

Szükséges-e a hónalji nyirokcsomólánc eltávolítása emlőrákban, ha az őrszemnyirokcsomó bármilyen áttéte észlelhető?

HORÁNYI DÁNIEL DR.¹, KOISS RÓBERT DR.¹, NAGY GYULA RICHARD DR.², BABARCZI EDIT DR.³, SIKLÓS PÁL DR.¹

¹ Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály, Budapest

² Semmelweis Egyetem I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

³ Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Patológiai Osztály, Budapest

E-posta: horanyidani@gmail.com

■ OSSZEFOGLALAS

Az emlő rosszindulatú daganatainak kezelésében az alkalmazott őrszemnyirokcsomó-eltávolítás során igazolt mikroáttétek további ellátása ellentmondásos. Visszatekintő vizsgálatunkban egy budapesti kórház nőgyógyászati osztályán rosszindulatú emlődaganat miatt őrszemnyirokcsomó-eltávolításon átesett betegek adatait elemezzük, s tekintjük át az irodalmat az igazolt mikroáttét kérdéskörében. A 2010 decembere és 2014 január hónapja között vizsgált 154 esetből a műtét alatti szövettani vizsgálat 133 esetben negatív őrszemnyirokcsomót igazolt, ebből 5 esetben a végleges szövettani eredmény mikroáttétet igazolt. Ezek közül egy betegnél kiegészítő kezelést adtunk, 4 esetben pedig eltávolítottuk a hónalji nyirokcsomóláncot. A 154-ből 21 esetben a műtét alatti szövettani vizsgálat pozitív őrszemnyirokcsomót talált, tekintettel erre kivettük a hónalji nyirokcsomókat. Eredményeink szerint az őrszemnyirokcsomó makroáttétek az esetek csaknem negyed részében, mikroáttétek pedig az esetek háromnegyedében feleslegesen távolítottuk el a hónalji nyirokcsomóláncot.

Kulcsszavak: őrszemnyirokcsomó, mikroáttét, emlő rosszindulatú daganata

Rövidítések: SLNB – sentinel lymph node biopsy – őrszemnyirokcsomó-eltávolítás, ALND – axillary lymph node dissection – a teljes hónalji nyirokcsomólánc eltávolítása, ITC – isolated tumor cells – izolált daganatsejtek

■ SUMMARY

Is it necessary to perform axillary lymph node dissection in breast cancer in all types of metastases of the sentinel lymph

node? Treatment in breast cancer in the presence of micrometastasis in the sentinel lymph node is controversial. In our retrospective study we analyze data of patients with breast cancer who had sentinel lymph node biopsy in a gynecological department in Budapest, and we review the literature on this topic. Between December 2010 and January 2014 sentinel lymph node biopsy was successfully performed in 154 patients with invasive breast cancer. In 133 cases the result was negative for macrometastasis, from these 5 had micrometastasis based on the final pathological result. One patient had adjuvant therapy and four had axillary lymph node dissection. In 21 cases patients had macrometastasis, and they underwent axillary lymph node dissection. Our results show that in case of macrometastasis of the sentinel lymph node, almost a quarter, in case of its micrometastasis three-quarter of the axillary lymph node dissection is not necessary..

Keywords: sentinel lymph, micrometastasis, breast cancer

■ BEVEZETÉS

Az emlőrák műtéti kezelésének egyik kulcsfontosságú kérdése és kórjóslati tényezője az őrszemnyirokcsomó állapota. Amennyiben az őrszemnyirokcsomóban a műtét alatti szövettani vizsgálattal ráksejtek nem mutathatók ki, a műtétet nem kell kiterjeszteni a teljes hónalji nyirokcsomólánc eltávolítására. Ellenkező esetben azonban – a szakmai ajánlások alapján – ezt el kell végezni. Az őrszemnyirokcsomó eltávolítása (sentinel lymph node biopsy, SLNB) lényegesen kevesebb szövődémmennyel jár, mint a kiterjesztett műtét: kevesebb a nyirokvizenyő, a savógyülem, a szövetyulladás és a beidegzési zavar (1, 2).

Az őrszemnyirokcsomóban azonban több áttétformát is megkülönböztetünk. A 2 mm-nél nagyobb nyirokcsomóáttétet

makroáttétnek nevezzük. A mikroáttét kifejezés a 0,2 mm-nél nagyobb és a 2 mm-nél kisebb nyirokcsomóáttétet jelöli, az izolált ráksejtek (ITC) pedig 0,2 mm-nél kisebbek (3). Előfordulhat tehát az is, hogy makroáttétet nem észlelünk, s az őrszemnyirokcsomóban mikroáttét vagy ITC jelenlétét csak a végleges szövettani lelet írja le. Az, hogy ilyen esetekben, tehát a műtét után vagy akár a műtét alatt igazolt mikroáttét vagy ITC esetén szükséges-e a teljes hónalji nyirokcsomólánc eltávolítása (axillary lymph node dissection, ALND), sokáig nem volt tisztázott.

