

Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar

Sebészeti Klinika

Szemléletváltás a korai emlőrák sebészi kezelésében

Ph.D. értekezés tézisei

Dr. Takács Tibor

**Témavezető: Prof. Dr. Lázár György
MTA doktora**

Szeged

2013

Tartalomjegyzék

Az értekezés témakörében megjelent cikkek	3
<i>Az értekezés alapját képező közlemények</i>	3
<i>Az értekezéshez kapcsolódó közlemények</i>	3
Az értekezés témakörében megjelent absztraktok	4
Rövidítések	5
Bevezetés	6
Vizsgálatunk célja	7
Betegek és módszerek	7
<i>A nem tapintható emlőtumorer jelölése, sebészi eltávolítása és szövettani vizsgálata ..</i>	8
<i>A vizsgálatok menete</i>	9
<i>Statisztikai analízis</i>	9
Eredmények	10
<i>I. Vizsgálat: A ROLL és GWL módszer összehasonlítása</i>	10
<i>II. Vizsgálat: Nyirokcsomó prognosztikai faktorok vizsgálata</i>	10
<i>III. Vizsgálat: SLNB jelentősége in situ emlőkarcinómák esetén</i>	12
Megbeszélés	14
Összefoglalás és új eredmények	17
Köszönetnyilvánítás	18

Az értekezés témakörében megjelent cikkek

Az értekezés alapját képező közlemények

- I. **Takács Tibor**, Szentpáli Károly, Paszt Attila, Ormándi Katalin, Lázár Máté, Pálka István, Kahán Zsuzsa, Lázár György: Az őrszem (sentinel) nyirokcsomó jelentősége in situ emlőcarcinoma sebészi kezelésében. *Magyar Onkológia* 2006; 50:247–51.
- II. **Tibor Takács**, Attila Paszt, Károly Szentpáli, Katalin Ormándi, Máté Lázár, István Pálka, Zsuzsanna Kahán, György Lázár: Importance of Sentinel Lymph Node Biopsy in Surgical Therapy of in situ Breast Cancer. *Pathology & Oncology Research* 2009; 15: 329-33. **IF: 1,152**
- III. **Tibor Takács**, Attila Paszt, Zsolt Simonka, Szabolcs Ábrahám, Bernadett Borda, Aurél Ottlakán, Katalin Ormándi, Máté Lázár, András Vörös, Zsuzsanna Kahán, György Lázár: Radioguided occult lesion localization versus wire-guided lumpectomy in the treatment of non-palpable breast lesions. *Pathology & Oncology Research* 2013 19: 267-73. **IF:1.366**

Az értekezéshez kapcsolódó közlemények

- I. G. Cserni, G. Boross, R. Maráz, M.H.K. Leidenius, T.J. Meretoja, P.S. Heikkila, P. Regitnig, G. Luschin-Ebengreuth, J. Zgajnar, A. Perhavec, B. Gazic, G. Lázár, **T. Takács**, A. Vörös, R.A. Audisio: Multicentre validation of different predictive tools of non-sentinel lymph node involvement in breast cancer. *Surgical Oncology-Oxford* 2012; 21: 59-65. **IF: 2.444**
- II. Gábor Cserni, Rita Bori, Róbert Maráz, Marjut H.K. Leidenius, Tuomo J. Meretoja, Paivi S. Heikkila, Peter Regitnig, Gero Luschin-Ebengreuth, Janez Zgajnar, Andraz Perhavec, Barbara Gazic, György Lázár, **Tibor Takács**, András Vörös, Riccardo A. Audisio: Multi-Institutional Comparison of Non-sentinel Lymph Node Predictive Tools in Breast Cancer Patients with High Predicted Risk of Further Axillary Metastasis *Pathology & Oncology Research* 2013; 19: 95-101. **IF:1.366**
- III. Tuomo J. Meretoja, Marjut H.K. Leidenius, Päivi S. Heikkilä, Gábor Boross, István Sejben, Peter Regitnig, Gero Luschin-Ebengreuth, Janez Zgajnar, Andraz Perhavec, Barbara Gazic, György Lázár, **Tibor Takács**, András Vörös, Zuhair A. Saidan, Rana M. Nadeem, Isabella Castellano, Anna Sapino, Simonetta Bianchi, Vania Vezzosi, Emmanuel Barranger, Ruben Lousquy, Riccardo Arisio, Maria Pia Foschini, Shigeru Imoto, Hiroshi Kamma, Tove F. Tvedskov, Niels Kroman, May-Brit Jensen, Riccardo A. Audisio, Gábor Cserni: International Multicenter Tool to Predict the Risk of Nonsentinel Node Metastases in Breast Cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2012; 104: 1888-96. **IF:13.757**

- IV. Tuomo J. Meretoja, R.A. Audisio, P.S. Heikkilä, R. Bori, I. Sejbén, P. Regitnig, G. Luschin-Ebengreuth, J. Zgajnar, A. Perhavec, B. Gazic, G. Lázár G, **T. Takács**, B. Kővári, Z.A. Saidan, R.M. Nadeem, I. Castellano, A. Sapino, S. Bianchi, V. Vezzosi, E. Barranger, R. Lousquy, R. Arisio, M.P. Foschini, S. Imoto, H. Kamma, T.F. Tvedskov, M.B. Jensen, G. Cserni, M.H.K. Leidenius: International multicenter tool to predict the risk of four or more tumor-positive axillary lymph nodes in breast cancer patients with sentinel node macrometastases. *Breast Cancer Research and Treatment* 2013; 138: 817-27. **IF:5.87**

