

Őrszem nyirokcsomó-biopszia Magyarországon. A sebészi onkológia forradalmi újításának hazai eredményei

Tarján Miklós

Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza, Patológiai Osztály, Kecskemét

A jelen közleményben a szerző az őrszem nyirokcsomókra (SN) vonatkozó, Magyarországon elért eredményeket foglalja össze, és ez által mutatja be az SN-biopszia (SNB) hazai helyzetét. Rövid történelmi háttér után részletesen foglalkozik a közlemény a melanoma malignum és az emlőrák SN-jeire vonatkozó eredményekkel, leírja az SNB alkalmazásának egyéb területeit is (emésztőszervrendszer, pajzsmirigy), amelyeken már történtek hazai próbálkozások, valamint kitér a patológiai feldolgozás részleteire és eredményeire is. A bemutatás szerint a hazai szerzők az SNB számos vonatkozását vizsgálták, és eredményeik összhangban vannak a külföldi szerzők eredményeivel. Ennek ellenére úgy tűnik, hogy a módszer szélesebb körű elterjedése és az erről szóló eredmények közzététele még várat magára. *Magyar Onkológia 46:315–321, 2002*

This review deals with results attained by Hungarian authors in the field of sentinel nodes and presents the current status of sentinel lymphadenectomy in Hungary. After a short historical overview, results with melanoma and breast cancer are summarized, and feasibility studies on other possible sites (gastrointestinal tract, thyroid gland) are also mentioned. Pathological aspects are also dealt with in a separate section. The summary of these results suggests that Hungarian authors have investigated several facets of sentinel node biopsy, their results are in keeping with international results. Despite the favourable results, the method still needs time to be more widely accepted and reflected in the literature. *Tarján M. Sentinel lymph node biopsy in Hungary. Hungarian results related to this revolutionary new method in surgical oncology. Hungarian Oncology 46:315–321, 2002*



Bevezetés – Történelmi háttér

Az őrszem nyirokcsomó-elmélet szerint a szolid daganatok lymphogen áttétképzése szekvenciális sorrendet követ, és a tumorba vagy közvetlenül köré adott, a nyirokerekből transzportált jelölőanyagok segítségével meghatározható egy vagy néhány olyan nyirokcsomó, amely(ek)ben először képződik az áttét. Ezeket a nyirokcsomókat őrszem nyirokcsomóknak vagy az angolszász irodalomból átveve, sentinel nyirokcsomóknak (SN) nevezzük, mivel ezek a lymphogen áttétek legvalószínűbb helyei, és lényegében őrzik a régió többi nyirokcsomóit, amelyek csak ezt követően, másodlagosan lesznek áttétesek. Fentiekből az is következik, hogy az SN(ek) negativitása esetén a többi nyirokcsomó is nagy valószínűséggel áttétmentes.

Az SN megjelölést először Gould használhatta 1960-ban parotistumorok kapcsán, anatómiailag definiált helyen található nyirokcsomókra, majd 1977-ben Cabanas közölte megfigyeléseit penis carcinomák SN-jeinek meghatározásával és vizsgálatával kapcsolatosan (65). A két szerző megfigyelései lényegében észrevétlenül maradtak, és csak később kerültek ismét látótérbe, amikor két gyakori tumortípusnál, a cutan melanománál 1992-ben (60) vitális festékekkel, és az emlőráknál 1993-ban radiokolloid jelöléssel és gamma-szondával (56), majd 1994-ben vitális festéssel (49), illetve 1996-ban a két módszer kombinációjával (1) is leírták az SN-biopszia lehetőségét.

Magyarországon az SN-biopszia előzményeként Kett és munkatársai munkássága emelendő ki. Di-

Közlésre érkezett: 2002. szeptember 10.
Elfogadva: 2002. október 11.

