



Aktuális kérdések az emlőrák sebészetében

Ph. D. Tézis

Maráz Róbert, M.D.

Bács-Kiskun Megyei Kórház, Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi
Kar Oktató Kórháza,
Sebészeti és Onkoradiológiai Osztály,
Kecskemét

Témavezető:

Prof. Cserni Gábor, M.D., Ph.D., D.Sc.

Bács-Kiskun Megyei Kórház, Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi
Kar Oktató Kórháza, Patológiai Osztály,
Kecskemét &

Szegedi Tudomány, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet, Szeged

Szeged

2015.



A PH.D. TÉZIS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA

- I. **Maráz R**, Boross G, Ambrózay E, Svébis M, Cserni G.
Selective ductectomy for the diagnosis and treatment of intraductal papillary lesions presenting with single duct discharge.
Pathol Oncol Res 2013; **19** (3): 589-595.
IF: 1.806
- II. **Maráz R**, Boross G, Pap-Szekeres J, Rajtár M, Ambrózay E, Cserni G.
Internal mammary sentinel node biopsy in breast cancer. Is it indicated?
Pathol Oncol Res 2014; **20** (1): 169-177.
IF: 1.806
- III. **Maráz R**, Boross G, Pap-Szekeres J, Markó L, Rajtár M, Ambrózay É, Bori R, Cserni G.
The role of sentinel node biopsy in male breast cancer.
Breast Cancer DOI: 10.1007/s12282-014-0535-1 Epub 2014.May 3
IF: 1,505
- IV. Cserni G, **Maráz R**.
Regional disease control in selected patients with sentinel lymph node involvement and omission of axillary lymph node dissection.
Pathol Oncol Res DOI: 10.1007/s12253-015-9899-6 Epub 2015. Febr 9
IF: 1.806

1. BEVEZETÉS

Az emlőrák a nők leggyakoribb rosszindulatú daganata. Napjainkban az emlődaganatok többségét korai stádiumban fedezik fel, kis tumormérettel, minimális nyirokcsomó-érintettséggel vagy negatív nyirokcsomóstátusszal.

Az emlőbimbó egy ductusából történő váladékozás - különösen, ha az véres - tipikus, de nem általános vagy specifikus tünete az emlőrának. Háttérében papilláris proliferáció is állhat. A szoliter papillomák többsége benignus, bár társulhatnak atypióval, in situ vagy invazív malignitással. A diagnózis felállításának alapja a mammographia és a ductographia. A szelektív ductectomia (SD) egy olyan sebészeti diagnosztikai eljárás, amely során a váladékozó ductust a környező emlőmirigy-állománnyal együtt távolítjuk el, ami az intraductális léziók szövettani igazolását teszi lehetővé.

Az 1990-es évektől az őrszemnyirokcsomó-biopszia (SLNB) általános eljárássá vált a nyirokcsomóstátusz meghatározásában. A lymphoscintigraphián ábrázolódo őrszemnyirokcsomók nemcsak axillárisan, hanem az *a. mammaria interna* (IM) mellett is megjelenhetnek. Ez utóbbi lokalizációban biopsziájuk nem vált rutinszerű eljárássá.

Különböző tanulmányok szerint az emlő nyirokelvezetése 13-35%-ban az IM nyirokcsomólánc (IMC) felé történik, mégis az IM őrszemnyirokcsomó-biopszia (IM-SLNB) értéke még vitatott. Az emlőrákos betegeknél a hónalji és az IM nyirokcsomóstátusz is prognosztikai jelentőséggel bír. Amennyiben az IMC nyirokcsomó is pozitív, a prognózis kedvezőtlenebb.

Ugyanaz a gondolatmenet, amely az SLNB bevezetését eredményezte, felvetette azt a kérdést, hogy őrszemnyirokcsomó (SLN) érintettség esetén minden esetben szükséges-e az axilláris blockdissectio (ALND) elvégzése.

Az ALND elhagyása bizonyos SLN pozitív betegcsoportoknál még az American College of Surgeons Oncology Group Z-0011 vizsgálat eredményeinek közlése előtt is alkalmazott alternatíva volt. A legutóbbi irányelvek szerint minimális SLN érintettségénél nem minden esetben szükséges ALND-t végezni, és javaslatuk

szerint, ha az SLN érintettsége csak micrometastaticus méretű, akkor nincs szükség ALND-re.

