

TÉZISFÜZET

Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar

Sebészeti Klinika

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

AZ AXILLA KEZELÉSÉNEK JELENTŐSÉGE AZ EMLŐDAGANATOS BETEGEK KOMPLEX KEZELÉSÉBEN

Ph.D. értekezés tézisei

Dr. Horváth Zoltán

Témavezető:

Prof. Dr. Lázár György

MTA doktora



2020

Szeged

1. BEVEZETÉS

Az utóbbi 100 évben jelentősen megváltozott az emlődaganatos betegek komplex kezelése, ezen belül a sebészi kezelés is. A kezdetekben alkalmazott szuper radikális csonkító műtéteket a diagnosztika fejlődésének, a daganatok biológiai tulajdonságainak jobb megismerése, az onkológiai kezelési lehetőségek bővülésének köszönhetően felváltották az egyre kevésbé invazív beavatkozások és az emlőmegtartásra való törekvés általánosan elfogadottá vált.

Az emlő daganatok onko-sebészeti kezeléséhez szorosan hozzá tartozott a metasztatikus hónlaji nyirokcsomók eltávolítása is. Az utóbbi negyed évszázadban az axilla diagnosztikája, kezelése is nagy változáson ment keresztül. A sentinel nyirokcsomó biopsia 1993-as bevezetése a betegek jelentős részénél biztonságosan elhagyhatóvá tette a jelentős morbiditással járó axilláris blockdissectiot (ABD) és hasonlóképpen szignifikánsan pontosabbá vált az emlődaganatok stádiummeghatározása és így az onkológiai-, komplex kezelés is. A módszer bevezetésével párhuzamosan megjelent az őrszem nyirokcsomó intraoperatív vizsgálata is, mely már a két ülésben végzett műtétek számát, ezáltal a betegek megterhelését, a műtéti költségeket is csökkentette.

Kezdetben, amennyiben a preoperatív vizsgálatok nem, de az intraoperatív vagy a végleges szövettani vizsgálat az őrszemnyirokcsomóban metastasist véleményezett az axilláris blockdissectio elvégzését tartották szükségesnek. Ezt követően klinikai vizsgálatok igazolták, hogy már micrometastasist vagy izolált tumorsejtet tartalmazó nyirokcsomó jelenléte esetén is elegendő a sentinel nyirokcsomó biopsia (SLNB) elvégzése (pl.: International Breast Cancer Study Group (IBCSG) 23-01, Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM) 048/13/2000). Mérföldkövet jelentett az American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011-es klinikai vizsgálat eredménye, mely szerint már maximum két pozitív, macrometastasist tartalmazó nyirokcsomó esetén sem kell axilláris blokkdisszekciót végezni, amennyiben az megfelel a vizsgálat beválasztási kritériumainak. Az European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) After Mapping of the Axilla: Radiotherapy or Surgery? (AMAROS)-vizsgálat eredménye alapján pedig már azoknál a mastectomián átesett betegeknél, akiknél metasztatikusnak véleményezett őrszem nyirokcsomó igazolódik, az axilláris blokkdisszekciót elhagyható, elegendő az axilla besugárzása, valamint szoros utánkövetés.

A jelenleg elfogadott nemzetközi irányelvek alapján emlőcarcinoma esetén, ha a preoperatív vizsgálatok axilláris metastázist igazolnak és a beteg neoadjuváns kezelést követően ill. nélküle műtéten esik át, axilláris blokkdisszekció végzése javasolt.

Több vizsgálat szerint az axillaris blockdisszekció egyenértékű terápiás alternatívája a célzott axillaris besugárzás. Egyre növekvő, jogos igényé vált a betegek részéről a kezelési alternatívák ismerete és ezek kiválasztásába való beeszlólásuk is. Az axillaris blockdisszekció indikációjának szűkülése, a sugárkezelés terápiás alternatívaként való megjelenése, valamint a betegeknek a terápiás döntésben való részvétele indokoltá tette az intraoperatív nyirokcsomó diagnosztika, az imprint citológia alkalmazásának átgondolását.

Külön kezelési csoportot képeznek azonban azok a betegek, akiknél már preoperatív vizsgálatok axillaris nyirokcsomó metasztázist igazoltak. Ezekben az esetekben sebészi kezelés esetén továbbra is axillaris blockdisszekciót kell végezni. A hónaljli metastasis kiszűrésében alapvető szerepe van az axillaris ultrahangvizsgálat (UH) elvégzésének, melynek pozitivitása esetén aspirációs citológia elvégzése szükséges. Az axillaris ultrahangvizsgálat érzékenysége a tumor immunhisztokémiai státuszától függően 25 és 71% közötti, a finom tús aspirációs citológiával (FNAC) kiegészítve szenzitivitása kb. 70-80 % -ra emelkedik.

Az aspirációs citológia által pozitívnak véleményezett nyirokcsomó esetén a betegek egy részénél neoadjuváns szisztémás kezelés történik. A nemzetközi eredmények alapján ezekben az esetekben a betegek jelentős részében komplett axillaris pathológiai regresszió következik be.

Hasonlóképpen ismert az is, hogy a betegek egy részénél csak a sentinel nyirokcsomó tartalmaz metasztázist. 2017-ben publikált amerikai tanulmány igazolta, hogy ha a preoperatív emlő ultrahangvizsgálat alapján a primer daganat ≤ 2 cm, a hónaljban maximum egy aspirációs citológia által is pozitívnak véleményezett nyirokcsomó igazolódik, és a beteg nem kap neoadjuváns kezelést, az első műtétként az axillaris blockdissectio elvégzése nem feltétlenül indokolt, helyette SLNB javasolt.

2. CÉLKITŰZÉS

2.1 Első vizsgálat:

A korai emlődaganatok kezelésében a sentinel nyirokcsomó biopszia 20 évvel ezelőtti bevezetése jelentősen csökkentette a radikális sebészi beavatkozások, axilláris blockdissectiók számát. Időközben az őrszem nyirokcsomónak a műtét alatti szövettani feldolgozása is egyre népszerűbbé vált, mivel alkalmazásával jelentős arányban elkerülhetővé váltak a két ülésben végzett műtétek.

Az elmúlt években az axilla sebészi kezelése, elsősorban a kiegészítő hónalji blockdissectió szükségessége vonatkozásában jelentősen megváltozott. Több prospektív tanulmány eredményei alapján a pozitív, izolált tumorsejteket (ITC, ≤ 0.2 mm), valamint micrometastasisokat (≤ 2 mm) tartalmazó őrszem nyirokcsomók esetén nem indokolt ABD-t végezni, elegendő az adjuváns kezelés (szisztémás terápia, teljes emlő besugárzás). A 2011-ben közölt ACOSOG Z0011-es vizsgálat alapján már T1, T2 stádiumú emlőtumor miatt, széles excision, valamint sentinel nyirokcsomó biopszián átesett, maximum 1-2 macrometastasisot tartalmazó őrszemnyirokcsomó esetén sem kell feltétlenül axilláris blockdissectiót végezni.

Mindezek alapján indokoltá vált a rutinszerűen végzett imprint („lenyomat”) citológia alkalmazásának átgondolása. Munkánkban retrospektíve vizsgáltuk az intézetünkben végzett imprint citológia eredményeit és elemeztük oly módon is, hogy figyelembe vettük az új nemzetközi ajánlásokat is az axilla kezelésének vonatkozásában.

2.2 Második vizsgálat:

A második vizsgálatunkban a preoperatív hónalji ultrahangvizsgálat és a klinikopatológiai faktorok közötti összefüggéseket kerestük, amelyek segítségével meg tudjuk jósolni az axilláris metasztázis jelenlétét, és annak súlyosságát, hogy előre eldönthessük a preoperatív vizsgálatok eredményei alapján, mely esetekben hagyhatjuk el az axilláris blockdissectiót.