Levelezési cím: Dr. Tarján Miklós,
Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza, Patológia,
6000 Kecskemét, Nyíri út 38. Tel.: 76-516700;
Fax: 76-481219; E-mail: tarjanm@freemail.hu

rekt lymphographiás vizsgálataik során (52) vizsgálták az emlő nyirokelvezetését, és egy későbbi közleményükben utalnak arra, hogy a lymphographia során, annak korai szakaszában azonosított nyirokcsomóban gyakrabban van metastasis, olykor csak 2-3 mm-es (53). Kett lymphographias eredményeit (melanomára is vonatkozó részletekkel) egy ösztöndíjpályázat keretein belül Morton-nal is közölte, és bár a tanulmányi útra nem kerülhetett sor, az ötletnek köze lehetett a nyirokút-térképezés későbbi alakulásában (Kett Károly, személyes közlés, Magyar Sebész Társaság 54. Kongresszusa, Budapest, 1998. június 15-17). Kett és munkatársai közleményeikben arra is felhívták a figyelmet, hogy a nyirokpangás előnytelen prognosztikai tényező, és valóban, a tumorosan teljesen átalakult nyirokcsomókról több szerző leírta, hogy fals-negatív SNB, azaz negatív SN-hez társuló nyirokcsomóáttét oka lehet. Ugyancsak az előzmények között kell megemlíteni, hogy a magas kockázatú törzsi melanomás betegek elektív regionális blokkdisszekciójának meghatározásában, még az SN korszak előtt, Török és mtsai bevezették a lymphoscintigraphiát, amellyel a tumor nyirokdrainage-ának irányát, és valójában az SN-t tartalmazó régiót tudták definiálni (82). Ezt a módszert később posztoperatív vizsgálatokkal is kiegészítették (83).

Az amerikai közlemények sorrendjének megfelelően, Magyarországon is először melanoma malignumos betegeknél végeztek SNB-t (84), amit nem sokkal követett az emlőrákos betegeknél végzett SN-biopszia (5, 30, 31). Az első próbálkozások vitális kék festék (patent kék) segítségével történtek, de nem sokkal ezt követően megjelent az intraoperatív gamma-szonda használata is (70).

A rövid történelmi bevezetést követően a következő témák köré csoportosítva kerül elemzésre a technika magyarországi alkalmazása: metoidikai és indikációs megfontolások melanoma és emlőrák esetén, egyéb alkalmazások és az SN-ek patológiai feldolgozásának részletei.

SNB melanomás betegeknél

A melanoma malignum esetén a klinikai vizsgálat sokáig elfogadott staging vizsgálatnak számított, és az elektív, azaz a tumor eltávolításával egy időben végzett, regionális blokkdisszekció szükségessége vita tárgyát képezte a klinikailag negatív esetekben. A lymphoscintigraphiával és vitális kék festékekkel (83), illetve az előbbieket intraoperatív gamma-szondával is kiegészítő módszerrel végzett SNB (43, 46) hazánkban is lehetővé tette a klinikailag nyirokcsomó-negatív melanoma malignumos betegeknél az objektívnek tekintett és viszonyítási alapul szolgáló patológiai vizsgálatot. A szövettanilag nyirokcsomó-pozitív melanomás betegeknél ugyanis a korai (elektív) regionális blokkdisszekció javíthatja a túlélést (3, 9). Éppen ezek a megfontolások teszik indokolttá a nyirokcsomó status patológiai vizsgálatán alapuló regionális staginget melanománál, amelynek az SNB elfogadott módja lett (35, 36, 62, 69).

Melanoma esetén a metodika sokkal letisztultabb, mint emlőrák esetén. A radiokolloidok alkal-

mazása (dinamikus) lymphoscintigraphiával lényegében elengedhetetlen része a módszernek. Mivel a törzsi melanomák nyirokelvezetése gyakorlatilag megjósolhatatlan, a lymphoscintigraphia szerepe talán ezen melanomák esetén a legnagyobb (43, 82, 84), bár az in transit áttétek azt mindenhol indokolják. A vitális kék festék a nyirokcsomók pontosabb azonosítását teszi lehetővé.