A nomogramok, amelyek a nem őrszemnyirokcsomók (NSLN) metastasisait próbálják előrevetíteni, SLN micrometastasis (MIC) esetén extrém esetben a NSLN érintettség kockázatát akár 30% felettinak is becsülhetik. Ezért SLN MIC esetén nem minden betegnél lehet egyértelműen javasolni az ALND elhagyását. Az utánkövetés még mindig kiemelt jelentőségű azoknál a minimális SLN érintettségű betegeknél, akiknél nem történt ALND.

A női emlőrákkal összehasonlítva a férfi emlőrák (MBC) ritka betegség, a férfiaknál előforduló daganatok kevesebb, mint 1%-át teszi ki. Mivel az érintett betegek száma alacsony, az MBC kezelésében a női emlőrák terápiás protokolljai az irányadóak. A leggyakoribb műtét MBC esetén még mindig a mastectomia, ALND-vel kiegészítve. Néhány tanulmány foglalkozik a férfiaknak végzett SLNB-vel, de a betegek száma kevés, és a követési idő sem túl hosszú.

2. CÉLKITŰZÉSEK

1. Az emlő egy, esetleg két ductusából váladékozó betegek diagnosztikus és terápiás teendőinek vizsgálata, abban az esetben, amikor a ductographia intraductalis papilloma (IP) lehetőségét veti fel. Az SD szerepének értékelése ezeknél a betegeknél. Elemezni, hogy ez a tünetegyüttes milyen mértékben társulhat malignus vagy neoplasticus proliferációval.

2. Megvizsgálni, hogy klinikailag nyirokcsomó negatív, invazív emlőrákkal diagnosztizált betegeknél, akiknél axilláris SLNB (A-SLNB) történik, milyen százalékban ábrázolódik IM-SLN a lymphoscintigraphia során. Elemezni, hogy milyen arányban volt sikeres az IM-SLNB ezeknél a betegeknél, milyen volt a metastaticus IM-SLN-ek aránya, és ezt milyen tényezők befolyásolták. Értékelni, hogy milyen mértékben változtatta meg a terápiát az IM-SLN érintettsége.

3. Tisztázni az A-SLNB létjogosultságát MBC esetében.

4. Megállapítani, hogy kis volumenű A-SLN áttétek esetén a kiegészítő ALND elhagyása milyen hatással van a lokoregionális kiújulásra, a daganatmentes és teljes túlélésre.

3. BETEGANYAG ÉS MÓDSZER

3.1

Retrospektív elemzésünkben olyan betegek adatait dolgoztuk fel, akiknél egy vagy ritkán kettő ductusból történő váladékozás miatt SD-t végeztünk. Minden esetben kétoldali, kétirányú mammographia, emlő ultrahangvizsgálat (UH), ductographia és váladék cytológiai vizsgálat történt. IP vagy egyéb papilláris lézió gyanúja esetén SD-t végeztünk a következő lépések szerint. A műtét elején az emlőbimbót komprimáltuk, hogy azonosítsuk a váladékozó ductust, amelyet 1 ml patentkék festékkel töltöttünk fel. Infraareolaris metszést ejtettünk, és az emlőbimbó alsó részét alkotó lebenyt mobilizáltuk és felemeltük. A megfestődött, patológiás ductust azonosítottuk és 3-4 cm-es szakaszát a környező emlőmirigy-állomány egy részével együtt eltávolítottuk, majd a speciment orientáltuk.

3.2

2001. január és 2012. június közötti időszakban 1542 klinikailag nyirokcsomó negatív emlőrákos betegnél végeztünk SLNB-t, akiket felvilágosítottunk erről az eljárásról, és ezek után beleegyeztek a műtétbe. A terhesség és a T4-es tumor kizáró tényező volt. Az emlőrák diagnózisát minden betegnél mammographiával, UH vizsgálattal, vékonytű-biopsziával (FNAC) vagy vastagtű-biopsziával (CNB) állítottuk fel. A műtét előtt rutinszerűen hónalji ultrahangvizsgálat (AXUS) történt, amikor gyanús nyirokcsomót észleltünk, FNAC-t is végeztünk. Amennyiben hónalji nyirokcsomó (ALN) áttét igazolódott, ALND történt, ha a cytológia negatív volt, A-SLNB-t végeztünk. Minden esetben lymphoscintigraphia is történt. Az altatás megkezdését megelőzően – 10-15 perccel a műtėti bemetszés előtt – 2 ml patentkék festéket fecskendeztünk intraparenchymálisan a tumor köré. Amennyiben a lymphoscintigraphia A-SLN-t és IM-SLN-t is ábrázolt, azt megkíséreltük eltávolítani.

