

**MRI-VIZSGÁLAT ALAPJÁN MÉRT
TUMORTÉRFOGAT-MEGHATÁROZÁS SZEREPE AZ
EMLŐRÁK SEBÉSZETI KEZELÉSÉBEN**

**ROLE OF MRI-BASED TUMOR VOLUME
MEASUREMENTS IN SURGICAL TREATMENT OF
BREAST CANCER**

Szerző: Mészáros Anna, VI. évfolyam, 8. csoport

Témavezető: Prof. Dr. Lázár György, tanszékvezető egyetemi tanár

Konzulens: Dr. Simonka Zsolt, egyetemi tanársegéd

SZTE ÁOK Sebészeti Klinika

Szeged, 2015

RÖVIDÍTÉSEK

Tc 99m	technetium-99m/ a technécium-99 metastabil magizomere
ABD	axillary block dissection
ANOVA	analysis of variance
AUC	area under the curve
CI	confidence interval
CT	computed tomography
cTNM	clinical TNM-staging
DCE	digital contrast enhanced
DCIS	ductal carcinoma in situ
DICOM	digital imaging and communications in medicine
ER	estrogen receptor
HE	hematoxylin-eosin stain
HER2	human epidermal growth factor receptor 2
IDC	invasiv ductal carcinoma
LCIS	lobular carcinoma in situ
LVI	lymphovascular invasion
MDA	M.D. Anderson Cancer Center
MGM	mammogram
MRI	magnetic resonance imaging
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
NAC	neoadjuvant chemotherapy
NOS/ NST	not otherwise specified/ no special type
OS	overall survival
PET	positron emission tomography
PR	progesterone receptor
pTNM	pathological TNM-staging
RFS	relapse/recurrence-free survival
ROC	receiver operating characteristic
ROLL	radioguided occult laesion localization
SN/ SLN	sentinel node/ sentinel lymph node
SNB	sentinel (lymph) node biopsy
TNM	tumor-node-metastases
TRG	tumor regression grade
US/UH	ultrasound/ultrahang
VAB	vacuum assisted biopsy
VEGF	vascular endothelial growth factor

TARTALOM

Rövidítések.....	2
1 Összefoglalás	4
2 Bevezetés	5
2.1 Elméleti alapok	5
2.1.1 Az emlők anatómiájáról	5
2.1.2 Az emlők élettanáról	7
2.1.3 Az emlődaganatok patológiájáról.....	8
2.2 Klinikum	11
2.3 Diagnosztika.....	11
2.3.1 Komplex emlőkivizsgálás, melynek további részei (a fizikális vizsgálaton túl). 11	
2.3.2 Egyéb képalkotó vizsgálatok.....	12
2.3.3 Invazív diagnosztika: ritkán alkalmazott eljárások	13
2.4 Staging (stádiumbesorolás)	13
2.5 A gyógykezelés lehetőségeiről általában	13
2.5.1 Sebészeti terápia.....	14
2.5.2 Gyógyszeres onkológiai terápia	17
2.5.3 Sugárterápia.....	19
2.6 Kórjóslat.....	22
2.6.1 A prognózist befolyásoló tényezők	22
2.6.2 Nomogramok.....	22
3 Célkitűzés.....	24
4 Betegek és módszerek	26
4.1 A betegek kiválasztása	26
4.3 Az MRI-vizsgálatok kivitelezése	27
4.4 Az MRI-vizsgálat eredményeinek feldolgozása	27
4.5 Szövettani feldolgozás	31
4.6 Statisztikai analízis.....	32
5 Eredmények	34
6 Megbeszélés és következtetés	46
Melléklet	49
Irodalomjegyzék.....	52
Köszönetnyilvánítás	54

1 ÖSSZEFOGLALÁS

Szakdolgozatomban az MRI alapján mért tumortérfogat lehetséges szerepét vizsgáltam az emlőrák sebészeti kezelése során alkalmazott indikációk megerősítésében illetve megkönnyítésében.

Az első vizsgálat során az SZTE ÁOK Sebészeti Klinikán a 2013. január 1 és 2014. április 9 közötti időszakban 60, emlőrák miatt operált és primer szisztémás (neoadjuváns) kemoterápiában nem részesült beteg; a második vizsgálat során pedig a 2012.06.05 és 2014.09.23 közötti időszakban 16, emlőrák miatt operált és (TEX-protokoll szerinti) primer szisztémás kezelésben részesült beteg MRI-vizsgálatai alapján a 3D Slicer nevű szofver segítségével retrospektíve meghatároztuk a primer tumor, illetve -a neoadjuváns terápiát követően- a regrediált tumor térfogatát. A műtéti indikáció felállításához előzetes biopsziás mintavétel történt. A daganatok és őrszem és/vagy további axillaris nyirokcsomók sebészi eltávolítását követően a preparátumok végleges szövettani eredményeivel hasonlítottuk össze a mérési eredményeket.

A vizsgálatok során az alábbi 4 cut-off pontot kaptuk: 1624,9 mm³-nél állapítottuk meg a határt, ami felett az elváltozás már tapintható (AUC:0,861). 3439,02 mm³ az a pont, ami felett valószínűsíthető a pozitív SNB előfordulása (AUC: 0,636). 4029,2 mm³ az a tumortérfogat, amely felett megnő a hónalji áttétképzés valószínűsége (AUC: 0,645) 4688,38 mm³ felett az onko-team mastectomia végzését javasolja (AUC: 0,642).

A tumortérfogat-tapinthatóság tekintetében bizonyítható összefüggést találtunk, a többi hat vizsgált hipotézis közül az észlelhető tendencia ellenére egyik sem bizonyult megalapozottnak 5%-os szignifikanciaszinten. Ebből 4 esetben a várt eredménytől való elmaradást magyarázhatja a viszonylag kis minták alkalmazása (keves beteg) és extrém szélsőértékek (így nagy szórás) megjelenése. Ezeket a lehetséges okokat a jövőben kiküszöbölve a kapott prediktív értékek javíthatóak lehetnek.

Az MRI-vizsgálat során meghatározott tumortérfogat a sebészi kezelésben könnyebbséget jelent a tumor emlőállományon belüli elhelyezkedésének és kiterjedésének megítélésében, és így a műtéti típus megválasztásában is. Jelen előkísérletünk eredményének segítségével megtervezhetünk egy olyan következő progresszív vizsgálatot, melyben a betegszám növelésével és a beválasztási kritériumok finomításával pontosabb képet kaphatunk a tumortérfogat prognosztikai szerepéről.

2 BEVEZETÉS

Annak az esélye, hogy egy nő életében valamikor emlőrákot diagnosztizáljanak, 12,3%. A tüdőrák mellett az emlőrák a nők daganatos halálozásának leggyakoribb oka. Az incidenciája az elmúlt időszakban megemelkedett, amely nagyrészt a szervezett mammográfiás szűrővizsgálatoknak tudható be. Ez 2014-ben az Amerikai Egyesült Államokban több mint 232 ezer új esetet jelentett, ami 14%-a az összes rákincidenciának (Howlader és mtsai., 2014). Magyarországon az újonnan diagnosztizált esetek az összes rákincidenciának 16,85%-át jelentették 2009-ben (Nemzeti Rákregiszter, 2010). A szűrések alkalmával kiemelt rosszindulatú elváltozások így sokszor még korai stádiumban felfedezésre kerülhetnek, ami értelemszerűen pozitív befolyással bír a túlélésre, mégis 2014-ben kb. 40 ezer halálért volt felelős az USA-ban (ami a rákos eredetű halálozások 6,8%-a). Magyarországon pedig 2009-ben a nők daganatos betegségei által okozott halálok 15,1%-a emlőrák miatt következett be (Demográfiai Évkönyv, 2010).

2.1 Elméleti alapok

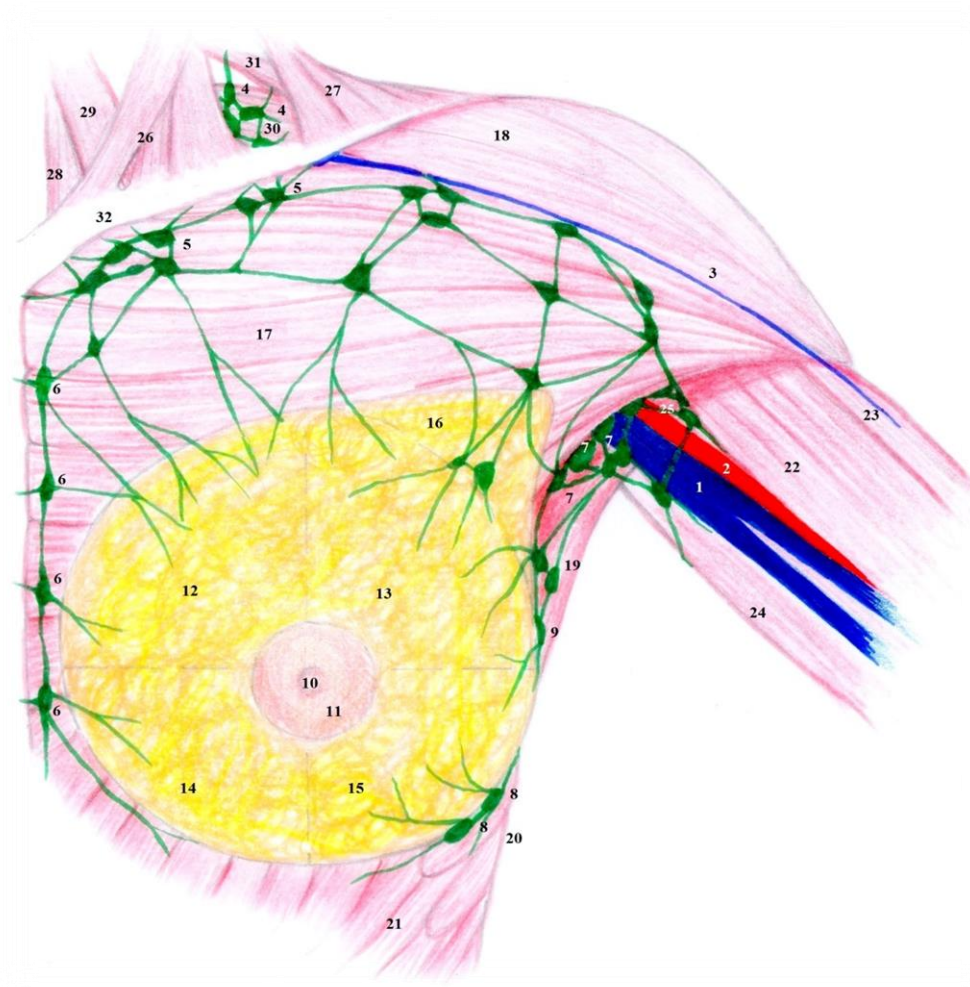
2.1.1 Az emlők anatómiájáról

A női emlők a mellkas elülső részén, a 3-6. bordák magasságában találhatóak. Méretük nagy egyéni változatosságot mutat, és számos tényező befolyásolja. Állományuk – amely mirigyszövetből, zsírszövetből és kötőszövetből épül fel – a m. pectoralis major felületes fasciáinak kettőzetében helyezkedik el, méghozzá úgy, hogy az izompólya által kialakított kötőszövetes sövények (ún. Cooper-septumok) a mirigyszövet egységei között a bőrhez rögzítik az egész struktúrát (1. ábra).

10-100 mirigyvégkamra (acinus/alveolus) tartozik egy lebenykéhez (lobulus), 20-40 lobulus alkot egy lebenyt (lobus), amiből átlagosan 14-25 db található egy-egy emlőben. A mirigyszekrénum ezen a rendszeren keresztül továbbítódik a külvilág felé a lebenyeknek megfelelő számú tejjáraton át (ductus lactiferus), amelyek az emlőbimbóban végződnek (papilla mammae/ mammilla). Az emlőbimbót övező pigmentált bőrterületet bimbóudvarnak nevezzük (areola mammae); ezen a felületen is találunk kivezetőnyílásokat: faggyú-, verejték- és ún. Montgomery-mirigyekéit (Gaál, 2010).

Sebészi szempontból érdekes általános jellemzők továbbá, hogy

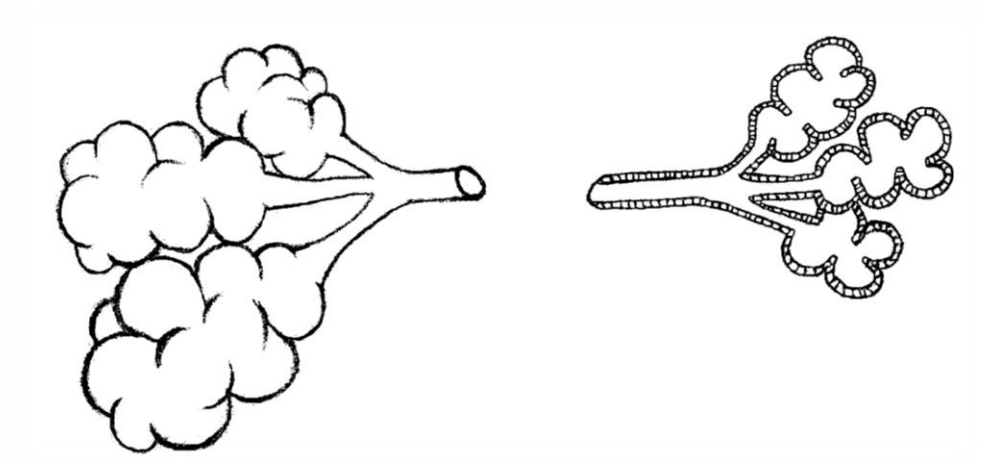
- a) arteriás vérellátása 3 irányból (a. subclavia – a. mamma/thoracica interna; a. axillaris – a. thoracalis lateralis és aorta thoracica – aa. intercostales posteriores);
- b) vénás elvezetése 2 irányba (mélyen az arteriákat kísérő visszereknek, és felületesen a v. cephalicának és thoracoepigastricának megfelelően);
- c) nyirokelvezetése 3 szintről kiindulva (plexus areolaris, subareolaris és fascialis) és 2 nyirokcsomó-régió át szűrődve (a parasternalis nyirokcsomóktól a supraclavicularisokig, valamint a pectoralis és interpectoralis nyirokcsomóktól az axillaris és infraclavicularisokig) valósul meg.
- d) Az emlőt négy negyedre oszthatjuk, amelyekben eltérő a rosszindulatú daganatos megbetegedések előfordulásának aránya (1. ábra).



1. ábra: az emlő anatómiája vázlatosan. 1: v.axillaris, 2: a.axillaris, 3: v.cephalica, 4: nodi lymphatici supraclaviculares, 5: nodi l. infraclaviculares, 6: nodi l. parasternales, 7: nodi l.axillares, 8: nodi l.submamarii, 9: nodus l. paramammarius, 10: papilla mammaria, 11: areola mammae, 12: belső-felső negyed, 13: külső-felső negyed, 14: belső-alsó negyed, 15: külső-alsó negyed, 16: Spencer-nyúlvány, 17: m. pectoralis major, 18: m. deltoideus, 19: m. latissimus dorsi, 20: m. serratus ant., 21: m. obliquus ext. abdominalis., 22: m. biceps brachii, 23: m. brachialis, 24: m.triceps brachii, 25: m. coracobrachialis, 26: m. sternocleidomastoideus, 27: m. trapezoideus, 28: m. sternothyroideus, 29: m. sternohyoideus, 30: m. omohyoideus, 31: m. scalenus ant., 32: clavicula.

2.1.2 Az emlők élettanáról

Az emlő nemek közötti különbségei a pubertáskortól kezdődően alakulnak ki (a magzati korban az anyai hormonhatás következtében a rövid, vakon végződő tubulusok fokozatosan megnyúlnak, elágaznak és kialakítják az epithelsejteket és myoepithelsejteket is tartalmazó alveolusokat): az ováriális ösztrogénszintézis hatására a mirigyállományban hámproliferáció és a tubulusok hosszának növekedése és elágazásainak gyarapodása következik be változó mennyiségű zsír- és kötőszövet kíséretében prolaktin, glükokortikoidok és szomatotróp hormon jelenlétében (2. ábra).



2. ábra: a szőlőfürtszerűen elhelyezkedő alveolusok lobulusokat alkotnak.

Az így kifejlődött emlő nyugalomban van egészen a terhességig, amikor az állomány hormonális hatásra mind funkcionálisan, mind morfológiailag felkészül a tejelválasztásra: a prolaktin és a humán placentalis laktogén (inzulin és IGF-1 jelenlétében) a fentebb említett hatások mindegyikéért, az ösztrogének a tubulusok szaporodásáért (és a szekréció szülésig történő gátlásáért), a progeszteron pedig az alveoláris fejlődésért felel (Fonyó és Ligeti 2008).

Ezek alapján érthető, hogy az emlődaganatok egy részének növekedése miként kapcsolódik a női nemi hormonok szintjéhez.

2.1.3 Az emlődaganatok patológiájáról

2.1.3.1 Szövettani típusok

Jóindulatú daganatok

1. fibromák,
2. hamartomák,
3. benignus phylloid tumorok,
4. papillomák,
5. ritkábban az emlőbimbó florid papillomatózisa,
6. tubuláris és laktációs adenomák.

Rosszindulatú daganatok

- nem invazív emlőcarcinoma (nem töri át bazális laminát)
 1. ductalis carcinoma in situ (DCIS),
 2. lobularis carcinoma in situ (LCIS),
 3. az emlőbimbó Paget-kórja (társulhat hozzá DCIS)
- invazív/infiltratív emlőcarcinoma
 1. invazív ductalis carcinoma („not otherwise specified”/ „no special type”),
 2. invasív lobularis carcinoma,
 3. medullaris carcinoma,
 4. mucinosus vagy kolloid carcinoma,
 5. tubularis vagy cribriform carcinoma,
 6. invazív papillaris carcinoma,
 7. adenoid cysticus carcinoma,
 8. metaplasticus carcinoma,
 9. secretorios carcinoma,
 10. inflammatoricus carcinoma,
 11. apocrin carcinoma,
 12. comedocarcinoma
 13. egyéb, ritkább formák: borderline phylloid tumor (benignus és malignus jellemzők egyaránt), malignus phylloid tumor, Paget-kórhoz társuló invazív ductalis carcinoma, áttéti emlődaganatok és nem hámeredetű rosszindulatú daganatok: angiosarcoma, lymphoma (Kumar és mtsai, 2009; Edge és mtsai, 2009).

2.1.3.2 Hajlamosító tényezők

Ismeretesen olyan faktorok, amelyeknek megléte bizonyítható összefüggést mutat az emlőcarcinoma kialakulásával. Ezek az alábbi táblázatban láthatóak (1. táblázat):

Jól alátámasztott tényezők	
földrajzi elhelyezkedés	kaukázusi > ázsiai nők
életkor	30. év felett nő (átlagosan a diagnosis felállításakor > 60 év)
családi halmozódás	premenopauzális előfordulás veszélye pozitív családi anamnézis esetén nagyobb
menstruációs anamnézis	korai menarche késői menopauzával
terhesség	nulliparitás > multiparitás, későn szülők
jóindulatú emlőbetegség	
terápiás besugárzás fiatal korban	

Kevésbé jól alátámasztott tényezők
exogén ösztrogének, orális fogamzásgátlók
obezitás
magas zsírtartalmú étrend
alkoholfogyasztás
dohányzás

1. táblázat: Rizikófaktorok emlőcarcinomában (Bilimoria és Morrow, 1995.)