A jelenlegi javaslatok alapján az emlő rosszindulatú daganatainak őrszemnyirokcsomójában talált mikroáttét esetén a teendők ellentmondásosak (4). Betegeink kezelése folyamán szembesültünk ennek a kérdésnek a tisztázatlanságával. Az utóbbi időben egyre több tapasztalat áll rendelkezésre az őrszemnyirokcsomó állapotának megítélésében. Ezek alapján elegendőnek látszik az őrszemnyirokcsomók megvizsgálása. Így elkerülhetjük a sokkal veszélyesebb és jóval több szövődémmel járó hónalji nyirokcsomók teljes eltávolítását.

■ MÓDSZEREK

Az Egyesített Szent István és Szent László Kórház Szülészeti és Nőgyógyászati Osztályán 2010 decembere és 2014 januárja közötti időszakra kiterjedően dolgoztuk fel azon eseteket, ahol rosszindulatú emlődaganat miatt őrszemnyirokcsomó-eltávolítást végeztünk. Az őrszemnyirokcsomó felkeresésére technécium 99-m nanokolloid izotópot használtunk, amelyet a beteg a műtétet megelőző napon kapott meg az érintett emlőjébe, periareolarisan. A műtétkor még „patent blue” (Bleu Patente V Sodique Guerbet 2,5%, Guerbet) festéket is alkalmaztunk, így a kettős jelölés (szín és gammakamera) tette lehetővé az őrszemnyirokcsomó felkeresését. Az ily módon eltávolított nyirokcsomót szövettani vizsgálatra küldtük, amelyből lenyomati sejtvizsgálatot (imprint citológia) és fagyasztásos vizsgálatot végeztek még a műtét alatt. A heamatoxin–eozin festést követően került sor a dignitás (daganatos érintettség) megítélésére. Amennyiben az őrszemnyirokcsomó pozitív volt, a műtétet kiterjesztettük, és teljes hónalji nyirokcsomólánc-eltávolítást végeztünk. Negatív őrszemnyirokcsomó esetén nem végeztük el a teljes hónalji nyirokcsomólánc eltávolítását. A műtétet követő szövettani feldolgozáskor vizsgáltuk a makroáttétekre negatív őrszemnyirokcsomókban a mikroáttétek jelenlétét. Az ITC megítélésére a beágyazott anyagból immunhisztokémiai vizsgálatot nem végeztünk.

■ EREDMÉNYEK

Az Egyesített Szent István és Szent László Kórház Szülészeti és Nőgyógyászati Osztályán 2010 decembere és 2014 januárja között 154 esetben végeztük el rosszindulatú emlődaganat miatt az őrszemnyirokcsomó eltávolítását. A betegek átlagéletkora 59 év volt (31–82 év). A 154 eset 33,7%-ában (52/154) végeztünk emlőeltávolítást, 66,3%-ában (102/154) sectorectomiát. A daganatok szövettani típusát tekintve legtöbbször carcinoma ductale invasivum 75,32%-ban (116/154), ritkábban carcinoma

lobulare invasivum 11,7%-ban (18/154) fordult elő. A fennmaradóak egyéb szövettani formák voltak.

Az esetek 13,6%-ban (21/154) a műtét alatt az őrszemnyirokcsomó pozitív volt, ezért a műtétet kiterjesztettük, és a teljes hónalji nyirokcsomóláncot (ALND) eltávolítottuk. A pozitív esetek 23%-ban (5/21) a végleges szövettani vizsgálat alapján csak az őrszemnyirokcsomó volt pozitív, 77%-ban (16/21) pedig több nyirokcsomóban igazolódott áttét. Az 5 őrszemnyirokcsomó-pozitív esetből 1 volt carcinoma lobulare, a másik 4 carcinoma ductale volt.

Az esetek 86,4%-ában (133/154) a műtét alatti szöveti vizsgálat negatív őrszemnyirokcsomót igazolt. Ezen esetek 3,8%-ában (5/133) a végleges szövettani eredmény mikroáttétet igazolt. Egy betegnek kiegészítő kezelést adtunk, négyenél eltávolítottuk a hónalji nyirokcsomókat. Ezekből a végleges szövettan csak 1 esetben igazolt áttétet, 3 esetben a nyirokcsomólánc negatív volt. Az 5 esetből 4 esetben ductalis carcinoma igazolódott, és mindegyik szteroidreceptor pozitív volt. Az egyetlen esetben, amikor további nyirokcsomóáttét is igazolódott (összesen 2 nyirokcsomóban), lobularis carcinoma volt a szövettan, szintén szteroidreceptor-pozitivitással.