Az IM-SLNB elvégzésekor általában mastectomiás metszés használható. Amennyiben emlőmegtartó műtét történt, egy kis vízszintes (2,5-3 cm-es) kiegészítő metszést végeztünk a megfelelő bordaközben. A *musculus pectoralis major* elülső fasciáját 2-3 cm hosszan bemetszettük a megfelelő bordaközben, majd az izom szétválasztása után a bordaközi régióba jutottunk. A külső és belső bordaközi izmok 3-4 cm-es szakaszon harántul szétválasztottuk, a szegycsont vonalától indulva, laterál irányba. A belső bordaközi izom átvágásakor fokozott figyelmet kell fordítani, hogy a parietális pleura vagy az IM arteria sérülését elkerüljük. Az A-SLN és az IM-SLN intraoperatív azonosításához kettős módszert használtunk: patentkék festést és gammaszonda segítségével történő detektálást.

A betegek különböző adatainak összehasonlításához kategorikus változók esetén chi-négyzet-próbát, a folytonos változóknál kétmintás t-próbát alkalmaztunk. A szignifikanciaszint minden esetben $p < 0,05$ volt.

3.3

2004. január és 2013. augusztus között 25 MBC-s beteget operáltunk. A vizsgálati időszak kezdetekor mastectomiát végeztünk azonnali ALND-vel, SLNB kísérlet nélkül. Az MBC diagnózisának megállapítása 2004-től a női emlőrákhoz hasonlóan történt. Amennyiben A-SLN áttét igazolódott, ALND-t végeztünk, negatív axilláris státusz esetén pedig A-SLNB történt.

3.4.

2000 októberétől a betegeknek rutinszerűen SLNB elvégzését javasoltuk. Ezt a 3.2 fejezetben leírtakhoz hasonlóan végeztük el. Az A-SLN-ek eltávolítása vitális kék festéssel és radioaktív izotóppal jelölt kolloid segítségével történt. Az SLN-ek szövettani feldolgozását 250 mikrononként lépcsőzetes metszéssel, cytokeratin immunhisztokémiával végeztük. Amikor az intraoperatív vagy végleges szövettani vizsgálat pozitív SLN-t igazolt, ALND végzése mellett döntöttünk. A tumor-nyirokcsomó-metastasis (TNM) ajánlásait figyelembe véve az izolált tumorsejteket (ITC-eket) tartalmazó nyirokcsomókat negatív nyirokcsomóknak tekintettük. Azoknál a betegeknél, akik ebbe a kategóriába tartoztak, általában nem végeztünk ALND-t.

Később a micrometastaticus betegek egy részénél sem végeztünk ALND-t, és olyan, nagyobb metastasisal rendelkező betegeknél is elmaradt az ALND, akik nem egyeztek bele a további axilláris műtétbe.

A sugárkezelés (RT) és a szisztémás terápia az aktuális nemzetközi irányelveknek megfelelően történt. Azokat a betegeket, akiknek kevesebb, mint 12 hónapos utánkövetése volt, kizártuk a retrospektív elemzésből. A túlélés elemzésekhez a Kaplan-Meier-féle módszert használtuk. Az NSLN áttét kockázatát azoknál a betegeknél, akiknél az áttét mérete nem haladta meg a 2 mm-t, háromféle, a micrometastaticus SLN-es betegekre kifejlesztett nomogrammal vizsgáltuk meg. Azokat a betegeket soroltuk az alacsony rizikójú csoportba, akiknél a nomogram az NSLN érintettség kockázatát 10%-osnak, vagy annál kevesebbnek jósolta. Ennek megfelelően a magas rizikójú csoportot azok alkották, akiknek a nomogram által becsült rizikója 10% feletti volt. A betegséggel kapcsolatos eseményeket az alacsony és magas rizikójú csoport között a Fisher-féle egzakt próbával vizsgáltuk meg. A szignifikanciaszint minden esetben $p < 0,05$ volt.

4. EREDMÉNYEK

4.1

2004. január és 2011. január közötti időszakban operált 100 beteg adatainak retrospektív elemzését végeztük, akiknél intraductalis papilláris proliferáció gyanúja miatt SD történt. Minden esetben az emlőbimbó váladékozása volt a vezető klinikai tünet. A mammographia 83 esetben volt negatív, 17 betegnél microcalcificatio ábrázolódt. Az emlő UH 23 esetben írt le szövettömörülést. 98 betegnél egy, kettőnél pedig 2 ductusból eredt a váladékozás.