2.1.3.3 A primer tumoros góc elhelyezkedési gyakorisága az emlőn belül:

- külső-felső negyed: 50%
- centrális terület: 20%
- belső-felső, külső-alsó, belső-alsó negyedek: 10-10-10% (1. ábra).

Ritkán előfordulhat ún. *occult emlőrák*, amely áttétképződés formájában jelentkezik (lymphogen és/vagy haematogen) kimutatható primer tumoros góc nélkül (Kumar és mtsai., 2009).

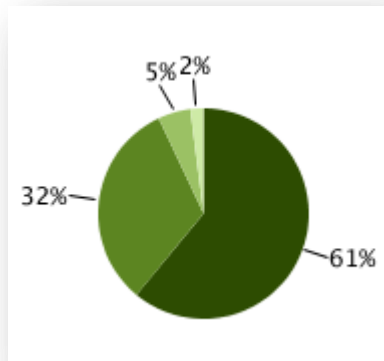
2.1.3.4 További epidemiológiai mutatók

Ahogy már korábban említésre került, 2014-ben az Amerikai Egyesült Államokban több mint 232 ezer új eset regisztrációja történt (az összes rákincidencia 14%-a).

Ugyanebben az évben kb. 40 ezer halálért volt felelős, ami a rákos eredetű halálozások 6,8%-a. Állapotsúlyosbodás során a következő állomásokat különböztetjük meg (3. és 4. ábra):

1. *lokalizált*: az emlőrák systemás betegség, azonban a kezdeti szakaszban a primer tumor még nem hozott létre sem lymphogen nyirokcsomóáttétet (az axillában), sem távoli haematogen áttétet.
2. *lokoregionálisan előrehaladott*: hónalji lymphogen áttét már kialakult,
3. *távoli áttétes* (haematogen disseminatio) és
4. *ismeretlen állapotú*.

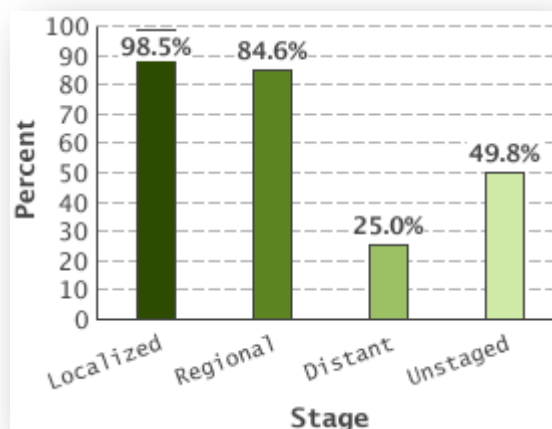
A kórismézés pillanatában a betegek 61%-a a lokalizált, 32%-a a lokoregionálisan előrehaladott, 5%-a a távoli áttétképződés állapotában van (3. és 4. ábra). Előrehaladottabb betegség esetén a teljes túlélés (overall survival, OS) romlik, ezért is fontos az emlőrák korai szűrése (Howlader és mtsai., 2014).



- lokalizált primer tumor (61%)
- lokoregionálisan előrehaladott (32%)
- távoli haematogen áttétes (5%)
- ismeretlen stádiumú (2%)

3. ábra (balra): az emlőcarcinomás betegek megoszlása a különböző kiterjedtségű (stadiumú) állapotok között. (Howlader és mtsai., 2014).

4. ábra (jobbra): öt éves relatív túlélés a kiterjedtség függvényében. (Howlader és mtsai., 2014).



2.2 Klinikum

A primer prevencióra, azaz a megelőzésre korlátozott lehetőség adódik. A szervezett szűrővizsgálatok (szekunder prevenció, screening) elterjedésével egyre több korai stádiumú emlőrák kerül akár panaszmentes betegekben gyakran még nem tapintható formában kórismézésre. A daganatok önvizsgálat esetén általában különböző méretű tapintható csomóként, esetleg változatos tünetek kíséretében kerülnek felismerésre, melyek a következők lehetnek (2. táblázat):

Fizikális jelek	
Rezisztencia (emlőben és nyirokregiókban):	jól körülhatárolt/ bizonytalan határú
Konzisztencia:	feszes/ tömött/ rugalmas/ puha
Fájdalom:	fájdalmas/ érzékeny/ fájdalomtalan
Kapcsolat a környezettel:	mobilis/ fixált
Váladékozás	színtelen/ fehér/ véres/ zöldes
Narancshéj-tünet (ödéma által előidézett bőrbehúzódnás a szőrtüszőknek megfelelően)	
Emlőbimbó-behúzódnás, bőrbemélyedés („plateau” jel)	
Gyulladásos jelek	
Kifekélyesedés	

2. táblázat: panaszok és fizikai vizsgálat során észlelhető jelek.

2.3 Diagnosztika

2.3.1 Komplex emlővizsgálás, melynek további részei (a fizikális vizsgálaton túl)

2.3.1.1 Mammográfia

Különleges lágyszövetvizsgáló eljárás, melynek során röntgenfelvételek készülnek az összenyomott emlőállományról. A vizsgálat lehet natív és kontrasztfokozott (duktográfia, pneumocisztográfia). Malignus elváltozásra utaló jelek: szerkezeti torzulás és aszimmetrikus denzitás, körülírt vagy elmosódott határú képlet, csillagalakú képlet, mikrokalcifikáció, stb.

2.3.1.2 Ultrahang-vizsgálat

Nemcsak az emlők, hanem a nyirokregiók vizsgálatában is fontos eszköz: megváltozott echogenitású góccok, megnagyobbodott, echoszegény és kóros szerkezetű nyirokcsomók detektálhatóak, és belőlük vékony vagy vastag tűvel minta vehető. (Mammográfia és ultrahangvizsgálat együttes alkalmazása adja a legmegbízhatóbb eredményt.)

2.3.1.2 Szövettan

Az érintett elváltozás tulajdonságaitól függően két alapvető módszer áll rendelkezésre:

- vékonytű-aspiráció (fine needle aspiration, FNA): az aspirált mintából kenet készül, morfológiai elemzését patológus végzi.
- vastagtű biopszia (core biopsy): szövethengert eredményez, így a patológus a sejtek malignus, benignus vagy bizonytalan karaktere mellett a szöveti szerkezet is vizsgálni tudja.

2.3.2 Egyéb képalkotó vizsgálatok

2.3.2.1 MRI

T2 súlyozású natív és kontrasztfokozott T1 súlyozású axiális és dinamikus sorozatok készülnek. Amellett, hogy az invazív carcinomák detektálásában a legérzékenyebb eljárásnak számít, lehetőség van különböző kontraszthalmozó területek halmozási dinamikájának összehasonlítására: a kontrasztanyagot már a korai fázisban halmozó, ezután plató-fázist („en plateau”) vagy ún. wash-out típusú kimosódást mutató elváltozások malignitásra gyanúsak.

2.3.2.2 Csontszcintigráfia

Távoli áttét keresése során a beadott radiofarmakon kóros dúsulása utalhat esetleges csontáttét jelenlétére és helyére. Ez a vizsgálati eljárás nagyon érzékeny, de kevésbé specifikus: gyulladt vagy sérült csontterületek is hasonló képet adhatnak, ezért csak a többi eredménnyel együtt szabad értelmezni (Fráter, 2010).

2.3.2.3 PET-CT

A daganatos sejtek fokozott anyagcseréjét kihasználva a tumorosan érintett területek megjeleníthetőek beadott fluor-dezoxiglükózzal: a primer tumor, a nyirokcsomóáttétek és távoli áttétek egyaránt azonosíthatóak (nemcsak a daganatok, de a szívizomszövet és agyszövet is kiemelkedő szénhidrát-metabolizmussal rendelkezik).

2.3.2.4 Mellkasfelvétel

Esetleges tüdőáttét kimutatására.

2.3.2.4 Hasi UH

A hasi staging részeként esetleges májáttét kutatására.

2.3.3 Invazív diagnosztika: ritkán alkalmazott eljárások

2.1.3.1 VAB (Vacuum-assisted breast biopsy)

Az UH-gal nem észlelhető microcalcificatióból Rtg-vezérlés mellett vákuummal mintavehető.

2.3.3.2 Sebészi biopszia

Szövettani értékelés céljából a tumoros góc eltávolítása történhet keskeny biztonsági zónával (excisiós biopszia) és elégséges biztonsági zónával (lumpectomia) (Gaál, 2010).

2.4 Staging (stádiumbesorolás)

Felmérő diagnosztikus eljárások sora áll rendelkezésre a betegség kiterjedtségének pontos meghatározására (staging/ stádiumbeosztás). Ez a csoportosítás adja az alapját a különböző előrehaladottsági fokú tumorok egymástól eltérő kezelési algoritmusainak, hiszen a különböző stádiumokban lévő daganatok terápiája sokban különbözhet. A legelterjedtebb csoportosítás az ún. TNM-beosztás, melyben a kiterjedtséget három fő tényező megjelölésével adhatjuk meg: a primer tumor méretével (Tumor), a regionalis nyirokcsomók érintettségével (lymph Node) és távoli áttét jelenlétével (Metastasis). Megkülönböztetünk klinikai és patológiai TNM-besorolást, a különbséget a kórismézés eszköze jelenti: a betegség elhelyezését a klinikai skálán (cTNM) a fizikális vizsgálat és anatómiai képalkotó vizsgálatok eredményei, a patológiai skálán (pTNM) a végleges szövettani vizsgálat adja meg (melléklet 13., 14., 15. 16. és 17. táblázat).

2.5 A gyógykezelés lehetőségeiről általában

A tercier prevenció a mortalitást hivatott csökkenteni. Ez az emlőrák biológiai sokfélesége miatt multidiszciplináris feladat: sebész, onkológus, radiológus, nukleáris medicina szakorvos és patológus egy ún. onko-teamet alkotva egyéni szempontok mérlegelése alapján jelölnék ki egy terápiás javaslatot, amely így a beteg tumorának és állapotának legjobban megfelel.

2.5.1 Sebészeti terápia

Az emlőcarcinomák sebészete a 19. század végéig nyúlik vissza, azóta jelentősen módosult a sebészek nézete a radikalitás fokát illetően (Gaál, 2010.):

- Halsted-Rotter szerinti radicalis mastectomia: az emlő, a nyirokcsomók és a mellizmok eltávolítása;
- Patey szerinti módosított radicalis mastectomia: az emlő, a nyirokcsomók és a m. pectoralis minor eltávolítása;
- Auchincloss szerinti kiterjesztett mastectomia: az emlő és a nyirokcsomók I. szintjének eltávolítása;
- McWritther szerinti egyszerű mastectomia: az emlő eltávolítása posztoperatív irradiációval;
- Subcutan mastectomia: az emlő 90-95%-ának eltávolítása posztoperatív irradiációval;
- Emlőmegtartó műtétek: quadransresectio/ segmensresectio/ lumpectomia.

Ha az elváltozás tapintható, akkor eltávolítása a rezisztenciának megfelelően, ha nem tapintható, akkor radioizotópos lokalizáció (ROLL, Radioguided Occult Lesion Localization) vagy dróthorog jelölés segítségével azonosítva történik.

Amennyiben a kuratív műtét után torzult, esztétikailag nem megfelelő emlőállomány marad vissza, úgy lehetőség van helyreállító plasztikai beavatkozás elvégzésére (akár együlésben is).

Neoadjuváns kezelést követően a műtéttípus kiválasztása problémát okozhat: ezekben az esetekben nem egyértelmű, hogy az onkológiai kezelés előtti tumorméret alapján mastectomiát, vagy a tumorméret-csökkenés miatt emlőmegtartó műtétet végezzenek.

2.5.1.1 Emlőmegtartó műtétek

Indikációk:

1. klinikailag I és II. stádiumú daganat (pontosan meghatározott helyen)
2. posztoperatív sugárkezelés lehetősége,
3. együttműködő beteg.

Abszolút kontraindikációk:

1. multicentrikus betegség; az egyes gócok közötti távolság 4 cm-nél nagyobb,
2. nagy térfogatú/kiterjedésű tumor (az ép/daganatos emlőszövet aránya kicsi),
3. az adott daganat már egy lokális recidíva eredménye,
4. mastitis carcinomatosa fennállta,
5. már korábban besugárzott terület.

Relatív kontraindikációk:

1. 4-5 cm-nél nagyobb daganat neoadjuváns terápiára adott jó válasz (down - staging/-sizing), illetve onkoplasztikailag megfelelő eredmény elérhető,
2. pozitív reszekciós vonal,
3. terhesség (posztoperatív irradiáció miatt),
4. emlőbimbó alatt elhelyezkedő tumor,
5. BRCA-1 és -2 pozitivitás

Adekvát sebészi excisio DCIS-nél legalább 10 mm-es, IDC-nél legalább 5 mm-es ép szegéllyel történik (Lázár György, 2009).

2.5.1.2 Emlőeltávolítás

Amennyiben nem teljesülnek az emlőmegtartó műtéthez szükséges kritériumok, mastectomia végzése szükséges, melynek során széles Stewart-metszésből kellő vastagságú bőrlebenyek meghagyásával eltávolításra kerül az emlő állománya egészen a pectoralis fasciáig, és ugyanebből a széles metszésből szükség esetén elvégezhető az őrszem/ axilláris blokk kivétele is.

2.5.1.3 Tapintható daganatok

Excisio során közvetlenül a rezisztenciának megfelelően, az „épben” (az 1.5.1.1 pontban ismertetett, danagattípustól függően legalább 5 illetve 10 mm-es ép szegéllyel) történik az eltávolítás.

2.4.1.4 Nem tapintható daganatok

Ha a daganat nem tapintható, akkor radiológus segítségével egy ún. ROLL-eljárást alkalmazva (Radioguided Occult Lesion Localization; Luini, 1998) pontosan lokalizálhatóvá válik: preoperatív peritumorálisan beadott ^{99m}Tc izotóppal jelölt humán kolloidális albumin felhasználásával a tumor a műtét során felkereshető, eltávolítható és egyben ellenőrizhető kézi gamma szonda segítségével. Ezzel az

eljárással egyúttal az őrszemnyirokcsomó pontos helye is meghatározható. Radioizotópos jelöléssel nemcsak a nem tapintható elváltozások lokalizálhatóak: tapintható daganat műtete során használva ROLL helyett „izotópjelölés” megnevezést kap.

A ROLL korlátozottan alkalmazható alternatívája a dróthurok jelölés. Ennek során a radiológus mammografiás vagy UH-vezérlés mellett helyi érzéstelenítésben egy vékony drótot szúr az elváltozásba. A kellő rögzítést a műtéti gézkötés biztosítja. Az elhelyezés pontossága kontroll mammográfiával ellenőrizhető. Hátránya a ROLL-eljárással szemben, hogy csak a primer tumor lokalizálásában segít, az őrszemnyirokcsomó felkeresésére további jelölési technikát kell alkalmazni.

Az eltávolított műtéti preparátum (specimen) fonáljelöléssel végzett orientációját követően specimen mammográfia történik. Az excisio komplett volta így radiológiaiilag igazolható. Szükség esetén reexcisio végezhető a végleges szövettan (reszekciós szélek) és a specimen mammográfia eredményének alapján.

2.5.1.5 Axillaris staging

Az esetleges hónalji nyirokcsomó-áttét jelenlétének jó indikátora az őrszemnyirokcsomó (Sentinel Lymph Node, SLN/SN): amennyiben áttét található benne, úgy a „mögötte” elhelyezkedő nyirokrégióban áttét jelenlétére lehet számítani; és fordítva: az őrszemnyirokcsomó negativitása esetén nagy valószínűséggel nincs lymphogen metasztázis az axilláris nyirokrégióban (Morton, 1992). Ahhoz, hogy mindez felhasználható legyen a műtétek során, őrszemnyirokcsomó-biopszia végezhető kettős jelölést alkalmazva (double label technique: egyrészt a fentebb említett módon beadott ^{99m}Tc -izotóp detektálható dúsulása az SN-ban, másrészt a bemetszést kb. 10-15 perccel megelőzően subareolarisan beadott 2 ml patent blau (vagy más vitális festék) által megfestett nyirokutak és nyirokcsomók segítik az operatórt az őrszem felkeresésében). Az SNB radioizotópos és festékes jelölése excisio és mastectomia során egyaránt alkalmazható.

Indikációk:

- klinikailag I/II stádiumú betegség,
- a hónalj korábbi műtéttől mentes
- klinikailag nem detektálható hónalji áttétesség/ klinikailag pozitív axilla, de ezt szövettannal megerősíteni nem lehet.

Általában ezzel a lépéssel érdemes kezdeni a műtétet, hiszen az intraoperatív imprint citológia vizsgálatához (IC) szükséges idő alatt az excisio elvégezhető. Amennyiben az IC eredménye áttétet igazolt, úgy együlésben elvégezhető az axillaris nyirokcsomók egy blokkban történő („en bloc”) disszekciója (axillary blockdissection, ABD): a hónalji nyirokcsomók I. és II. szintjének eltávolítása (Gaál, 2010). A metasztatikus nyirokcsomók eltávolítása (lokoregionális kontrollja) mellett a műtéti preparátumok végleges szövettani feldolgozása fontos eszköz a staging folyamatában is.

2.5.2 Gyógyszeres onkológiai terápia

A rosszindulatú emlődaganatok kezelésében jelenleg alkalmazott eljárások: gyógyszeres terápia, sugárterápia, intervencionális terápia.

A *gyógyszeres terápia* magában foglalja a *kemoterápiát*, az *endokrin vagy hormonterápiát* és a biológiai válaszmódosító szereket felhasználó *célzott biológiai (immun-)terápiát*. Ezeket és a sugárterápiát lehet neoadjuváns, adjuváns és palliatív módon alkalmazni. A *neoadjuváns* vagy primer szisztémás (indukciós) kezelés célja a daganat megkisebbitése (down-sizing és down-staging), amellyel nő az operabilitás lehetősége. Az *adjuváns* terápia a tumor műtéti eltávolítását követő kezelés, amely az esetleges recidívák megelőzését és mikrometasztázisok eliminációját célozza. A *palliatíve* használatos lehetőségek nem kuratív jellegűek, a tünetek enyhítését (a további progresszió lassításával, illetve tumorméret-csökkentéssel) és megfelelő életminőség elérését hivatottak elősegíteni. Az ún. intervencionális terápia palliatív használata jelenheti az afferens ér szelektív embolizációját; afferens ér kemoembolizációját; perkután radio-, krio-, alkoholos ablációt.