Vizsgálataink célja a pre- és intraoperatív vizsgálatok és a klinikopatológiai faktorok közötti összefüggések keresése volt, amelyek segítségével nem csupán az axilláris metasztázis jelenlétét, de annak súlyosságát (enyhe vagy súlyos) is meg tudjuk ítélni. Kutatásainkban további célunk volt, hogy a pre- és intraoperatív vizsgálatok eredményei alapján előre eldönthessük, mely esetekben szükséges az axilláris blockdissectio, és mely esetekben elegendő a sentinel nyirokcsomó biopszia elvégzése.

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

3.1 Betegek

A Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Sebészeti Klinikáján 2007. január 1. és 2017. december 31. között 2671 eset pre-, intra- és postoperatív adatait elemeztük retrospektív módon, amelyekben korai invazív emlődaganat miatt történt műtét. A komplex emlővizsgálat kötelező részét képezte a fizikális vizsgálat, az ultrahangvizsgálat és a mammographia. Amennyiben az axilláris ultrahangvizsgálat során metasztatikus gyanús hónalji nyirokcsomót észleltek, minden esetben aspirációs citológia mintavétel is történt. Amennyiben az aspirációs citológia igazolta az áttét jelenlétét, a betegek egy részénél neoadjuváns szisztémás kezelés is történt.

Az első vizsgálatunkban 2008. május 1. és 2014. december 31. között 1168 korai invazív emlőrák miatt operált betegeknél vizsgáltuk meg az őrszem nyirokcsomó imprint citológiájának szenzitivitását, specificitását. Retrospektíve elemeztük a módszert oly módon is, hogy figyelembe vettük az ACOSOG Z0011-es vizsgálat, valamint az elfogadott nemzetközi ajánlások, konszenzus konferenciák irányelveit.

A második vizsgálatunkban a 2007. január 1. és 2017. december 31. között 2671 eset pre- és postoperatív adatait vizsgáltuk, amelyekben korai invazív emlődaganat miatt történt műtét. Kerestük a preoperatív hónalji ultrahangvizsgálat és a klinikopatológiai faktorok közötti összefüggéseket, amelyek segítségével nem csupán az axilláris metasztázis jelenlétét, de annak súlyosságát (enyhe vagy súlyos) is meg tudjuk jósolni.

3.2 Sebészi technika

3.2.1 Sebészi kezelés gyakorlata:

Az invazív emlőtumorok sebészi eltávolítását a hazai és a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően végeztük. Az esztétikai eredményt is figyelembe véve lehetőség szerint emlőmegtartó műtét történt.

Az őrszemnyirokcsomó eltávolítására Albertini által 1996-ban közölt ún. kettős jelöléses eljárást alkalmaztuk. Az emlődaganatok, valamint a sentinel nyirokcsomó lokalizálására a ROLL (radioguided occult lesion localisation) technikát, illetve kettős jelölést alkalmaztunk. A műtét előtt legalább 4 órával izotóppal (^{99m}Tc) jelölt, humán, kolloidális albumin kerül beadásra az elváltozásba, UH vagy röntgen vezérléssel, majd limphoscintigráfias vizsgálat történt a sentinel nyirokcsomók és a nyirokelfolyás vetületének meghatározására. A műtét első lépéseként az areola köré Patentblau festéket adtunk, majd kb. 10 perc elteltével kézi gammaszonda segítségével együlésben távolítottuk el a daganatot és a sentinel nyirokcsomót.

3.2.2 Imprint citológia technikája:

A nyirokcsomóból kapott frissen (250 μm -es szeletekre) vágott minta felszínét tárgylemezre nyomták, majd lenyomati kenetet készítettek. Következő lépésben az így kapott imprint metszetet 5-6 másodpercig 95%-os etil-alkohollal fixálták, és hematoxin-eosinfestést követően értékelték.

3.2.3 Axilláris blockdisszekciót indikációja:

Az első vizsgálat során (2008-2014 között), az érvényben lévő hazai irányelveknek megfelelően, akkor végeztünk ABD-t, ha a műtét előtti vizsgálatok (UH-vezérelt FNAC/ core-biopszia), vagy az intraoperatív imprint citológia, vagy az őrszemnyirokcsomó végleges pathológiai vizsgálata során hónalji nyirokcsomó metasztázis igazolódott.

Későbbiekben, 2014-től az imprint citológia módszerét már nem alkalmaztuk, valamint a megváltozott irányelveknek megfelelően, ha >2 SLN-ben van áttét (makrometasztázis) és/vagy a beteg nem felel meg a Z-0011 vizsgálat beválasztási feltételeinek. Maszpektómia és SLNB esetén is ABD történik, amennyiben poszoperatív sugárkezelést nem tervezünk és az SLN (akár egy nyirokcsomó) makrometasztázist tartalmaz. Neoadjuváns (primer szisztémás kezelés) előtt UH-vezérelt FNAC/core-biopszia vagy SLNB axilláris nyirokcsomó-metasztázist, vagy neoadjuváns (primer szisztémás kezelés) után végzett SLNB axilláris nyirokcsomó-metasztázist igazol szintén ABD-t végzünk.

Neoadjuváns kezelés alkalmazása a jelenlegi nemzetközi gyakorlatnak megfelelően történt, elsősorban az eredetileg onkológiailag irrecabilis tumorok resecabilitásának, illetve masztektómia helyett emlőmegtartó műtét elérése céljából. A neoadjuváns kezelés indikációja a cT2 és cN0 vagy c/pN1 státusztól, valamint cT1–4/cTx N2 státusztól (utóbbi: ismeretlen primer emlőtumor) áll fenn. A terápia hatékonyságának felmérésére a betegek rendszeres fizikális és képalkotó vizsgálatokon estek át, valamint emlőmegtartó műtét potenciális lehetősége esetén a tumor klipjelölése is megtörtént a terápia megkezdésekor.

3.3 Statisztika

A statisztikai elemzésekre vizsgálatunk során az IBM SPSS Statistics v22 programot használtunk. A folytonos változókat átlagban és standard deviációban, a kategorikus változókat esetszámban és azok százalékos arányában adtuk meg. Chi-négyzet próbát alkalmaztunk, majd a változók axilláris státuszra gyakorolt kumulatív hatását logisztikus regresszióval vizsgáltuk. A különbségeket akkor tekintettük szignifikánsnak, ha $p < 0,05$ volt.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Az imprint citológia intraoperatív alkalmazása korai emlődaganatok sebészi kezelésében

Az első vizsgálatunkban a Szegedi Tudományegyetem Sebészeti Klinikáján 2008. május 1. és 2014. december 31. között invazív emlődaganat miatt 1168 esetben történt imprint citológia. A betegek átlagéletkora 58.63 (25-88) év volt. A lenyomat citológia 202 esetben, a betegek 17.29%-nál (202/1168) pozitívítást mutatott. Imprint citológiai vizsgálatra összesen 2101 nyirokcsomót küldtünk el, amely átlagosan betegenként 1.8 (1-6) nyirokcsomónak felel meg, melyből 348 igazolódott pozitívnak a végleges szövettani feldolgozást követően (1. táblázat).

A végleges szövettani feldolgozás a korábban (intraoperatív) negatív sentinel nyirokcsomókban még 149 betegnél (álnegatív esetek, 149/1168 (12.75%)) talált áttétképződést, valamint 3 imprint citológia által pozitívnak látott esetben nem igazolt metastasist (álpozitív esetek, 3/149 (0.25%)). Az imprint citológia szenzitivitása 57.18%, a specificitása 99.63% lett.