Az értekezés témakörében megjelent absztraktok

1. MST kongresszus Budapest – 2006: Az őrszem (sentinel) nyirokcsomó jelentősége ductalis in situ emlőcarcinoma sebészi kezelésében. **Takács T.**, Szentpáli K., Paszt A., Lázár Gy.
2. II. Emlőrák szimpózium Szeged – 2007 Az őrszem (Sentinel) nyirokcsomó jelentősége in situ emlőcarcinoma sebészi kezelésében. **Takács T.**, Paszt A., Szentpáli K., Ormándi K., Lázár M., Lázár Gy.
3. MST Dél-Magyarországi Csoportjának tudományos ülése – 2008 Kecskemét Prognosztikai faktorok szerepe invazív emlőcarcinomák hónalji nyirokcsomó metastasis képződésében. **Takács T.**, Paszt A., Simonka Zs., Török K., Lázár Gy.
4. III. Emlőrák szimpózium Szeged – 2009: Prognosztikai faktorok szerepe invazív emlőrákok hónalji nyirokcsomó metastasis képződésében. **Takács T.**, Paszt A., Simonka Zs., Lázár Gy.
5. MST kongresszus – 2012: A radioizotópos és a dróthorog jelöléses lokalizálási módszer összehasonlítása nem tapintható emlőtumorerő sebészi kezelésében **Takács T.**, Paszt A., Simonka Zs., Ábrahám Sz., Borda B., Ormándi K., Lázár M., Vörös A., Káhán Zs., Lázár Gy.

Rövidítések

ABD: Axillary Blokkdissection (hóinalji nyirokcsomó blokkdisszekció)

AUC: Area Under the Curve (ROC görbe alatti terület)

CNB: Core-Needle Biopsy (Hengerbiopszia)

DCIS: Ductal Cancer In Situ (of the breast)

DCISM: Ductal Cancer In Situ (of the breast) with microinvasion

ER: Estrogen Receptor

FNAC Fine-Needle Aspiration Cytology (Aspirációs citológia)

GWL: Guidewire Localization (Dróthorog jelölés)

HE: Hematoxylin-Eosin

HER-2: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2

IHC: Immunohistochemistry

ITC: Isolated Tumor Cells

LCIS: Lobular Cancer In Situ (of the breast)

LVI: Lymphovascular Invasion (nyirokérinvázió)

NSLN: Non-Sentinel Lymph Node (nem Sentinel vagy axilláris nyirokcsomó)

PR: Progesterone Receptor

ROC: Receiver Operating Characteristic

ROLL: Radioguided Occult Lesion Localization (Radióizotópos nem tapintható elváltozás lokalizálás)

SLN: Sentinel Lymph Node (Őrszemnyirokcsomó)

SLNB: Sentinel Lymph Node Biopsy (Őrszemnyirokcsomó Biopszia)

Bevezetés

A mammográfia szűrővizsgálat elterjedésének köszönhetően egyre több korai stádiumú malignus és malignus gyanús emlőtumor került felismerésre. Ennek következményeképpen a korai stádiumú emlőtumorerő között a nem tapintható elváltozások aránya is növekszik, melyeket első lépésben a rutin mammográfiás szűrővizsgálaton fedeznek fel. Ezzel párhuzamosan a korai emlőtumorerő sebészeti kezelése is megváltozott: a korábbi radikális emlőeltávolító műtéteket háttérbe szorították az emlőmegtartó műtétek, valamint az axilláris blokkdiszekció (ABD) felváltotta az őrszem (Sentinel) nyirokcsomó biopszia (SLNB). A nem tapintható emlőtumorerő lokalizálásában alapvetően két módszer terjedt el: a dróthorog jelöléses módszer (guidewire localization – GWL), melyet Kopans írt le 1980-ban és évtizedek óta alkalmazzák, valamint a radioizotópos nem tapintható elváltozás lokalizálás módszere (radioguided occult lesion localization - ROLL), amit Luini és munkatársai fejlesztettek ki a milánói onkológiai intézetben és 1996 óta alkalmazzák. Ez utóbbi eljárás standard jelölési módszerré vált, azonban a GWL-t is számos intézet alkalmazza mind a mai napig.

Az ABD sokáig a sebészeti kezelés szerves részét képezte invazív emlőtumor esetén. A műtét nem csak lokoregionális kontrollt biztosít, hanem az axilláris nyirokcsomó státusz felmérése révén fontos prognosztikai információt nyújt és befolyásolja az adjuváns onkológiai kezelés kiválasztását is. A kevésbé invazív SLNB alkalmazása lehetővé tette a pontos axilláris nyirokcsomó staging meghatározását. A módszert Morton és munkatársai írták le melanoma malignum sebészeti kezelésének részeként. A sentinel nyirokcsomó (SLN) a tumort drenáló nyirokerekek első állomása, így értelemszerűen áttét ezekben alakul ki először. Amennyiben SLN tumormentes úgy ABD elvégzése nem indokolt. Jelen klinikai gyakorlatban ABD indokolt, amennyiben a SLN-okban invazív emlőtumor áttéte igazolódik. Az esetek 40-70%-ában további axilláris nyirokcsomó áttét már nincs jelen, így ABD elvégzése ezen esetekben felesleges, terápiás haszna nincs és a stagingben sem nyerünk vele további információt, kitéve a beteget a műtét lehetséges szövődményeinek (nyiroködéma, perifériás idegek sérülése). Ezek alapján fontos lenne egy olyan prediktív modell szerkesztése, mely azokat az eseteket előre jelezné, akiknél invazív emlőtumor SLN áttéte esetén kiegészítő ABD-t érdemes végezni, mellyel a tumor-stagingben további információkhoz jutnánk és terápiás haszonnal is bírna.