Kemoterápia során ún. citotoxikus gyógyszereket alkalmaznak. Ezek olyan vegyületek, amelyek a tumorsejtek valamely életfontosságú működését hivatottak megakadályozni (hiszen a DNS, RNS illetve a fehérjeszintézis gátlása következményes sejtpusztuláshoz vezet). Támadáspont lehet így pl. a DNS-molekula, a topoizomeráz enzimek, a mitotikus orsók és a fehérjeszintézist folyamata. Működésük általában gyors, kifejezett (amennyiben az adott daganat kemoszenzitívnek bizonyul) és nem szelektív: más, metabolikusan aktív sejtpopulációkat is károsíthat, ezért a daganatmentes szövetek regenerációjára a terápiás ciklusok között időt kell hagyni (ekkor természetesen a malignus sejtek is képesek lehetnek regenerációra). Ennek megfelelően az alapvető citotoxikus gyógyszer-csoportok a következők: antimetabolitok (pl. methotrexat, 5-fluorouracil, 6-merkaptopurin), DNS-támadáspontú szerek (pl. cyclophosphamid,

platinavegyületek), topoizomeráz-gátlók (pl. doxorubicin, epirubicin) és a mitotikus orsó gátlószerei (pl. taxánok: docetaxel, paclitaxel).

A *hormonterápia* alkalmazásának alapfeltétele, hogy a daganat hormonérzékeny szövetből induljon ki, hiszen hormonreceptorok nélkül értelemszerűen nem várhatunk terápiás hatást. Emlőcarcinoma esetén ösztrogén és progeszteronreceptorok jelenléte vagy hiánya (ER- és PR-pozitivitás/negativitás) határozza meg a betegség hormonszenzitivitását. Az endokrin kezelés több szinten valósítható meg:

- petefészekfunkció csökkentése oophorectomiával vagy gyógyszeresen (GnRH-analóggal),
- ösztrogén-bioszintézis gátlása aromatáz enziminhibítorral,
- az ER gátlásával:
 - szelektív kompetitív inhibíció SERM gyógyszerrel,
 - tisztá antiösztrogénnel.

A *célzott biológiai terápia* vagy *immunterápia* során tervezett molekulákkal különböző (sejten belüli vagy azon kívüli) célmolekulák működése csökkenthető vagy módosítható. A citokinek biológiai válaszmódosítás által, a citosztatikumok pedig a molekuláris szintű jelátvitel befolyásolásával hatnak (Kásler Miklós, 2011; Gyires Klára és Fürst Zsuzsanna, 2011).

Az emlőcarcinoma multimodális terápiás lehetőségei a 2009-es Emlőrák Kongresszus Konferencia ajánlásai alapján az alábbi táblázatban láthatóak (3. táblázat).

Típus	Neoadjuváns/ primer syst.	Adjuváns	Palliatív
cél:	down-staging/ down-sizing, azaz az operabilitás elősegítése	recidíva megelőzése, micrometastasis eliminációja	tünetek enyhítése, életminőség javítása
Kemoterápia: DNS-/RNS- károsítás, fehérjeszintézis gátlása	<u>ha HER2+:</u> Antracyclin + Taxan Trastuzumabbal kombinálva; <u>ha HER2-(triple neg.):</u> Antracyclin + Taxan + platinavegyület	Antracyclin; Taxan	<u>első választás:</u> Taxan + Trastuzumab; <u>második választás:</u> Capecitabin + Lapatinib
Hormonterápia: stimuláló hormonok elvonása/ antagonizálása/ hatásmódosítása	<u>postmenopausában:</u> Letrozol (+/- Tamoxifen); <u>praemenopausában:</u> Letrozol + oophorectomia/ GnRH- analóg	<u>postmenopausában:</u> Letrozol (+/- Tamoxifen); <u>praemenopausában:</u> Tamoxifen + GnRH- analóg	<u>ha HER2-:</u> kemot. + hormont.; progresszió után váltás
Célzott/ biológiai terápia: recomb. citokinek/ monocl. humanizált antitestek/ aktív specifikus immuntrápia	Trastuzumab	Trastuzumab; Lapatinib	kemot. és <u>ha HER2+:</u> Trastuzumab + Lapatinib; <u>ha HER2-:</u> Bevacizumab (anti-VEGF)

3. táblázat: multimodális terápiás lehetőségek összefoglalva (Láng István, 2009).

2.5.3 Sugárterápia

A metabolikusan aktív, gyorsan osztódó sejtek (amilyenek a rosszindulatú daganatok sejtjei általában) organelumai és molekulái sokkal érzékenyebbek a különböző fizikiai-kémiai hatásokkal szemben, mint a stabil és statikus sejtpopulációkéi, ez a jelenség képezi a sugárkezelés hatásának alapját.

A folyamat lényege az irányított energiaátadás, ami radioaktív izotóp vagy részecskegyorsítóval keltett ionizáló sugárnyaláb segítségével hozható létre. Ez az energiaátadás az elektromosan semleges céltérfogaton belül ionizációt okoz, ami a sejtek szintjén közvetve (másodlagos töltött részecskékkel) makromolekuláris károsodást eredményez (a legfőbb célpont a DNS-molekula, de a membránlipidek és mitochondriumok is lehetnek), ennek megfelelően számos sejtfunkció károsodik (szignál-transzdukció, enzimefunkciók, sejtintegritás, fehérjeszintézis, stb.), amelyet következményes védekező mechanizmusok követnek (repair-mechanizmusok vagy apoptosis és gyulladás). A sugárérzékenység a sejt javító működéseinek hatásfokától

függ. A legfőbb károsodás kétláncú DNS-törés, amelynek következtében az érintett sejtek mitotikus sejthalált szenvednek, méghozzá nem közvetlenül a sugárzást követően, hanem néhány osztódási kísérletet követően.

Mivel ez a pusztító hatás nem korlátozódik a malignus karakterű sejtekre, hanem az érintett térfogatban található egyéb megújuló sejtpopulációkra is hasonlóan hat, ezért törekedni kell a minél kisebb és pontosabb céltérfogat megszabására, amely az emlőrák esetén is a betegség kiterjedtségétől függ (Kásler, 2011).

Besugárzási lehetőségek emlőcarcinoma műtéti megoldását követően:

- maradék teljes emlő besugárzása és a tumorágy ún. „boost” kezelése (1-2 cm-es biztonsági zónával)
- parciális emlőbesugárzás (PBI) a tumorágnak megfelelően:
 - brachyterápiával 1-2 cm-es,
 - teleterápiával további 0,5-1 cm-es biztonsági zónával.
- mellkasfal besugárzása: az operált rész a seb és drain helyével
- nyirokrégiók besugárzása
 - elektív supraclavicularis mező (supra- és infraclavicularis régió az axilla csúcsával)
 - supraclavicularis-axillaris mező (supra- és infraclavicularis mező az axillával)
 - parasternalis mező (az első három bordaközt tartalmazó lehető legkisebb parasternalis terület besugárzása).

Sugárterápiás irányelvek összefoglalva a különböző stádiumoknak megfelelően az alábbiakban (4. és 5. táblázat):

Kiterjedtség	Típus	Megelőző műtét	Maradék emlő irradiációja	Nyirokrégiók k irradiációja
0. STADIUM pTis N0 M0	LCIS	excisio	nem szükséges	nem szükséges
	DCIS	excisio	általában ajánlott (egyedi elbírálás alapján mellőzhető egyes alacsony rizikójú betegeknél)	nem szükséges
		mastectomia	nem szükséges	nem szükséges
	Paget-kór	kúpreszekció	ajánlott	nem szükséges

Kiterjedtség	Megelőző műtét	Maradék emlő irradiációja	Esetek	Nyirokrégiók irradiációja	Mell - kasfali irrad.
I-II. STADIUM T1-2 N0-1M0 T3 N0 M0	partialis mastec- tomia	maradék emlő irradiációja ajánlott	70 év felett, I. st., HR pozitivitás		
		tumorágy „boost” irrad.	magas kockázatú betegek		
		PBI	alacsony kockázatú betegek		
	mastectomia	pT1-1 pN0-1mi pT3 pN0 pT1-2 pNa1a pT1-2 pN2a-3a pT1-2 pNX/pN0 rekonstrukció		nem szükséges	nem sz. ajánlott
				ajánlott	egyedi mérlegelés
					ajánlott
				megfon- tolandó	ajánlott
					ajánlott
	SNB	pN0(sn)	nem szükséges		
		pN1(sn) és ABD			
		pN1(sn) ABD nélkül	ajánlott supraclav.- axillaris mező		
	ABD	pN0-1mi	nem szükséges		
		pN1a megfelelő ABD-vel	ajánlott elektív supraclav. mező		
		pN1a magas rizikójú esetben	ajánlott supraclav.- axillaris		
		pN2a, 3a, 3b, 3c			
		pNX/pN0 elégtelen ABD-vel			

4. és 5. táblázat: sugárterápiás irányelvek összefoglalva (Polgár, 2009).

III.Stádium-A/B/C: posztoperatív (adjuváns) lokoregionális besugárzás (maradék emlőállomány és „boost”-irradiáció a mellkasfal és nyirokrégiók besugárzásával.

Parasternális nyirokcsomó-érintettség

esetén a parasternális irradiáció indikációja az alábbiak szerint alakul (Polgár, 2009):

pN0-1mi	nem szükséges
pN1a, pN2a, pN3a	egyedi mérlegelés
pN1b, pN1c, pN2b, pN3b	ajánlott

2.6 Kórjóslat

2.6.1 A prognózist befolyásoló tényezők

1. a primer tumor átmérője (stádium/kiterjedtség) - tumorextenzió
2. diffúz növekedés
3. hónalji nyirokcsomók érintettsége
4. távoli metasztázisok jelenléte
5. a tumor differenciáltsági foka (grádus)
6. szövettani típus
7. ösztrogén és progeszteron hormonreceptor-pozitivitás
8. proliferációs ráta (mitózisok száma)
9. aneuploidia (rendellenes DNS jelenléte)
10. HER2 fokozott expressziója
11. érinvázio

(Kumar és mtsai., 2010)

2.6.2 Nomogramok

Nagyszámú betegről összegyűjtött különböző vizsgálati információk feldolgozásának segítségével mérhetővé válik az egyes változók prediktív értéke. A nomogramok ilyen független prognosztikai faktorokból álló pontrendszerek, amelyekkel bizonyos szempontból veszélyeztetett betegek kiemelhetőek, illetve túléléssel kapcsolatos adatok nyerhetőek.

Az emlőcarcinomás betegek hónalji nyirokcsomó-áttétességével kapcsolatos kockázat kimutatására több nomogramot megalkottak már. Ezekben a vizsgálatokban számos paramétert felhasználtak. Általában elmondható, hogy a tumorméret mint alapvető változó (pontosabban a tumor legnagyobb átmérője), mindegyikben szerepel:

Az alábbi felsorolásban néhány nomogram és a hozzájuk felhasznált változók láthatóak:

- MSKCC: szövettani típus, nukleáris grádus, limfovaszkuláris invázió (LVI), multifokális, ER-státusz, negatív és pozitív SN-ek száma, legnagyobb tumorátmérő (cm) és az őrszem felkeresésére használt eljárás (Van Zee és mtsai., 2003),
- MDA: primer tumor legnagyobb átmérője, eltávolított SN-ek száma, legnagyobb nyirokcsomóáttét, LVI jelenléte (Hwang és mtsai., 2003),
- Mayo: életkor, ER-státusz, áttétátmérő (mm), primer tumorátmérő (cm), negatív és pozitív SN-ek száma, extrakapszuláris terjedésű nyirokcsomóáttét (Degnim és mtsai., 2005),
- Tenon: primer tumorátmérő (mm), SN-en felüli pozitív nyirokcsomók aránya (%), legnagyobb SN-áttét, pozitív SN-ek aránya (Barranger és Coutant, 2005),
- Stanford: LVI, primer tumorátmérő, SN-áttét átmérője, és ezen változók különböző szorzatai (Kohrt és mtsai., 2008),
- French: mikrometasztázisok kimutatására használt eljárás, tumortípus, primer tumor legnagyobb átmérője, LVI (Houvenaeghel és mtsai., 2009),
- Masaryk: SN-áttét mérete, primer tumorátmérő, extrakapszuláris terjedés, multifokális, pozitív SN-ek aránya, LVI, tumortípus (Coufal és mtsai., 2009).

3 CÉLKITŰZÉS

Ahogy a fenti felsorolásból is látszik, az elmúlt évtizedben létrehozott prognosztikus értékű modellekben a tumorméret eddig a mm-ben vagy cm-ben megadott legnagyobb átmérő formájában jelent meg. Tumortérfogatot emlőcarcinoma-nomogramokban nem alkalmaztak. MRI-vizsgálatot térfogatmérés céljából többnyire egész emlőtálmomány meghatározására használtak plasztikai sebészeti beavatkozásokat megelőzően (Herold és mtsai., 2010; Yoo és mtsai., 2013). Emlődaganatos esetekben leginkább a NAC-ra adott válasz meghatározásában (Wasser, 2003; Balu-Maestro, 2002; Kim, 2007; Chen, 2008), illetve megjósolásában (Partridge, 2005; Ah-See, 2008; Hayashi, 2013; Li, 2014) használták fel.

Retrospektív vizsgálatunk célja az MRI alapján mért tumortérfogat szerepét megvizsgálni az emlődaganatok sebészi kezelése során.

Vizsgáltuk a tumortérfogat és a hónalji nyirokcsomóáttét megjelenése közötti összefüggést, ezen kívül arra is választ kerestünk, hogy a tumortérfogat előzetes meghatározása hogyan segítheti a műtét megtervezését; megerősítheti, megkönnyítheti-e az emlőmegtartó műtét illetve emlőabláció eldöntését. Továbbá vizsgáltuk azt is, hogy a mért térfogatérték mutat-e összefüggést a reszekciós szélek pozitivitásával, illetve hogy lehetséges-e, hogy mindezekkel együtt prediktorként növeli az emlőrák sebészeti ellátásának biztonságát.

További vizsgálati szempontok voltak még, hogy a mért tumortérfogat képes-e megjósolni a NAC hatására bekövetkező térfogatcsökkenést, és korrelál-e a diagnózissal, biológiai viselkedéssel; és ha igen, akkor mindez hatással lehet-e a sebészeti kezelés megválasztására.

Vizsgálatunk tervezésekor az alábbi sorrendben elemeztük az összegyűjtött adatok és a megmért értékek kapcsolatát:

1. Megadható-e egy olyan elvágólagos tumortérfogat-érték, ami felett szignifikánsan megnő az SN-áttétek valószínűsége?
2. Meghatározható-e egy olyan elvágólagos tumortérfogat-érték, ami felett szignifikánsan megnő az emlőrák hónalji áttétképződésének valószínűsége?
3. Megadható-e egy olyan elvágólagos tumortérfogat-érték, ami felett szignifikánsan megnő a mastectomia valószínűsége?

4. Összefüggésbe hozható-e a közeli és pozitív reszekciós szélek előfordulása a tumortérfogat növekedésével?
5. Megadható-e egy olyan tumortérfogat-intervallum, amelyben megnő az esélye annak, hogy az intraoperatív IC és a végleges szövettan eltérő eredményt véleményez?
6. Igazolható-e egyértelmű összefüggés tumortérfogat és tapinthatóság között? Mekkora térfogattól válik tapinthatóvá egy emlődaganat?
7. Van-e összefüggés az MRI-vel és a szövettani vizsgálattal megállapított regresszió fokában?

4 BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

4.1 A betegek kiválasztása

Vizsgálatainkat a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Sebészeti Klinikáján végeztük.

Az adatokat, a vizsgálatok leírását és eredményeit a MedSolution nevű kórházi számítógépes információs rendszer segítségével gyűjtöttük, a betegek MR-sorozatait Dr. Horváth István orvosigazgatónak (Diagnoscan Magyarország – Szeged) jóvoltából vizsgálhattuk.

Az első vizsgálat során a 2013. január 1 és 2014. április 29 közötti időszakban 413, a Sebészeti Klinikán emlőrák miatt oprált betegek kivizsgálásának adatait tekintettük át. Ebből 392 beteg primer műtéten esett át, közülük 60 beteg rendelkezett elérhető előzetes MRI-vizsgálati eredménnyel, ezekben az esetekben retrospektíve vizsgáltuk a preoperatív MRI-ikonográfia alapján mért *tumortérfogat összefüggését* a műtét nemével (excisio vagy mastectomia), nyirokcsomóáttét meglétével (SN ill. további axillaris nyirokcsomók vizsgálata alapján), az eltávolított specimenek reszekciós felszíneinek érintettségével (tumormentes, közeli vagy tumoros) illetve az elváltozás tapinthatóságának tényével.

Mivel a NAC-val kezelt betegek száma jelentősen kisebb volt, ezért a második vizsgálat során felmért időszakot kiterjesztettük: a 2012.06.05 és 2014.09.23 között 585, a Sebészeti Klinikán emlőrák miatt műtéti beavatkozáson átesett beteg kivizsgálásának adatait tekintettük át. Ebben az időintervallumban 48 beteg részesült neoadjuváns gyógyszeres terápiában. Csak 16 esetben készült az onkológiai kezelést megelőző illetve követő MRI-vizsgálat. Itt az MRI-alapján számított *tumortérfogatok különbségének* és bekövetkezett regresszió szövettanilag meghatározott mértékének összefüggését vizsgáltuk (melléklet: 18.,19. és 20. táblázat).

A második vizsgálat során kiválasztott 16 beteg primer szisztémás terápiában (NAC) részesült: TEX- protokoll alapján 6 egymást követő 21 napos ciklus alatt az alábbi gyógyszeres kezelésem estek át:

- Taxotere (docetaxel): 75 mg/m² i.v. bolus az első napon,
- Epirubicin: 75 mg/m² i.v. bolus az első napon és
- Xeloda (capecitabine): 2x1000 mg/m² per os az 1-14. napon.

4.3 Az MRI-vizsgálatok kivitelezése

A vizsgálathoz egy 1,5 Tesla mágneses indukójú GoldSeal Certified Signa Excite HDxt berendezést használtak (General Electric Medical Systems Milwaukee, WI, USA) 8 csatornás emlőtekerccsel. A betegek a vizsgálat alatt hason fekve helyezkedtek el, és pontosan időzítve egy előzetesen behelyezett intravénás branülön át gadopentetát – dimeglümin (Magnevist) kontrasztanyagot juttattak a keringésükbe (állítható nyomású és mennyiségű, kívülről irányítható pumpával 0,2 ml/kg-ot). Először háromirányú tájékozódó felvételek készültek (axialis, sagittalis, coronalis). Ezt követően natíve T2, majd kontrasztanyag adását követően T1 súlyozású dinamikus (Vibrant) sorozatok készültek a beadás pillanatában (2 mm-es vastagságú szeletek craniocaudalis irányban haladva), 15 másodperc, 1,5 perc, 3,5 perc és 6 perc elteltével. Az ezekben az időpontokban az adott gócok kontraszthalmozás-értékei egy halmozási dinamikát megjelenítő görbén ábrázolódnak, így megkülönböztethetők a jó- és rosszindulatú elváltozások, illetve halmozási sajátásaik összehasonlíthatóak az eltérésmentes emlőparenchymáéival. A vizsgálatok vénabiztosítással együtt 20-25 percig tartottak.