1. táblázat: Imprint citológia eredményei (2008.05.01-2014.12.31.):

	Össz:	%
Betegszám:	1168	100
Imprint citológia eredménye:		
intraoperatív (pozitív)	202	17.3
intraoperatív (negatív)	966	82.7
álnegatív	149	12.76
álpozitív	3	0.25
Végleges, pozitív szövettani vizsgálatok száma:	348	29.79
Végleges, negatív szövettani vizsgálatok száma:	820	70.21
Műtét típusa:		
excisio	883	75.6
mastectomia	285	24.4
Átlag tumorméret (mm):		
	19.61	
Átlag SNB szám:		
	1.8	
ABD		
együlésben	284	24.32
kiegészítő	80	6.85

Összesen 202 páciensnél együlésben, későbbiekben 80 páciensnél második ülésben axilláris blockdissectio történt. 64 esetben nem történt ABD, mivel a beteg vagy nem egyezett bele vagy az adjuváns terápia mellett döntött, vagy az onkoteam nem javasolta micrometastasis jelenléte miatt a kiegészítő műtétet.

Ezt követően az intraoperatív vizsgálattal pozitív esetekből a Z0011-es vizsgálat beválasztási kritériumainak megfelelő pácienseket, valamint az ebbe a csoportba nem sorolható 7 olyan esetet is kivettük, amelyben 2 mm-nél kisebb metastasis (ITC, micrometastasis) igazolódott, és újrakalkuláltuk a módszer szenzitivitását és specificitását. 284 esetben történt axilláris blockdissectio, de az új irányelveket figyelembe véve csak 105 esetben volt indokolt. 179 alkalommal nem kellett volna elvégezni, ez az esetek 15.32 %-a (2. táblázat).

2. táblázat: A kritériumok szerinti módosított eredmények:

	Imprint (összes eset)	Z0011-es kritériumoknak megfelelő esetek	Z0011-es kritériumoknak nem megfelelő, de micrometastasis tartalmazó esetek	Újrakalkulált eredmények
Betegszám	1168	117	7	1168
Imprint eredménye				
pozitív	202	117	7	78
negatív	966	0	0	966
Végleges szövettan eredménye				
pozitív	348	116	7	225
álpozitív	3	1	0	2
álnegatív	149	0	0	149

Az eredmények feldolgozása során a metastasisok átlag méretét, valamint a micro- és macrometastasisok álnegatív és pozitív esetekben való eloszlását is vizsgáltuk. A pozitív esetekben a micrometastasisok mérete 1.52 mm, a macrometastasisok mérete 8.33 mm átlagosan. Az álnegatív csoportban már a micrometastasisok átlagmérete 1.1 mm-re, míg a macrometastasisok átlagmérete 4.79 mm-re csökkent. Tehát elmondható, hogy az imprint citológia a kisebb áttét méretek esetén nem tekinthető érzékeny beavatkozásnak.

4.2. Mely esetekben hagyható el az axilláris blockdissectio elvégzése preoperatív pozitív aspirációs nyirokcsomó citológiai eredmény esetén?

A második vizsgálatunkban a Szegedi Tudományegyetem Sebészeti Klinikáján 2007. január 1. és 2017. december 31. között 2671 malignus emlődaganat miatt operált beteg adatait elemeztük. A preoperatív kivizsgálás (axilláris ultrahang, aspirációs citológiai mintavétel) 190 esetben igazolt hónalji metastasist, akiknél primeren, vagy neoadjuváns kezelést követően axilláris blockdissectió történt. Vizsgálatunkban összevetettük a klinikopathológiai eredményeket (szövetteni-, immunhisztokémiai státusz, tumor-elhelyezkedés, pre- és postoperatív tumorméret, észlelt pozitív nyirokcsomószám, UH-vizsgálat által leírt nyirokcsomóméret, neoadjuváns kezelés) a nyirokcsomó státusszal (N0-1 vagy N2-3, Z1 vagy Z2 – maximum kettő vagy annál több metasztatikus nyirokcsomót tartalmazó esetek) a neoadjuváns kezelésen átesett és abban nem részesülő csoportokra osztva a betegeket, majd elemeztünk, hogy mely preoperatív vizsgálati eredmények alapján jósolható meg, hogy az axillában maximum 2 vagy 3 áttétes nyirokcsomó van-e jelen.

A betegek átlagéletkora: 59,73 év (S.D.:25-93) volt. 260 esetben az axilláris ultrahang vizsgálat során metasztázis gyanúsnak vélelmezett nyirokcsomóból aspirációs citológiai mintavétel történt és 190 (átlagéletkor: 60,31 év, S.D.:29-89) esetben a pathológiai vélelmezés metasztázist valószínűsített. Ezekben az esetekben ALND történt. Az eltávolított átlagos nyirokcsomó szám 13,49 volt.

A 131 neoadjuváns kezelésben nem részesülő, metasztázist vélelmező aspirációs citológiából 22 (16,8%) esetben álpozitív eredményt találtunk. Az axilláris nyirokcsomók végleges szövetteni vizsgálata alapján 76 (58%) betegnél N0-1 státusz, 55 (42%) betegnél N2-3 státusz igazolódott. A neoadjuváns kezelésben nem részesülő betegek preoperatív vizsgálható kliniko-pathológiai paraméterei, valamint az axilláris nyirokcsomó státusz között nem találtunk szignifikáns összefüggést.

59 esetben történt neoadjuváns kezelés, melyből 23 (39%) alkalommal axilláris komplett pathológiai remisszió igazolódott. Az axilláris nyirokcsomók végleges szövetteni vizsgálata alapján 40 (68%) betegnél N0-1 státusz, 19 (32%) betegnél N2-3 státusz igazolódott.

A szövetteni vizsgálatok eredményei (immunhisztokémiai státusz, a tumor elhelyezkedés) valamint az ultrahangvizsgálat által észlelt pozitív nyirokcsomószám nem mutatott összefüggést a végleges szövetteni nyirokcsomó státusszal. Amennyiben a preoperatív ultrahang vizsgálat során a primer emlőtumor ≤ 20 mm ($p=0002$) vagy a pozitív nyirokcsomó

≤ 15 mm ($p=0,04$), akkor a hónalji nyirokcsomó érintettség nagy valószínűséggel lesz N0-1-es státuszú, tehát maximum 3 pozitív axilláris nyirokcsomó van jelen (3. táblázat).

3. táblázat: A preoperatív klinikopathológiai faktorok és a nyirokcsomóstátusz közötti összefüggések neoadjuváns kezelésen átesett betegeknél - Chi-négyzet próba

Neoadj.	N0-1 (n=40)	N2-3 (n=19)	p value
Tumour size on imaging	n=40	n=19	0.002
≤ 20 mm	28 (70%)	5 (26.32%)	
> 20 mm	12 (30%)	14 (73.68%)	
Tumour size on imaging (TNBC)	n=16	n=7	< 0.001
≤ 20 mm	14 (87.5%)	0 (0%)	
> 20 mm	2 (12.5%)	7 (100%)	
Lymph node size on imaging	n=31	n=13	0.04
≤ 15 mm	20 (64.51%)	4 (30.77%)	
> 15 mm	11 (35.49%)	9 (69.23%)	
Lymph node size on imaging (TNBC)	n=12	n=6	0.737
≤ 15 mm	5 (41.67%)	3 (50%)	
> 15 mm	7 (58.33%)	3 (50%)	
Tumour ≤ 20 mm and lymph node ≤ 15 mm	n=20	n=4	0.01
Number of abnormal lymph nodes on axillary ultrasound	n=40	n=19	0.161
1	38 (95%)	15 (78.95%)	
> 1	2 (5%)	4 (21.05%)	

Megvizsgáltuk, hogy két preoperatív tényező jelenléte – az ultrahang által leírt tumorméret ≤ 20 mm, valamint a metasztatikusan véleményezett nyirokcsomóméret ≤ 15 mm – esetén mekkora az esélye az N0-1-es stádiumnak. A neoadjuváns kezelésben nem részesülő csoportban nem tudtuk igazolni ($p=0,48$), de a neoadjuváns kezelésben részesülőknél nagy eséllyel ($p=0,01$) lesz maximum 3 metasztatikusan nyirokcsomó.