A korai stádiumú invazív emlőtumorok mellett megnőtt a jelentősége az in situ duktális karcinómáknak (DCIS). A mammográfia széles körű elterjedésének köszönhetően gyakorisága a korai emlőtumorok között a korábbi 1-2%-ról 20%-ra emelkedett. A DCIS definíciója szerint nem invazív emlőtumor így nyirokcsomó áttétet nem adhat. Azonban több tanulmány kimutatta, hogy az ilyen esetek is járhatnak axilláris nyirokcsomó áttétekkel, azonban ennek incidenciája lényegesen alacsonyabb, mint invazív emlőtumorok esetén. Az in situ emlőkarcinóma a sebészi terápia tervezésében is egy újfajta megközelítést igényelne, mely alapján felvetődik, hogy ilyen esetekben SLNB is elhagyható lenne.

Vizsgálatunk célja

- I. A nem tapintható emlőtumorok lokalizálási módszereinek (ROLL, GWL) összehasonlítása.
- II. A NSLN (axilláris, non-sentinel nyirokcsomó) áttét gyakoriságát befolyásoló faktorok keresése és nemzetközi prediktív nomogramokkal való összehasonlítása.
- III. Az in situ emlőtumorok sebészi kezelésének egyszerűsítési lehetősége.

Betegek és módszerek

Vizsgálatainkat a Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Általános Orvostudományi Kar Sebészeti Klinikáján végeztük.

Az I. vizsgálatba 1997. január 1 és 2001. december 31 között nem tapintható, egyoldali malignus emlőtumor miatt GWL módszerrel ($n = 69$ beteg) valamint 2002. január 1 és 2008. december 31 között ROLL módszerrel ($n = 321$ beteg) operált betegeinket vontuk be, akiknél primeren emlőmegtartó műtétet végeztünk.

A II. vizsgálatban 2004. január 1 és 2011. december 31-e között korai stádiumú, egyoldali malignus tumor miatt ROLL módszerrel operált betegeinket ($n=824$) tanulmányoztuk, akiknél primeren emlőtumor eltávolítást (emlőmegtartó műtét vagy maszektómia) és egyidejű SLNB-t végeztünk.

A III. vizsgálatba 2002. január 1. és 2011. december 31-e között ROLL módszerrel operált betegeinket (n = 112 beteg) vontuk be, akiknél a végső szövettani vizsgálat egyoldali in situ emlőtumort igazolt.

A nem tapintható emlőtumorok jelölése, sebészi eltávolítása és szövettani vizsgálata

GWL során radiológus, UH/RTG vezérléssel egy drótot vezet az elváltozásba a műtét előtt. Nagyon fontos a drót pontos pozicionálása és ennek ellenőrzése kétirányú mammográfiával. A műtét során eltávolítjuk a dróttal jelölt elváltozást, a kimetszést a pectoralis fascia szintjéig vezetve, majd az eltávolított speciment orientációs öltésekkel látjuk el és intraoperatív mammográfia készül az elégséges kimetszés ellenőrzésére. A műtétet ABD-val egészítjük ki a preoperatív szövettani vizsgálat eredményétől függően. A ROLL módszer során 0.4 ml ^{99m}Tc-jelölt human kolloidális albumint injektálunk a tumorba, UH/RTG vezérléssel, amit 4 óra múlva limfoszcintigráfia követ, bőrmarkerekkel jelölve a SLN vetületét. A műtét napján, 10 perccel a kezdés előtt subareolarisan 2 ml patentkék oldatot injektálunk be a SLN jelölésére második jelölő anyagként (kettős jelölés). A műtétet hasonló módon végezzük, gamma szondával mérjük az izotóppal jelölt kolloid aktivitását a specimenben és a tumorágyban, következtetve ezzel a kimetszés elégségességére. Intraoperatív mammográfia itt is készül. A műtét során eltávolítjuk az izotóppal, és a kék festékkel jelölt SLN-t, amennyiben ebben áttét igazolódik, úgy kiegészítő ABD-t végzünk. Radiológusok rögzítették a lokalizáció időtartamát, sebészek a műtét időtartamát (excízió). Az eltávolított emlőspecimen reszekciós széleit patológusok festik meg, mérik a tömegét és a méreteit (anterolateralis,-superoinferior,-mediolateralis átmérő). A specimen legjobban egy ellipszis alapú szöveghengerként modellezhető, erre alkalmazott képlettel meghatározzuk annak térfogatát. Metszetek készítését követően meghatározzák a tumor méretét, és a reszekciós szélektől való távolságát, valamint a reszekciós felszínekről további nyolc metszetet készítenek a reszekciós szélek pontosabb vizsgálatára. Meghatározzák a tumor szövettani típusát, differenciáltsági fokát, in situ tumor jelenlétét az invazív komponens körül, többgócú tumor jelenlétét, nyirokér invázió (LVI) jelenlétét, ösztrogén-és progeszteron receptor (ER, PR) státuszát és a humán növekedési faktor receptor-2 (HER-2) gén expresszióját. A SLN-t első lépésben rutin haematoxylin-eosin (HE) festéssel vizsgálják. Amennyiben az áttétet így sikerült igazolni további feldolgozás nem történik. Ha nem igazolódott áttét, sorozatmetszeteket készítenek 250 µm-es intervallumokon elfaragva, HE festéssel. Immunhisztokémiai (IHC) jelölést abban az esetben végeznek, ha a SLN-ban áttétgyanus terület volt, de HE festés ezt nem tudta