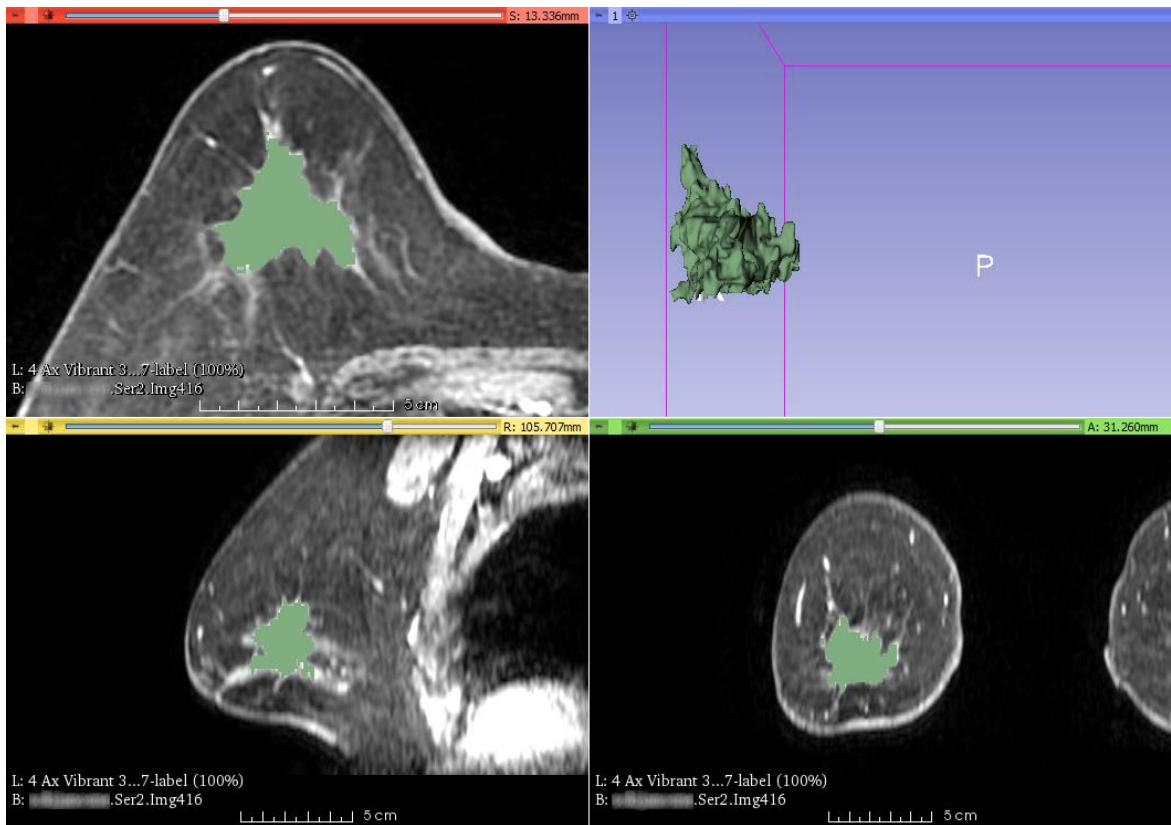
4.4 Az MRI-vizsgálat eredményeinek feldolgoása

Méréseinkhez a 3D Slicer nevű program 4.4.0 verzióját használtuk (Fedorov és mtsai, 2012), amelyet CT-, MRI-, ultrahang-, szövettani és nukleáris medicina-vizsgálatokkal készült DICOM formátumú képsorozatok elemzésére terveztek. Ezzel a szoftverrel az említett eljárások eredményeiből bármely szerv és szervrendszer feldolgozható különböző eszközök segítségével számtalan módon.

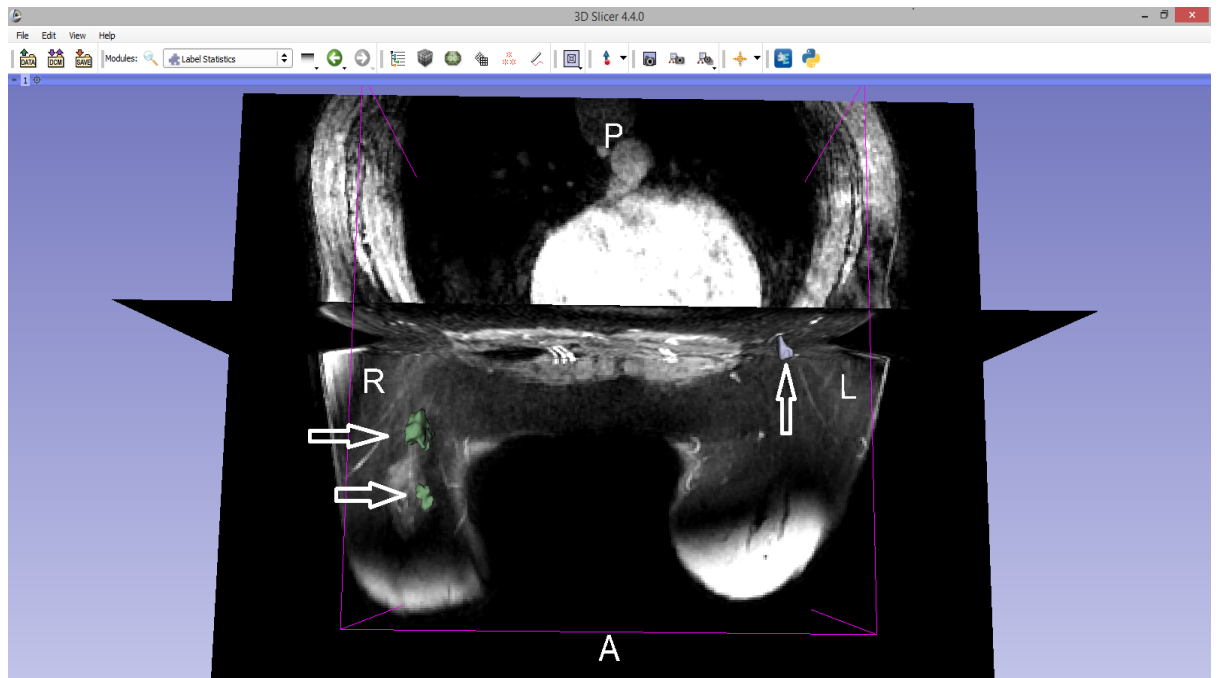
A programmal egyébként megjeleníthető az összes olyan kép, amelyekkel a klinikusok illetve a kezelőorvosok a mindennapokban találkozhatnak egy-egy MR-sorozat tanulmányozásának során: külön felületen lehet kiválasztani azt a „trigger time” vagy „content time” egységet, amelyen az adott elváltozás legjobban megjelenik (az egyes tumorok természetüknél fogva különböző halmozási dinamikát mutathatnak).

A vizsgált betegek kontrasztfokozott emlő-MR-sorozatain (DCE-MRI) a szerkesztő modulban szeletről szeletre haladva kijelöltük a tumort a térnek a program által rekonstruált mindhárom irányában (5. ábra), ezt követően 3 dimenziós modellt állítottunk össze a kijelölt részek alapján, végül kiszámítottuk az elváltozás térfogatát (9. és 10. ábra).

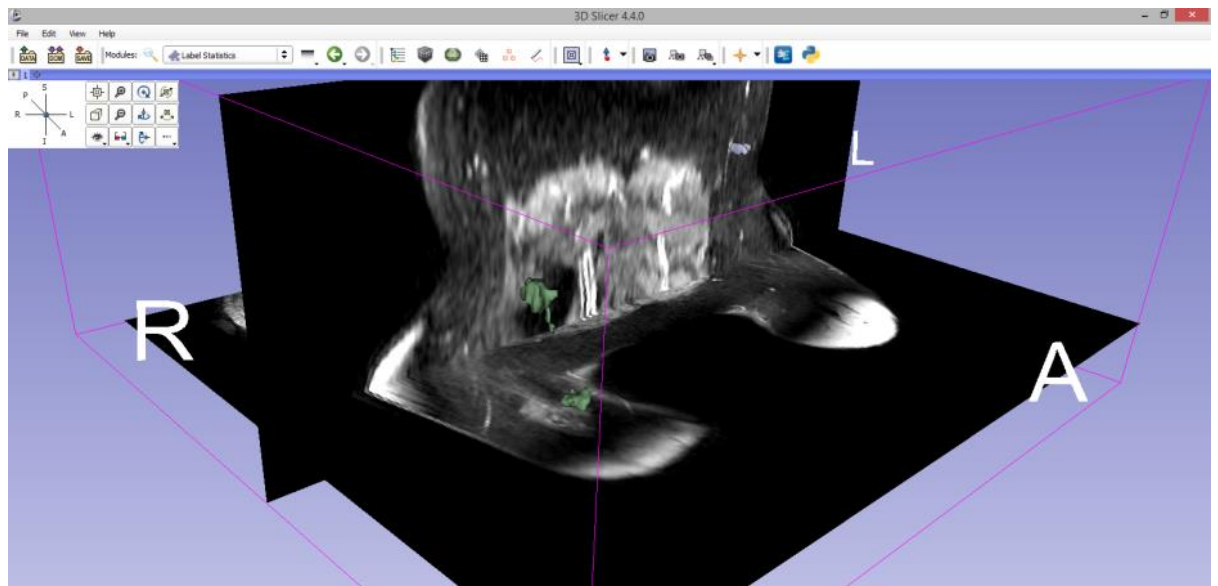
Az így megalkotott modell tetszőlegesen nagyítható, színeztető, forgatható, és vele együtt bármely irány bármely szeletét meg is lehet jeleníteni az értelmezés megkönnyítésének céljából (6., 7. és 8. ábrák). A szerkesztés során a távolságok könnyen mérhetőek különböző pontok között, illetve adottak félautomatikus eszközök (pl. „level tracing effect”), amelyek a kijelölést megkönnyítik, de sokszor nem fedhető le egyetlen kattintással a ténylegesen kijelölésre váró terület, így a szerkesztőnek minden egyes képen ki kell egészítenie a kiemelt részt a pontosság kedvéért (pl. „paint effect” segítségével).



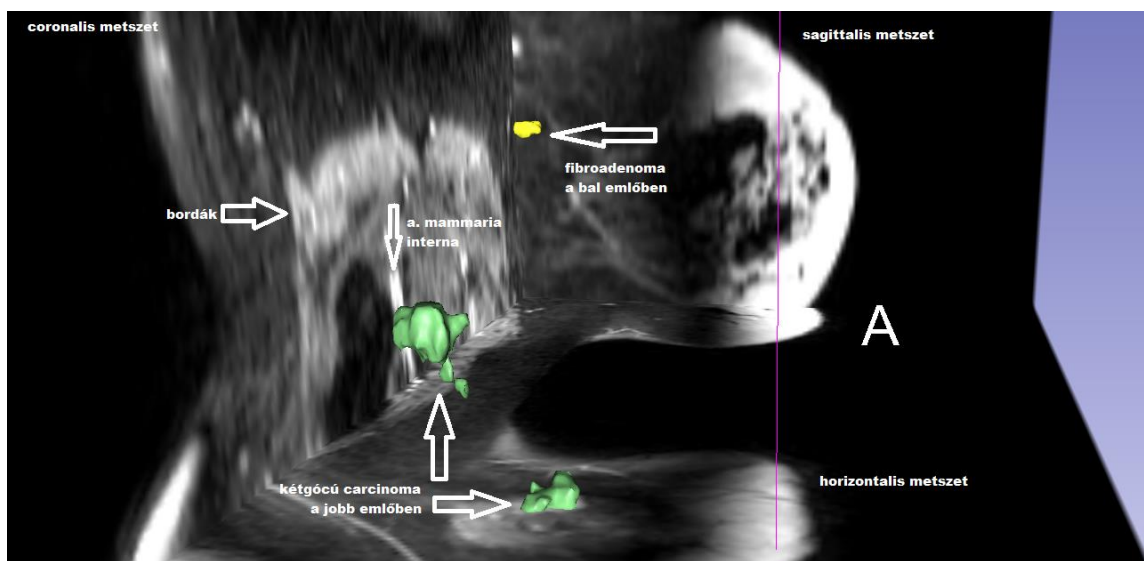
5. ábra: axialis/horizontalis (piros), sagittalis (sárga) és coronalis (zöld) irányú kijelölt tumoros területek a térben megalkotott modellel.



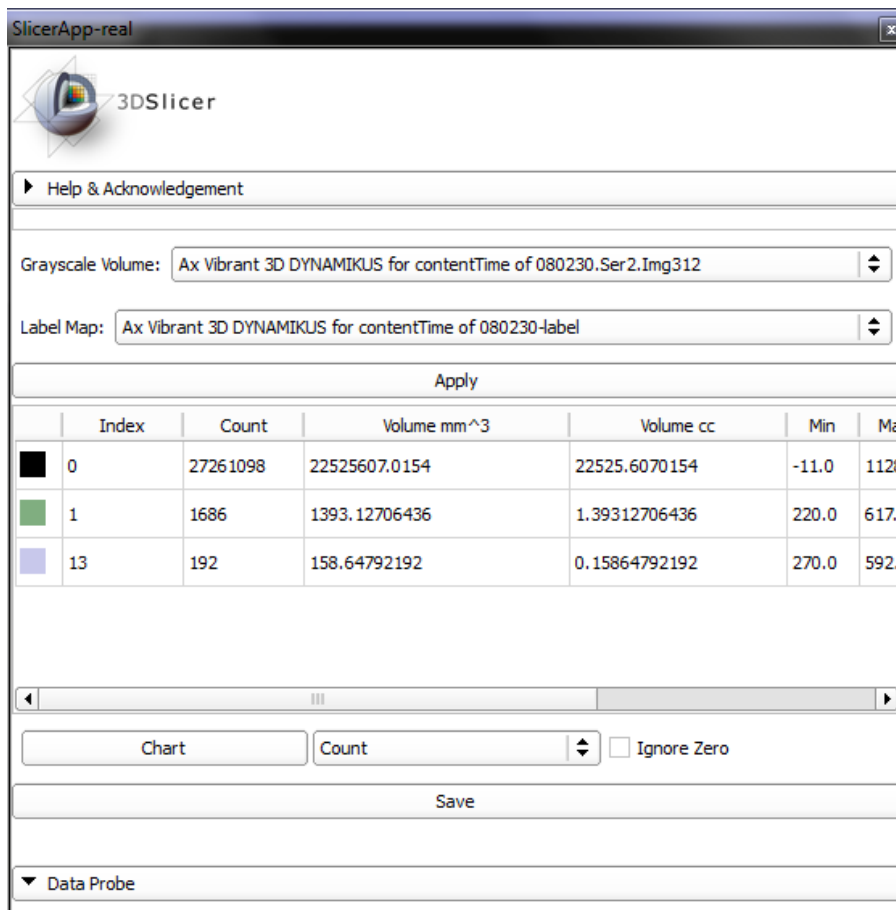
6.ábra: a megszerkesztett 3D-s modell a horizontális és koronális metszetekkel: felülnézetből látható a zölddel kijelölt kétgócú, malignus halmozási dinamikát mutató elváltozás jobboldalt, és a lilával jelölt, radiológiaiilag benignus fibroadenomának imponáló kisebb góc baloldalt.



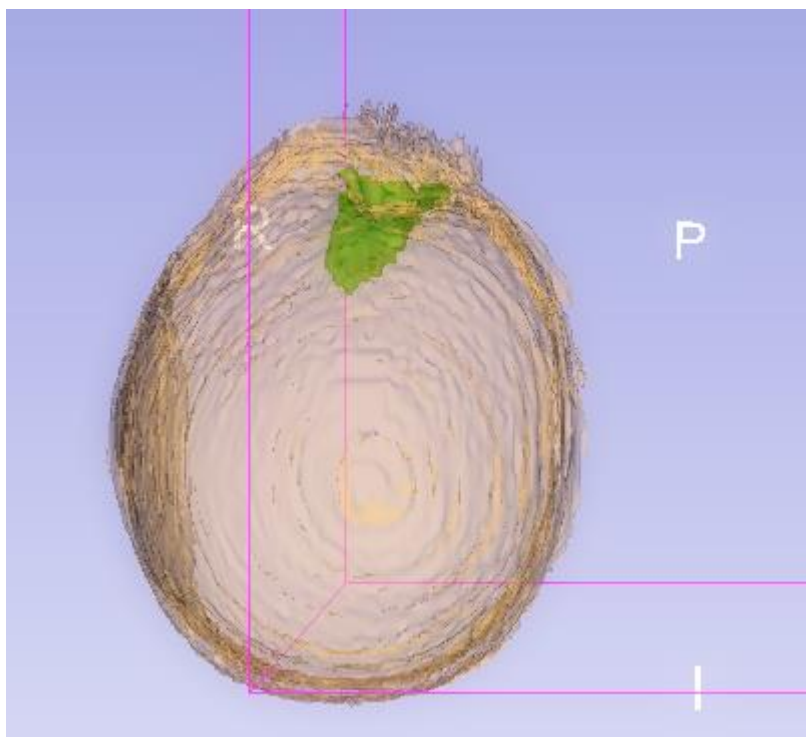
7. ábra: az előző ábrán látható elváltozások egy anterior és lateral közötti nézetből.



8. ábra: ugyanazon elváltozások lateralis irányból nézve, más színekkel megjelenítve



9. ábra: a fenti képeken megjelenített malignus karakterű tumor és térfogata. Az itt feltüntetett modulban („label statistics”) az alapsorozatot és a tetszőleges kijelölt részeket megadva a program nagy pontossággal kiszámítja a ki nem jelölt és a különböző jelöléssel ellátott részek térfogatát.



10. ábra: jobb oldali emlőtumor megszerkesztett háromdimenziós képe (zöld) a bőrfelülettel együtt: jól lokalizálható a felső negyedhatári elváltozás.

Az eredmény így köbmilliméter pontossággal mérhető. A folyamat kijelölési része természetesen szubjektív, és mint olyan, pontatlanságnak lehet alapja, ennek megfelelően ennél kisebb részletek kijelölésének nincs gyakorlati haszna. A vizsgált esetek döntő többségénél a kijelölendő térfogat mégis egyértelmű volt. Ahol pedig nehézségbe ütközött a malignus terület elkülönítése (pl. jelentős tumorextenzió illetve kontrasztanyagot eleve gócosan halmozó alapállomány fennállásakor), ott a vizsgálatot véleményező radiológus szakorvosok leírásai segítettek a halmozási dinamikák összehasonlításának alapján. A legnehezebb esetekben a Diagnoscan Magyarország – Szeged Képző Centrum Emlődiagnostika vezető adjunktusa, Dr. Ormándi Katalin szakmai véleménye és segítsége jelentett biztosítékot a korrekt értelmezésben.

4.5 Szövettani feldolgozás

Az eltávolított emlőexcindatum, az őrszemnyirokcsomók és az esetek egy részében a hónalji nyirokcsomóblokk meghatározott szabályok szerinti patológiai feldolgozásra került. A végleges szövettan eredményeinek alapján a betegség stádiumbesorolása pontosabbá válik (pTNM, melléklet 16. táblázat), illetve a neoadjuváns terápia következtében létrejövő regresszió mértéke megítélhető (melléklet 18., 19. és 20. táblázat).

Az előzetesen a sebész által orientált specimen felszíneit 6 különböző színnel megfestik, hogy pontosan megítélhető legyen a tumornak a reszekciós felületektől mért távolsága.