■ MEGBESZÉLÉS

Amennyiben az őrszemnyirokcsomóban a műtét alatti szövettani vizsgálattal makroáttétek mutathatók ki, a műtétet ki kell terjeszteni a teljes hónalji nyirokcsomólánc eltávolítására. Az őrszemnyirokcsomóban igazolódott ITC vagy mikroáttét esetén viszont a szükséges teendők az irodalom alapján hosszú időn keresztül ellentmondásosak voltak annak ellenére, hogy egyre több kutatás támasztotta alá azt a feltételezést, hogy ezeknél a betegeknél felesleges kivenni a hónalji nyirokcsomókat. Pernas és mtsai (5) 1178 beteg 5%-ánál találtak az őrszemnyirokcsomóban mikroáttétet. Ezen esetek 24%-ában kivették a többi nyirokcsomót is. Azoknál, akiknél nem végeztek nyirokcsomó-eltávolítást – az átlagosan 60 hónapos követés alatt –, egyetlen esetben sem újult ki a daganat a hónalji nyirokcsomókban. A nyirokcsomó-eltávolításon átesettek közül egy betegnél találtak áttétet a nyirokcsomókban. Az ötéves túlélés eseteikben 98%-nak adódott (5). Egy másik kutatásban 137 emlőrákos beteg közül hétnél fordult elő mikroáttét; közülük háromnál végezték el a nyirokcsomók eltávolítását: a végleges szövettani vizsgálat egyiknél sem talált áttétet. A 9 ITC-t igazoló esetükben egyben vették ki a nyirokcsomókat, a végleges szövettan pozitív nyirokcsomókat igazolt (6). Yegiyants és mtsai (7) számoltak be arról, hogy a több mint 6 éves nyomon követés alatt azoknak a betegeknél, akiknél nem végeztek nyirokcsomó-eltávolítást, a 97%-ában a daganat nem újult ki a hónalji nyirokcsomóláncban. Egy másik, 377 betegre kiterjedő tanulmányban azon esetekben, ahol a mikroáttét tartalmazó őrszemnyirokcsomónál nem végeztek nyirokcsomó-eltávolítást, az 5 éves túlélés 97,5% volt (8). Yi és munkatársai (9) is hasonlóan számoltak be: a 60 hónapos nyomon követésük alatt az őrszemnyirokcsomóban mikroáttétet igazolt eseteik közül (nyirokcsomó-eltávolítást nem végeztek) egyben sem fejlődött ki hónalji nyirokcsomóáttét.

Eseteinkben a műtét alatti szövettani vizsgálat őrszemnyirokcsomó pozitivitása (makroáttét) miatt elvégzett nyirokcsomó-eltávolítás után az esetek közel egynegyedében (23%-ban) csak az őrszemnyirokcsomó volt pozitív, ami azt jelenti, hogy az esetek csaknem negyedrézében feleslegesen vettük ki a nyirokcsomókat. Amennyiben az őrszemnyirokcsomó makroáttéte nem volt észlelhető, de a végleges szövettani vizsgálat mikroáttéteket igazolt bennük, s emiatt második lépésben elvégeztük a nyirokcsomó-eltávolítást, négyből csak egy esetben volt további pozitív nyirokcsomó kimutatható, tehát itt az esetek háromnegyedében volt felesleges a kiterjesztett műtét.

Az őrszemnyirokcsomó kórjóslati szerepének meghatározása azért is fontos, mert – a mikroáttétes esetekben – a túlélési arány kisebb lehet a pN0-esetekhez képest (10). Egy 2008-as tanulmányban igazolt mikroáttéteknél a betegek többségénél a hónalji nyirokcsomólánc eltávolítása történt meg, ITC esetében pedig eltekintettek ettől, a betegeiket fokozottan ellenőrizték (11). Carter és mtsai (12) úgy gondolták, hogy az ITC nemcsak hogy nem képezi a nyirokcsomó-eltávolítás javallatát, de véleményük szerint ezen esetekben sugárkezelés vagy kemoterápia sem szükséges. Az elmúlt években további változás történt a kezelési javaslatokban: az egyre kisebb műtéti beavatkozás igénye és az új tanulmányok együttesen igazolták azt a feltételezést, hogy az ITC-t vagy mikroáttétet tartalmazó őrszemnyirokcsomó eseteiben nem szükséges a nyirokcsomók kivétele (12,13). Saját eredményeink is ezt támasztják alá.

Két kérdés merülhet tehát fel: ha az őrszemnyirokcsomóban mikroáttét vagy ITC igazolódik, szükséges-e a hónalji nyirokcsomólánc eltávolítása? Vajon az őrszemnyirokcsomó mellett van-e más kórjóslati tényező is, amely meghatározhatja a műtét alatti szövettani vizsgálat alapján végzett nyirokcsomó-eltávolítás szükségességét?