Lényeges eredménynek tekintendő az indikációs körben, hogy a primer tumor vastagsága és kifeléyesedése mellett a regresszió jeleit mutató vékony melanomák esetén is szükséges lehet az SNB, mivel ezen csoportnál is nagyobb arányban fordulhat elő regionális metasztázis (63).

Nemzetközi keretek között több SNB-t érintő klinikai vizsgálat folyik, pl. a melanomás betegek SNB-jének esetleges terápiás hatását tanulmányozó Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (35, 36), és az Országos Onkológiai Intézetben is terveztek egy prospektív randomizált vizsgálatot 1999-ben (43), de ennek toborzási adatairól, esetleges korai eredményeiről egyelőre nem közöltek adatokat. Követési adatokról eddig csak korai eredmények jelentek meg (57), és azok viszonylag magas recidívaarányról számolnak be az SN-negatív csoportban: 101 sikeres SNB-s eset közül a 84 SN-negatív betegre, 16 hónapos átlagos (minimum 1- maximum 40 hónap) követési idő alatt, 3 betegnél (3,6%) regionális metasztázist, és 15 betegnél (17,9%) in transit metasztázist vagy távoli áttétet találtak. Ezek az adatok párhuzamba állíthatóak mások adataival. Az MD Anderson Cancer Center felmérése alapján, valamivel hosszabb követés (medián 35 hónap) mellett, 243 SN-negatív beteg közül 27-nél (11,1%) jelentkezett recidíva, melyek közül 10 (4,1%) betegnél regionális recidívát azonosítottak. Az SN-ek ismételt és részletesebb vizsgálatával azonban az utóbbi betegek közül 8-nál mégis kimutatták a metasztázist (47), ami a későbbiekben tárgyalandó részletes szövettani feldolgozásra hívja fel a figyelmet.

SNB emlőrákos betegeknél

Emlőrákok esetén a nyirokcsomó-negatív esetek arányának növekedése és a teljes axillaris blokkdisszekció esetleges szövődményei egyaránt a blokkdisszekcióval azonos értékű, alternatív sebészti staging vizsgálatok felé orientálták a sebész-társadalmat. Az SNB minimálisan invazív eljárásnak tekinthető az összes műtéti staging beavatkozáshoz képest, hiszen csak egy vagy néhány nyirokcsomó célzott eltávolításáról van szó, szemben a vakon végzett „sampling” módszerrel, amellyel azonban mégis átfedést mutathat (17). Az alkalmazott biopsziás technika számos olyan változót tartalmaz, amelyek a világ egyik részén sem tekinthetők standardizáltak, ilyenek például a jelölőanyag mibenléte (festék, radiokolloid vagy mindkettő; ezen belül milyen kémiai és fizikai összetételű anyagokról van szó), beadásának módja (intratumoralis, peritumoralis, intradermalis, subareolaris), volumene, ideje, stb.

A külföldi irodalom áttekintése alapján, mind a csak vitális festést alkalmazó, mind a csak

radiokolloid jelöléses metodika alkalmas az SN-ek eltávolítására, de úgy tűnik, hogy a kombinált technika a legalkalmasabb (1, 38, 39). A csak vitális festéses módszer esetén a hátrahagyott SN-ek esélye nagyobb (37), és téves azonosítás is előfordulhat (22). A kombinált technika néhány csak festékekkel jelölődő SN azonosítását teszi lehetővé, mert annak ellenére, hogy a kombinált módszer esetén a legtöbb SN festékekkel és radioaktív izotóppal egyaránt jelölődik, vannak olyan nyirokcsomók is, amelyek vagy csak radioaktívak, vagy csak kékek (ha a vitális festék kék). Magyarországon legelterjedtebben a számos más európai országban is alkalmazott patent kék festéket használják e célból, de a világ egyéb helyein zöld festéket, illetve indigókármint is alkalmaznak nyirokút-térképezésre.