Logisztikus regresszió segítségével megvizsgáltuk, hogy vajon mely változók prediktívek az axilláris státuszt illetően. Az omnibusz teszt segítségével megállapítottuk, hogy a modellben szereplő független változók a véletlennél nagyobb valószínűséggel állnak kapcsolatban a függő

változóval ($p < 0,001$). Sikerült igazolnunk, hogy a tumor nagysága ($\text{Exp}(B)=1,050$, 95% CI=1,016-1,085, $p=0,004$) prediktív az axilláris státusz szempontjából. Az eredményül kapott modell statisztikailag szignifikáns ($\chi^2=18,806$, $df=3$, $p < 0,001$). A modellt használva a helyesen kategorizált esetek aránya 69,4% (overall percentage), amelyet a véletlen kategorizálás várható sikeréhez (55,4%) viszonyítva pontosabb eredményhez vezet.

A maximum 2 (Z1) és 3, vagy annál több nyirokcsomót tartalmazó (Z2) eseteket is összevetettük a preoperatív vizsgálható faktorokkal neoadjuváns kezelésen és abban nem részesülő csoportokra osztva.

A neoadjuváns kezelésben nem részesült betegeknél az emlőtumor mérete, a hónalji státusz, a tumor kliniko-pathológiai jellemzői és az axilla végleges szövettani státusza között nem találtunk összefüggéseket.

A neoadjuváns kezelésen átesett betegek esetén a maximum 2 áttétes nyirokcsomó lehetősége is igen nagy, amennyiben a tumor mérete az ultrahangvizsgálat alapján $\leq 20\text{mm}$ ($p=0,008$). Két preoperatív vizsgálható faktor – ultrahang által igazolt tumorméret $\leq 20\text{mm}$ és metasztatikusnak véleményezett nyirokcsomóméret $\leq 15\text{mm}$ – együttes jelenléte esetén itt is csak a neoadjuváns kezelésben részesült csoportban volt nagyobb esélye a maximum 2 pozitív nyirokcsomónak ($p=0,728$ vs. $p=0,017$). Más klinikopathológiai jellemző nem mutatott összefüggést az axilla végleges nyirokcsomó statuszával (4. táblázat).

4. táblázat: A preoperatív tumor- és nyirokcsomóméret és a nyirokcsomóstátusz közötti összefüggések neoadjuváns kezelésben nem részesülő betegeknél - Chi-négyzet próba

Neoadj. 0	N0–1 (n=76)	N2–3 (n=55)	p value
Tumour size on imaging	n=76	n=55	0.703
$\leq 20\text{mm}$	44 (57.9%)	30 (54.5%)	
$> 20\text{mm}$	32 (42.1%)	25 (45.5%)	
Lymph node size on imaging	n=68	n=48	0.979
$\leq 15\text{mm}$	31 (45.6%)	22 (45.8%)	
$> 15\text{mm}$	37 (54.4%)	26 (54.2%)	

5. MEGBESZÉLÉS

Az elmúlt 100 évben az emlődaganatok sebészi terápiája óriási fejlődésen ment keresztül, ez a megállapítás különösen érvényes az axilla sebészetére. A korábban a kötelezően elvégzett axilláris blockdisszektiót, a hónalj I-II-es szintjén lévő nyirokcsomók eltávolítását, kiváltotta az őrszemnyirokcsomó biopszia és az ABD indikációja jelentősen beszűkült. Az axilla sebészetének alapvető célja, a lokális tumor kontroll biztosítása mellett, hogy pontos információt kapjunk a hónalji daganatos érintettségről, mely rendkívül lényeges a daganat további terápiájában és prognózisában is.

Az őrszem nyirokcsomó biopszia bevezetése az emlőrákban szenvedő betegek körében 1991-ben kezdődött. A kék festék általi nyirokelvezetés feltérképezése emlőrák esetén Guiliano nevéhez fűződik. A radioaktívan jelölt kolloid beadása és annak intraoperatív gamma kamera segítségével történő detektálása az őrszem nyirokcsomó felkutatása céljából csak később került bevezetésre. A preoperatív lymphoscintigraphia az őrszem nyirokcsomók elhelyezkedésének és számának a pontos meghatározását tette lehetővé. Különböző módszerek alapulnak ezen a két technikán, amelyeket ma világszerte alkalmaznak. Jelentősége abban rejlett, hogy nagymértékben csökkentette az axilláris beavatkozások rettegett mellékhatását, a lymphoedema kialakulását az axilláris blockdissectiohoz képest. Az őrszem nyirokcsomó biopszia mellett, az újonnan diagnosztizált emlődaganatok esetén a preoperatív ultrahang és az aspirációs citológiai mintavétel a leggyakrabban használt és kutatott vizsgálatok a hónalji metastasisok kimutatására. Az axilláris ultrahang vizsgálatot először 1997-ben kombinálták aspirációs citológiai mintavétellel, hogy a metastasis gyanús axilláris nyirokcsomókat diagnosztizálni tudják. Az aspirációs citológiát alkalmazzák leggyakrabban, mert gyorsan elvégezhető, kevésbé fájdalmas a beteg számára és költséghatékony. Hátránya, hogy a malignitás negatív lelet esetén sem zárható ki, azonban a pozitív lelet eredménye elfogadható.

a) Indokolt az imprint citológia intraoperatív alkalmazása korai emlődaganatok sebészi kezelésében?

Időközben az őrszem nyirokcsomónak a műtét alatti szövettani feldolgozása is egyre népszerűbbé vált, mivel alkalmazásával jelentős arányban elkerülhetővé váltak a két ülésben végzett műtétek, ezáltal csökkentve a betegek megterhelését és a műtéti költségeket is.

Intraoperatív szövettani vizsgálatok közé tartozik az imprint citológia, a fagyasztásos szövettani vizsgálat, valamint a nukleinsav amplifikációs vizsgálat, melyek specificitásukban, szenzitivitásukban jelentős különbséget nem mutatnak. A nukleinsav amplifikációs vizsgálat

érzékenysége 76.9-98.2%, a fagyasztásos szövettani vizsgálat, valamint az imprint citológia szenzitivitása 68.49-98.81% között változik. Mindhárom módszer specificitása közel 100%-osnak tekinthető.

Az utóbbi 10 évben publikált vizsgálatok, ajánlások (ACOSOG Z0011, NCCN guideline, St. Gallen-i konszenzus konferencia, német-osztrák-svájci konszenzus konferencia, IBCSG 23-01) bizonyos kritériumoknak megfelelő esetekben, mint: izolált tumor sejtek, micrometasztázis és maximum két makrometasztázist tartalmazó őrszemnyirokcsomó esetén is, a beteg emlőmegtartó műtétetn esik át és szisztémás onkológiai kezelésen, valamint teljes emlőbesugárzásban részesül, elhagyhatónak tartják az axilláris blockdissectiot, mivel nem jelent kockázatot az összes túlélés, illetve a lokális recidívák vonatkozásában. Hasonlóképpen az axillaris blockdisszekciók indokoltságát csökkentik azon klinikai vizsgálatok eredményei, melyek azt támogatják, hogy az axilláris besugárzás alacsonyabb morbiditás mellett terápiás alternatíva a sebészi kezeléssel szemben (pl.: OTOASOR, AMAROS Trial). Az axilláris radioterápia nem jelent túlélésben és lokális recidíva tekintetében kockázatot, és a morbiditásért elsősorban felelős lymphoedema is jelentősen alacsonyabb. Az AMAROS vizsgálat szerint, az axillaris blockdissectiot követően 5 évvel az esetek 23%-ában alakul ki lymphoedema, míg csak hónalji besugárzás esetén ez csak a betegek 11%-ában észlelhető. Fontos körülmény az is, hogy a pozitív imprint citológia miatt együlésben végzett axilláris blockdissectiók esetén a beteg a terápiás döntésben, a terápiás alternatívák közötti választásban nem tud részt venni.