A 100 esetből, amelynél egy, esetleg két ductusból való váladékozás mellett a ductographia intraductalis (papilláris) proliferáció gyanúját vetette fel, 6-nál (6%) igazolódott malignus betegség (4 in situ és 2 invazív carcinoma). További 10 betegnél neoplasticus elváltozások igazolódtak: 5 esetben atypusos hyperplasia volt az IP-ben, 5

betegnél pedig az IP környezetében. Amennyiben az SD-t követően malignus betegségre is fény derült, minden esetben újabb beavatkozást végeztünk: széles excisiót, emlőmegtartó műtétet Radioguided Occult Lesion Localization (ROLL) technikával és SLNB-vel. Az SLN-ek minden betegnél negatívak voltak.

4.2

2001. január és 2012. június közötti időszakban 1542 betegnél végeztünk A-SLNB-t. Ebből a csoportból a műtét előtti lymphoscintigraphián 83 esetben (5,4%) ábrázolódtak IM-SLN-ek. Az IM-SLNB 77 betegnél volt sikeres, ami 93%-os találati arányt jelentett. Az IM-SLN csak 11 esetben (14%) festődött kékre. 86 IM-SLN-t távolítottunk el, átlagosan 1,1-et. IM-SLN érintettséget 14 esetben találtunk, ami az összes IM-SLB-n átesett beteg 18%-a. Öt esetben macrometastasis (MAC), 2 esetben micrometastasis (MIC), 7 esetben pedig ITC igazolódott. Axilláris érintettséget 16 esetben észleltünk (a 77 beteg 20%-nál): 3 ITC-t, 6 MIC-et és 7 MAC-ot. Tíz esetben (13%) csak az IM-SLN volt érintett, az A-SLN negatív volt. Kettő betegnél (3%) változott a terápiás indikáció, mindkét esetben MAC volt az IM-SLN-ben. Az egyiknél kemoterápia, a másiknál IMC RT történt. A medián követési idő 46 hónap volt (2-121 hónap között).

Az IM-SLNB néhány esetben szövődménnyel is járt. A 83 beteg közül nyolcnál (9,6%) kisebb, egynél (1,2%) pedig nagyobb szövődmény fordult elő. Ez utóbbinál az IM artéria sérülését csak 2 borda részleges resectiójával tudtuk ellátni. Ez a beteg jelenleg is él, tünet- és betegségmentes.

4.3

25 MBC-s beteg adatait elemeztük. Tizenhat esetben (64%) történt sikeres SLNB. A fennmaradó 9 betegnél (36%) ALND-t végeztünk. A két csoport között az egyetlen szignifikáns különbség az ALND-s betegek nagyobb tumormérete volt. Az SLNB-s betegeknel egy emlőmegtartó műtétet végeztünk, az ALND-s csoportban minden esetben mastectomia történt.

Műtét előtt 5 betegnél (55%) végeztünk AXUS-t, amely 2 esetben írt le patológiás nyirokcsomókat. Három betegnél (33%) nem volt axilláris metastasis. Az ALND-s csoportban a medián követési idő 5 hónap volt (1-84 hónap között). Négy páciens halt meg a betegség progressziója, távoli áttétek kialakulása miatt: egy, három, öt és hét évvel a műtét után.

A 16 SLNB-s beteg fizikális axilláris státusza negatív volt. Tizenkét esetben (75%) történt a műtét előtt AXUS, minden betegnél negatív eredménnyel. A műtét előtt minden esetben lymphoscintigraphiát végeztünk. A 16 sikeres SLNB-s betegnél 12 esetben (75%) volt érintett az SLN: 9-nél MAC-ot, 2-nél MIC-et, 1-nél pedig ITC-t találtunk, ezeknél a betegeknél ALND-t végeztünk. Az ITC-s betegnél nem volt NSLN érintettség. A MIC csoportban 2 betegnél volt érintett a NSLN. A MAC csoportban 9 betegből 4-nél volt érintett a NSLN.

Az SLNB-s betegeknél az átlagos követési idő 68 hónap volt (6-137 hónap között). A 16 SLNB-s betegből 5 halt meg, 1 tüdő áttét miatt, 4 pedig nem a daganatos betegséggel összefüggő okok miatt. A két betegcsoportból 21 betegnél történt ALND, ezekből 12-nél először SLNB-t végeztünk.

4.4

111 olyan beteg adatait elemeztük, akiket 2000. október és 2012. december közötti időszakban operáltunk, és az SLN érintett volt, de ezt követően nem történt ALND. Az utánkövetési idejük legalább 12 hónap volt. A betegek többségénél az SLN-eknél csak ITC érintettség volt, 30%-nál fordult elő MIC, és két betegnek volt 2 mm-nél nagyobb metastasisa. Mindegyik betegnél emlőmegtartó műtét történt, teljes emlő besugárzással, közeli resectiós szélek esetén pedig tumorágy besugárzás is történt.