biztosan igazolni. Rutin IHC vizsgálatot nem végeznek negatív SLN esetén. 2008 óta már a SLN áttétek pontos méretét is leírják, előtte csak az áttét típusát adták meg (izolált tumorsejt (ITC)-, mikro- vagy makrometasztázis). Vizsgálják a SLN-okban lévő áttét extrakapszuláris inváziójának jelenlétét. A további nyirokcsomók vizsgálata csak rutin HE festéssel történik.

A vizsgálatok menete

Az első vizsgálatban a GWL és a ROLL módszert hasonlítottuk össze a preoperatív lokalizációs idő, a műtéti idő, a betegek kora, a tumor mérete és az eltávolított specimen térfogata valamint e kettőnek aránya, a pozitív reszekciós szélek gyakorisága, a reoperációk gyakorisága, és a posztoperatív sebfertőződés gyakorisága szempontjából. Vizsgáltuk továbbá a pozitív reszekciós szél befolyásolható faktorokat, mint a tumor mérete, a kiterjedt in situ komponens jelenléte, többgócú tumor jelenléte, eltávolított specimen térfogata. A második vizsgálatban SLN áttét esetén a további, NSLN metasztázist előrejelző faktorokat kerestünk. Ilyen vizsgált faktorok a tumor mérete, tapinthatósági lelete, szövettani típusa és differenciáltsági foka, LVI jelenléte, ER és PR státusza, HER-2 státusza, a SLN metasztázisok mérete illetve típusa, az eltávolított és áttétes SLN-ok száma és az extranodalis invázió jelenléte. A harmadik vizsgálatunkban az in situ emlőtumorer vizsgálat során a tumorok méretét, szövettani típusát és differenciáltsági fokát illetve az eltávolított SLN-k szövettani eredményeit vizsgáltuk.

Statisztikai analízis

Folytonos változók vizsgálatában t-próbát, egyváltozós varianciaanalízist, Mann-Whitney valamint Kolmogorov-Smirnov tesztet használtunk. A kategorikus változókat khi négyzet próbával és Fisher tesztel vizsgáltuk. Többváltozós analízist logisztikus regressziós módszerrel végeztünk. A statisztikai analízis során SPSS 20.0 programot használtuk fel. A szignifikancia szint határa $p < 0.05$ volt.

Eredmények

I. Vizsgálat: A ROLL és GWL módszer összehasonlítása

A végső szövettani vizsgálat 69 betegnél igazolt nem tapintható malignus emlőtumort a GWL csoportban és 321 betegnél a ROLL csoportban. UH vezérelt lokalizációval GWL 58 esetben, míg ROLL 277 esetben történt, a maradék esetben röntgen vezérléssel végeztük a jelöléseket. A lokalizációs idő mind az UH vezérelt (5.7 ± 1.4 perc vs. 21.6 ± 2.4 perc, $p=0.05$), mind a RTG vezérelt esetekben (21.8 ± 3.1 perc vs. 41.6 ± 3.8 perc, $p=0.021$) rövidebb volt ROLL esetén. Figyelembe kell venni azonban, hogy GWL esetén a betegek kontroll mammográfián mentek keresztül a dróthorog lokalizáció ellenőrzésére. A műteti időben nem volt különbség a két módszer között. (30.2 ± 4.6 perc és 30.7 ± 4.7 perc). Az átlag életkor hasonló volt mindkét csoportban (59 év vs 57.7 év). Sem a tumor méretében (12.4 ± 8.6 mm és 15.2 ± 11.2 mm), sem az eltávolított specimen térfogatban (89.5 ± 116.3 cm³ és 104.1 ± 78.6 cm³), sem a kettő arányában (0.0237 ± 0.0258 és 0.0181 ± 0.0179) nem volt különbség a GWL és a ROLL módszerrel operált betegek között. Pozitív reszekciós szél 16 GWL (16/69 – 23.2%) és 47 ROLL esetben (47/321 – 14.6%) igazolódott, mely különbség nem volt szignifikáns. Ezek közül 14, illetve 46 esetben végeztünk reoperációt (masztektómia vagy reexcisio) és 6 (6/69 – 8.7%), illetve 25 esetben (25/321 – 7.8%) igazolódott reziduális tumorszövet, mely különbség szintén nem volt szignifikáns. A posztoperatív sebfertőzések gyakoriságában sem volt különbség a két módszerrel operált betegcsoport között. A GWL csoportban a pozitív reszekciós szél gyakoriságát a tumor mérete ($p=0.05$), kiterjedt in situ emlőtumor jelenléte ($p=0.05$), és a kisebb specimen térfogat ($p=0.002$) befolyásolta, míg a ROLL csoportban a tumor méretére ($p=0.021$), multifokális tumor jelenlétére ($p=0.035$) és kiterjedt in situ komponens jelenlétére ($p=0.01$) tudtuk ezt igazolni.