Mindezen körülmények az imprint citológia rutinszerű alkalmazásának újra gondolását igénylik. Saját eredményeink alapján az imprint citológia szenzitivitása 57.18%, specificitása 99.63%, mely a nemzetközi adatoknak megfelel. (Az imprint citológia szenzitivitása 68.49-98.81% között változik, a specificitása közel 100%). A metastasis méreteket és azok eloszlását vizsgálva elmondható, hogy az imprint citológia a 2 mm-es vagy annál kisebb metastasisok észlelésére kevésbé alkalmas, a micrometastasisok 84.15 %-a nem kerül kimutatásra, viszont a macrometastasisok 70.3%-a kimutatható alkalmazásával.

A legújabb irányelveket figyelembe véve azonban, az imprint citológia szenzitivitása (a terápiás következményekkel járó eseteket alapul véve) mindössze 34.23% (változatlan specificitás mellett). Ez olyan alacsony érzékenységnek tekinthető, mely a módszer alkalmazhatóságát megkérdőjelezi. A vizsgált periódusban mindössze a betegek 9%-nál (105/1168) lett volna indokolt ABD. Ugyanakkor, az új irányelveket alapul véve, a betegek 15.32%-nál (179/1168) „feleslegesen” történt a kiegészítő nyirokcsomó disszekció. Nem elhanyagolható körülmény, hogy így a betegek

jelentős részénél (91%), az imprint cytológia indokolatlanul növelte a műtéti költségeket és a műtéti időt.

Az első vizsgálatunk eredménye arra is rámutat, hogy az axilla kezelésében az axillaris blockdissectio elvégzése a betegek egyre kisebb csoportjánál szükséges (9%) és ez az arány a jövőben tovább fog csökkenni, az alternatív hónalji sugárkezelés egyre szélesebb körű alkalmazásával is.

A sentinel nyirokcsomó imprint citológiai vizsgálata, a jelenlegi irányelvek figyelembevételével, már nem jár igazolható előnyökkel, rutinszerű alkalmazása nem indokolt. A legfrissebb nemzetközi ajánlások alapján mastectomia kapcsán (amikor posztoperatív sugárkezelést nem tervezünk), valamint neoadjuváns kezelést követően lehet indikált az őrszemnyirokcsomó intraoperatív vizsgálta, mivel ezekben az esetekben az az ABD elvégzése továbbra is ajánlott.

b) Szükséges-e axillaris blockdissectio elvégzése preoperatív pozitív aspirációs nyirokcsomó citológiai eredmény esetén?

Napjainkban teljesen indokolt az a törekvés, hogy a jelentős morbiditással járó ABD indikációs területét tovább szűkítsük. Ennek egyik lehetősége, hogy preoperatív kiszűrjük azokat a betegeket, akiknél csak N1 szintű axillaris érintettség van. Több nemzetközi ajánlás (National Comprehensive Cancer Network (NCCN), St. Galleni konszenzus konferencia, ESO-ESMO nemzetközi konszenzus konferencia, Magyar Emlőrák Konszenzus Konferencia) alapján a preoperatív vizsgálatok által negatívnak véleményezett axillaris nyirokcsomók jelenléte esetén sentinel nyirokcsomó biopsiának, míg pozitívnak véleményezett axillaris nyirokcsomó jelenléte esetén a nyirokcsomóból finomtű aspirációs citológiának vagy core-biopsiának kell történnie. Több munkacsoport is vizsgálta, hogy pozitív axillaris ultrahang és pozitív aspirációs citológia esetén, melyek azok a preoperatív időszakban észlelt vagy vizsgálható faktorok (képalkotó vizsgálatok, szövettani eredmény, immunhisztokémiai státusz, tumorelhelyezkedés stb.), melyek alapján már a műtét előtt biztonsággal eldönthető, hogy a műtét során sentinel nyirokcsomó biopsia (SLNB) vagy axillaris blockdissectio (ABD) történjen. Az emlődaganatok kezelésének a post Z0011-es korszakában nem csupán az axillaris áttét meglétét vizsgálják, hanem pozitív esetben megkülönböztetik az enyhe (N1-es nyirokcsomó státuszú, 1-3 pozitív nyirokcsomó) és a súlyos (N2-es nyirokcsomó státuszú, 4 vagy több pozitív nyirokcsomó) axillaris metastasisal rendelkező eseteket. Lim és munkatársai igazolták, hogy ha a beteg megfelel a Z0011-es vizsgálat kritériumainak, és az axillaris ultrahang 3 vagy annál több pozitív nyirokcsomót észlel, akkor már nagy valószínűséggel az axillában több pozitív nyirokcsomó is van, így az axillaris blockdissectio

nem kerülhető el. Az eredményt a Liu és munkatársai által publikált tanulmány is megerősíti, mely szerint, ha egy beteg megfelel a Z0011-es vizsgálat kritériumainak és az axilláris ultrahangvizsgálat csak egy metasztatikus gyanús nyirokcsomót igazol, az ABD elkerülhető. Amennyiben kettő nyirokcsomó is metasztatikus gyanúsnak bizonyul az ultrahangvizsgálat alapján, szövettani mintavétel, annak pozitivitása esetén pedig axilláris blokkdiszekció javasolt⁴⁵. A preoperatív szövettani vizsgálat fontosságára hívja fel a figyelmet Liang és munkatársai vizsgálata, melyben kimutatták, hogy finomtű aspirációs citológiával pozitívnak véleményezett axilláris nyirokcsomóval rendelkező esetekben nagyobb valószínűséggel lesz 3-nál több metasztatikus nyirokcsomó az axillában, mint azokban az esetekben, ahol csak a sentinel nyirokcsomó biopsia igazol 1-2 metasztatikus nyirokcsomót.

A második kutatásunkban megvizsgáltuk, vajon milyen preoperatív paraméterek fennállása esetén tekinthetünk el az axilláris blockdissectio elvégzésétől preoperatíven igazolt axilláris nyirokcsomó érintettség esetén. 2671 eset adatait elemeztük: axilláris ultrahang minden esetben történt, mely 260 alkalommal véleményezett metastaticus gyanús nyirokcsomót, melyből aspirációs citológiai mintavétel is történt. 190 esetben áttétet igazolt a vizsgálat. Ezekben az esetekben a korábbi konszenzus konferenciák irányelvei alapján axilláris blockdissectiot végeztük primer műtétként, mind a neoadjuváns kezelésben részesülő, mind az abban nem részesülő betegek esetén is. Megvizsgáltuk, hogy milyen kliniko-pathológiai jellemzők alapján válhatna elhagyhatóvá ez a radikális sebészeti beavatkozás. Eredményeink szerint a neoadjuváns kezelésben nem részesült betegek esetén a preoperatívan a daganat klinikopathológiai tulajdonságainak segítségével nem tudjuk egyértelműen megjósolni az axilla daganatos érintettségének súlyosságát (N0-1, vs N2-3). Ellentétben az Egyesült Államokban egy 2017-ben közölt vizsgálat eredménye azt igazolta, hogy ha a preoperatív emlő ultrahangvizsgálat 2 cm vagy annál kisebb méretű primer daganatot igazol az emlőben és maximum egy aspirációs citológia által is pozitívnak véleményezett nyirokcsomó is igazolódik, valamint a beteg nem kap neoadjuváns kezelést, primeren az ABD elvégzése nem szükséges, SLNB javasolt. Lloyd és munkatársai angliai retrospektív tanulmánya szerint is, ha a preoperatív ultrahang vizsgálat 20 mm-es vagy kisebb primer daganatot igazolt, a belőle vett szövettani vizsgálat invazív ductalis vagy lobularis karcinómát írt le és emlőmegtartó műtét történt, akkor nagy valószínűséggel maximum 2 vagy kevesebb macrometastasiszt tartalmazó axilláris nyirokcsomó van jelen. Tehát ezekben az esetekben is az ABD túlkezelést jelent. Saját kutatási eredményeink és a nemzetközi szakirodalom közötti eltérések feltételezhetően a daganatok klinikopatológiai sajátosságaiban észlelt eltéréseknek köszönhetőek.