Axilláris RT-t 29 betegnél végeztünk (az ASLN-ben 9-nél ITC, 19-nél MIC és 1-nél MAC volt). Hormonterápiát (HT) 75, kemoterápiát 13, mindkettőt pedig 19 beteg kapott. A human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) pozitív tumoroknál adjuváns trastuzumab kezelés is történt.

Az átlagos nyomonkövetési idő 37 hónap volt (12-148 hónap között). A vizsgált időszakban 6 beteg halt meg, 3 a betegség disszeminációja, többszörös távoli áttétek miatt, 3 pedig nem a daganatos betegséggel összefüggő okok miatt. A daganatos betegség progresszója miatt elhalálozott betegeknél minden esetben csak ITC volt az SLN-ben. Nyolc további betegnél fordult elő emlőrakkal összefüggő esemény. Egy lokális recidívát észleltünk, és mivel az SLN-ben eredetileg ITC volt, ismételt SLNB-t végeztünk, amely során 2 negatív SLN-t távolítottunk el. Hét betegnél alakult ki távoli áttét, 3-nál ITC, 3-nál MIC, 1-nél pedig MAC volt az SLN-ben. A 111 beteg követése során axilláris recidívát nem észleltünk. Az 5 éves betegségmentes túlélés 85,7% (standard error SE: 0,06), teljes túlélés 100% (SE: 0,0) és emlőrák specifikus túlélés 100% (SE: 0,0) volt.

Azokat a nomogramokat használtuk, amelyek SLN érintettség esetén a további NSLN érintettségének lehetőségét jósolták meg. Mivel nem volt regionális áttét, a lokális és távoli kiújulásokat elemeztük. A relapsusok arányában nem volt különbség az NSLN érintettség szempontjából alacsony vagy magas rizikójú csoportba sorolt betegek között, függetlenül attól, hogy melyik eszközt használtuk.

5. MEGBESZÉLÉS

5.1

Az emlőbimbó váladékozása gyakori tünet, melyet általában jóindulatú elváltozás okoz, de különböző közlemények szerint 1-16%-os gyakorisággal intraductalis carcinomával (DCIS-sel) is társulhat. A vizsgált betegeknél mammographiát, emlő UH vizsgálatot, ductographiát és váladékcitológiát végeztünk. Képkalkotó által vezérelt FNAC vagy CNB történt azokban az esetekben, amikor bizonytalan eredetű szövettömörülést találtunk. Amikor IP gyanúja merült fel, (általában papillomáé), SD-t végeztünk, így pontos diagnózishoz jutottunk, és a kellemetlen tünetet is megszüntettük. Amennyiben a műtét előtt malignitás igazolódott, ROLL-technikával emlőmegettartó műtétet végeztünk SLNB-vel. Hat esetben az SD-vel eltávolított specimen szövettani vizsgálata malignitást igazolt, ezért mindegyiküknél

második műtétet végeztünk, és egy esetben harmadik műtetre (mastectomiára) is szükség volt a resectiós szélek ismételt pozitivitása miatt.

Saját anyagunk szerint egy vagy két ductusból történő váladékozás esetén, amikor a ductographia intraductalis (papilláris) proliferáció gyanúját vetette fel, 6 esetben (6%) in situ vagy invazív daganat igazolódott. További 10 betegnél (10%) neoplasticus elváltozásokat találtunk, atypusos ductalis hyperplasiát, atypusos papillomát vagy lobularis intraepithelialis neoplasiát.

Egy ilyen alacsony malignitási aránnyal és többnyire low grade neoplasiával társuló betegség esetén a sebészeti eljárás szükségessége megkérdőjelezhető. Vizsgálatunk során azonban egyértelművé vált, hogy a betegek többségénél az emlőbimbó váladékozása nagyon kellemetlen tüneteket okozott, és az SD, ami egy minimális diagnosztikus eljárás, azonnal megszüntette a panaszokat. Az onkológiai túlkezelés lehetősége miatt (az esetek 94%-ánál nem volt rosszindulatú elváltozás, és a 4 DCIS jelentősége sem teljesen tisztázott) nagyon fontos tájékoztatni a betegeket, hogy ennél a tünetegyüttesnél minimális a malignitás kockázata.

5.2

Az 1950-es, 1960-as években az IMC nyirokcsomó-dissectio több helyen a standard sebészeti ellátás része volt. Ezt a radikális beavatkozást azonban az 1970-es években elhagyták, mivel a későbbi vizsgálatok eredményei azt bizonyították, hogy nem növelte meg a betegek túlélését.