Ezen kívül többek között a tumoros góc szövettani típusáról, illetve legnagyobb átmérőiről szükséges nyilatkozni.

Az őrszemnyirokcsomó vizsgálata két lépésben történik: egyrészt intraoperatív, másrészt beágyazást követően 250 mikrononként lépcsőzetesen metszve. A műtét közbeni vizsgálat imprint citológiával történik. Ez a vizsgálat az egyértelmű áttét gyors kimutatására alkalmas. Az intraoperatív eljárást így minden esetben követnie kell a szokásos szövettani vizsgálatnak, mely az esetleges áttétek számát és méretét is leírja.

A hónalji nyirokcsomóblokk feldolgozásának során a blokkban lévő összes nyirokcsomót meg kell keresni, kipreparálni és egyben (5 mm-nél kisebbek) vagy 2-3 mm-es szeletekben (5 mm-nél nagyobbak) történő beágyazást követő szövettani vizsgálattal meghatározni, hogy a vizsgált nyirokcsomókból hányban található áttéti carcinoma (Cserni, 2009).

A NAC-ban részesült betegek szövettani mintáját értékelés során ún. regressziós skálákon helyezik el: az egyik leggyakrabban használt ilyen rendszer TRG1 (Tumor Regression Grade: Sinn, 1994 és Denkert, 2004 munkájának alapján; melléklet 20. táblázat). A legfontosabb értékelési szempontok a terápia hatására bekövetkező citopátiás hatás, tumorszklerózis, illetve invazív vagy in situ reziduális tumorszövet jelenléte. Ha a tumorban semmilyen változást nem lehet észlelni, akkor TRG0; ha minimális citopátiás hatás megfigyelhető, de a residuális tumor legnagyobb átmérője 5 mm-nél nagyobb, akkor TRG1; ha kifejezett szklerózis látható 5 mm-nél kisebb residuális tumorról, akkor TRG2; ha már csak residuális in situ komponens van jelen, akkor TRG3; ha már semmilyen tumor nem látható, akkor TRG4 (komplett patológiai regresszió). Ehhez hasonlóan a II. Magyar Emlőrák Konszenzus Konferencia során létrehozott TR-skálán is megadható a regresszió foka azzal a különbséggel, hogy itt a teljes regressziót TR1, a változatlan állapotot TR4 jelöli (Cserni, 2009; melléklet 18. és 19. táblázatok).

4.6 Statisztikai analízis

A térfogatmérés adatai folytonos változósorot alkottak, így azokban az esetekben, amikor 2 szempont szerint alkottak független mintát a betegek (hónalji áttétesség, műtéttípus és tapinthatóság), kétmintás t-próbát alkalmaztunk. Amikor a vizsgált szempontok alapján a betegek 3 csoport között oszlottak meg (reszekciós szélek, regresszióértékek, illetve az IC/szövettani eredmény), a több egymást követő t-próbából adódó hibalehetőségek

elkerülése végett egyszempontos (one way) ANOVA (ANalysis Of VAriance) varianciaanalízist végeztünk.

A kutatásunk alapvető célja egy jó szenzitivitású és specificitású modell megalkotása volt, ezért egy ROC (Receiver Operating Characteristic) függvény ábrázolásával, és a görbe alatti terület (Area Under the Curve, AUC) meghatározásával megadhatóvá vált a modell prediktív értéke. A különböző térfogatértékekhez becsült szenzitivitás és specificitás értékekből Youden-indexek számolhatóak (szenzitivitás + specificitás – 1). Az egyes térfogatokhoz tartozó legmagasabb Youden-index segít a pozitív és negatív esetek elkülönítésére használható optimális elvágópont („cut-off” point) megadásában.

A statisztikai analízis során SPSS 20.0 programot használtunk, a szignifikanciaszint határa (α) 0.05 volt.

5 EREDMÉNYEK

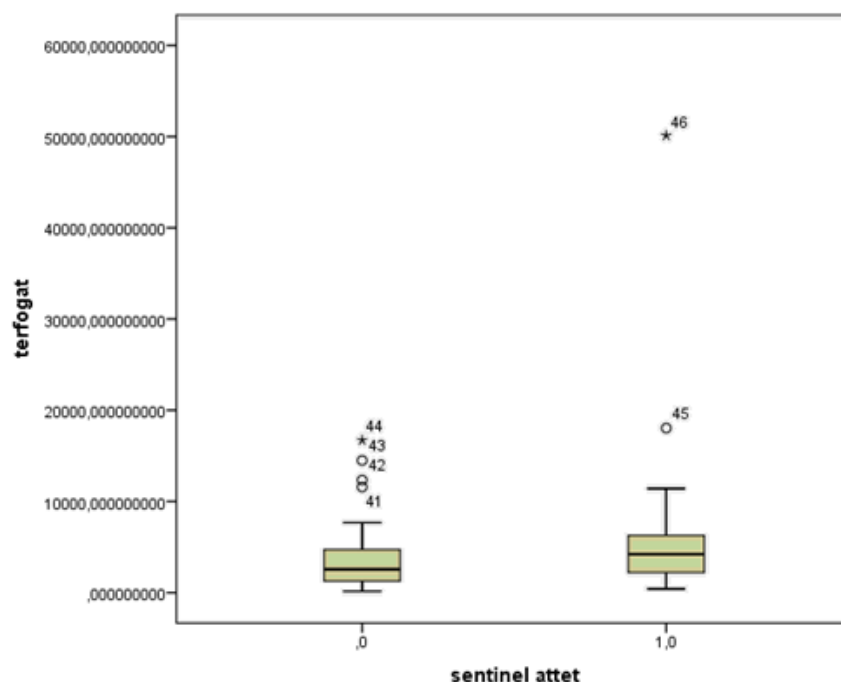
Az első vizsgálat során kiválasztott 60 beteg átlagéletkora 56,2 év, átlagos tumortérfogata 5337,37 mm³ volt.

Első kérdés: megadható-e egy olyan elvágólagos tumortérfogat-érték, ami felett szignifikánsan megnő az SN-áttétek valószínűsége?

A 60 betegnél 46 esetben SNB elvégzése történt (=76,67%), a fennmaradó 14 esetben (23,33%) ABD történt SNB nélkül. A 46 SNB 69,57%-ában (n=32) a szövettan reaktív, áttétmentes nyirokcsomót véleményezett. Az átlagos tumortérfogat áttétmentes SN esetében 4119,86 mm³ (SD: 4248,91). A legkisebb érték 149,56 mm³; a legnagyobb érték 16713,39 mm³ volt (terjedelem: 16 563,83 mm³). A betegek további 30,43%-ában (n=14) pedig a szövettan áttétes nyirokcsomót véleményezett. Ebben a csoportban az átlagos tumortérfogat 8 377,06 mm³ (SD: 12 850,11). A legkisebb érték 428,02 mm³, a legnagyobb érték 50 120,4 mm³ volt (terjedelem 49 692,4 mm³; 6. táblázat; 11. ábra).

szempont	reaktív SN	áttétes SN
átlag	4119,86	8377,06
konfidencia intervallum (CI: 95%)	2587,97; 5651,76	957,62; 15796,5
korrigált empirikus szórás (SD)	4248,91	12850,11
minimumérték	149,56	428,02
maximumérték	16713,39	50120,40
terjedelem	16563,83	49692,40

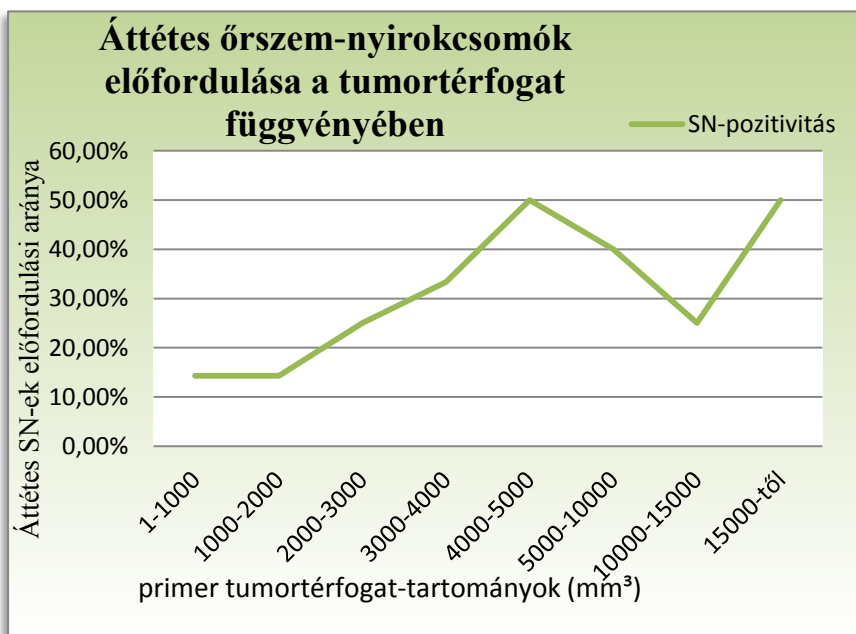
6. táblázat: a két csoport térfogatértékeinek eloszlását jellemző adatok összefoglalva (mm³)



11. ábra: az SN áttétességének alakulása a térfogat függvényében a doboz ábrán megjelenítve. Az x-tengelyen 0 jelöli az áttétmentességet, 1 az áttétességet, az y-tengelyen pedig a mért tumortérfogatok láthatóak. Az ábráról leolvashatók a szórásértékek (SD), a minimum és maximum értékek, az első, második és harmadik kvartilis értékek is. Csillag és kör jelöli az extrém értékeket.

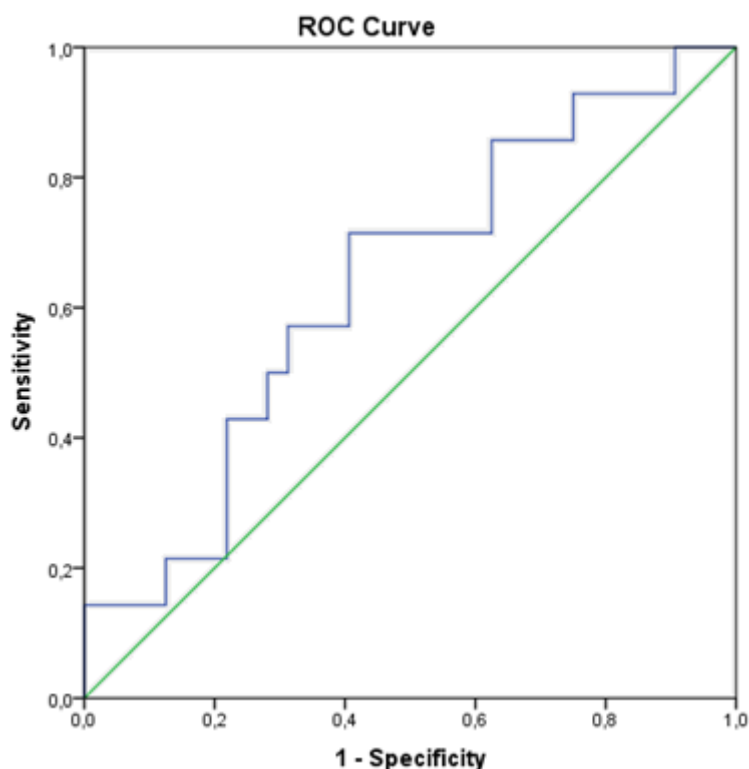
A két csoport közötti különbség 5%-os szignifikanciaszint mellett ($\alpha=0,05$) nem bizonyult szignifikánsnak ($p=0,109$).

Vizsgálatunkban a 4-5 cm³ –es térfogattartományban az áttétes őrszemnyirokcsomók aránya elérte az 50%-ot. Az 5000 mm³ feletti tumortérfogat-tartományban azért tapasztalhatunk csökkenést a pozitív SNB-k arányában, mert ekkora tumorméret esetében a preoperatív staging SNB helyett ABD elvégzését tette indokoltá (12. ábra).



12. ábra: Pozitív SNB-k valószínűségének alakulása a tumortérfogat függvényében. növekedésével nő. (5000 mm³ feletti térfogatú daganatokból aránylag kevesebb fordult elő a vizsgált betegek eseteiben, ezért az összehasonlíthatóság kedvéért 5000 mm³ felett az intervallumok nem 1000, hanem 5000 mm³-es tartományt ábrázolnak).

A modell szenzitivitása és specificitása ROC-függvény létrehozásával ábrázolható (13. ábra). A ROC görbe alatti terület (AUC) kiszámításával megadható a modell prediktív értéke. Az első modellünkben az AUC 0,636 értéket vett fel, ami nem biztosít elégséges rangsorolást (0,7 alatti AUC értékkel rendelkező modellek predikcióra nem használhatóak). A különböző térfogatértékekhez becsült szenzitivitás és specificitás értékekből Youden-indexek számolhatóak (szenzitivitás + specificitás – 1). A különböző térfogatokhoz tartozó legmagasabb Youden-index segít a pozitív és negatív esetek elkülönítésére használható optimális elvágópont („cut-off” point) megadásában. Ebben az esetben ez a pont 3439,02 mm³ volt.



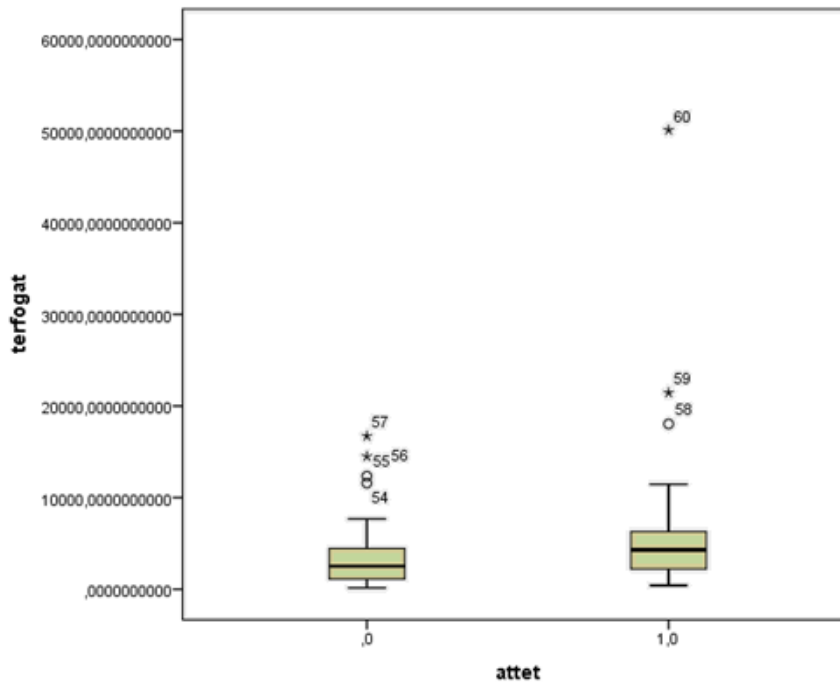
13. ábra: álpozitivitási arányokhoz (1-specificitás) tartozó szenzitivitásértékeket megjelenítő ROC-görbe. A zöld függvény (AUC=0.5) a véletlenszerű besorolást, a kék függvény a vizsgált prediktort jeleníti meg.

Második kérdés: meghatározható-e egy olyan elvágólagos tumortérfogat-érték, ami felett szignifikánsan megnő az emlőrák hónalji áttétképződésének valószínűsége?

A 60 beteg 58,33%-ában (n=35) nem volt kimutatható axillaris metasztázis az SN és/vagy hónalji blokk szövettani vizsgálatával. Ebben a csoportban az átlagos (primer) tumortérfogat 3869,12 mm³ volt (SD: 4155,25). A legkisebb érték 149,56 mm³; a legnagyobb érték 16 713,4 mm³ volt (terjedelem: 16 563,83 mm³). A betegek további 41,67%-ában (n=25) a szövettani vizsgálat áttétet igazolt. Ebben a csoportban az átlagos tumortérfogat 7392,92 mm³ volt (SD: 10 325,8). A legkisebb érték 428,02 mm³, a legnagyobb érték 50 120,4 mm³ volt (terjedelem: 49 692,4 mm³; 7. táblázat; 14. ábra).

szempont	áttétmentes axilla	áttétes axilla
átlag	3869,12	7392,92
konfidencia intervallum (CI: 95%)	2441,74; 5296,5	3130,64; 11655,2
korrigált empirikus szórás (SD)	4155,25	10325,80
minimumérték	149,56	428,02
maximumérték	16713,40	50120,40
terjedelem	16563, 83	49692,40

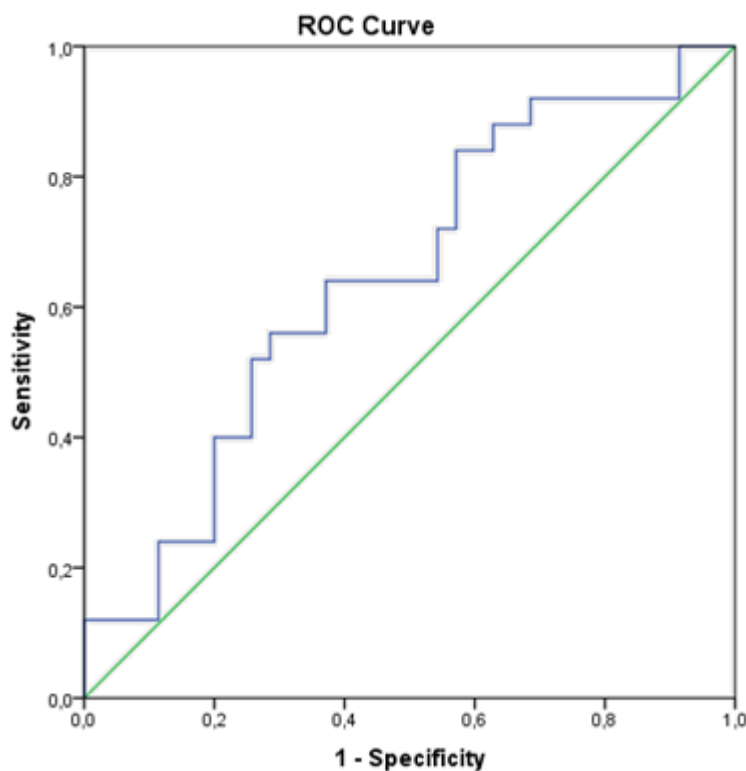
7. táblázat: a két csoport térfogatértékeinek eloszlását jellemző adatok összefoglalva (mm³)



14. ábra: hónalji áttétesség alakulása a térfogat függvényében doboz ábrán megjelenítve. Az x-tengelyen 0 jelöli az áttétmentességet, 1 az áttétességet, az y-tengelyen pedig a mért tumortérfogatok láthatóak. Az ábráról leolvashatók a szórásértékek (SD), a minimum és maximum értékek, az első, második és harmadik kvartilis értékek is.

A két csoport közötti különbség 5%-os szignifikanciaszint mellett ($\alpha=0,05$) nem bizonyult szignifikánsnak ($p=0,116$), bár ez feltehetően a kis betegszámmal is magyarázható.