A vizsgálatunk alapján elmondható, hogy neoadjuváns kezelésben nem részesülő betegek esetén az N0-1-es nyirokcsomóstátuszt preoperatív vizsgálatok segítségével nem lehet biztonsággal megítélni, míg neoadjuváns kezelésben átesett páciensek nyirokcsomóstátusza a preoperatív ultrahangvizsgálat eredményei alapján nagy valószínűséggel megjósolható. Amennyiben a betegek neoadjuváns kezelésben is részesülnek, akkor a preoperatív daganatméret ($\leq 20\text{mm}$, $p=0,002$) mellett a preoperatív nyirokcsomóméret ($\leq 15\text{mm}$, $p=0,04$) alapján is nagyobb eséllyel megjósolható, hogy a betegség N0-1-es státuszú-e, tehát az axilláris blockdissectio elhagyható.

Emlőtumoros betegek esetén az axilla nyirokcsomó státusza meghatározó a lokális-, valamint szisztémás kezelés megtervezésében. Amennyiben az axillában metastaticus nyirokcsomó van jelen, a betegek jelentős hányada neoadjuváns szisztémás kezelésben részesül, mely körülbelül az esetek 40%-ában eltünteti az axilláris áttétes folyamatot. A neoadjuváns kezelést követően ezeknél a betegeknél a standard sebészi beavatkozás az axilláris blockdissectio volt még komplett patológiai remisszió esetén is. Számos vizsgálat foglalkozott a neoadjuváns kezelést követő sentinel nyirokcsomó biopsia, rebiopsia kérdésével (pl.: SENTINA). Az ACOSOG Z1071-es vizsgálat adatai már megközelítették a 10%-os álnegatív értéket (12,6%) a sentinel nyirokcsomó biopsia során, mely az axilláris core biopsiával egyidőben behelyezett jelölés (fémklipp) alapján azonosított nyirokcsomó eltávolításával tovább csökkent. A sebészi beavatkozás során még a klasszikus kettős jelöléses módszer (technécium 99m-el jelölt humán kolloidális albumin és kék festék) segítségével felkutatják a sentinel nyirokcsomót is. Ezzel a technikával (targeted axillary dissection, TAD) már az álnegatív sentinel nyirokcsomók száma 2 % körülire csökkent. Pilewski és munkatársai 425 beteg adatait elemezve vizsgálta, hogy a preoperatív képalkotó vizsgálatok mennyire tudják bejósolni az axilla nyirokcsomóstátusát. Amennyiben a vizsgálatok preoperatíván metasztázis gyanús nyirokcsomót igazoltak, és a beteg megfelel a Z0011-es vizsgálat kritériumainak, az esetek 71 %-ában elkerülhető lett volna az axilláris blokkdiszekció elvégzése. Ha az aspirációs citológia is pozitívást mutatott, 45%-ban felesleges volt az ABD.^{53,54} Elemzésünk során hasonló eredményre jutottunk. Neoadjuváns kezelést követően az esetek kétharmadában (40/59, 68%) maximum 3 és az esetek több mint 50%-ban (34/59, 57%) maximum 2 pozitív nyirokcsomó igazolódott a végleges szövettani feldolgozás során, így az axilláris blockdissectio elhagyható lett volna. Egy 2018-ban megjelent spanyol tanulmány is vizsgálta, vajon kell-e aspirációs citológia által pozitívnak véleményezett axilláris nyirokcsomó jelenléte esetén, neoadjuváns kezelést követően axilláris blockdissectiot végezni. A Her2 receptor erőteljes jelenléte, valamint az ösztrogén receptor alacsony kifejeződése esetén a teljes patológiai regresszió esélye igen magas volt, ezekben az esetekben az ABD-t nem ajánlják.

Egy 2016-ban publikált metaanalízis 3398 beteg adatait áttekintve kereste a választ arra kérdésre, hogy nyirokcsomó pozitív emlődaganatok esetén, neoadjuváns kezelést követően szükséges-e az axilláris blockdissectio elvégzése. Az analízis szerint a választandó kezelési stratégia jelenleg az axilláris blockdissectio elvégzése. Azonban a preoperatív kivizsgálás optimalizálása, a beteganyag szűrése segítheti az axilláris nyirokcsomóstátusz műtét előtti pontosabb felmérése. A későbbiekben a SLN kettős jelöléssel történő elvégzése, a pozitív axilláris nyirokcsomó előzetes fémklippel vagy jódid ionos maggal történő jelölése, majd eltávolítása csökkentheti axilláris blockdissectiók számát. Az elemzés szerint a HER2 pozitív és a tripla negatív immunhisztokémiai státuszú esetek további kutatásokat tesznek szükségessé. Egy 2017-ben közölt tanulmány alapján a neoadjuváns kezelés hatásossága nem különbözött ezekben az esetekben, de itt is további vizsgálatokat javasolnak. Vizsgálatunkban igazolódott, hogy amennyiben a betegek neoadjuváns kezelésben részesülnek és tripla negatív, <20mm nagyságú emlőtumorral rendelkeznek 87,5% a pácienseknek N0-1 axilláris nyirokcsomóstátuszú. Ugyanezt az eredményt egy 2016-os tanulmány megerősíti, a páciensek 48%-nál volt elhagyható neoadjuváns kezelést követően az ABD, különösen a HER2 receptor pozitív és a tripla receptor negatív esetekben. A vizsgálat támogatja a sentinel nyirokcsomó biopsia elvégését neoadjuváns kezelésen átesett, többszörös axilláris nyirokcsomó metastasissal rendelkező emlődaganatos betegeknél is. Az eredmények alátámasztására hosszabbtávú vizsgálatokat tartanak szükségesnek. Ezt az eredményt erősíti meg Pilewski által publikált 1944 beteg adatait feldolgozó retrospektív tanulmány, mely alapján, ha beteg neoadjuváns kezelésen, majd mastectomián esett át és HER2 pozitív és tripla receptor negatív receptorstátuszú, az ABD nagy valószínűséggel elhagyható lett volna. Alacsony ösztrogén, valamint fokozott Her2 receptor és Ki67 kifejeződés esetén a patológiai regresszió nagyobb számban fordult elő. Ilyen esetekben az axilláris blockdissectiót nem ajánlják.

Vizsgálatunkban igazolódott, hogy amennyiben a betegek neoadjuváns kezelésben részesülnek és tripla negatív, ≤ 20 mm nagyságú emlőtumorral rendelkeznek 87,5% a pácienseknek N0-1 axilláris nyirokcsomóstátuszú.

Ideális esetben a preoperatív axilláris vizsgálat nem csupán azonosítja a pozitív nyirokcsomókat, hanem segíti a megfelelő kezelési terv kiválasztását is, mely segítségével a páciensek személyre szabott orvosi kezelésben részesülhetnek. Eredményeink szerint az axilláris ultrahangvizsgálat során a gyanús nyirokcsomók észlelése előre jelezheti a betegség stádiumát, ezért fontosnak tartjuk az axilla teljes vizsgálatát az esetleges nyirokcsomó áttétek kizárásához. Az invazív emlődaganat miatt kivizsgált betegek esetén a preoperatív daganatméret, nyirokcsomóméret pozitív aspirációs citológiai mintavétel esetén is felhasználható az N0-1-es nyirokcsomóstátuszú betegek

azonosítására. A kutatási eredményeink alapján a neoadjuváns kezelésben részesült betegek esetén sikerült igazolnunk, hogy a preoperatív daganatméret (≤ 20 mm, $p=0,002$) mellett a preoperatív nyirokcsomóméret (≤ 15 mm, $p=0,04$) alapján jósolható meg, hogy a betegség N0-1-es státuszú. Neoadjuváns kezelés esetén a pozitívnak véleményezett nyirokcsomó jelölése pl. fémklippel, majd a műtét során az érintett nyirokcsomó eltávolítása, majd az adjuváns, célzott radioterápia és szoros utánkövetés megfelelő kezelést jelenthet a páciens számára.