II. Vizsgálat: Nyirokcsomó prognosztikai faktorok vizsgálata

855 ROLL módszerrel operált betegünkönél igazolt a végső szövettani vizsgálat invazív emlőkarcinómát, ezen betegeknél egyidejű SLNB-t is terveztünk. 824 esetben volt sikeres SLN jelölődés és eltávolítás (824/855 – 96.3%) kettős jelölés módszerével. Szövettani eredmények alapján a tumorok legnagyobb része invazív duktális karcinóma (79.1%), ezt követi az invazív lobuláris (9.7%) és a kevert típusú (4.4%) karcinóma gyakorisága. 824 betegnél összesen 1328 darab SLN-t távolítottunk el, átlagosan 1.6 nyirokcsomót betegenként. 553 esetben (553/824 – 67.1%) a szövettani vizsgálat nem igazolt,

míg 271 esetben (271/824 – 32.9%) igazolt áttétet a SLN-kban. 205 esetben végeztünk kiegészítő ABD-t. A további 66 esetben kiegészítő ABD nem történt, onkoteam javaslatra – figyelembe véve a betegek korát, compliance-ét, az áttét méretét (ITC-ill. mikrometasztázis), illetve két esetben a beteg nem egyezett bele a további kiegészítő műtétbe. Ezt követően a primer tumor jellemzők és a további NSLN metasztázis gyakoriságának összefüggését vizsgáltuk SLN pozitív esetén elsőként egyváltozós analízissel azon betegeknél, akik a kiegészítő ABD-n estek át (205 eset). 135 esetben (135/205 – 65.9%) nem igazolódtott további áttét a további hónalji nyirokcsomókban, 70 esetben (70/205 – 34.1%) igen. Egyváltozós analízissel a két csoportot vizsgálva a betegek átlag életkorában szignifikáns különbséget találtunk; további NSLN áttét idősebb betegeknél gyakoribb volt (55 ± 11.1 év vs. 58.8 ± 10.1 év, $p=0.034$). A tumor pozitív tapinthatósági lelete (102/135 - 75.6% és 59/70 - 84.3%; $p=0.209$), multifokális tumor jelenléte (11/135 - 8.1% és 10/70 - 14.3%; $p=0.224$) nem befolyásolta a NSLN áttétek gyakoriságát. A tumor mérete és a NLSN áttétek gyakorisága között pozitív korrelációt találtunk (18.8 ± 8.1 mm és 22.6 ± 10.6 mm; $p=0.019$). A tumor szövettani típusa ($p=0.375$), és a differenciáltsági foka ($p=0.397$) nem befolyásolta NSLN-ban az áttétképződés gyakoriságát, hasonlóan a LVI jelenléte ($p=0.74$), az ER pozitívitas ($p=0.274$), PR pozitívitas ($p=0.24$) és a HER-2 gén expresszió ($p=0.848$) sem. A SLN-ban kialakult áttétek mérete és a további NSLN áttétek gyakorisága között erős pozitív korrelációt igazoltunk (5.1 ± 4.1 mm és 8.1 ± 4.6 mm, $p<0.0001$), ezt azonban csak 148 betegen tudtuk megvizsgálni, tekintettel arra, hogy 2008 előtt pontos SLN áttét méretet rutinszerűen nem mértek csak a metasztázis típusát adták meg (ITC-, mikro-, vagy makrometasztázis). Ezen csoportokat is megvizsgáltuk, ezt az összehasonlítást azonban már mind a 205 betegre kiterjesztettük: makrometasztázis esetén szignifikánsan emelkedett volt a NSLN áttétek gyakorisága ($p=0.013$). Sem SLN áttét extrakapszuláris inváziójának jelenléte (18/135 – 13.3% és 16/70 – 22.9% $p=0.112$), sem az eltávolított SLN-ok száma ($p=0.37$), sem a tumoros SLN-ok száma ($p=0.395$) nem növelte a NSLN áttétek gyakoriságát.

Második lépésben logisztikus regressziós analízissel vizsgáltuk azon faktorokat melyek az egyváltozós analízissel szignifikánsnak bizonyultak. Első vizsgálatunkban amennyiben az SLN áttét mérete ismert és mindhárom változót beleválasztjuk a modellbe a kor ($p=0.073$), és a tumorméret ($p=0.065$) nem, csak egyedül a SLN áttét mérete maradt szignifikáns ($p=0.002$) faktor. A második vizsgálatot úgy végeztük, hogy a kort nem vettük be az analízisbe, így a tumor mérete ($p=0.041$) és a SLN-ban kialakult áttét mérete ($p=0.001$) maradt szignifikáns. A harmadik vizsgálatba, amennyiben a csak az SLN áttét típusa

ismert szintén mindhárom változót beválasztva a kor nem ($p=0.057$), de a tumor mérete ($p=0.014$) és a SLN áttét típusa ($p=0.047$) szignifikáns maradt. A negyedik vizsgálatot hasonlóképpen a másodikhoz végezve a tumor mérete ($p=0.009$) és a SLN áttét típusa ($p=0.03$) befolyásolta a NSLN érintettség gyakoriságát. Eredményeink alapján több prediktív modellt szerkesztettünk a NSLN áttét esélyének megjósolására, a legpontosabbat az első vizsgálat változóinak felhasználásával kaptuk, úgy hogy a kort és a tumor méretét is beleépítettük a modellbe annak ellenére, hogy e kettő a szignifikancia határát nem érte el. A NSLN metasztázis valószínűségét az alábbi képlet adja meg:

$$P_{NSLNmet} = \frac{1}{1 + e^{-(0.034*a + 0.038*t + 0.144*s - 4.42)}}$$

ahol: $P_{NSLNmet}$ – az áttétképződés valószínűsége a NSLN-okban
 a – age (kor) (év)
 t – tumor mérete (mm)
 s – SLN-ban levő áttét mérete (mm)

