvezőbb mellékhatás profillal rendelkező FLOT neoadjuvans kezelés, majd azt követő sebészeti beavatkozás a követendő eljárás késői cardia tumorok esetében.

## KULCSSZAVAK

FLOT-neoadjuvans kezelés, előrehaladott gyomor-cardia tumorok

## Short term results of the FLOT neoadjuvant therapy on the surgical management of advanced gastro-oesophageal junction adenocarcinoma

**Introduction:** Recently the therapeutic treatment for advanced, stage T2-T4 gastro-oesophageal junction cancer and those adjacent to the regional lymph nodes involves neoadjuvant chemotherapy with

\* Levelezési cím/Corr. address:

Dr. Paszt Attila, Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Sebészeti Klinika, 6725 Szeged, Semmelweis u. 8. Tel.: +36-62-545-462. E-mail: drpaszt@gmail.com



subsequent surgical intervention. *Method:* Neoadjuvant oncological treatment for gastro-oesophageal junction cancer previously consisted of the intravenous administration of epirubicin, cisplatin and fluorouracil (ECF) or epirubicin, cisplatin and capecitabine (ECX) combination (Group I). In the course of the new protocol (FLOT-, F: 5-FU, L: leucovorin, O: oxaliplatin, T: docetaxel), patients were included with resectable gastro-oesophageal junction cancer who had a clinical-stage cT2 or higher nodal positive cN+ disease (Group II). Between 31st of December 2013 and 1st of June 2021 we retrospectively analyzed the effect of these FLOT oncological protocols in terms of surgical outcomes in cases of T2-T4 tumors ( $n = 9$ ). We compared the results of the randomly assigned nine patients from earlier ECF/ECX protocol (Group I). We analyzed the effect of the different neoadjuvant therapy on tumor regression, and evaluated the types of possible side effects, type of surgery, and the oncological radicality of surgical procedures (number of removed regional lymph nodes, resection margins). *Results:* Comparing the two groups we found that in cases of FLOT neoadjuvant chemotherapy complete regression was achieved significantly a higher number like in earlier ECX/ECF therapy. Furthermore, the average number of removed lymph nodes, and the safety resection margins (distal, circumferential) no significant difference was found between the two groups. Neutropenia was the most frequently encountered side effect. Leukopenia, neutropenia and nausea occurred more frequently in cases of the old protocol (Group I). *Conclusions:* As a result of the FLOT neoadjuvant oncological protocol for advanced gastro-oesophageal junction cancer, the number of cases with complete tumor regression has significantly increased. The present results strongly suggest a significant advantage in favor of FLOT neoadjuvant treatment following surgery. The prevalence of side effects was also appreciably lower in cases of the FLOT protocol.

## KEYWORDS

FLOT-neoadjuvant therapy, advanced gastro-oesophageal junction tumors

## BEVEZETÉS

A malignus nyelősődaganatok jelenleg a hatodik leggyakoribb halálokat képezik a világon, ideértve a gyomorcardia tájéki tumorokat is. A nyelőső primer adenocarcinomájának és a gastro-oesophagealis junctio tumorainak (Barrett-adenocarcinoma) számaránya folyamatos emelkedést mutat [1, 2]. A korábban használt topográfiai beosztásként szolgáló Siewert–Stein-féle hármás (I–III) klasszifikációt [3, 4, 5] az AJCC Cancer Staging Manual (8. TNM kiadás) már csak két nagy csoportba sorolja a cardiaturorok viselkedése, kezelése szerint [6]. A korábbi Siewert I–II-es csoportba sorolt betegek alkotják az első csoportot, és az ő kezelési sémáiknál a nyelőső tumoros betegknél alkalmazandó kezelési elveket kell követni. A második csoportba kerültek a korábbi Siewert III-as kategóriájú betegek, akiknél a kezelést, a gyomortumoros betegknél alkalmazott kezelési sémákkal kell folytatni.

A neoadjuvans onkológiai kezelések rutinszerű elterjedése a világon több évtizedes múltra tekint vissza. Az első kezelési sémák kidolgozása kifejezetten azzal a cézzel történt, hogy az inoperabilis stádiumban lévő tumorok – megfelelő válaszreakciót követően – műtetre kerüljenek [5]. A későbbiekben sor került a módosított indikációs célú kezelések elindítására is. Ezekben az esetekben nemcsak az operabilitás elérése volt a kitűzött cél, hanem a szervmegtartás is, a jobb onkológiai eredmények elérése mellett [7, 8].

A neoadjuvans kezelések evolúciója során sok kérdés merült fel [9, 10]. Mi legyen a pontos indikációs kör, miből álljon a kezelés, mikor történjenek a restaging vizsgálatok és mikor legyen a műtét optimális időpontja [4]. Jelen vizsgálatunk során mi a neoadjuvans kezelés kemoterápiás alkotóelemét változtattuk meg. A korábban alkalmazott 3 ciklus ECF/ECX (Epirubicin, Cisplatin és Fluorouracil (ECF), vagy Epirubicin, Cisplatin és Capecitabin [ECX]) kombinációból álló kezelést váltotta fel a 4 ciklus FLOT (5-FU, leucovorin, oxaliplatin, docetaxel [FLOT]) kezelés [11–13].

Klinikánkon a korábban már alkalmazott protokollok szerint a T2–4-es stádiumú előrehaladott gyomor-, illetve cardiaturorok esetében a tumor mérete, környezeti terjedés és/vagy a nyirokcsomó-érintettség miatt indikált a neoadjuvans onkológiai kezelés. A terápia számos előnnyel jár a későbbiekben, az adjuvansan adott kezeléshez képest. Igazolt, hogy megkisebíti a tumor méretét (downsizing), kedvező válaszreakció esetén tumorregresszió jöhet létre (downstaging). A downsizing és downstaging által együttesen növekszik a resecabilitás aránya, és ezzel együtt nő a szervmegtartásos műtétek esélye, jelentősen javítva ezzel a betegek későbbi életminőségét.