6. A disszertáció legfontosabb új megállapításai:

- (1) Eredményeink alapján a korai emlő daganatok sebészi kezelésében a sentinel nyirokcsomó imprint citológiai vizsgálata, a jelenlegi irányelvek figyelembevételével, már nem jár igazolható előnyökkel, rutinszerű alkalmazása már nem indokolt. A legfrissebb nemzetközi ajánlások alapján mastectomia kapcsán (amikor posztoperatív sugárkezelést nem tervezünk), valamint neoadjuváns kezelést követően lehet indikált az őrszemnyirokcsomó intraoperatív vizsgálata, mivel ezekben az esetekben az ABD elvégzése továbbra is ajánlott.

- (2) A preoperatív axilláris UH és aspirációs citológiai vizsgálat pozitivitása esetén, ha a az emlő tumor mérete kisebb, mint 20 mm és a beteg neoadjuváns kezelésben részesül az axilla nagy valószínűséggel N0-1 stadiumú. Ezekben az esetekben a pozitívnak véleményezett nyirokcsomó jelölése, majd a műtét során az érintett nyirokcsomó eltávolítása, valamint az adjuváns, célzott radioterápia és szoros utánkövetés megfelelő kezelési alternatívát jelenthet ABD végzése helyett.

Köszönetnyilvánítás

Hálával tartozom Dr. Lázár György professzor úrnak, aki témavezetőként irányította munkámat. Köszönöm értékes szakmai jellegű tanácsait, amelyekkel az elmúlt évek során ellátott, és amelyek nagyban hozzájárultak tudományos tevékenységem sikerességéhez. Ugyancsak köszönet illeti a tudományos publikációk elkészítésében nyújtott rendkívül értékes segítségéért és doktori értekezésem alapos, minden szempontból mélyreható javításáért.

Köszönet illeti emlősebész kollégáimnak Dr. Paszt Attilának és Dr. Simonka Zsoltnak, hogy a doktori kutatásaim során formális és informális beszélgetéseink során visszajelzéseikkel hozzájárultak szemléletmódom alakulásához.

Szeretnék köszönetet mondani az emlő-onkoteam összes tagjának: Professzor Oláh Judit, Professzor Kahán Zsuzsanna, Ormándi Katalin, Hoffmann Csilla, Telek Anna, Uhercsák Gabriella, Nikolényi Alíz, Valicsek Erzsébet, Sántha Dóra, Csenki Melinda, Dobi Ágnes, Kelemen Gyöngyi, Kószó Renáta Lilla, Professzor Cserni Gábor, Hamar Sándor, Kaizer László, Vörös András, Zombori Tamás, Oláh-Németh Orsolya, Turkevi-Nagy Sándor, Jenei Alex, Sejben Anita, Pancsa Tamás. Magas színvonalú munkájuk elősegítette a disszertáció létrejöttét.

Külön köszönet illeti az emlőpathológiai munkacsoportot, amelynek munkája elengedhetetlen volt a publikációk megjelenéséhez: Hamar Sándor, Kaizer László, Vörös András, Csörgő Erika.

Szeretném megköszönni Oláh Gergely, Nagyszegi Dóra, Nagy Júlia, Frittmann Leticia, Szirony Dóra és Berki Donát elkötelezett munkáját az adatok gyűjtésében.

Köszönet illeti az SZTE-ÁOK Sebészeti Klinikáján dolgozó minden kollégámat, amiért munkámban legjobb tudásuk szerint segítettek.

Köszönöm barátaim megértését és segítőkészségét. Végül, de nem utolsó sorban hálásan köszönöm családom támogatását. Szüleimnek, hogy elindítottak az életben és a kutatói pályán. Feleségemnek, Dr. Látos Melindának, aki szeretetével és szakmai támogatásával mindig mellettem áll és Ádám fiamnak, akiből mindig töltekezhetek.

AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁT KÉPEZŐ KÖZLEMÉNYEK

- I. **Horváth, Z** ; Paszt, A ; Simonka, Z ; Látos, M ; Oláh, V ; Nagyszegi, D ; Kaizer, L ; Fejes, Z ; Hamar, S ; Csörgő, E ; Ormándi K ; Lázár M ; Lázár G. Is intraoperative touch imprint cytology indicated in the surgical treatment of early breast cancers? EUROPEAN JOURNAL OF SURGICAL ONCOLOGY 43 : 7 pp. 1252-1257. , 6 p. (2017) IF: 3,83
- II. **Horváth, Z.** ; Paszt, A. ; Simonka, Z. ; Látos, M. ; Kaizer, L. ; Hamar, S. ; Vörös, A. ; Ormándi, K. ; Fejes, Z. ; Lázár, G. Is axillary lymph node dissection necessary for positive preoperative aspiration cytology lymph node results? EUROPEAN JOURNAL OF SURGICAL ONCOLOGY In Press Paper: S0748798319309230 (2019) IF: 3,379

Az értekezés alapját képező közlemények összesített impakt faktora: 7,209

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMAKÖRÉHEZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK:

- I. Wittmann, V ; Látos, M ; **Horvath, Z** ; Simonka, Z ; Paszt, A ; Lazar, G ; Csabai, M What contributes to long-term quality of life in breast cancer patients who are undergoing surgery? Results of a multidimensional study QUALITY OF LIFE RESEARCH 26 : 8 pp. 2189-2199. , 11 p. (2017) IF: 2,392
- II. Látos, M ; Sándor, Z ; Kriston, P ; Havancsák, R ; **Horváth, Z** ; Paszt, A ; Simonka, Zs ; Lázár, Gy ; Csabai, M Associations Between a Sedentary Lifestyle and Negative Mood State and the Risk of Breast Cancer In: Benkő, Zsuzsanna; Modi, Ishwar; Tarkó, Klára (szerk.) Leisure, Health and Well-Being : A Holistic Approach Cham (Svájc), Svájc : Palgrave Macmillan, (2017) pp. 99-114. , 16 p.
- III. Wittmann, V ; Látos, M ; **Horváth, Z** ; Simonka, Zs ; Paszt, A ; Lázár, Gy ; Csabai, M Emlődaganatos nőbetegek komplex támogató terápiája. Egy pszichológiai intervenció kutatás előzetes eredményei ORVOSI HETILAP 160: 18 pp. 700-709. , 10 p. (2019) IF: 0,53

Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények összesített impakt faktora: 2,922

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMAKÖRÉHEZ KAPCSOLÓDÓ ELŐADÁSOK:

- I. **Horváth, Z** ; Paszt, A ; Simonka, Zs ; Ábrahám, Sz ; Mészáros, P ; Hamar, S ; Kaizer, L ; Csörgő, E ; Ormándi, K ; Lázár, M ; Lázár Gy. Az imprint citológia szerepe a korai emlőrákok műtéti kezelésében. MAGYAR SEBÉSZET 63 p. 209 (2010)
- II. **Horváth, Z** ; Hamar, S ; Kaizer, L ; Paszt, A ; Simonka, Zs ; Végh, E ; Csörgő, E ; Lázár, M ; Ormándi, K ; Lázár, Gy Az imprint cytologia szerepe a korai emlőrákok műtéti kezelésében MAGYAR SEBÉSZET 65 : 4 pp. 250-250. , 1 p. (2012)