Hasonlóan jártunk el a többi esetben is. A modell specificitását és szenzitivitását vizsgálva és egy ún. ROC (Receiver Operating Characteristic) függvénnyel ábrázolva elmondható, hogy az első modell prediktív értéke az AUC=0.735 (Area Under the Curve) érték alapján közepesnek mondható, és ez a legjobb modell. A második modell esetén ez alacsonyabb; AUC=0.715, míg a 3-4. modell esetén AUC<0.7, mely alapján predikcióra nem használhatók. Az első nomogramot tovább vizsgálva megállapítottuk, hogy alacsonyabb NSLN metasztázis rizikójú betegeknél relatíve pontosabban jelzi annak tényleges bekövetkeztét. 0.27-nél elvágva a prediktív görbét sikerült a modell előrejelzését némileg pontosítani, ennél 62.5 %-os szenzitivitást és 75 %-os specificitást sikerült elérni, ez a nomogram legpontosabb tartománya. Hasonlóképpen némileg javítható így a többi nomogram szenzitivitása és specificitása.

III. Vizsgálat: SLNB jelentősége in situ emlőkarcinómák esetén

112 ROLL módszerrel operált beteg vizsgáltunk, akiknél a végső szövettani vizsgálat in situ emlőtumort igazolt. Preoperatív aspirációs citológia (fine-needle aspiration cytology – FNAC) 75 esetben (75/112, 67%), míg henger biopszia (core-needle biopsy – CNB) 23 esetben (23/112, 20.5%) történt. 1 esetben próbaexcíziót végeztünk, míg 13 esetben az adatok nem voltak elérhetőek. A FNAC csak 20 betegnél igazolt malignus sejteket (20/75, 26.7%). A CNB-n átesett 23 beteg közül 17-nél (17/23 73.9%) igazolódott tiszta DCIS. A végső szövettani vizsgálat lobuláris in situ karcinómát (LCIS) írt le 4 (4/112,

3.6%), tiszta DCIS-t 96 (96/112, 85.7%), papilláris in situ karcinómát 3 (3/112 2.7%) és DCIS-t mikroinvázióval (DCISM) 9 esetben (9/112, 8%). 36 betegnek volt pozitív tapinthatósági lelete (36/112 32.1%). Szövetani differenciáltsági fok szerint 76 betegnél high grade (76/108, 70.4%) 11 esetben intermedier grade (11/108, 10.2%) és 21 esetben (21/108, 19.4%) low grade DCIS igazolódott. SLNB-t 108 esetben (108/112, 96.4%) terveztünk, 8 esetben (8/108 – 7.4%) SLN nem jelölődött, itt axilláris samplinget vagy ABD-t végeztünk. 100 beteg sikeres SLNB-án esett át, (100/108 - 92.6%). 95 esetben a SLN-okat 250 mikrométeres intervallumonként elfaragták, míg 5 esetben csak rutin HE festéssel dolgozták fel. A 95 betegnél összesen 147 darab SLN-t vizsgáltunk meg (átlag 1.5 nyirokcsomó/beteg, 1-5 darab). Az elfaragással feldolgozott SLN-okban áttét nem igazolódott. 11 esetben sikeres SLNB mellett további axilláris nyirokcsomókat is távolítottunk el, melyekben áttét nem volt. Ezek feldolgozását rutin HE vizsgálattal végezték. A többi 13 esetben (8 esetben axilláris blokkdiszekció vagy axilláris sampling, rutin HE módszerrel feldolgozva, valamint 5 esetben sikeres SLNB, de rutin HE módszerrel feldolgozva) sem igazolódott áttét.

Megbeszélés

A mammográfias szűrővizsgálatok elterjedésének köszönhetően a korai stádiumú és a nem tapintható emlőtumorok aránya emelkedett. A nem tapintható emlőtumorok jelölésére a GWL módszer terjedt el, azonban több hátránya volt (technikailag bonyolultabb behelyezés, drót migráció, invazív beavatkozás, technikailag nehezebb műtét), melyek kiküszöbölésére fejlesztették ki a ROLL módszert, azonban a GWL-t nem tudta kiszorítani a klinikai gyakorlatból. Annak ellenére, hogy a ROLL technika már több mint 10 éve elérhető, kevés tanulmány foglalkozott a két módszer összehasonlításával - 11 klinikai tanulmány, ebből 4 volt randomizált. 6 tanulmány a ROLL módszer előnyét írta le a pozitív reszekciós szélek gyakoriságában, 3 tanulmány kisebb eltávolított specimen térfogatot igazolt a ROLL módszer esetén. A legújabb multicentrikus randomizált tanulmány szerint egy módosított izotópos lokalizációs módszer (radio-seed localisation) a standard GWL módszerrel összehasonlítva már a pozitív reszekciós szélek különbségét nem igazolta. Jelen vizsgálatunk sem igazolt szignifikáns különbség a két módszer között az eltávolított specimen térfogat (ROLL esetén ez nagyobb volt, azonban a tumorok átlagos mérete is nagyobb volt), a pozitív reszekciós szélek gyakorisága (ROLL esetén alacsonyabb volt, mint GWL esetén - 14,6% ill. 23,8%) és a re-reszekciók során a reziduális tumorszövet előfordulásának gyakoriságában, csak a preoperatív lokalizációs idő volt szignifikánsan alacsonyabb ROLL esetén. A másik legfontosabb előnye a ROLL módszernek az egyidejű SLN jelölés.