Az SLNB bevezetésekor az IMC nyirokcsomóira ismételt figyelem irányult. Az IM-SLNB pontosíthatja az emlőrákos betegek stádiumbeosztását, és azoknál a betegknél, akiknél IMC metastasis igazolódott, terápia módosítást tesz lehetővé. Az IM-SLNB találati aránya alacsonyabb, mint az A-SLNB-é. Az IM-SLNB-t nem végzik rutinszerűen, mivel, az A-SLNB-vel szemben, sok sebész tart az eljárás szövődményeitől a gyakorlat hiánya és a beavatkozás nehézsége miatt. Saját anyagunkban az A-SLNB azonosítási aránya 96%-os, az IM-SLNB-é pedig 93%-os volt.

Az emlőrákos betegeknél az IM-SLN áttét rizikója 18-33% közötti. Mintegy 2-11%-ban csak az IM-SLN érintett A-SLN áttét nélkül. Vizsgálatunkban az IM-SLN áttétes vagy áttétmentes csoportok között nem találtunk szignifikáns eltérést a betegek életkora, axilláris érintettsége, receptorstátusza, daganatuk elhelyezkedése, mérete, és grade-je között.

Az axilláris nyirokcsomó pozitív betegeknél, ha az IM-SLB során nyirokcsomóáttét igazolódik, akkor a betegek szisztémás terápiája is változhat. Mastectomia esetén a szokványos indikációk mellett az adjuváns RT előnye bizonyított és általában az MI régió is besugárzásra kerül. Napjainkig sem tisztázott azonban az IM pozitív betegeknél a parasternális RT túlélésre és daganatos kiújulásra gyakorolt pozitív hatása, mert az IMC RT szerepét még nem vizsgálták prospektív vizsgálatok.

IMC nyirokcsomó pozitívítása esetén kemoterápia és IMC RT is indikált, de betegeinknél a szisztémás terápiát csak ritkán befolyásolta az IM metastasis jelenléte, mert a kedvezőtlen tumorjellemzők vagy az axilláris metastasisok jelenléte miatt a betegek többsége amúgy is adjuváns kemoterápiát vagy HT-t kapott volna.

Az irodalmi adatok szerint az IM-SLNB morbiditása 3-10%-os. Pleura lézió esetén a betegek mellkasi szívó kezelést követően általában eseménytelenül meggyógyulnak. Az IM artéria sérülése már komolyabb következményekkel járhat. Vizsgálatunkban 8 betegnél (9,6%) kisebb és 1 esetben (1,2%) nagyobb szövődmény lépett fel. A betegek felépülése mindkét csoportban eseménytelen volt.

Az IM-SLNB elvégzése mellett a jelenlegi közlemények szerint a következő érvek szólnak:

Az emlőrákos betegek pontosabb stádiumbeosztását teszi lehetővé, mert az IM-SLN érintettség prognosztikai tényező. Amennyiben az IM-SLN pozitív, 2-9%-ban módosulhat a betegek kemoterápiája, HT-je és RT-je. Mivel ez a beavatkozás ebben a kicsi, de fontos betegcsoportnál javíthatja a prognózist, a vizsgálatok szerzői az IM-SLNB végzését rutinszerűen ajánlják.

Az IM-SLNB elvégzése ellen a következő érvek szólnak:

Az SLNB-én átesett betegek csak kis hányadánál fordul elő IM-SLN áttét. A csak IM-SLN-ben előforduló áttét ritka (2-9%). Amennyiben az A-SLN-ek negatívak, 41-57%-ban az IM-SLN-ek is negatívak. Az IM nyirokcsomóstátusz a betegek 3%-nál változtatja meg az adjuváns terápiát. A beavatkozásnak lehet szövődménye és külön heget eredményezhet.

Az IM-SLNB adjuváns szisztémás terápiára való hatása minimális volt a vizsgálatunkban. Tizennégy esetben találtunk IM-SLN érintettséget, ami az IM-SLNB-n átesett betegek 18%-át jelentette. Hét betegnél csak ITC-t találtunk, ami a jelenlegi állásfoglalások szerint nem minősül áttétnek. Az ITC, MIC, MAC jelenléte az IM-SLN-ben nem igényelt további sebészeti beavatkozást. Az A-SLN-ek vagy IM-SLN-ek MIC-je nem volt indikációja az adjuváns kemoterápiának. Vizsgálatunkban csak egy beteg kapott IMC RT-t, és szintén csak egy betegnél indikáltunk kemoterápiát IM-SLN-ben lévő MAC miatt. Az IM-SLNB-n átesett 77 betegből csak kettőnél (2,6%) változott meg a terápiás indikáció.