Preoperatív kezelés mellett szól, hogy a tervezett műtét előtt jobb a szövetek vér- és oxigénellátottsága, ezáltal javítva a szövetek szenzitivitását a kezelésre. Egyúttal jobb a regenerációs készség is a postoperatív adjuvans kezeléshez képest. A neoadjuvans kezelés túlélésre kifejtett kedvező hatását már korábban igazolták [14].

Kutatásunk során vizsgáltuk, hogy milyen hatással volt a neoadjuvans onkológiai kezelési protokoll módosítása a tumorregresszióra, a sebészi-onkológiai beavatkozások eredményeire, az eltávolított nyirokcsomók számára, reseciós szélekre és a sebészi kezelés szövődményeire, valamint a kezelések mellékhatás profiljára.

## ANYAG ÉS MÓDSZEREK

Neoadjuvans kemoterápia: korábban a betegknél epirubicin, cisplatin és fluorouracil kombinációt alkalmaztak (ECF), majd később az epirubicin, cisplatin, capecitabine kombinációra váltottak. Az ECF/ECX-kezelés során Epirubicint 5 mg/m<sup>2</sup>, d1; cisplatin 60 mg/m<sup>2</sup>, d1; 5-FU-t 200 mg/m<sup>2</sup> (vagy capecitabine-t 1250 mg/m<sup>2</sup> p.o. osztottak két dózusra az 1–21. nap között) adagoltak minden harmadik héten. Az új előkezelés során az úgynevezett FLOT-kezelésre váltottak, melynek alkotóelemei és dozírózása az alábbiakban látható.

A FLOT kezelés:

F: 5-FU d1 2600 mg/m<sup>2</sup> iv. 24h inf.



L: leucovorin d1 200 mg/m<sup>2</sup> iv inf.  
 O: oxaliplatin d1 85 mg/m<sup>2</sup> iv inf.  
 T: docetaxel d1 50 mg/m<sup>2</sup> iv inf.  
 kéthetenkénti ismétléssel.

## A VIZSGÁLT IDŐSZAK

A kutatás során 2013. 12. 31. – 2021. 06. 01 között a Szegedi Tudományegyetem Sebészeti Klinikáján neoadjuvans kezelésben, majd műtéten átesett cardiatumoros betegek adatait vizsgáltuk.

## BEVÁLOGATÁSI KRITÉRIUMOK

A vizsgálatba való bekerülés kritériuma volt, hogy a betegség provizorikusan resecabilis legyen, és az iniciális stádiuma legalább T2-nek (előrehaladott) bizonyuljon, távoli metastasis nélkül, nyirokcsomó-pozitivitás mellett (cN+).

## BETEGANYAG – DEMOGRÁFIAI ADATOK

Kutatásunkban összesen 18 előrehaladott cardiatumoros beteg adatait vizsgáltuk, a nemek szerint megoszlás 7 nő, 11 férfi volt. A nők átlagéletkora 63 év volt, míg a férfiaké átlagosan 57,9 év. A betegeket 2 csoportra osztottuk. Az első csoportot alkották ( $n = 9$ ) a korábbi, ECF vagy ECX intravénásan adott kemoterápiás kezelésben átesett betegek, míg második csoportba ( $n = 9$ ) az új FLOT-terápiában részesült betegek kerültek.

A két onkológiai kezelésbe beválogatott betegek testtömegindexe (BMI) és ASA-értékelése közel megegyező volt (BMI: 25,45 FLOT vs.  $\pm$  27,87. ECX/ECF) (1. táblázat).

## A KIVIZSGÁLÁS MENETE

A betegek a rutinkivizsgálás részeként oesophago-gastrosopian, szövettani mintavételen, onkológiai staging vizsgálatokon estek át. A T-stádium tekintetében meghatározó CT/MR és/vagy endosonographia történt (2. táblázat).

Első, diagnosztikus CT-vizsgálat 18 esetben történt, és az elvégzett vizsgálatok alapján 11 esetben, azaz 61,11%-ban lehetett diagnosztizálni már CT-vel is az elváltozást.

1. táblázat. A betegek ASA-értékelése kezelési csoportok szerint  
 ASA és ECOG: ECOG mind 0 volt (önellátó, fizikálisan aktív, fennjáró beteg) (Forrás: SZTE Sebészeti Klinika)

ASA	ECX	FLOT
1		1
2	6	6
3	3	2
4		
5		

2. táblázat. Az elvégzett képalkotó vizsgálatok a kezelési csoportok szerint (Forrás: SZTE Sebészeti Klinika)

Diagnosztika	ECX	FLOT
Endoscopia	9/9	9/9
Endosonographia	4/9	5/9
CT	9/9	9/9
MR	0/9	1/9

Második, restaging CT-vizsgálat a kezelés befejezését követően ECX-kezelésnél 8 esetben, 88%-ban, FLOT-kezelésnél 7 esetben (77,78%-ban) történt.

MR képalkotó vizsgálat a korábbi onkológiai kezeléseket (ECF/ECX) során nem történt, míg a módosított onkológiai kezeléseknél 1 esetben (1/9, 5,55%-ban) végeztek. Második, restaging MR-vizsgálat az eltérő neoadjuvans onkológiai kezeléseket követően nem volt.

Endosonographias vizsgálatok – az idő előrehaladtával – egyre nagyobb arányban történtek. A korábbi onkológiai kezelési ciklus során 44,4%-ban (4 eset), a módosított onkológiai kezeléseknél (FLOT) alatt már 55,5%-ban (5 eset) történt endoszkópos UH-vizsgálat.