Az emlőmegtartó műtétek mellett előtérbe került a SLNB, mely az axilláris nyirokcsomó státuszának elfogadott indikátora. A korábbi klinikai gyakorlat szerint áttétes SLN esetén a kiegészítő ABD-t rutinszerűen elvégezték, azonban az esetek 40-70 %-ában ez szükségtelen volt, mert további áttét már nem igazolódott az eltávolított axilláris nyirokcsomókban. Célszerű lenne ezért egy olyan prediktív modell kifejlesztése, mely segítségével megjósolható a további axilláris metasztázis valószínűsége, és így az esetek egy részében elkerülhetővé válna a feleslegesen elvégzett kiegészítő műtét. Jelen klinikai gyakorlatban nyolc NSLN metasztázis prediktív modell terjedt el, melyek részben azonos, részben különböző klinikai és patológiai faktorok megadásával (a tumor mérete, LVI jelenléte, az SLN áttét diagnosztikai módszere, az áttét mérete, típusa, a pozitív és negatív SLN-ok száma, hormonreceptor státusz stb.) egy %-os értéket kalkulálnak a NSLN áttét valószínűségére. A nomogramok egy része online is elérhető megkönnyítve ezzel alkalmazásukat. A nomogramokat megvizsgálva a mi beteganyagunkra

ezek sem bizonyultak pontos prediktív módszernek NSLN áttét előrejelzésére; a legmegbízhatóbbnak a Chapgar (AUC=0.766) és MSKKC nomogram bizonyult (AUC=0.726). Multicentrikus tanulmányok igazolták, hogy a nomogramok az alacsonyabb rizikójú betegek további NSLN érintettségét pontosabban jósolták meg, míg ugyanez a magasabb rizikójú betegek esetén gyengébb eredményt mutatott. Habár a gold standard SLN pozitivitás esetén az ABD elvégzése, az utóbbi időben ennek a létjogosultsága is megkérdőjeleződött. A legfontosabb tanulmány, mely ezt vizsgálta az un. Z0011 trial, melybe korai stádiumú invazív emlőtumoros (T1-2, N0, M0 klinikai stádiumú) betegeket válogattak be, akiknél a SLN-ban áttét igazolódott. Randomizáltan osztották a betegek két csoportra az egyiknél kiegészítő ABD történt, míg a másiknál nem történt ilyen műtét. A két csoport tagjai hasonló arányban megkapták a szisztémás adjuváns onkológiai kezelést (hormonterápia és kemoterápia). A lokoregionális recidíva arányban nem volt különbség a két csoport között, mely alapján a lokoregionális kontrollban nem volt haszna az ABD-nak, még akkor sem, ha tumoros nyirokcsomókat távolítottak el. Saját beteganyagunkban a vizsgált prognosztikai faktorok közül áttétes SLN esetén a további NSLN metasztázis gyakoriságát egyváltozós analízissel a betegek kora, a tumor mérete és a SLN-kban kialakult áttét típusa (mérete) befolyásolta. Logisztikus regressziós analízissel ez némileg módosult, pontos prediktív nomogramot erre azonban nem sikerült készítenünk. Amennyiben az SLN metasztázis mérete ismert, úgy jobb a nomogram prediktív értéke, valamint a betegek korát is belevéve a modellbe ez még javítható. A prediktív nomogram alacsonyabb NSLN metasztázis rizikójú betegeknél relatíve pontosabban jelzi annak tényleges bekövetkezését. 0.27 érték alatt 62.5 %-os szenzitivitást és 75 %-os specificitást sikerült elérni, azonban ez pontos előrejelzésre továbbra sem alkalmas.

A korai stádiumú emlőtumorok aránya mellett az in situ emlőtumorok aránya is nőtt. Ezen tumorfajták definíciójuk szerint nyirokcsomó áttétet nem adhatnak, így 1999 óta az amerikai konszenzus konferencia megerősítette, hogy az ABD ilyen esetekben indokolatlan. A SLNB létjogosultsága is vitatott. Több vizsgálat is történt mely DCIS esetén vizsgálta a SLN áttét gyakoriságát: ennek előfordulását 0-12% között írták le tiszta DCIS esetén és valamivel magasabbnak, 10-16% közöttinek DCISM esetén. Az egyik magyarázata ennek a téves diagnózis, a DCIS mögött megbújó invazív góc. Fontos a korrekt preoperatív diagnózis, azonban a DCIS preoperatív igazolására a FNAC nem alkalmas. A CNB a választandó módszer azonban ez sem tökéletes módszer, ugyanis az esetek 13-38%-ában invazív komponens fordulhat elő a műtéti mintában. Másik fontos körülmény a SLN-ok részletes szövettani vizsgálata. Minél részletesebb a SLN vizsgálata, annál nagyobb gyakorisággal