- III. M, Látos ; P, Kriston ; **Z, Horváth** ; Gy, Lázár ; A, Paszt ; Zs, Simonka ; M, Csabai
Associations of sedentary lifestyle and negative mood state with the risk of breast cancer In:
'Leisure, Health and Well-Being' : Mid-term Conference of Research Committee on
Sociology of Leisure (2013) pp. 37-38. , 2 p.
- IV. Látos, M ; **Horváth, Z** ; Lázár, Gy ; Paszt, A ; Simonka, Zs ; Csabai, M Pre-és posztoperatív
pszichológiai állapot feltárása emlődaganattal műtött nők körében In: Tisljár-Szabó, Eszter
(szerk.) XIII. Magatartástudományi Napok : Magatartástudományok a betegellátásban
Debrecen, Magyarország (2013) pp. 22-23. , 2 p.
- V. **Horváth, Z** ; Paszt, A ; Simonka, Zs ; Látos, M ; Végh, E ; Hamar, S ; Kaizer, L ; Csörgő, E ;
Lázár, M ; Ormándi, K ; Lázár Gy. Az imprint citológia hatékonyságának vizsgálata a korai
emlődaganatok műtéti kezelésében MAGYAR SEBÉSZET 67 : 3 pp. 170-170. , 1 p. (2014)
- VI. **Horváth, Z** ; Simonka, Zs ; Paszt, A ; Látos, M ; Kahán, Zs ; Uhercsák, G ; Varga, L ;
Ormándi, K ; Vörös, A ; Lázár, Gy Neoadjuváns chemoterápia utáni mastectomia:
esetbemutatás In: MST Fialat Sebészek Szekciójának II. kongresszusa (2014) pp. 14-14. , 1 p.
- VII. **Horváth, Z** ; Simonka, Zs ; Látos, M ; Lázár, Gy Mastectomia előtti neoadjuváns
chemoterápia hatása: esetbemutatás (2014) Elhangzott előadás, Fialat Sebészek Szekciójának
II. Kongresszusa, Balatonalmádi, 2014. április 4-6.,
- VIII. **Horváth, Z** ; Simonka, Zs ; Paszt, A ; Látos, M ; Kahán, Zs ; Uhercsák, G ; Varga, L ;
Ormándi, K ; Vörös, A ; Lázár, Gy Neoadjuváns chemoterápia utáni mastectomia MAGYAR
SEBÉSZET 67 : 2 pp. 68-68. , 1 p. (2014)
- IX. **Horváth, Z** ; Paszt, A ; Simonka, Zs ; Oláh, V ; Nagyszegi, D ; Kaizer, L ; Hamar, S ;
Csörgő, E ; Ormándi, K ; Lázár, M, Lázár Gy. Az imprint citológia jelentőségének
átgondolása a rosszindulatú emlődaganatok sebészetében In: VI. Szegedi Emlőrák
Szimpózium Szeged, Magyarország (2015) pp. 35-35. , 1 p.
- X. Wittmann, V ; Látos, M ; **Horváth, Z** ; Paszt, A ; Simonka, Zs; Lázár, Gy; Csabai, M
Emlődaganatos nőbetegek longitudinális vizsgálata az életminőség, a poszttraumatikus
növekedés, a testkép és az egészségmagatartás összefüggésében In: Vargha, András (szerk.)
Múlt és jelen összeér : A Magyar Pszichológiai Társaság XXV. Jubileumi Országos
Tudományos Nagygyűlése Kivonatkötet Budapest, Magyarország : Magyar Pszichológiai
Társaság, (2016) pp. 233-234. , 2 p.
- XI. Forrai, G ; Lazar, G ; Cserni, G ; Polgar, C ; **Horvath, Z** ; Kahan, Z ; Kasler, M ; Svebis, M
Levél az emlőrák felismerésétől az emlőrákos betegek rehabilitációjáig tartó folyamat
javításának érdekében MAGYAR SEBÉSZET 69 : 4 pp. 203-207. , 5 p. (2016)

- XII. Wittmann, V ; Látos, M ; Horváth, Z; Simonka, Zs ; Paszt, A ; Lázár, Gy Mi határozza meg az emlődaganatos nőbetegek hosszú távú életminőségét? MAGYAR SEBÉSZET 70 : 2 pp. 183-183. , 1 p. (2017)
- XIII. Wittmann, V ; Látos, M ; **Horváth, Z** ; Simonka, Zs ; Paszt, A ; ifj Lázár, Gy ; Csabai, M. Mi határozza meg az emlődaganatos nőbetegek hosszú távú életminőségét? Egy többdimenziós kutatás eredményei In: Lippai, Edit (szerk.) Személyes Tér - Közös Világ : A Magyar Pszichológiai Társaság XXVI. Országos Tudományos Nagygyűlése : Kivonatkötet Budapest, Magyarország : Magyar Pszichológiai Társaság, (2017) pp. 74-74. , 1 p.
- XIV. Wittmann, V ; Látos, M ; **Horváth, Z** ; Simonka, Zs ; Paszt, A ; ifj Lázár, Gy ; Csabai, M. Mi határozza meg az emlődaganatos nőbetegek hosszú távú életminőségét? Egy többdimenziós kutatás eredményei In: VII. Szegedi Emlőrák Szimpózium Szeged, Magyarország (2017) pp. 68-68. , 1 p.
- XV. **Horváth, Z** ; Paszt, A ; Simonka, Zs ; Látos, M ; Oláh, V ; Nagyszegi, D ; Kaizer, L ; Fejes, Zs ; Hamar, S ; Csörgő, E ; Ormándi K ; Lázár M ; Lázár G. Indokolt az imprint citológia intraoperatív alkalmazása korai emlődaganatok sebészi kezelésében? MAGYAR SEBÉSZET 70 : 2 pp. 167-167. , 1 p. (2017)

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMAKÖRÉHEZ NEM KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK:

- I. Simonka, Z ; Paszt, A ; Géczi, T ; Ábrahám, S ; Tóth, I ; **Horváth, Z** ; Pieler, J ; Tajti, J ; Varga, A ; Tiszlavicz, L ; Németh, I ; Izbéki, F ; Rosztóczy, A, Wittmann, T ; Lázár, Gy. Refluxbetegség és Barrett-nyelőcső miatt műtétre kerülő betegek összehasonlító vizsgálata: Comparison of surgical patients with gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus *MAGYAR SEBÉSZET* 67: 5 pp. 287-296. , 10 p. (2014)
- II. Látos, M ; Lázár, Gy ; Havancsák, R ; Pócza-Véger, P ; **Horváth, Z**; Csabai, M. A projektív rajztesztek alkalmazásának lehetőségei transzplantált páciensek körében In: Papp, Barbara (szerk.) *Pszichológiai kutatások : A Nemzeti Kiválóság Program ösztöndíjasainak publikációi: Pécsi Tudományegyetem Pszichológia Intézet Pécs, Magyarország : [s. n.], (2014) pp. 29-38., 10 p.*
- III. Urban, E ; **Horvath, Z** ; Soki, J ; Lazar, G First Hungarian case of an infection caused by multidrug-resistant *Bacteroides fragilis* strain. *ANAEROBE* 31 pp. 55-58. , 4 p. (2015) IF: 2,81
- IV. M, Látos ; Á, Devecsery ; Gy, Lázár ; **Z, Horváth** ; E, Szederkényi ; P, Szenohradzky ; Márta, Csabai The role of body image integrity and posttraumatic growth in kidney transplantation: A 3-year longitudinal study *HEALTH PSYCHOLOGY OPEN* 2015 PMC Full text Paper: 2055102915581214 , 8 p. (2015)
- V. Látos, M ; Devecsery, Á ; Lázár, Gy ; **Horváth, Z** ; Szenohradzky, P ; Szederkényi, E ; Csabai, M A testkép komplexitása és a szervátültetés sikeressége. Vesetranszplantált páciensek longitudinális vizsgálata: Body boundaries and the successful organ transplantation. Longitudinal study of renal transplant patients *MAGYAR PSZICHOLOGIAI SZEMLE* 70: 2 pp. 313-325., 13 p. (2015)
- VI. Látos, M ; Lázár, G ; **Horváth, Z** ; Wittmann, V ; Szederkényi, E ; Hódi, Z ; Szenohradzky, P ; Csabai, M Psychological rejection of the transplanted organ and graft dysfunction in kidney transplant patients *TRANSPLANT RESEARCH AND RISK MANAGEMENT* 8 pp. 15-24., 10 p. (2016) IF: 0,290

Az értekezés témájához nem kapcsolódó közlemények összesített impakt faktora: 3,1

Összesített impakt faktor: 13,231