Tumormarkerek mérése: a kezelés megkezdése előtt a CEA és CA 19-9 szintjének laboratóriumi meghatározását végeztük.

Radiológiai vizsgálatok módszerekkel a betegek nyirokcsomó-érintettségét általában N0 vagy N1 volt, mindössze 7 db (FLOT: 3 eset, ECF/ECX: 4 eset) N2-stádiumú cardiatumoros beteg került bele a vizsgálati anyagba. Mx esetén a távoli áttét radiológiai képe nem volt típusos, így az áttét diagnózisa biztonsággal nem volt igazolható (1. ábra).

A 18 beteg közül 5 esetben (FLOT: 2 eset, ECF/ECX: 3 eset) a teljes technikai és onkológiai inoperabilitás miatt (lokálisan előrehaladott állapot, carcinosis, szomszédos szervekre való propagáció) nem történt kuratív műtét, így ezeket a betegeket – függetlenül, hogy melyik csoportba tartoztak – kizártuk a további vizsgálatokból, elemzésekből.

## SEBÉSZI KEZELÉS IDŐZÍTÉSE

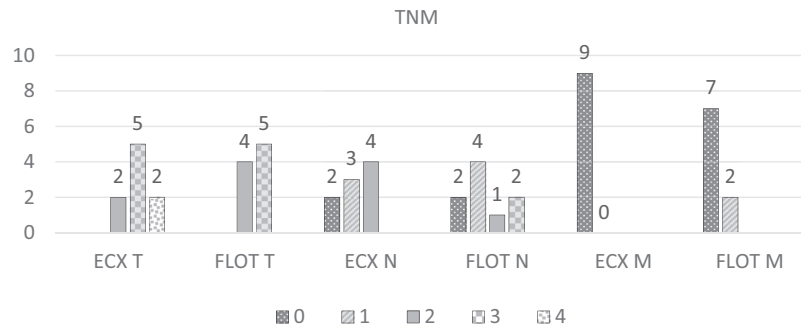
A sebészi kezelés megkezdéséig eltelt napok száma ECF/ECX inoperabilis eseteknél átlagosan 65,33 nap, operabilis eseteknél átlagosan 59,5 nap volt az első időszakban, míg a módosított protokoll, FLOT-esetben inoperabilis eseteknél átlagosan 46,5 nap, míg operabilis eseteknél átlagosan 38,14 nap volt.

A betegség lokalizációja a további sebészeti kezelés típusát is nagyban meghatározta, illetve befolyásolta (3. táblázat).

## SEBÉSZI KEZELÉS

A két eltérő neoadjuvans kezelés alatt ugyanaz a három, gyomor- és nyelőcsősebészetben jártas sebész végezte a műtéteket. A műtétek mind nyitott, mind pedig laparoscopos,





1. ábra. Betegek csoportosítása az iniciális TNM-stádium tekintetében, a neoadjuvans kezelési csoportok szerint (Forrás: SZTE Sebészeti Klinika)

3. táblázat. A betegek beosztása a Siewert-féle klasszifikáció alapján (Forrás: SZTE Sebészeti Klinika)

Siewert kategória	I-II.	III.
Operábilis	8 eset	5 eset
Inoperábilis	2 eset	3 eset

standardizált műtéti technikával történtek. Hogy melyik tumor milyen műtéti technikával lett operálva, azt minden esetben a műtétet végző sebész döntötte el. Siewert III. csoportba tartozó daganatok esetén total gastrectomiát csak nyitott műtéti technikával végeztünk. A nyelőcső-cardia resectiók során (Siewert I-II-es daganatok) nyitott és minimal invazív módon (laparoscopos hasi szakasz és thorascoppal asszisztált mellkasi szakasz) végzett műtétek egyaránt történtek. A total gastrectomiák során felső median laparotomiából operáltuk a betegeket. A total gastrectomiák, illetve a cardia resectiók során is szabályos D2-lympadenectomiát végeztünk. A gastrectomiák során nasojejunalis szondát vezetünk át az anastomosison egészen a talp anastomosis alá, melyen keresztül a 2. postoperatív napon a korai boholytáplálást indítottuk meg. Nyelőcső-cardia-resectio kapcsán a felhúzott csőgyomorba az oesophago-gastricus anastomosison keresztül nasogastricus szondát vezetünk le, dekompresziós céllal. Ilyenkor a hasi szakasz kapcsán jejunokatheter beültetése is történt, szintén a korai boholytáplálást megindítására. A minimal invazív módon történt cardia resectiók kapcsán a hasi szakasz laparoscoposan történt. A műtét főbb lépései: nagygörbületi sceletisatio, csőgyomor képzés endoszkópos varrógépek segítségével, komplett lymphadenectomia, transzhiatális nyelőcső distális harmadi mobilisatio, jejunokatheter beültetés, drainálás. A beteg elforgatását követően került sor a thorascoppal asszisztált mellkasi szakaszra. A specimen eltávolítása mini thoracotomiából történt. Az anastomosison keresztül nasogastricus szondát vezetünk a csőgyomorba, 2 mellkasi draint hagyunk hátra.

## UTÁNKÖVETÉS

A műtéten átesett betegek sebészeti utánkötése a hazamenetelt követően 1 héttel, 1 hónappal és 1 évvel történt. A műtétes, operábilis betegek átlagos utánkötése 26

hónap volt. Ezzel párhuzamosan a betegek folyamatos onkológiai kontroll, gondozás alatt álltak és utánkötésük mind a mai napig tart. Az onkológiai utánkötés a nemzetközi protokollok szerint történik.