A fentiekhez hasonló módon meghatározott elvágópont ebben a modellben $4029,2 \text{ mm}^3$. ROC-függvény létrehozásával (15. ábra), majd AUC kiszámításával a modell prediktív értéke ($\text{AUC}=0,645$), amely az első modellünkben tapasztalt értékhez hasonlóan alacsony, így nem biztosít elégséges rangsorolást.



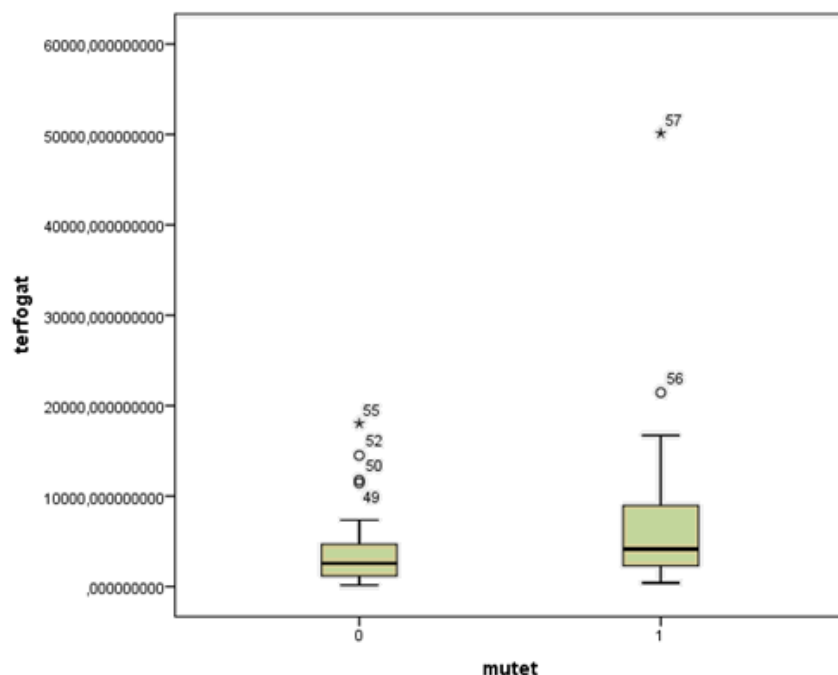
15. ábra: álpozitívási arányokhoz (1-specifitás) tartozó szenzitivitásértékeket megjelenítő ROC-görbe. A zöld függvény ($\text{AUC}=0,5$) a véletlenszerű besorolást, a kék függvény a vizsgált prediktort jeleníti meg.

Harmadik kérdés: megadható-e egy olyan elvágólagos tumortérfogat-érték, ami felett szignifikánsan megnő a mastectomia valószínűsége?

A 60 betegből 3 olyan eset volt, amelyben mindkét emlőben tumort diagnosztizáltak, és a két emlő sebészeti terápiája eltért (az egyik elváltozást excisióval, a másikat mastectomiával távolították el), ezért a kétmintás t-próba alkalmazhatóságának érdekében figyelmen kívül kellett hagyni az eseteiket. Az így megmaradt 57 beteg 52,63%-ának daganatát (n=30) excisióval távolították el. Ebben a csoportban az átlagos tumortérfogat 4 071,76 mm³ volt (SD: 4403,58). A legkisebb érték 149,56 mm³, a legnagyobb érték 18 042,07 mm³ volt (terjedelem: 17 892,51 mm³). A betegek további 47,37%-ában (n=27) mastectomia történt. Ebben a csoportban az átlagos tumortérfogat 7682,49 mm³ volt (SD: 10 053,61). A legkisebb érték 407,36 mm³, a legnagyobb érték 50120,4 mm³ volt (terjedelem: 49 713, 04; 8. táblázat; 16. ábra).

szempont	excisio	mastectomia
átlag	4071,76	7682,49
konfidencia intervallum (CI: 95%)	2427,44; 5716,08	3705,42; 11659,57
korrigált empirikus szórás (SD)	4403,58	10053,61
minimumérték	149,56	407,36
maximumérték	18042,07	50120,40
terjedelem	17892,51	49713, 04

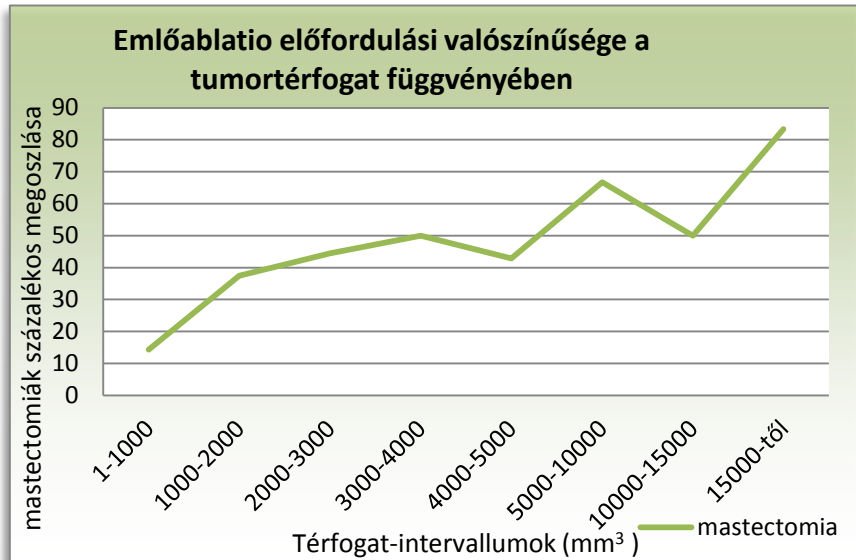
8. táblázat: a két csoport térfogatértékeinek eloszlását jellemző adatok összefoglalva (mm³)



16. ábra: a választott műtéti típusok alakulása a térfogat függvényében doboz ábrán megjelenítve. Az x-tengelyen 0 jelöli az excisiókat, 1 a mastectomiákat, az y-tengelyen pedig a mért tumortérfogatok láthatóak. Az ábráról leolvashatók a szórásértékek (SD), a minimum és maximum értékek, az első, második és harmadik kvartilis értékek is. Csillag és kör jelöli az extrém értékeket.

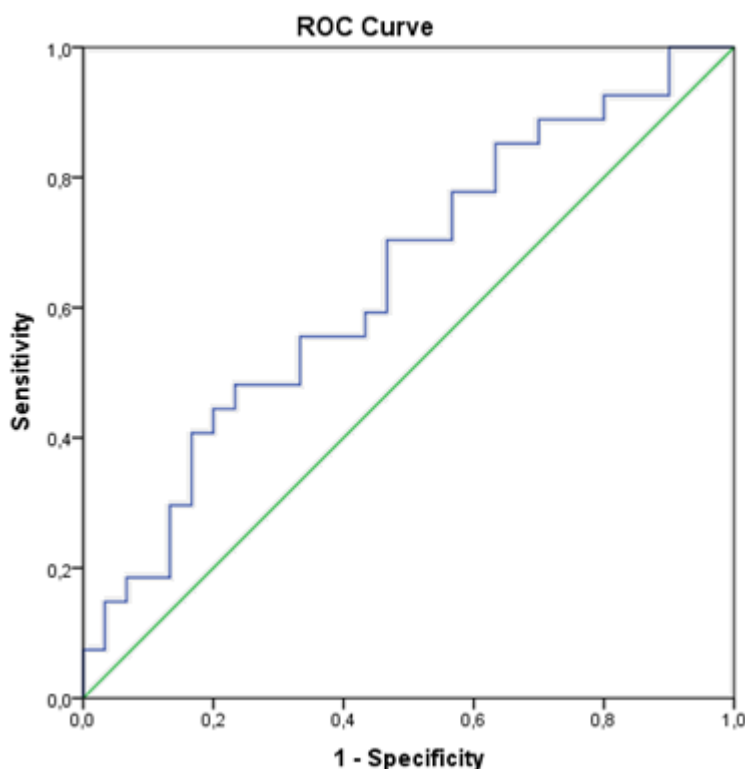
A két csoport közötti különbség 5%-os szignifikanciaszint mellett ($\alpha=0,05$) nem bizonyult szignifikánsnak ($p=0,512$).

Vizsgálatunkban a 3-5 cm³ –es térfogattartományban a mastectomiák aránya elérte az 50%-ot, 5 cm³ felett pedig a valószínűsége tovább emelkedett (17. ábra).



17. ábra: Az emlőeltávolító műtétek százalékos megoszlása a tumortérfogat függvényében: az abláció valószínűsége a tumortérfogat növekedésével nő. (5000 mm³ feletti térfogatú daganatokból aránylag kevesebb fordult elő a vizsgált betegek eseteiben, ezért az összehasonlíthatóság kedvéért 5000 mm³ felett az intervallumok nem 1000, hanem 5000 mm³-es tartományt ábrázolnak)

A fentiekhez hasonló módon meghatározott elvágó pont ebben a modellben 4688,38 mm³. ROC-függvény létrehozásával (18. ábra), majd AUC kiszámításával a modell prediktív értéke (AUC= 0,642), amely az első és második modellünkben tapasztalt értékhez hasonlóan alacsony, így ez sem biztosít elégséges rangsorolást.



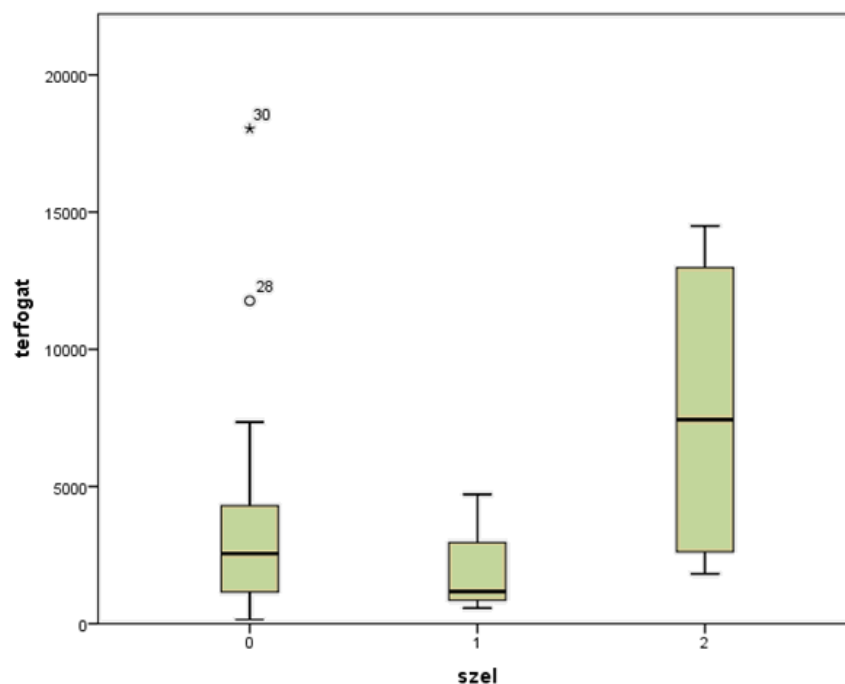
18. ábra: álpozitivitási arányokhoz (1-specificitás) tartozó szenzitivitásértékeket megjelenítő ROC-görbe. A zöld függvény (AUC=0.5) a véletlenszerű besorolást, a kék függvény a vizsgált prediktort jeleníti meg.

Negyedik kérdés: összefüggésbe hozható-e a közeli és pozitív reszekciós szélek előfordulása a tumortérfogat növekedésével?

A 60 beteg műtétei közül 30 esetben excisio történt, melynek 70%-a ($n=21$) az éppen történt. A negatív reszekciós szélekkel rendelkező excisiók esetében az átlagos tumortérfogat $3787,69 \text{ mm}^3$ volt (SD: 4153,76). A legkisebb érték $149,56 \text{ mm}^3$, a legnagyobb $18042,07 \text{ mm}^3$ volt (terjedelem: 17892,51). 5 esetben közeli reszekciós széllal (1-2 mm) végrehajtott excisio történt (16,67%-ban). Ebben a csoportban az átlagos tumortérfogat $1907,06 \text{ mm}^3$ volt (SD: 1716,81). A legkisebb érték $568,49 \text{ mm}^3$, a legnagyobb érték $4715,64 \text{ mm}^3$ (terjedelem: 4147,15). A pozitív reszekciós széllal rendelkező excisiók esetében (ami az excisiók 13,33%-át jelentette, $n=4$) az átlagos tumortérfogat $7798,89 \text{ mm}^3$ volt (SD: 6142,17). A legkisebb érték $1816,93 \text{ mm}^3$, a legnagyobb érték $14498,11 \text{ mm}^3$ volt (terjedelem: 12681,18; 9. táblázat; 19. ábra).

szempont	negatív	közeli	pozitív
átlag	3787,69	1907,06	7798,89
konfidencia intervallum (CI: 95 %)	1946,02; 5629,36	-1106,71; 4920,81	-1974,68; 17572,46
korrigált empirikus szórás (SD)	4153,76	1893,99	6142,17
minimumérték	149,56	568,49	1816,93
maximumérték	18042,07	4715,64	14498,11
terjedelem	17892,51	4147,15	12681,18

9. táblázat: a három csoport térfogatértékeinek eloszlását jellemző adatok összefoglalva (mm^3)



19. ábra: a reszekciós szélek alakulása a térfogat függvényében doboz ábrán megjelenítve. Az x-tengelyen 0 a csak negatív reszekciós szélekkel rendelkező specimeneket, 1 a közeli (0-2 mm) és 2 a pozitív reszekciós széllal rendelkező specimeneket jelöli. Az y-tengelyen a mért tumortérfogatok láthatóak. Az ábráról leolvashatók a szórásértékek (SD), a minimum és maximum értékek, az első, második és harmadik kvartilis értékek is. Csillag és kör jelöli az extrém értékeket.

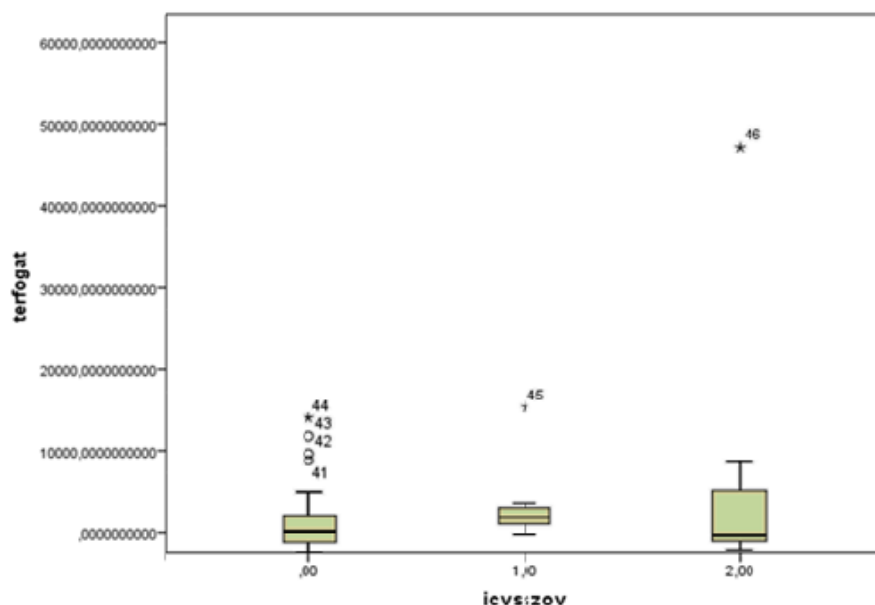
A csoportok közötti különbség 5%-os szignifikanciaszint mellett ($\alpha=0,05$) nem bizonyult szignifikánsnak ($p=0,131$).

Ötödik kérdés: megadható-e egy olyan tumortérfogat-intervallum, amelyben megnő az esélye annak, hogy az intraoperatív IC és a végleges szövettan eltérő eredményt vélemez?

Az SNB-k 67%-ában ($n=31$) az IC és a végleges szövettan eredménye megegyezően negatív volt, az átlagos tumortérfogat $4177,57 \text{ mm}^3$ volt (SD: 4306,38). A legkisebb érték $149,56 \text{ mm}^3$, a legnagyobb érték $16713,39 \text{ mm}^3$ volt (terjedelem: 16563,83). Azokban az esetekben, amikor az IC és a végleges szövettan eredménye megegyezően pozitív volt ($n=8$; 17,39%), az átlagos tumortérfogat $5968,3 \text{ mm}^3$ volt (SD: 5035,09). A legkisebb érték $2205,35 \text{ mm}^3$, a legnagyobb érték $18042,07 \text{ mm}^3$ volt (terjedelem: 15836,72). Azokban az esetekben, amikor az IC eredménye negatív, a végleges szövettan pedig pozitív volt ($n=7$; 15,22%), az átlagos tumortérfogat $10169,65 \text{ mm}^3$ volt (SD: 18006,67). A legkisebb érték $428,02 \text{ mm}^3$, a legnagyobb érték $50120,4 \text{ mm}^3$ volt (terjedelem: 49692,38; 10. táblázat; 20. ábra).

szempont	negatív->negatív	pozitív->pozitív	negatív->pozitív
átlag	4177,57	5968,30	10169,65
konfidencia intervallum (CI: 95%)	2597,98; 5757,16	1758,86; 10177,74	-6483,74; 26823,04
korrigált empirikus szórás (SD)	4306,38	5035,09	18006,67
minimumérték	149,56	2205,35	428,02
maximumérték	16713,39	18042,07	50120,4
terjedelem	16 563,83	15836,72	49692,38

10. táblázat: a három csoport térfogatértékeinek eloszlását jellemző adatok összefoglalva (mm^3)



20. ábra: az IC és szövettani eredmények kapcsolatának alakulása a térfogat függvényében doboz ábrán megjelenítve. Az x-tengelyen 0 azokat az eseteket jelöli, ahol a két módszer egyaránt negatív eredményt adott, 1 a mindkét módszerrel egyaránt pozitívként azonosított és 2 az IC-vel negatív, szövettani vizsgálattal pozitívnak

véleményezett SN-eket jelöli. Az y-tengelyen a mért tumortérfogatok láthatóak. Az ábráról leolvashatók a szórásértékek (SD), a minimum és maximum értékek, az első, második és harmadik kvartilis értékek is. Csillag és kör jelöli az extrém értékeket.