Az első kérdésben Cserni (13) az alábbi következtetésekre jutott: elhagyható a nyirokcsomó-eltávolítás, ha az őrszemnyirokcsomóban nem igazolódik áttét (makroáttét), de akkor is, ha ITC vagy mikroáttét van. (Saját eredményeink is alátámasztják ezt az elképzelést.) A nyirokcsomó-eltávolítás Cserni szerint elhagyható akkor is, ha 1-2 áttétes őrszemnyirokcsomó van, de a beteg megfelel a Z-0011-es (14) vizsgálat beválasztási feltételeinek. A feltételek: szervmegtartó műtét teljes besugárzással és kiegészítő kezeléssel, jó a kórjóslat (változókor utáni beteg, G1/2 és pT1, esetleg pT2 daganat), illetve ha sikertelen az SLNB és ellentmondásos az SLNB javallata (pl. szervmegtartó műtéttel kezelt ductalis carcinoma in situ).

A második kérdésre a válasz Suyoi és mtsai (15) elemzésében található, szerintük az őrszemnyirokcsomó-áttét mérete befolyásolhatja a teljes hónalji nyirokcsomólánc eltávolítását. Eseteinkben az áttétes őrszemnyirokcsomók méretének növekedésével nőtt a kockázat a további pozitív nyirokcsomókra.

A jövő kutatási iránya lehetne azt kiszűrni és egyértelműsíteni, hogy bizonyos esetekben a pozitív őrszemnyirokcsomó után se kelljen nyirokcsomó-eltávolítást végezni. Mindez eredményezheti a kisebb sebészi beavatkozás jelentette gyorsabb felépülést, a kevesebb szövődményt. Az elmúlt évek eredményei alapján a mikroáttétet és ITC-t tartalmazó őrszemnyirokcsomók esetében végzendő teendők ellentmondásai letisztulni látszanak. E fontos – a betegek életét és életminőségét alapvetően befolyásoló – tényező tisztázása jelentősen elősegíti a legcsekélyebb sebészet („minimal invasive surgery”) biztonságos, kellőképpen alátámasztott alkalmazását.

IRODALOM

1. Temple LK, Baron R, Cody HS III, et al. Sensory morbidity after sentinel lymph node biopsy and axillary dissection: a prospective study of 233 woman. *Ann Surg Oncol* 2002; 9(7):654–62.
2. Purushotham AD, Upponi S, Klevesath MB, et al. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2005;23(19):4312–21.
3. Cserni G, Kulka J. Az emlőrákok új TNM klasszifikációja *Orv Hetil* 2003;144(32):1563–8.
4. www.uptodate.com (Sentinel lymph node dissection for breast cancer: Indications and outcomes)
5. Pernas S, Gil M, Benitez A, et al. Avoiding axillary treatment in sentinel lymph node micrometastasis of breast cancer: a prospective analysis of axillary or distant recurrence. *Ann Surg Oncol* 2010(17):772–7.
6. Sanguinetti A, Polistena A, Lucchini R, et al. Breast cancer micrometastasis and axillary sentinel lymph nodes frozen section. Our experience and review of literature. *Int J Surg* 2014(12):S12–5.
7. Yegiyants S, Romera L, Haigh PI, et al. Completion axillary lymph node dissection not required for regional control in patients with breast cancer who have micrometastasis in a sentinel node. *Arch Surg* 2010;145(6):564–9.
8. Galiberti V, Botteri E, Chifu C, et al. Can we avoid axillary dissection in the micrometastatic sentinel node in breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 2012(131):819–25.
9. Yi M, Giordano SH, Meric-Bernstam F, Mittendorf EA, et al. Trends in and outcomes from sentinel lymph node biopsy (SLNB) alone vs. SLNB with axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer patients: experience from the SEER database. *Ann Surg Oncol* 2010;17(suppl.3):343–51.
10. Truong PT, Vinh-Hung, Cserni G, et al. The number of positive nodes and the ratio of positive to excised nodes are significant predictors of survival in women with micrometastatic node-positive breast cancer *Eur J Cancer* 2008(44): 1670–7.
11. Cserni G. Minimal Disease in Sentinel Nodes *Pathol. Oncol. Res.* 2008(14):117–21.
12. Carter BA, Page DL. Sentinel lymph node histopathology in breast cancer: minimal disease versus artifact. *J Clin Oncol* 2006;24(13):1978–9.
13. Cserni G. Az őrszemnyirokcsomó-státusz és a hónalji blockdissectio az emlőrák sebészi ellátásában *Orvosi Hetilap* 2014;155(6):203–15.
14. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Meitsch PD, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2011;305(6):569–75.
15. Suyoi A, Bains SK, Kothari A, et al. When is a completion axillary lymph node dissection necessary in the presence of a positive sentinel lymph node? *Eur Cancer* 2014;50:690–7.