## VIZSGÁLT PARAMÉTEREK

1. Onkológiai kezelések mellékhatásprofiljának elemzése: vizsgáltuk a két kemoterápiás kezelési séma eltérő mellékhatásait, a kialakult különböző mellékhatások súlyosságát.

2. A képalkotó vizsgálatok közül a CT-vizsgálat és a pathológiai regresszió összehasonlítása.

Elemztük, hogy milyen mértékben volt informatív a neoadjuvans onkológiai kezelést követően elvégzett CT-vizsgálat, mennyire tudta meghatározni a tumor regressziójának mértékét. Az elemzés során a második CT-vizsgálaton leírtakat hasonlítottuk össze a pathológiai vizsgálat során leírt TRG-értékekkel, megnéztük, hogy a leírt eredmények milyen mértékben korreláltak.

3. Műtéti technika megoszlása a két onkológiai periódusban.

Vizsgáltuk, hogy milyen arányban végeztek minimal invazív és nyitott műtéteket a két onkológiai protokollnak megfelelő időszakban?

4. Perioperatív komplikációk vizsgálata.

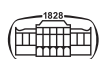
Az eredményeket összevetettük az eltérő neoadjuvans kezelés és a különböző sebészeti technikák tükrében is. Vizsgáltuk a kórházi ápolási napok számát, a varratelégtelenség gyakoriságát, az esetlegesen megjelenő sebgyógyulási zavarok, sebsuppurációk előfordulását.

Varratelégtelenségről akkor beszéltünk, ha a 7. postoperatív napon elvégzett – vízdékony kontrasztanyaggal történő – nyelésröntgen-vizsgálaton kontrasztanyag-kilépést igazoltak.

5. Onkológiai kezelés hatékonyságának pathológiai vizsgáló módszerei.

5.1. TRG-analízis: vizsgálataink során a neoadjuvans onkológiai kezelés hatékonyságát a kezelést követő műtéti specimen pathológiai feldolgozásával igazoltuk. A vizsgált paramétereket mindkét időszakban a laparoscopos műtéteket a laparoscoposokkal, míg a nyitott műtéteket a nyitott methodus eredményeivel hasonlítottuk össze. A legfontosabb vizsgálati paraméter a TRG–Mandard-score volt.

5.2. Distális, circumferencialis resectiók szél: vizsgáltuk, hogy változott-e a tumor és a distális/circumferencialis





resectió szél között mért távolság, az onkológiai protokoll változás és a különböző sebési technika tükrében.

5.3. Nyirokcsomóstátusz: vizsgáltuk, hogyan alakultak az eltávolításra került regionális nyirokcsomók száma a speciemenekben a két eltérő onkológiai protokoll és műtéti típus mellett.

## STATISZTIKA

A kutatásunk során a vizsgált adatok szignifikanciáját khipnégyzet-próbával és kétmintás T-próbával elemeztük. A statisztikai próbák elvégzéséhez SPSS szoftvert használtunk. Továbbiakban a szignifikáns eredményeket \*-gal jelöltük (\*:  $P \leq 0,05$ ; \*\*:  $P \leq 0,01$ ; \*\*\*:  $P \leq 0,001$ ). Nem szignifikáns 'p' értéknél az ns. rövidítést alkalmaztuk.

## EREDMÉNYEK

### 1. Mellékhatásprofil-elemzés

- Diarrhoe: székelési habitus változása igen gyakori mellékhatás a kemoterápiás kezelések alatt. Az ECF/ECX kezelések kapcsán komolyabb hasmenést nem írtak le, a FLOT-kezelések kapcsán diarrhoe 11,11%-ban fordult elő.
- Fogyás: a betegek minimális, kis számú súlyvesztést szenvedtek az intravénás kemoterápiás kezelések alatt. Míg az ECF/ECX-kezelés mellett gyakorlatilag nem észleltünk, addig a FLOT-kemoterápia mellett 1 alkalommal (11,11%) jelentkezett szignifikáns mértékű súlyvesztés.
- Hányinger: a már megszokott vezető tünete az intravénás alkalmazott kemoterápiás kezeléseknek. Jelen vizsgálatban is domináltak a hányingerrel, hányással járó mellékhatások melyek mindkét vizsgálati periódus alatt azonos mértékben jelentkeztek (22,22%-ban).
- Citopénia, szepszis: vér alakos elemeinek képzésében nem igazolódott szignifikáns különbség a két onkológiai kezelés között. Jelzett mértékben gyakrabban járt citopéniával az ECF/ECX-kezelés, FLOT-kezelés alatt nem alakult ki kezelést igénylő neutropenia, leukopenia.
- Anaemia: a kezelés mellett jelentkező anaemiában szignifikáns mértékű különbséget mértünk. Az ECX-szel történő előkezelés során a betegek 11,11%-ában, míg a FLOT adagolása mellett nem észleltünk anaemiát. (Cut off érték férfiaknál: Htk: 0,39%; hgb: 133 g/l, nőknél: Htk: 0,36%, hgb: 118 g/l volt.) Speciális, a kezeléshez köthető szövődmenyt sem a FLOT-, sem pedig az ECF/ECX-kezelés alatt sem észleltünk.

### 2. A képkalkó CT-vizsgálat és a pathológiai regresszió összehasonlítása.

Az eredmények alapján a második, restaging CT-vizsgálatok során leírt tumorválasz a regresszió tekintetében

mindössze 42,8%-ban (7 vizsgálatból, 3 esetben) korrelált a TRG-vel. 40%-ban véleményezték jobbnak és 20%-ban rosszabbnak a tumor neoadjuvans onkológiai kezelésre adott válaszát a kontroll-CT alapján, mint a műtét utáni pathológiai feldolgozás. Ezen vizsgálati eredmények alapján is leszögezhető az a jól ismert tény, hogy CT-vizsgálattal nem lehet biztonsággal megállapítani a daganat onkológiai kezelésre adott válaszreakciójának mértékét (4. táblázat).