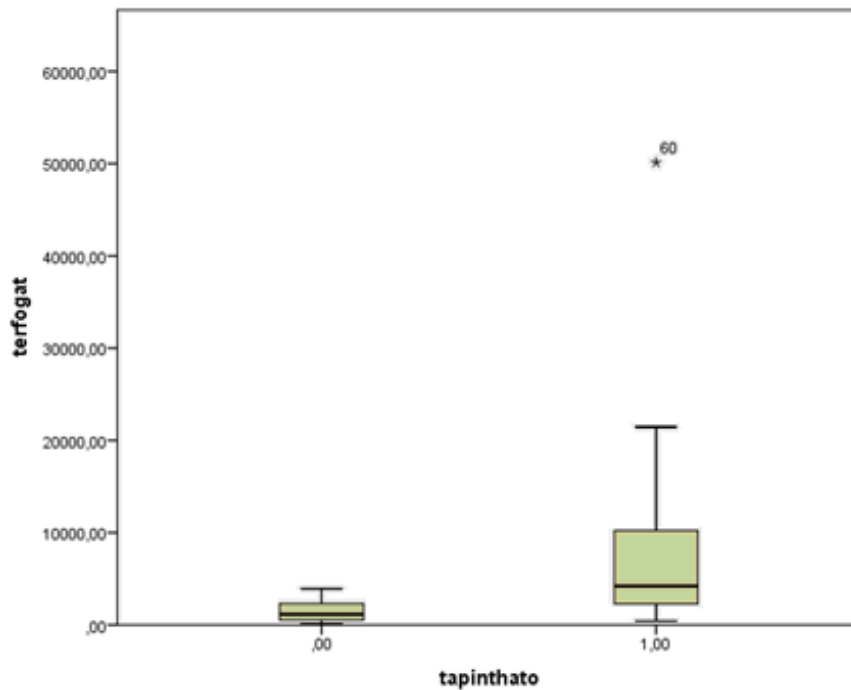
A csoportok közötti különbség 5%-os szignifikanciaszint mellett ($\alpha=0,05$) nem bizonyult szignifikánsnak ($p=0,195$).

Hatodik kérdés: igazolható-e egyértelmű összefüggés tumortérfogat és tapinthatóság között? Mekkora térfogattól válik tapinthatóvá egy emlődaganat?

A 60-ból 19 esetben a daganat nem volt tapintható (szűrővizsgálat során kiemelt betegség) (31,67%), 41 esetben (68,33%) pedig tapintható volt az elváltozás (a beteg önvizsgálat során fedezte fel). A nem tapintható daganatok esetében az átlagos tumortérfogat 1449,32 mm³ volt (SD: 1111,88). A legkisebb érték 149,56 mm³; a legnagyobb érték 3924,45 mm³ volt (terjedelem: 3774,89 mm³). A tapintható elváltozású csoportban az átlagos tumortérfogat 7123,83 mm³ volt (SD: 8595,37,11). A legkisebb érték 428,02 mm³, a legnagyobb érték 50 120,4 mm³ volt (terjedelem 49 692,38 mm³; 11. táblázat; 21. ábra).

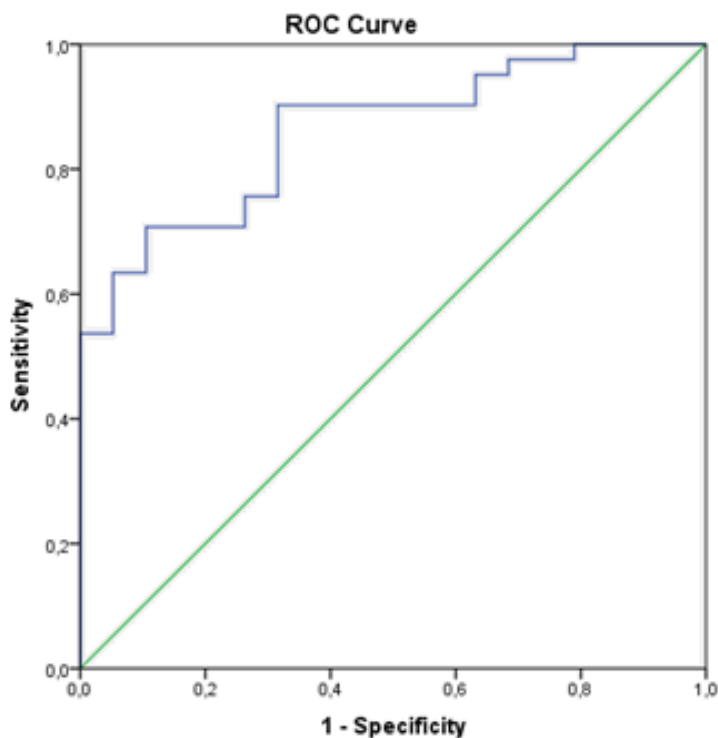
szempont	nem tapintható	tapintható
átlag	1449,32	7123,83
konfidencia intervallum (CI: 95%)	913,41; 1985,23	4410,80; 9836,87
korrigált empirikus szórás (SD)	1111,88	8595,37
minimumérték	149,56	428,02
maximumérték	3924,45	50120,40
terjedelem	3774,89	49692,38

11. táblázat: a két csoport térfogatértékeinek eloszlását jellemző adatok összefoglalva (mm³)



21. ábra: a tapinthatóság alakulása a térfogat függvényében doboz ábrán megjelenítve. Az x-tengelyen 0 jelöli nem tapintható, 1 a tapintható daganatokat, az y-tengelyen pedig a mért tumortérfogatok láthatóak. Az ábráról leolvashatók a szórásértékek (SD), a minimum és maximum értékek, az első, második és harmadik kvartilis értékek is. Csillag és kör jelöli az extrém értékeket.

A két csoport közötti különbség 5%-os szignifikanciaszint mellett ($\alpha=0,05$) a várakozásnak megfelelően szignifikánsnak bizonyult ($p=0,0039$).



22. ábra: álpozitivitási arányokhoz (1-specificitás) tartozó szenzitivitásértékeket megjelenítő ROC-görbe. A zöld függvény ($AUC=0.5$) a véletlenszerű besorolást, a kék függvény a vizsgált prediktort jeleníti meg.

A fentiekhez hasonló módon meghatározott elvágó pont ebben a modellben 1624,9 mm³. ROC-függvény létrehozásával (22. ábra), majd AUC kiszámításával a modell prediktív értéke ($AUC=0,861$), amely az első 3 modellünkben tapasztalt eredményhez képest jó rangsorolást biztosít.

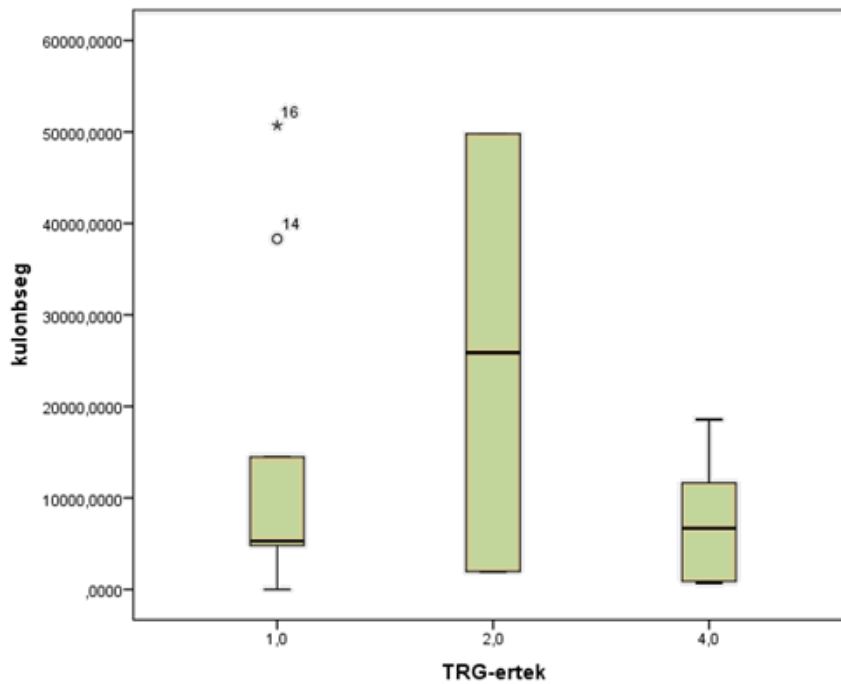
Hetedik kérdés: van-e összefüggés az MRI-vel és a szövettani vizsgálattal megállapított regresszió fokában?

A második vizsgálat során kiválasztott 16 beteg átlagéletkora 49,188 év volt. A műtétek során eltávolított daganatokat szövettani vizsgálat során TRG1, TRG2 és TRG4 csoportba osztották a patológusok, TRG3-ra jellemző szövettani eredmény nem volt a mintában. A beosztás egyébként több regresszióskálán is megtörtént, de vizsgálatunkban a Denkert-féle klasszifikációt vettük alapul (melléklet: 20. táblázat). Az eddigiekben alkalmazott, fentebb leírt folytonos változóval (mért tumortérfogattal) ellentétben, ebben a vizsgálatban a NAC előtt és után az megmért tumortérfogatok *kiszámított különbségével* végeztük az elemzést (szintén folytonos változó). A kérdés tehát ebben az esetben a következő volt: van-e összefüggés a kiszámolt térfogatcsökkenés és a szövettanilag igazolt regresszió között?

A szövettanilag TRG1-típusba sorolt tumorok átlagos térfogatcsökkenése (a csökkenést az onkológiai kezelés előtt és után mért térfogatok közötti különbségként határoztuk meg) 15128,86 mm³ volt (SD: 17498,93). A legkisebb érték nulla mm³ volt (azaz a terápia előtt és után azonos méretű volt a tumor), a legnagyobb érték 50707,87 mm³ volt (terjedelem: 50707,87). A szövettanilag TRG2-típusba sorolt tumorok átlagos térfogatcsökkenése 25872,42 mm³ volt (SD: 33840,69). A legkisebb érték 1943,44 mm³, a legnagyobb érték 49801,4 mm³ volt (terjedelem: 47857,96). A TRG4-es típusúak között az átlagos tumortérfogat-csökkenése 7692,12 mm³ volt (SD: 7581,79). A legkisebb érték 705,65 mm³, a legnagyobb érték 18554,5 mm³ volt (terjedelem: 17848,84; 12. táblázat, 23. ábra).

Szempontok	TRG1	TRG2	TRG4
átlag	15128,86	25872,42	7692,12
konfidencia intervallum (CI: 95%)	1677,99; 28579,73	-278174,12; 329918,96	-1721,92; 17106,16
korrigált empirikus szórás (SD)	17498,93	33840,69	7581,79
minimumérték	0	1943,44	705,65
maximumérték	50707,87	49801,40	18554,5
terjedelem	50707,87	47857,96	17848,84

12. táblázat: a három csoport térfogatértékeinek eloszlását jellemző adatok összefoglalva (mm³)

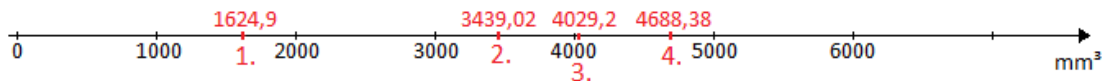


23. ábra: a szövettani regresszió szintjének (TRG-érték) alakulása az MRI-alapján NAC előtt és után mért térfogatok különbségének függvényében doboz ábrán megjelenítve. Az x-tengelyen 1=TRG1-es, 2=TRG2-es és 4=TRG4-es szintű regresszió. Az y-tengelyen a mért tumortérfogatokból számított különbségek láthatóak. Az ábráról leolvashatók a szórásértékek (SD), a minimum és maximum értékek, az első, második és harmadik kvartilis értékek is.

Csillag és kör jelöli az extrém értékeket.

5%-os szignifikanciaszint mellett ($\alpha=0,05$) a térfogatkülönbségek átlagában nem mutatható ki szignifikáns különbség a csoportok között ($p=0,455$).

A ROC-görbével és Youden-indexek segítségével meghatározott 4 elvágó pont összefoglalva az alábbi ábrán látható (23. ábra).



24. ábra: a vizsgálatok során kapott 4 cut-off pont összefoglalva a „tumortérfogat számegyenesén” ábrázolható.

1. jelzi azt a határt, ami feletti térfogatok esetén az elváltozás tapintható (AUC:0,861).
2. jelzi azt a pontot, ami felett valószínűsíthető a pozitív SNB előfordulása (AUC: 0,636)
3. jelzi azt a tumortérfogatot, amely felett megnő a hónalji áttétképzés valószínűsége (AUC: 0,645)
4. jelzi azt a térfogatértéket, amely felett az onko-team mastectomia végzését javasolta (AUC: 0,642).

6 MEGBESZÉLÉS ÉS KÖVETKEZTETÉS

Mammográfiás szűrővizsgálat során az egyébként tapintható elváltozásokon kívül a nem tapintható tumorok is felfedezésre kerülnek, ez az emlőrák incidenciájának emelkedéséhez vezetett az elmúlt időszakban.

A felismert tumorok többségében sebészeti és adjuváns onkológiai kezelés együttes alkalmazása biztosítja a legjobb túlélést. Bizonyos válogatott esetekben lehetőség van a daganat műtét előtti (neoadjuváns) megkisebbitésére, melynek sikeressége esetén komplett remisszióba kerülhet a betegség; ennek átmeneti eredménye miatt azonban sebészeti beavatkozás ezekben az esetekben is indokolt.

A modern emlősebészet jegyében az SZTE ÁOK Sebészeti Klinikán meghonosodott és már évtizedek óta alkalmazott eljárás az őrszemnyirokcsomó-biopsziával kombinált emlőmegtartó műtét.

Mivel az emlőrák a nők daganatos halálozásának leggyakoribb oka a tüdőrák mellett, számtalan kutatás zajlott és zajlik jelenleg is újabb diagnosztikus lehetőségek és kórjósító tényezők létrehozására.

A különböző, prognosztikai céllal alkalmazott pontrendszerekben a tumorméret mint független prognosztikai változó a szakirodalomban eddig legnagyobb átmérőként jelent meg. Tumortérfogatot emlőcarcinoma-nomogramokban nem alkalmaztak.

A szakdolgozatomban az MRI-alapján mért tumortérfogat lehetséges szerepét vizsgáltuk az emlőrák sebészeti kezelésében. Vizsgálatunkban független prognosztikai faktorként alkalmazható, MRI-alapján egy térbeli rekonstrukciós szoftver segítségével megmért tumortérfogat esetleges létjogosultságát elemeztük több szempontból.

Elsőként megvizsgáltuk, hogy megadható-e egy, a negatív és pozitív kimenetelű SNB-
ket elválasztó cut-off pont. Ebben a modellben a kitüntetett térfogatérték $3439,02 \text{ mm}^3$ lett, de a modell prediktív értéke ($\text{AUC}=0,636$) nem érte el az elfogadható tartományt. A vizsgált csoportok (áttétmentes és áttétes SN) középértékei közötti különbség nem bizonyult szignifikánsnak ($p=0,109$). A vizsgált prediktív érték a betegszám bővítésével remélhetőleg javítható.

Ezt követően hasonló elv alapján kerestük azt a kitüntetett térfogatértéket, amelyet a primer tumor elérve szignifikánsan nagyobb eséllyel diagnosztizálható hónalji metasztázis. Ebben az esetben az elvágólagos pont $4109,59 \text{ mm}^3$ -nek bizonyult, e feletti

tumortérfogat esetén nagyobb valószínűséggel számolhattak a betegek axillaris áttéttel. E modell prediktív értéke (AUC= 0,645) sem érte el az elfogadható (AUC=0,7) értéket, így a nyilvánvalóan észlelhető összefüggésen kívül nem tett eleget a várakozásnak. A vizsgált csoportok (áttétmentes és áttétes axilla) közötti középértékek különbsége 0,05-ös szignifikanciaszint mellett nem volt szignifikáns ($p=0,116$). A betegszám bővítésével remélhetőleg a vizsgálat szenzitivitása javítható.

A harmadik kísérlet egy olyan térfogatérték meghatározását célozta, amellyel elkülöníthető excisio és mastectomia valószínűsége. A cut-off pontot $4688,38 \text{ mm}^3$ -nél állapítottuk meg, de sajnos ennek a modellnek sem kielégítő a prediktív értéke (AUC=0,642). A két csoport közötti középértékek nem bizonyultak szignifikánsnak $\alpha=0,05$ szinten ($p=0,512$). $4688,38 \text{ mm}^3$ felett a mastectomia valószínűsége nő. Fontos, hogy ezt nem csak a tumor mérete, hanem az emlő mirigyállományának és a tumortérfogatnak az aránya, valamint a lokalizáció is befolyásolja.

Megvizsgáltuk azt is, hogy a tumortérfogat befolyásolhatja-e a reszekciós szélek áttétességét, a különbség azonban itt is csak tendenciát mutatott, de nem lett szignifikáns ($p=0,131$) $\alpha=0,05$ szinten. A minták bővítésével talán ez is javítható.

A tumortérfogat nem befolyásolja az intraoperatív szignifikánsan az IC és végleges szövettan eredményét ($p=0,195$).

Megválasztottuk azt az egyértelműnek tűnő kérdést is, hogy a tapinthatóság előfordulása hogyan változik a térfogat növekedésével. A tapintható és nem tapintható betegséggel rendelkező csoportok közötti eltérés $\alpha=0,05$ szinten a várakozásnak megfelelően szignifikánsnak bizonyult ($p=0,04$). $1624,9 \text{ mm}^3$ -nél határoztuk meg a két csoportot elkülönítő határértéket, amelynek prediktív értéke az előző modellekével szemben jónak mondható (AUC: 0,861).

Legutoljára egy második vizsgálattal a neoadjuváns kemoterápia során bekövetkezett, szövettanilag igazolt (és TRG vagy TR skálán osztályozott fokú; melléklet 18., 19., és 20. táblázat) regresszió és az MRI-alapján mérhető (onkológiai terápia előtt és után mért térfogatok különbségeként megadott) térfogatcsökkenés összefüggését elemeztük. A legnagyobb átfedés a TRG1-es csoportba sorolt daganatok esetében volt: a TRG1-re jellemző minimális szövettani regresszió ellenére az MR-rel meghatározott térfogatcsökkenés ezekben az esetekben legalább 65%-os volt. A TRG2 és TRG4 csoportokban a kapott eredmény már közelebb állt a valósághoz (a jelentős szórás

mellett). TRG3-as csoportba tartozó (azaz in situ residualis) tumor nem volt. Összefoglalva, a csoportok közötti különbség nem lett szignifikáns ($p=0,455$).

Összefoglalva elmondható, hogy vizsgálataink során az alábbi 4 cut-off pontot kaptuk: $1624,9 \text{ mm}^3$ -nél állapítottuk meg a határt, ami felett az elváltozás már *tapintható* volt (AUC:0,861). $3439,02 \text{ mm}^3$ lett az a pont, ami felett valószínűsíthető a *pozitív SNB* előfordulása (AUC: 0,636). $4029,2 \text{ mm}^3$ az a tumortérfogat, amely felett megnő a *hónalji áttétképzés* valószínűsége (AUC: 0,645). $4688,38 \text{ mm}^3$ felett az onko-team *mastectomia* végzését javasolta (AUC: 0,642).

A hét vizsgált hipotézis közül az észlelhető tendencián ellenére csak egy bizonyult megalapozottnak 5%-os szignifikanciaszinten. Négy esetben a várt eredménytől való elmaradást magyarázhatja a viszonylag kis minták alkalmazása (keves beteg) és extrém szélsőértékek (így nagy szórás) megjelenése is. Ezeket a lehetséges okokat a jövőben kiküszöbölve a kapott prediktív értékek javíthatóak lehetnek.