5.3

Férfi emlőráknál a legtöbb esetben mastectomia történik, mert az emlő kis méretű, és a daganat centrális elhelyezkedésű. Mivel az érintett betegek száma alacsony, és férfiak esetében a randomizált klinikai vizsgálatok száma kevés, az MBC kezelésében a női emlőrák terápiás protokolljai az irányadóak.

A milánói European Institute of Oncology által közölt eredmények alapján, a nőkhöz hasonlóan, férfiaknál is rutinszerűen SLNB elvégzése javasolt klinikailag negatív axilla esetén. Az MBC-t gyakran már előrehaladott stádiumban diagnosztizálják, ami nem teszi lehetővé SLNB elvégzését. A betegek egy részénél azonban klinikailag negatív az axilla, ami kevésbé megterhelő axilláris műtétet (SLNB-t) eredményezhet. Vizsgálatunk elején mastectomiát végeztünk ALND-vel kiegészítve, SLNB kísérlet nélkül. Ennek oka az volt, hogy a férfiak emlőtumora általában nagyobb, mint a nőké, emiatt gyakrabban fordul elő nyirokcsomóáttét, valamint nem állt elég adat a rendelkezésünkre, hogy férfiaknál is indokolt lehet-e az SLNB.

9 betegnél azonnali ALND-t végeztünk, 3 esetben nem volt áttét az axilláris nyirokcsomókban. 16 betegnél SLNB-n történt, és 4 esetben (25%) nem volt szükség ALND elvégzésére, mert az SLN áttétmentes volt.

Ha mind a 25 betegnél, akiknél klinikailag negatív volt az axilla, SLNB-t végeztünk volna, akkor 3 további esetben is el lehetett volna hagyni az ALND-t, és a negatív SLNB aránya az összes beteget tekintve 4/25 helyett 7/25 lehetett volna.

Amennyiben az SLN áttétes, ALND elvégzése ajánlott. Mivel MBC esetén a nyirokcsomó-érintettség aránya magas, az SLN intraoperatív vizsgálata ajánlott. Férfiaknál a nyirokcsomó pozitív esetek száma magasabb (75%), mint a nőknél, de a klinikailag negatív nyirokcsomóval rendelkező férfi betegeknél az SLN elvégzésével csökkenthető a feleslegesen elvégzett ALND aránya, így az ehhez társuló szövődmények előfordulása is megelőzhető.

5.4

A NSLN-ek érintettségét számos tényező befolyásolja, melyek közül az SLN érintettség mérete/mértéke az egyik legfontosabb. A kis volumenű micrometastaticus SLN-es betegek esetében a NSLN érintettség aránya 10-15%-os a jelenlegi vizsgálatok alapján, de egyéb faktorok függvényében a betegek egy kis csoportjánál a NSLN áttét kockázata ennek két-háromszorosa is lehet. Az ITC-s betegek NSLN érintettsége sem sokkal kevesebb, 12%-os egy másik szisztematikus elemzés szerint.

A definíciók különbözősége miatt az ITC és a MIC elkülönítése a patológusoknak is komoly nehézséget okozott, ezért az SLN MIC-es és ITC-s betegek adatai együttesen is értékelhetőek. A jelenlegi irányzat szerint az ALND elhagyható kis volumenű SLN érintettség, SLN MIC esetén is, de ez a megközelítés a betegek kicsiny alcsoportját, akiknél a NSLN áttét kockázata magasabb, nem veszi figyelembe. Náluk a további axilláris terápia esetlegesen haszonnal járna. Ezért fontos azoknak a betegeknél a követése, akiknél az SLN érintett volt, de nem történt ALND.

A témával foglalkozó első vizsgálatok szerint a viszonylag rövid követési idő alatt nem volt axilláris kiújulás a jó prognosztikai jellemzőkkel rendelkező SLN MIC-es betegeknél. A tanulmányokban a legtöbb betegnél az NSLN érintettségét az alacsony rizikójú csoportba sorolták, sok betegnél csak MIC volt az SLN-ben. Más vizsgálatoktól eltérően, azoknál a betegeknél, akiknél a NSLN érintettség kockázatát alacsonynak becsültük, és nem történt ALND, az emlőmegtartó műtétet követő RT-t axilláris RT-vel is kiegészítették, ami ezeknél a betegeknél valószínűleg túlkezelést jelentett. Az elsőként közölt eredményekhez hasonlóan mi sem találtunk axilláris recidívát a követési idő alatt, ellenben 11 emlőrákkal összefüggő esemény fordult elő, és ezen belül 3 beteg távoli áttét miatt halt meg.