### 3. Műtéti technika megoszlása a két onkológiai periódusban.

FLOT-kezelés esetén nyitott műtét 4 esetben, laparoscopos műtét 2 esetben történt, 2 eset pedig inoperabilis volt. ECX-kezelés kapcsán nyitott műtét 3 esetben, laparoscopos műtét 3 esetben történt, 3 eset pedig inoperabilis volt (2. ábra).

### 4. Perioperatív szövődmenyek vizsgálata

#### 4.1. Anastomosis elégtelenség.

A komplikáció elemzés kapcsán – nyelőcsősebészetről lévén szó – kiemelkedő fontossággal bír az anastomosis [1–10, 12–27] elégtelenség vizsgálata, nemcsak az eltérő neoadjuvans kezelések tükrében, hanem a kétféle sebészeti beavatkozás tekintetében is. A hetedik postoperatív napon elvégzett vízdékony kontrasztanyaggal történő nyelőröntgen-vizsgálatok kontrasztanyag-kilépést, anastomosiselégtelenségre utaló jelet egyik csoportban sem láttak.

#### 4.2. Reoperáció/Sebgyógyulási zavar.

Reoperáció az ECF/ECX-előkezeltek között nyitott műtétet követően egy alkalommal fordult elő – kettős antikoaguláción lévő betegnél – diffúz vérzés miatt, ahol lokális vérzéscsillapítás, aláöltések, lavage-t, drainage-t végeztek. FLOT-kezelést követően nem fordult elő reoperáció.

Seb suppuratio mint szövődmeny összességében egyik csoportban sem fordult elő függetlenül a műtét típusától és az alkalmazott sebési technikától. FLOT-kezelést követően egy nyitott műtétet követően (11,11%-ban) a postoperatív szakban jelentkező mellkasi folyadék, láz miatt UH-vezérelt punctio, célzott AB-terápia adása történt 5 napig. Anastomosiselégtelenség ebben az esetben is kizárásra került.

4.3. Kórházi tartózkodás: a kórházban eltöltött napok száma átlagosan az ECF/ECX-csoportnál és a FLOT-kezelésen átesett betegek esetében is egyaránt 13 napnak bizonyult.

### 5. Az onkológiai kezelés hatékonyságának eredményei.

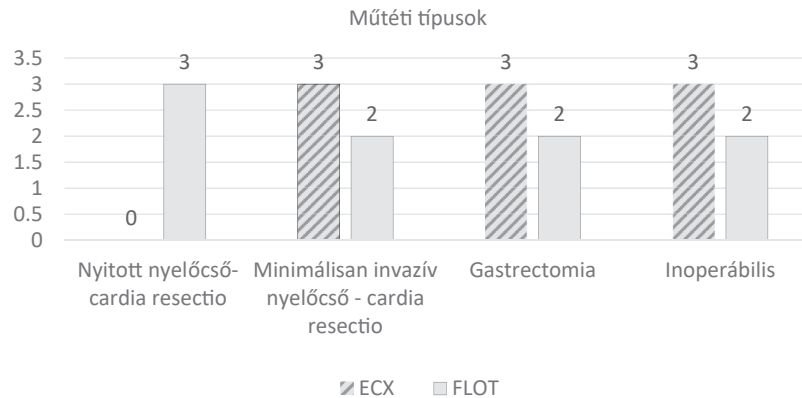
#### 5.1. Tumor regressziós gradiens analízis.

A 13 beteg adatait a Mandard-score-nak megfelelő 5 fokozat szerint csoportosítottuk, a két onkológiai kezelési protokollnak megfelelően. Komplet regresszió 3 esetben jött létre, melyből 2-t a módosított, FLOT neoadjuvans

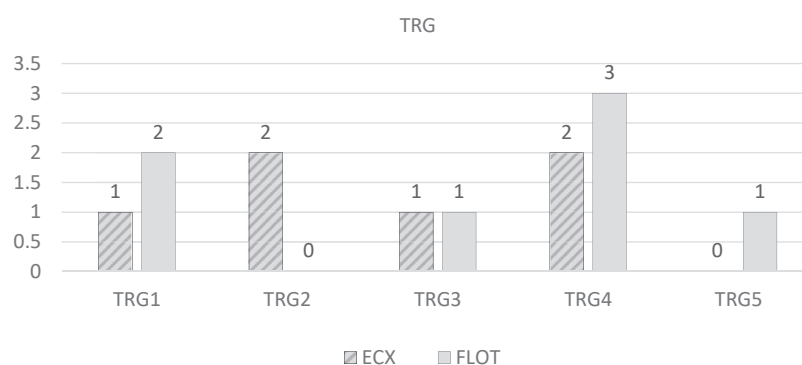
4. táblázat. A képkalkó vizsgálatok által megállapított tumorválasz a különböző kezeléseknél (Forrás: SZTE Sebészeti Klinika)

Képkalkó alapján tumorválasz	ECF/ECX	FLOT
Nem nyilatkozik	0	3
Regressio	6	1
St. Idem	3	3
Progressio	0	1





2. ábra. A műtéti típusok megoszlása a két eltérő neoadjuvans kezelést követően (Forrás: SZTE Sebészeti Klinika)



3. ábra. TRG-értékek csoportosítása az onkológiai kezelés alapján (Forrás: SZTE Sebészeti Klinika)

KT hatására észleltünk (3. ábra). A komplett regressziókat az összes eset számához viszonyítva szignifikánsan több komplett tumorregresszió (TRG1) jött létre a módosított onkológiai kezelés (FLOT) hatására.