detektálhatók a kisebb metasztázisok, mely részben az IHC detektálási módszernek is köszönhető, így a korábbi rutin HE festéssel detektált 2%-os áttétes nyirokcsomóarány jelenleg 13%-ot is elérhet DCIS és 20 %-ot DCISM esetén. Azonban a csak IHC-val detektált mikro-vagy ITC metasztázisos betegek túlélésében nem volt különbség összehasonlítva a SLN negatív esetekkel, így további kezelés nem volt szükséges, hangsúlyozandó, hogy a legtöbb esetben végzett kiegészítő ABD már tumormentes volt. Vizsgált betegeink közül egy esetben sem igazolódott áttét sem a SLN-okban sem a rutin feldolgozással vizsgált nyirokcsomókban in situ karcinómák esetén, így SLNB elvégzése nem szükséges. Amennyiben a preoperatív CNB DCIS-t igazol, azonban a végső szövettani vizsgálat invazív komponenst is leír úgy második lépésben javasolt SLNB, valamint primer műtétként akkor, hogyha kiterjedt DCIS miatt eleve maszpektómiát tervezünk.

Összefoglalás és új eredmények

- Vizsgálataink alapján mind a ROLL, mind a GWL módszer alkalmas a nem tapintható emlőtumorok lokalizálására és eltávolítására, a ROLL technika előnyei közül a legfontosabb a rövidebb lokalizációs idő.
- Invazív emlőtumor esetén amennyiben szimultán SLNB-t is tervezünk a ROLL-t javasoljuk, a GWL módszert kiterjedt mikrokalcifikációk esetén, valamint olyan esetekben javasoljuk ahol SLNB-t nem tervezünk (DCIS, radial scar).
- Invazív emlőtumorok NSLN metasztázisának gyakoriságát SLN pozitivitás esetén a betegek kora, a tumor mérete és a SLN-ban kialakult áttét mérete (típusa) befolyásolta szignifikánsan.
- A vizsgált klinikai és szövettani jellemzők nem alkalmasak arra, hogy olyan prediktív nomogramot szerkesszünk, mely jó specificitással és szenzitivitással előrejelezné NSLN metasztázis gyakoriságát. Habár a szerkesztett prediktív nomogramok által jelzett alacsonyabb NSLN metasztázis rizikójú esetekben pontosabban jelzik a tényleges NSLN metasztázis gyakoriságát, pontos előrejelzésre ebben a tartományban sem alkalmasak, így jelen vizsgált faktorokkal NSLN metasztázis valószínűsége pontosan nem határozható meg.
- A nyolc nemzetközi NSLN prediktív nomogramot megvizsgálva a mi betegeinkre azok sem bizonyultak előnyösebbnek így ezen nomogramok sem alkalmazhatók megbízhatóan a NSLN metasztázis előrejelzésére betegeinknél.
- Vizsgálataink szerint tiszta DCIS esetén a SLN-okban áttétképződés nem volt, ilyen esetekben SLNB elhagyható, kiterjedt in situ emlőkarcinómák esetén, amennyiben a primer műtét maszektómia, javasoljuk egyidejű SLNB elvégzését.
- Ha a végső szövettani vizsgálat invazív vagy mikroinvazív gócot ír le úgy második lépésben javasolt SLNB elvégzése.

Köszönetnyilvánítás

Köszönöm témavezetőmnek, Prof. Dr. Lázár Györgynek a Szegedi Tudományegyetem Sebészeti klinika tanszékvezetőjének és az MTA doktorának a szakmai és személyes támogatását, mellyel segítette a tudományos munkámat.

Köszönöm Dr. Vörös Andrásnak, a Szegedi Tudományegyetem Patológia Intézet egyetemi tanársegédjének a szövettani vizsgálatok során nyújtott szakmai segítségét, és hogy lehetővé tette hozzáférésemet a szövettani leletek megtekintéséhez.

Köszönöm Dr. Ormándi Katalinnak az Euromedic Diagnostics munkatársának, hogy biztosította az emlőtumорок preoperatív jelölési adataihoz való hozzáférésemet, és a vizsgálataim során nyújtott szakmai tanácsait.

Megköszönöm Dr. Lázár Máténak az izotópos jelölésen átesett emlőtumoros betegek vizsgálatánál nyújtott szakmai tanácsait.

Köszönöm Prof. Dr. Cserni Gábornak a Kecskeméti Megyei Kórház patológus főorvosának, hogy az általa szervezett több multicentrikus vizsgálatban a Szegedi Egyetem Sebészeti Klinikája is aktívan részt vehetett és közösen számos új eredményt érhattünk el.

Megköszönöm Dr. Boda Krisztinának, a Szegedi Tudományegyetem Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet egyetemi docensének és Dr. Borda Bernadettnek a Szegedi Tudományegyetem Sebészeti klinika orvosának a statisztikai vizsgálatok során nyújtott szakmai segítségét.

Végül szeretném megköszönni szüleimnek, kedvesemnek tudományos munkám támogatását, és hozzá a nyugodt biztonságos háttér biztosítását.