Azok a vizsgálatok, amelyek a kis volumenű SLN érintettség esetén az ALND elhagyásának következményeit vizsgálták, hosszabb medián követési idő alatt sem igazoltak hónalji recidívát. Úgy tűnik, hogy a szisztémás kiújulás nincs összefüggésben az axilláris recidívával, illetve az erre a csoportra kifejlesztett nomogramok által jósolt NSLN érintettség kockázatával sem.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

6.1 Váladékozó emlő esetén, amikor a ductographia intraductalis proliferatio gyanúját veti fel, és a mammographián és emlő UH vizsgálaton nem igazolódik körülírt lézió, 6%-ban malignus elváltozás (főleg DCIS) és 10%-ban atypusos hyperplasia is előfordulhat. Egy ilyen alacsony malignitási aránnyal vagy low grade neoplasticus elváltozással társuló betegség esetén sebészeti és onkológiai szempontból egyszerű követést is lehetne javasolni, de a betegek többsége ettől a tünetől szeretne megszabadulni, így SD elvégzése is ajánlható. Amikor szövettömörülés vagy microcalcificatio ábrázolódik, és a kivizsgálás eredménye nem egyértelmű, akkor képalkotókkal vezérelt biopszia vagy sebészeti mintavétel javasolt. Retrospektív vizsgálatunk eredménye szerint az SD jól tolerálható beavatkozás, nem társul jelentős szövődeményekkel, és jó diagnosztikai és terápiás eljárás lehet a fenti esetekben.

6.2 Saját anyagunk és az irodalmi adatok alapján megállapíthatjuk, hogy az IM-SLNB indikációja nagyon csekély, rutinszerű elvégzése nem ajánlott. Abban az esetben, amikor az A-SLN-t nem lehet azonosítani, általában ALND elvégzése javasolt. Amennyiben a lymphoscintigraphián IM-SLN ábrázolódik, de A-SLN nem, és azt patentkék festéssel sem lehet azonosítani, az IM-SLNB elvégzése megfontolandó a nyirokcsomóstátusz meghatározására, mert így az ALND elhagyása is elképzelhető. Amikor IM-SLN ábrázolódik a lymphoscintigraphián, az IM-SLNB elvégzése rutinszerűen nem javasolt, ez az eljárás csak a betegek egy nagyon limitált csoportjában lehet indokolt.

6.3 Megállapíthatjuk, hogy klinikailag nyirokcsomó negatív MBC esetén az SLNB egy pontos és jól alkalmazható eljárás, amely felválthatja a rutinszerű ALND elvégzését. Az SLN intraoperatív vizsgálata mindenképpen javasolt az MBC sebészeti kezelésében.

6.4. Retrospektív vizsgálatunk szerint kis volumenű SLN érintettség esetén az ALND biztonsággal elhagyható. A szisztémás kiújulás nincs összefüggésben az axilláris recidívával, illetve a nomogramok által jóslott NSLN érintettség kockázatával.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom:

- témavezetőmnek, **Prof. Dr. Cserni Gábornak**

a Bács-Kiskun Megyei Kórház, Szegedi Tudomány Egyetem Általános Orvostudományi Kar Oktató Kórháza Patológiai Osztály vezetőjének, a Szegedi Tudomány Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet Professzorának, hogy ennyi időt szánt rám, támogatott, és szakmailag felügyelte munkámat;

- **Dr. Svébis Mihálynak**, a Bács-Kiskun Megyei Kórház, Szegedi Tudomány Egyetem Általános Orvostudományi Kar Oktató Kórháza főigazgatójának, hogy támogatta a munkámat;

- **Dr. Pap-Szekeres József** főorvos úrnak, az Általános Sebészeti Osztály vezetőjének és **Dr. Pajkos Gábor** főorvos úrnak, az Onkoradiológiai Központ vezetőjének, hogy segítettek, és kiváló körülményeket biztosítottak munkám elvégzéséhez;

- **Fejes Gábornak** az Informatikai Osztály statisztikusának;

- **Dr. Boross Gábornak, Markó Lászlónak, Ambrózay Évának, Serfőző Orsolyának, Lóránd Katalinnak, Rajtár Máriának, Gábor Gabriellának, Bori Ritának, Polgár Csabának és Olajos Ildikónak, Szabó Mártának, Sirbu Aidának, Gyapjas Tündének, Balanyi Tündének, Domokos Andreának, Kárpáti Zsoltnak, Brenyóné Malustyik Zsuzsának**, akik rengeteget segítettek, hogy ez a tézis létrejöjjön; és utoljára, de nem utolsó sorban **családomnak**, hogy támogattak és segítettek munkám elvégzésében.