5.2. Distalis és circumferencialis resectiók szél vizsgálata. A distalis resectiók széle a nyitott műtétek során átlagosan 121 mm (ECF/ECX) vs. 76,28 mm (FLOT) távolságot mutattak. A laparoscopos két cardiaresectio kapcsán a distalis resectiók szél átlagosan 46,33 mm (FLOT) volt. Az ECF/ECX-ciklus alatti laparoscopos resectiók során a pathológia még nem adta meg a leletekben a distalis resectio szél távolságát.

A circumferencialis resectio szél laparoscopia kapcsán átlagosan 4,5 mm (ECF/ECX) vs. 6,66 mm (FLOT) értéket mutatott. A nyitott műtétek kapcsán ez az érték átlagosan 3,6 mm (ECF/ECX) vs. 3,33 mm (FLOT) volt. Az eredmények alapján sem a distalis, sem pedig a circumferencialis resectiók felszínektől mért távolság nem változott szignifikáns mértékben a neoadjuvans kezelés módosításának következtében (4. ábra).

### 5.3. Nyirokcsomóstátusz

A műtétek kapcsán az átlagosan eltávolított nyirokcsomószám 24 db (ECF/ECX) vs. 20,57 db (FLOT) volt. Az eltávolított nyirokcsomók számát tovább vizsgáltuk az eltérő műtéti technika tükrében is. Így a FLOT-kezelés esetén nyitott műtéteknél az átlagosan eltávolított nyirokcsomók száma: 23,5 db vs. laparoscopia esetén 15 db

volt. ECF/ECX-kezelés esetén pedig nyitott műtétnél átlagosan 24,66 db nyirokcsomó került eltávolításra vs. laparoscopos műtéteknél ez a szám átlagosan 23,33 db nyirokcsomó volt (5. ábra).

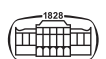
### 6. Tumormarkerek mérési eredményei.

Perioperatív CEA és CA 19-9 szintjének laboratóriumi meghatározása nem bizonyult informatívnak, a túl nagy szórás értékek miatt. Az irodalomnak megfelelően szerepük inkább a nyomon követés során hangsúlyos.

## MEGBESZÉLÉS

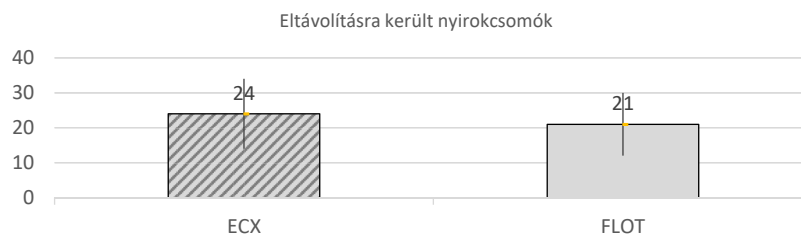
A cardiadaganatok kezelése komplex ellátást igényel, melynek fő pillérei a megfelelő diagnosztika, az új gyógyszereknek, eljárásoknak köszönhetően folyamatosan fejlődő onkológiai terápia, a megfelelően megtervezett és kivitelezett sebészi kezelés [15]. Fontos, hogy az onkológiai kezeléseknél történt változtatások hatékonyságát valódi gyakorlati eredményekkel is alátámaszthassuk. A cardiatumorkok helyes kezelési stratégiájának megválasztásához multidiszciplináris döntés kell, mely a sebész részéről nagy tapasztalatot és jártasságot igényel [16].

Az előrehaladott cardiatumoros betegek kezelési sémájában a neoadjuvans kezelés már több mint két évtizede szerepel. Létezősége nem kérdéses, a kezelési módok változtatása jelentős kihatással van a sebészetre is. A neoadjuvans





4. ábra. Az oralis, aboralis és circumferentiális resectiók felszínétől mért távolságok átlaga (mm), a két onkológiai protokoll szerint csoportosítva (Forrás: SZTE Sebészeti Klinika)



5. ábra. Eltávolított regionális nyirokcsomók számának átlaga, szórással a két onkológiai protokoll szerint csoportosítva (Forrás: SZTE Sebészeti Klinika)

kezelési protokoll változtatása során, érdekes módon az oxaliplatin hozzáadása (FLOT) – a vártan megfelelően – magasabb pCR-rátát eredményezett azonban túlélést emelő hatásról, vagy fokozott lokoregionális kontrollról egyelőre nem beszélhetünk. Próbálkozások történtek a FLOT-kezelés intenzifikálásáról is, ahol a szokásos 4 ciklus kezelés helyett meghosszabbított 6 ciklus terápiát folytattak. A perioperatív komplikációk számában szignifikáns eltérést nem igazoltak. A magasabb számú R0 resectio és a jobb metastatikus/normál nyirokcsomó-számarány lehet a prolongált kezelés előnye, de a „standard” jelenleg is a 4 ciklus kezelés [17]. Vizsgálatunk során nemcsak a két eltérő neoadjuvans onkológiai kezelés hatásait vizsgáltuk az előrehaladott cardiaturoros betegek nézve, hanem az eredményeket a műtéti típusok tükrében is megvizsgáltuk, ahol a teljes homogenításra törekedve a nyitottat a nyitottal, a laparoscopos műtét eredményeit pedig a laparoscopián átesett betegek adataival vetettük össze. Saját vizsgálati anyagunkban – a korábban még nem igazolt – a Mandard-score alapján igazoltuk FLOT-kezelést követően a tumor onkológiai kezelésre adott kedvezőbb válaszreakcióját. A TRG alapján standardizáltan jól mérhető az új kombinált kemoterápiás ágens jobb hatékonysága, effektivitása az intravénásan alkalmazott korábbi ECF/ECX-kezelésekkel szemben. A vizsgálatokból egyértelműen kiderül a FLOT-kezelés kedvezőbb mellékhatás profilja is, sőt bizonyos életet veszélyeztető – az ECF/ECX-kezelés mellett előforduló – mellékhatások szinte teljes mértékű megszűnése is.