A kombinált módszert általában akkor tekintik teljesnek, ha lymphoscintigraphia is történik (58, 74), bár vannak, akik ennek nem látják különösebb hasznát (8, 59). A magyarországi közlemények általában hasznosnak tartják a preoperatív lymphoscintigraphiát (65, 76, 77), melynek negativitása nem zárja ki az SNB sikerességét, de alkalmanként masszív tumoros érintettséget is jelezhet, akár csak az évtizedekkel korábban alkalmazott lymphographia (52).

A radiokolloidok vonatkozásában is történtek vizsgálatok, melyek mind a kis részecskeméretű Nanoalbumont (Országos „Frédéric Joliot-Curie” Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató Intézet), mind pedig a nagyobb részecskeméretű Senti-Scintet (Országos „Frédéric Joliot-Curie” Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató Intézet) – mindkettő hazai fejlesztés – alkalmasnak találták SNB-s protokollok (67, 78), talán annyi kitéttel, hogy az előbbi előnyösebb aznapi protokollok és dinamikus lymphoscintigraphia esetén alkalmazni, míg az utóbbit a kétnapos (beadást követő napon tervezett biopsziás) protokollokban.

A jelölőanyagok beadási helyére vonatkozóan is több lehetőség van. Bár vannak, akik a peritumoralis, illetve intratumoralis beadást preferálják (39), a magyar irodalomban is található adat arra vonatkozóan, hogy a subareolaris és a peritumoralis beadás, eredmény szempontjából, egyenértékű lehet (39, 67).

A sok eltérő technikai részlet ellenére is úgy tűnik, hogy az SNB megbízható staging eljárás, ha az adott technikával begyakorolták. Vita tárgyát képezi, hogy hány eset kiegészítő axillaris blokkdisszekcióval való elvégzése során sajátíthatja el valaki az SNB-t úgy, hogy azonosítsa a megfelelő nyirokcsomókat (magas azonosítási arány), és azok prediktívek legyenek a régióra (alacsony hamis negatív arány). Az Egerben megrendezett első magyar emlőrák konszenzus konferencia vitánapján a 100-as szám hangzott el, de a sebészeti megoldásokra vonatkozó dokumentum (55) ennél valamivel mértéktartóbb: 80-100 eset elvégzését javasolja, ami mind a lehetőségek, mind az irodalmi adatok tükrében soknak tűnik. Az Amerikai Sebész Kollégium (American College of Surgeons) 30 axillaris blokkdisszekció mellett végzett SNB-t javasol tanulásként, és ezt támaszt-

ják alá azok az elemzések (10, 11, 79) és megfigyelések is (48), amelyek sebészenként 20-30 „tanuló” eset után véleményezik befejezettnek a jól ismert tanulási folyamatot, amelyről magyar szerzők is beszámolnak (30, 31, 39, 67). Ugyanakkor el kell ismerni, hogy van, aki gyorsabban, és van, aki lényegesen lassabban sajátítja el a technikát. Kezdetben gyakran úgy foglaltak állást, hogy az SNB csak szigorú feltételek mellett, klinikai vizsgálatok keretén belül végezhető axillaris disszekció nélkül, de az ez ideig egyöntetűen kedvező tapasztalatok alapján egyre gyakrabban használják a módszert rutin eljárásként (72); ezt tükrözi a magyar konszenzus dokumentum is: „Amennyiben a szentinel nyirokcsomó negatív, axillaris blockdissectiót nem végzünk. Amennyiben a szentinel nyirokcsomó pozitív, axillaris blockdissectiót végzünk.” (55), valamint a hazai gyakorlat (6, 12, 13, 39, 69). Természetesen a technika megfelelően dokumentált elsajátítása elengedhetetlen azelőtt, mielőtt valaki elhagyná az axillaris blokkdisszekciót a negatív SN leletre hivatkozva (32, 33, 54).