A tumortérfogat számítására használt szoftver emellett alkalmas a kijelölt elváltozások háromdimenziós rekonstrukciójára is, így előre megszerkesztve segítheti a műtéti tervezést akár a műtőben is. Ehhez azonban figyelembe kell venni azt a tényt, hogy az emlő MRI kivitelezésének során a beteg hason fekszik, a műtőasztalon pedig háton: a kettő helyzet között a kijelölt tumor geometriai idoma torzulását szenved, így egy ezt a folyamatot korrigáló függvény megalkotásáig ennek tudatában érdemes alkalmazni. Megszerkeszthető a teljes emlőállomány (10. ábra), így későbbi vizsgálataink során meghatározható lenne a daganat és emlőállomány aránya, amely segíthetné a mastectomia indikációjának felállítását.

Amennyiben a szövettani vizsgálati anyag feldolgozása során is lehetőség adódna pontos térfogat-meghatározásra (Schmidt 2004-es cikkében 4 ilyen módszert is ismertetett), úgy ellenőrizhetővé válna az MRI-alapján készített rekonstrukció pontossága.

Az MRI-vizsgálat során meghatározott tumortérfogat a sebészi kezelésben könnyebbséget jelent a tumor emlőállományon belüli elhelyezkedésének és kiterjedésének megítélésében, és így a műtéti típus megválasztásában is. Jelen előkísérletünk eredményének segítségével megtervezhetünk egy olyan következő progresszív vizsgálatot, melyben a betegszám növelésével és a beválasztási kritériumok finomításával pontosabb képet kaphatunk a tumortérfogat prognosztikai szerepéről.

MELLÉKLET

cT	Primer tumor jellemzői
TX	Primer tumor nem mutatható ki
T0	Nincs primer tumor
Tis	Carcinoma in situ: DCIS, LCIS, az emlőbimbó Paget-kórja tumor nélkül
T1	20 mm, vagy annál kisebb tumor
T1mic	1 mm, vagy annál kisebb microinvasio
T1a	A tumor 1 mm-nél nagyobb, de nem nagyobb, mint 5 mm
T1b	A tumor 5 mm-nél nagyobb, de nem nagyobb, mint 10 mm
T1c	A tumor 10 mm-nél nagyobb, de nem nagyobb, mint 20 mm
T2	A tumor 20 mm-nél nagyobb, de nem nagyobb, mint 50 mm
T3	A tumor legnagyobb átmérője több mint 50 mm
T4	Bármilyen méretű tumor, ha a mellkasfalra vagy a bőrre terjed
T4a	Mellkasfalra terjedés
T4b	Oedema, narancsbőr, ulceratio, vagy satellit göbök ugyanazon emlőben
T4c	T4a+T4b
T4d	Gyulladásos emlőrák

cN	Regionális nyirokcsomó(k) jellemzői
NX	Regionális nyirokcsomó nem vizsgálható vagy ismeretlen
N0	Nincs regionális nyirokcsomóáttét
N1	Mobilis azonos oldali nyirokcsomó(k)
N2	Azonos oldali fixált nyirokcsomók
N2a	I,II szintű axillaris fixált nyirokcsomó(k)
N2b	Klinikailag pozitív parasternalis áttét klinikailag detektálható axillaris áttét nélkül
N3	Axillaris és mamma interna lánc érintettség
N3a	Infraclavicularis nyirokcsomóáttét
N3b	Parasternalis és axillaris nyirokcsomóáttét
N3c	Supraclavicularis nyirokcsomóáttét

cM	Távoli áttét jelenléte
MX	Távoli áttét nem mutatható ki
M0	Nincs távoli áttét
M1	Távoli áttét van, beleértve az azonos oldali supraclavicularis nyirokcsomó metastasist is

13.,14. és 15. táblázat: Az emlőrák klinikai TNM-beosztása az American Joint Committee on Cancer staging system 2009-ben közzétett 7. kiadása alapján.

pT=cT	
pN	Regionalis nyirokcsomók jellemzői
NX	Nem megítélhető
N1	Metastasis 1-3 nyirokcsomóban
N1mi	Micrometastasis: 0-2-2.0 mm legnagyobb átmérő vagy max. 200 sejt
N1a	Metastasis 1-3 nyirokcsomóban, legalább az egyik áttét > 2.0 mm
N1b	Klinikailag nem detektálható parasternalis nyics-áttét
N1c	Metastasis 1-3 axillaris nyics-ban és klinikailag nem detektálható parasternalis áttét
N2	Metastasis 4-9 axillaris nyirokcsomóban vagy klinikailag pozitív parasternalis áttét
N2a	Metastasis 4-9 axillaris nyirokcsomóban, legalább az egyik áttét > 2.0 mm
N2b	Klinikailag áttétes parasternalis nyics
N3	Metastasis 10 vagy több axillaris nyirokcsomóban; vagy infraclavicularis áttét; vagy klinikailag pozitív parasternalis áttét I-II szintű axillaris áttéttel; vagy több axillaris nyics-metastasis klinikailag nem detektálható parasternalis áttéttel; vagy áttétes supraclavicularis nyirokcsomó
N3a	Metastasis 10 vagy több axillaris nyirokcsomóban (> 2.0 mm) vagy infraclavicularis áttét
N3b	Klinikailag pozitív parasternalis áttét vagy 3-nál több axillaris nyics-áttét klinikailag nem detektálható parasternalis áttéttel
N3c	Supraclavicularis nyirokcsomóáttét
M=cM	

16. táblázat: Az emlőrák pathológiai TNM-beosztása az American Joint Committee on Cancer staging system 2009-ben közzé tett 7. kiadásának alapján

kiterjedtség (stádium)	primer tumor	nyirokcsomóáttét	távoli áttét
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1	N0	M0
Stage IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
Stage IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stage IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Stage IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Stage IIIC	bármely T	N3	M0
Stage IV	bármely T	bármely N	M1

17. táblázat: A klinikai TNM-beosztáson alapuló emlőrák stádiumok az American Joint Committee on Cancer staging system 2009-ben közzétett 7. kiadásának alapján

Primer tumor: TR		
TR1	Teljes patológiai regresszió	
	TR1a	nincs reziduális carcinoma
	TR1b	nincs reziduális invazív carcinoma, de van reziduális DCIS
TR2	Részleges terápiás válasz	
	TR2a	minimális (<10%) reziduális (invazív) daganat
	TR2b	egyértelmű terápiás válasz 10-50% közötti reziduális (invazív) daganattal
	TR2c	egyértelmű terápiás válasz, de >50% reziduális (invazív) daganattal
TR3	Nincs regresszióra utaló jel	

Nyirokcsomók: NR	
NR1	nincs metasztázis, regressziós jelek sem láthatók
NR2	nincs metasztázis, de regresszió jelei láthatók
NR3	metasztázis regresszió jeleivel
NR4	metasztázis regressziós jelek nélkül

18. és 19. táblázat: A primer tumor- (TR) és nyirokcsomóáttét (NR) regressziójának osztályozása a II. Magyar Emlőrák Konszenzus Konferencián létrejött javaslat alapján: (Cserni, 2009).

Regressio szövettani jelei a primaer tumoros területen	
TRG0	Nincs regresszióra utaló jel
TRG1	Tumorszklerózis göcos-felszívódó gyulladással és/vagy minimális egyértelmű citopátiás hatással (>5mm)
TRG2	nagymértékű tumorszklerózis esetlegesen többgócú, már csak nyomokban fellelhető, de még igazolható minimálisan invazív reziduális tumorról (maximum 5mm, gyakran intraductalis tumoros terjedéssel)
TRG3	Nincs invazív reziduális tumorszövet
TRG4	Nincs sem invazív, sem in situ reziduális tumorszövet

20. táblázat: TRG regressziós osztályozás Sinn és munkatársai után (Sinn, 1994; Denkert, 2006)

IRODALOMJEGYZÉK

- 1 Ah-See, Makris, Taylor Harrison, Richman, Burcombe, Stirling és mtsai.: Early Changes in Functional Dynamic Magnetic Resonance Imaging Predict for Pathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Primary Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 14, no. 20 (Oct 15 2008): 6580-6589.
- 2 Balu-Maestro, Chapellier, Bleuse, Chanalet, Chauvel és Largillier: Imaging in Evaluation of Response to Neoadjuvant Breast Cancer Treatment Benefits of MRI. *Breast Cancer Res Treat* 72, no. 2 (Mar 2002): 145-152.
- 3 Barranger, Coutant, Flahault, Delpech, Darai és S. Uzan: An Axilla Scoring System to Predict Non-Sentinel Lymph Node Status in Breast Cancer Patients with Sentinel Lymph Node Involvement. *Breast Cancer Res Treat* 91, no. 2 (May 2005): 113-9.
- 4 Bilimoria és Morrow: The Woman at Increased Risk for Breast Cancer: Evaluation and Management Strategies. *CA Cancer J Clin* 45, no. 5 (Sep-Oct 1995): 263-78.
- 5 Chen, Feig, Agrawal, Yu, Carpenter, Mehta, Nalcioglu és Su: MRI Evaluation of Pathologically Complete Response and Residual Tumors in Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy. *Cancer* 112, no. 1 (Jan 1 2008): 17-26.
- 6 Coufal, Pavlik, Fabian, Bori, Boross, Sejben, Maráz és mtsai.: Predicting Non-Sentinel Lymph Node Status after Positive Sentinel Biopsy in Breast Cancer: What Model Performs the Best in a Czech Population? *Pathol Oncol Res* 15, no. 4 (Dec 2009): 733-40.
- 7 Cserni Gábor, Francz Monika, Járay Balázs, Kálmán Endre, Kovács Ilona, Kulka Janina, Orosz Zsolt, Udvarhelyi Nóra és Vass László: Az emlőrák patológiai diagnosztikája, feldolgozása és kórszövettani leletezése. *Magyar Onkológia*, Vol 54, Nr 3, 217-226, 2010.
- 8 Degnim, Reynolds, Pantvaidya, Zakaria, Hoskin, Barnes, Roberts és mtsai.: Nonsentinel Node Metastasis in Breast Cancer Patients: Assessment of an Existing and a New Predictive Nomogram. *Am J Surg* 190, no. 4 (Oct 2005): 543-50.
- 9 Demográfiai évkönyv 2009, KSH, Budapest 2010.
- 10 Denkert: Pathological workup of surgical breast cancer specimens after neo-adjuvant chemotherapy. *Breast Care* 1:368-373, 2006.
- 11 Edge, és Compton: The American Joint Committee on Cancer: The 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. *Ann Surg Oncol* 17, no. 6 (Jun 2010): 1471-4.
- 12 Fedorov, Beichel, Kalpathy-Cramer, Finet, Fillion-Robin, Pujol, Bauer és mtsai.: 3D Slicer as an Image Computing Platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging* 30, no. 9 (Nov 2012): 1323-41.
- 13 Fonyó Attila és Ligeti Erzsébet: Az orvosi élettan tankönyve; Medicina Könyvkiadó Zrt, 4. kiadás Budapest, 2008.
- 14 Fráter Loránd: Radiológia; Medicina Könyvkiadó Zrt, 3. kiadás, Budapest, 2010.
- 15 Gaál Csaba: Sebészet, Medicina Könyvkiadó Zrt, 7. kiadás, 2010.
- 16 Gyires Klára és Fürst Zsuzsanna: A farmakológia alapjai, Medicina Könyvkiadó Zrt, 2. kiadás, Budapest, 2011.
- 17 Hayashi, Takei, Nozu, Tochigi, Ichikawa, Kobayashi, Kurosumi és mtsai.: Analysis of Complete Response by MRI Following Neoadjuvant Chemotherapy Predicts Pathological Tumor Responses Differently for Molecular Subtypes of Breast Cancer. *Oncol Lett* 5, no. 1 (Jan 2013): 83-89.
- 18 Herold, Reichelt, Stieglitz, Dettmer, Knobloch, Lotz és Vogt: MRI-Based Breast Volumetry-Evaluation of Three Different Software Solutions. *J Digit Imaging* 23, no. 5 (Oct 2010): 603-610.
- 19 Houvenaeghel, Nos, Giard, Mignotte, Esterni, Jacquemier, Buttarelli és mtsai.: A Nomogram Predictive of Non-Sentinel Lymph Node Involvement in Breast Cancer Patients with a Sentinel Lymph Node Micrometastasis. *Eur J Surg Oncol* 35, no. 7 (Jul 2009): 690-695.
- 20 Howlader, Noone, Krapcho, Garshell, Miller, Altekruse, Kosary, Yu, Ruhl, Tatalovich, Mariotto, Lewis, Chen, Feuer, Cronin (eds): SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011,

- National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/, based on November 2013 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2014.
- 21 Hwang, Krishnamurthy, Hunt, Mirza, Ames, Feig, Kuerer és mtsai.: Clinicopathologic Factors Predicting Involvement of Nonsentinel Axillary Nodes in Women with Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 10, no. 3 (Apr 2003): 248-54.
 - 22 Kásler Miklós: Az Onkológiai alapjai Egyetemi tankönyv, Medicina Kiadó Zrt, Budapest, 1. kiadás 2011.
 - 23 Kim, Im, Han, Choi, Lee és mtsai.: Accuracy of MRI for Estimating Residual Tumor Size after Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Breast Cancer: Relation to Response Patterns on MRI. *Acta Oncol* 46, no. 7 (2007): 996-1003.
 - 24 Kohrt, Olshen, Bermas, Goodson, Wood, Henry, Rouse, és mtsai.: New Models and Online Calculator for Predicting Non-Sentinel Lymph Node Status in Sentinel Lymph Node Positive Breast Cancer Patients. *BMC Cancer* 8 (2008): 66.
 - 25 Kumar, Abbas, Fausto és Mitchell: Robbins: A patológia alapjai, Medicina Könyvkiadó Zrt, 8. kiadás, 2009.
 - 26 Láng István: Az emlőrák belgyógyászati onkológiai (gyógyszeres) kezelése; II. Magyar Emlőrák konszenzus konferencia 2009. november 09., Kecskemét; Magyar Onkológia, Vol 54, Nr 3, 237-254, 2010.
 - 27 Lázár György: Az emlőrák korszerű sebészi kezelése; II. Magyar Emlőrák Konszenzus Konferencia 2009, Kecskemét; Magyar Onkológia, Vol 54, Nr 3, 227-234, 2010.
 - 28 Li, Arlinghaus, Ayers, Chakravarthy, Abramson, Abramson, Atuegwu és mtsai.: DCE-MRI Analysis Methods for Predicting the Response of Breast Cancer to Neoadjuvant Chemotherapy: Pilot Study Findings. *Magn Reson Med* 71, no. 4 (Apr 2014): 1592-1602.
 - 29 Loo, Teertstra, Rodenhuis, van de Vijver, Hannemann, Muller, Peeters és Gilhuijs: Dynamic Contrast-Enhanced MRI for Prediction of Breast Cancer Response to Neoadjuvant Chemotherapy: Initial Results. *AJR Am J Roentgenol* 191, no. 5 (Nov 2008): 1331-1338.
 - 30 Luini, Zurrida, Galimberti és Paganelli: Radioguided Surgery of Occult Breast Lesions. *Eur J Cancer* 34, no. 1 (Jan 1998): 204-205.
 - 31 Nemzeti Rákregiszter, 2010.
 - 32 Partridge, Gibbs, Lu, Esserman, Tripathy, Wolverton, Rugo és mtsai.: MRI Measurements of Breast Tumor Volume Predict Response to Neoadjuvant Chemotherapy and Recurrence-Free Survival. *AJR Am J Roentgenol* 184, no. 6 (Jun 2005): 1774-1781.
 - 33 Polgár Csaba: Sugárterápiás irányelvek; II. Magyar Emlőrák konszenzus konferencia 2009. november 09., Kecskemét; Magyar Onkológia, Vol 54, Nr 3, 257-265, 2010
 - 34 Schmidt, M. Ziu, Schmidt, Vaghassia, Cargioli, Doshi, Albert és mtsai.: Volume Reconstruction Techniques Improve the Correlation between Histological and in Vivo Tumor Volume Measurements in Mouse Models of Human Gliomas. *J Neurooncol* 68, no. 3 (Jul 2004): 207-215
 - 35 Sinn, Schmid, Junkermann, Huober, Leppien, Kaufmann, Bastert és Otto: Histologische Regression des Mammakarzinoms nach primärer (neoadjuvanter) Chemotherapie, *Geburtsh Frauenheilk* 1994; 34: 332-338.
 - 36 Van Zee, Manasseh, Bevilacqua, Boolbol, Fey, Tan, Borgen, Cody és Kattan: A Nomogram for Predicting the Likelihood of Additional Nodal Metastases in Breast Cancer Patients with a Positive Sentinel Node Biopsy. *Ann Surg Oncol* 10, no. 10 (Dec 2003): 1140-51.
 - 38 Wasser, Klein, Fink, Junkermann, Sinn, Zuna, Knopp és Delorme: Evaluation of Neoadjuvant Chemotherapeutic Response of Breast Cancer Using Dynamic MRI with High Temporal Resolution. *Eur Radiol* 13, no. 1 (Jan 2003): 80-87.
 - 39 Wasser, Sinn, Fink, Klein, Junkermann, Ludemann, Zuna és Delorme: Accuracy of Tumor Size Measurement in Breast Cancer Using MRI Is Influenced by Histological Regression Induced by Neoadjuvant Chemotherapy. *Eur Radiol* 13, no. 6 (Jun 2003): 1213-1223.
 - 40 Yoo, Minn és Jin: Magnetic Resonance Imaging-Based Volumetric Analysis and Its Relationship to Actual Breast Weight. *Arch Plast Surg* 40, no. 3 (May 2013): 203-208.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Először is szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Prof. Dr. Lázár Györgynek, az SZTE ÁOK Sebészeti Klinika tanszékvezető egyetemi tanárának az útmutatásért, és hogy lehetővé tette számomra az intézetben történő tudományos kutatás végzését.

Szeretnék továbbá köszönetet mondani konzulensemnek, Dr. Simonka Zsoltnak, az SZTE ÁOK Sebészeti Klinika egyetemi tanársegédjének, aki mindig a legnagyobb figyelemmel, szakértelemmel és egyedülálló kreativitásával segítette munkámat.

Megköszönöm emellett Dr. Nagy Attilának, az SZTE ÁOK Orvosi Informatikai Intézet tudományos főmunkatársának a rekonstrukciós szoftver használatával, a szerkesztéssel és méréssel kapcsolatos segítségéért és útmutatásáért.

Ezen kívül köszönöm Dr. Horváth István főorvosnak, a Diagnoscan Magyarország Szeged orvosigazgatójának, hogy hozzáférést biztosított a betegek MRI-vizsgálati anyagaihoz.

Köszönöm Dr. Ormándi Katalainnak, az SZTE ÁOK egyetemi adjunktusasszonyának, a Diagnoscan Magyarország Képképző Centrum Emlődiagnosztikai vezető adjunktusának, amiért segítséget nyújtott a legnehezebb esetek pontos azonosításában, illetve mindazoknak a radiológus szakorvosoknak, akik az általam vizsgált betegek MRI-vizsgálatait letezték.

Emellett köszönettel tartozom az SZTE ÁOK Patológiai Intézet azon munkatársainak, akik az emlőtumoros betegek szövettani metszeteit elemezték.

Végül szeretném megköszönni Rárosi Ferencnek, az SZTE ÁOK Orvosi Informatikai Intézet tudományos munkatársának a statisztikai vizsgálatok során nyújtott szakmai segítségét.