Az eltávolított nyirokcsomók számának, illetve a resectio szélektől való távolságok adatai alapján a neoadjuvans

kezelési protokoll módosításának „onkológiai radikalitást” növelő hatása nem volt. A biológiai hatáson túl a sebészi kezelésre is befolyással bírt az onkológiai kezelés típusának megváltoztatása. Ez az eltérés bár nem mutatkozott szignifikánsnak, de jelentős mértékben hozzájárult az onkológiai és technikai operabilitás arányának javulásához. Természetesen vannak nem eldöntött, továbbra is fennálló kérdések, így a klasszikus Siewert II-es típusú adenocarcinomás betegek műtéti típusának kérdése. Korábban a Siewert II-es lokalizációjú tumorokat külön „entitásként” kezelték, ahol az agresszívabb viselkedésű tumor magasabb recidivarátával bírt, mint a másik két csoport betegei. Ennek megfelelően az ilyen típusú daganatoknál a minél radikálisabb sebészeti eljárásokat szorgalmazták [16]. A két ellentétes tábor megnyilatkozása olvasható a FREGAT-working group, illetve a CARDIA-trial vizsgálati eredményeiben [18, 19]. A kérdés az, hogy Siewert II-es típusú elhelyezkedésében az adenocarcinomákat egy transhiatalisan kiterjesztett minimal invazív módon történő total gastrectomiával operáljuk meg, komplett D2-lymphadenectomiát végezve vagy egy distalis nyelőcső resectiót végezzünk, a gyomor felső polusának resectiójával (SPO), csőgyomorképzéssel, többek között mediastinalis lymphadenectomiával, intrathoracalis anastomosissal [20, 21]. A transhiatalis total gastrectomia ellen szól a magas pozitív oralis resectio szél aránya (R1), amely a total gastrectomia esetében 12% volt vs. az SPO-nál látott 5,9%-kal szemben. A 21 francia centrum bevonásával végzett vizsgálat szerint az átlagos túlélési idő szignifikánsan magasabb volt a total gastrectomias csoportban (46 hónap

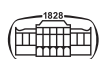
vs. 27 hónap, TG vs. SPO) (FREAGAT-working group). Az ellentábor a transthoracalis nyelőcső resectióban hisz a megfelelő mediastinalis lymphadenectomiával kiegészítve. A hangsúly a mediastinalis lymphadenectomián van, hiszen a Siewert II-es típusú adenocarcinómák esetében – természetesen stádiumtól függően – akár 10%-os mediastinalis nyirokcsomó-pozitivitás is észlelhető. Vizsgálataik szerint a total gastrectomiákat követően magasabb számban alakul ki recidíva, rosszabb a betegségmentes túlélés aránya, ami a mediastinumban hagyott pozitív, metastaticus nyirokcsomóknak köszönhető. Saját eredményeinken alapuló álláspontunk jelenleg a Cardia-trial véleményével és részleges eredményeivel egyezik meg.

A cardia malignus tumorainak operációjával kapcsolatosan már lassan egy évtizede elmondható, hogy a minimal invazív módon történő, pl. a laparoscoppal, thorascoppal-asszisztált műtéti technika a „gold standardnak” számító kezelési forma [22–25]. A TIME-trial eredményeit követően a cardiatumorok sebészetében már nem a minimal invazív műtétek létjogosultsága a kérdés, hanem annak kivitelezési módja, technikája. A nyitott műtétekhez képest [26, 27] a minimál invazív technikával végzett műtétek során kevesebb a vérvesztés, kisebb a postoperatív fájdalomcsillapító igény, lényegesen kevesebb a pulmonalis komplikációk száma is. Korábban mobilizálható a beteg, jobb esztétikai eredmény biztosítható. Szignifikánsan csökkenthető a kórházi tartózkodás időtartama. Ha folytatjuk a két eltérő előkezelés eredményeinek elemzését, akkor a saját vizsgálati anyagunkban a közvetlen perioperatív időszakban előforduló szövődmények közül a legmeghatározóbb anastomosis elégtelenség nem fordult elő egyik csoportban sem. A passage-akadály és a sebsuppurációk tekintetében – összesítve – minimálisan kedvezőbb eredményeket láthattunk a FLOT-csoportban, de ezek a szignifikancia szintjét nem érték el. A rövid távú előnyök nem kérdésesek. A kedvezőbb mellékhatás profil és a minimálisan kedvezőbb, vagy legalábbis változatlan perioperatív és késői postoperatív szövődmények mellett jóval kedvezőbb a tumorok biológiai válaszreakciója a módosított onkológiai előkezelésre. Az esetlegesen hosszú távú túlélést befolyásoló hatás igazolására egyelőre még nincsenek megbízható vizsgálatok. Továbbiakban is folytatjuk az idevonatkozó adatok gyűjtését, analízisét.

Összességében elmondható, hogy az előrehaladott cardiatumorok új, FLOT neoadjuvans kemoterápiás kezelése során szignifikánsan több komplett tumor regresszió jött létre. Az új módosított kezelés mellékhatás profilja kedvezőbbnek bizonyult, a korábbi protokollhoz képest. Továbbá elmondható, hogy az onkológiai protokoll változtatása hatással volt a sebészi kezelés kimenetelére is, mivel a kezelést követően növekedett a kuratív, onkológiailag korrekt, R0 műtétek száma.

## IRODALOMJEGYZÉK

1. Matthew FB, Thomas L, Vaughan. Epidemiology and risk factors for gastroesophageal junction tumors: understanding the rising incidence of this disease. *Semin Radiat Oncol* 2013; 23: 3–9.
2. Horváth ÖP. A korai Barrett-carcinómák sebészi kezelése *Surgical treatment for early Barrett cancer*. *Magy Seb* 2009; 62: 51–8.
3. Siewert JR, Hölscher AH, Becker K, Gössner W. Cardia cancer: attempt at a therapeutically relevant classification. *Chirurg* 1987; 58: 25–32.
4. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 1998; 85: 1457–9.
5. Siewert JR, Stein HJ. Carcinoma of the gastroesophageal junction – classification, pathology and extent of resection. *Diseases of the Esophagus* 1996; 9: 173–82.
6. Ajani JA, D’Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Corvera C, Das P, et al. Esophageal and esophagogastric junction cancers, version 2.2019. *NCCN clinical practice guidelines in oncology*. *J Natl Compr Canc Netw* 2019; 17: 855–83.
7. Sah BK, Xu W, Zhang B, Zhang H, Yuan F, Li J, et al. Feasibility and safety of perioperative chemotherapy with fluorouracil plus Leucovorin, Oxaliplatin, and Docetaxel for locally advanced gastric cancer patients in China. *Front Oncol* 2021; 10: 567529.
8. Al-Fakeeh A, Ferri L, Mulla N, Doerksen T, Al-Ruzug I, Santos F, et al. A pilot trial of FLOT neoadjuvant chemotherapy for resectable esophagogastric junction adenocarcinoma. *Med Oncol* 2016; 33: 62.
9. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1715–21.
10. Van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2074–84.
11. Uson Junior PLS, Santos VM, Bugano DDG, Victor EDS, Rother ET, Maluf FC. Systematic review and meta-analysis of docetaxel perioperative chemotherapy regimens in gastric and esophagogastric tumors. *Sci Rep* 2019; 9: 15806.
12. Petrillo A, Smyth EC. Multimodality treatment for localized gastric cancer: state of the art and new insights. *Curr Opin Oncol* 2020; 32: 347–55.
13. Khan U, Shah MA. Optimizing therapies in the perioperative management of gastric cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2019; 20: 57.
14. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, van de Velde CJH, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11–20.
15. Kumamoto T, Kurahashi Y, Niwa H, Nakanishi Y, Okumara K, Ozawa R, et al. True esophagogastric junction adenocarcinoma: background of its definition and current surgical trends. *Surg Today* 2020; 50: 809–14.
16. Jung MK, Schmidt T, Chon SH, Chevally M, Berth F, Akiyama J, et al. Current surgical treatment standards for esophageal and esophagogastric junction cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2020; 1482: 77–84.
17. Ganschow P, Hofmann L, Stintzing S, Heinemann V, Angele M, Werner J, et al. Operative results and perioperative morbidity after intensified neoadjuvant chemotherapy with FLOT for gastroesophageal adenocarcinoma impact of intensified neoadjuvant treatment. *J Gastrointest Surg* 2021; 25: 58–66.





18. Voron T, Gronnier C, Pasquer A, Thereaux J, Gagniere J, Lebreton G, et al. Adenocarcinoma of the oesophagogastric junction Siewert II: an oesophageal cancer better cured with total gastrectomy. *Eur J Surg Oncol* 2019; 45: 2473–81.
19. Leers JM, Knepper L, van der Veen A, Schröder W, Fuchs H, Schiller P, et al. The CARDIA-trial protocol: a multinational, prospective, randomized, clinical trial comparing transthoracic esophagectomy with transhiatal extended gastrectomy in adenocarcinoma of the gastroesophageal junction (GEJ) type II. *BMC Cancer* 2020; 20: 781.
20. Hölscher AH, Law S. Esophagogastric junction adenocarcinomas: individualization of resection with special considerations for Siewert type II, and Nishi types EG, E=G and GE cancers. *Gastric Cancer* 2020; 23: 3–9.
21. Fuchs H, Hölscher AH, Leers J, Bludau M, Brinkmann S, Schröder W, et al. Long-term quality of life after surgery for adenocarcinoma of the esophagogastric junction: extended gastrectomy or transthoracic esophagectomy? *Gastric Cancer* 2016; 19: 312–7.
22. Briez N, Piessen G, Torres F, Lebuffe G, Triboulet J-P, Mariette C. Effects of hybrid minimally invasive oesophagectomy on major postoperative pulmonary complications. *Br J Surg* 2012; 99: 1547–53.
23. Berlth F, Plum PS, Chon SH, Gutschow CA, Bollschweiler, Hölscher AH. Total minimally invasive esophagectomy for esophageal adenocarcinoma reduces postoperative pain and pneumonia compared to hybrid esophagectomy. *Surg Endosc* 2018; 32: 4957–65.
24. Bonavina L, Scolari F, Aiolfi A, Bonitta G, Sironi A, Saino G, et al. Early outcome of thoracoscopic and hybrid esophagectomy: propensity-matched comparative analysis. *Surgery* 2016; 159: 1073–81.
25. Schmidt HM, Gisbertz SS, Moons J, Rouvelas I, Kauppi J, Brown A, et al. Defining benchmarks for transthoracic esophagectomy: a multicenter analysis of total minimally invasive esophagectomy in low risk patients. *Ann Surg* 2017; 266: 814–21.
26. Rüdiger Siewert J, Feith M, Werner M, Stein HJ. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Ann Surg* 2000; 232: 353–61.
27. Lerut T, Naftoux P, Moons J, Coosemans W, Decker G, De Leyn P, et al. Three-field lymphadenectomy for carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction in 174 R0 resections: impact on staging, disease-free survival, and outcome: a plea for adaptation of TNM classification in upper-half esophageal carcinoma. *Ann Surg* 2004; 240: 962–72.