Amint arra történt már utalás, napjainkban már Magyarországon is legalább három intézményben alkalmazzák az SNB eredményén alapuló szelektív axillaris blokkdisszekció gyakorlatát, de hosszabb távú követési eredmények még nem állnak rendelkezésre. Mivel az SNB-nek van hibalehetősége (a hamis negativitási arányt begyakorlott teamek esetén 5-10% körülinek becsülhetjük), recidívákra is lehet számítani (14), és az SN-negatív betegeknél az axillaris blokkdisszekció morbiditásának kiküszöbölése mellett kisebb fokú morbiditásra az SNB-t követően is számítani kell (39).

Az SN-pozitív betegekkel kapcsolatosan is mérülnek fel kérdések. A későbbiekben tárgyalt speciális technikákkal kimutatott „okkult” áttétek biológiai jelentősége vitatott. Két lényeges kérdésben kell dönteni SN-pozitivitás esetén: az axilla további kezeléséről és a szisztémás kezelésről.

Az SN-metasztázis mérete, amint azt több tanulmányban is leírták, befolyásolja a további nyirokcsomók áttétének kockázatát, de kis áttétek esetén is előfordulhat második vonalbeli nyirokcsomóban metasztázis (25). Ennek értelmében valódi metasztázisok esetében minden valószínűség szerint szükséges az axilla további kezelése, és inkább csak izolált tumorsejtek esetén mérlegelendő a további kezelés elhagyása, és az axilla observációja. Sajnálatos, hogy az intraoperatív lenyomat-citológia az izolált tumorsejtes érintettséget nem tudja izolált tumorsejtes érintettséggént azonosítani azon ritka esetekben, amikor azonosítja a kis volumenben jelenlévő metasztázis sejtet (19). Az axilla kezelésében a blokkdisszekció jelenti a fő lehetőséget (39, 55), de a sugárkezelés is egy reális alternatíva (39, 44, 45, 61). A két kezelési lehetőség eredményeit hivatott összehasonlítani az EORTC AMAROS (After Mapping the Axilla Radiotherapy or Surgery) multicentrikus vizsgálata, melynek toborzási fázisa folyamatban van; a csatlakozásra Európa-szerte biztatnak. Ugyancsak a regionális kezelés

két alternatíváját vizsgálja az Országos Onkológiai Intézet 2002. évben aktivált prospektív randomizált vizsgálata: Az axilla optimális kezelése (blockdissectio vs. sugárkezelés) hónalji őrszem nyirokcsomó eltávolítás után korai invazív (St. I-II.) emlőrákban. Mivel a regionális kezelés is befolyásolja a túlélést a betegek egy részénél, maga az SNB is lehet terápiás hatású azon betegeknél, akiknél csak az SN-ben van áttét (28).

Több esetben felmerül a kérdés, hogy jelent-e prognosztikai hátrányt például egy-két sejt immunhisztokémiai kimutatása a nyirokcsomóban vagy sem. Pillanatnyilag, egyértelmű evidenciák hiányában, úgy tűnik, hogy helyesebb, ha az adjuváns kezeléssel való döntésben kombinált prognosztikai profil, például a Nottingham Prognostic Index alapján történik a döntés (27).

Az emlőrákos betegek SNB-jével kapcsolatban néhány speciális terület is említést érdemel. A nem tapintható tumorok biopsziája egy ideig vitatott volt, de ultrahangvezérlés mellett a jelölőanyagok intra-, illetve peritumoralis beadása megoldható (73), akár az előzetesen behelyezett jelölődrót mellett is; peri-, illetve subareolaris beadás esetén ugyancsak nem jelent gondot a tumor tapinthatatlan volta. Az intratumoralis, ultrahangvezérelt radiokolloid-beadás másik előnye az, hogy a nem tapintható tumor eltávolítását is kontrollálni lehet a radioaktivitás, illetve annak csökkenése révén – a ROLL (Radioguided Occult Lesion Localisation) betűszóval jelölt technikával (68).

Az emlőrákos SN-vizsgálatok elsősorban az axillaris régióra irányulnak, de egyes esetekben lényeges lehet az arteria mammaria interna melletti SN-ek szövettani vizsgálata is, ha azokat radioaktivitásuk alapján a lymphoscintigraphia, majd a biopszia során sikerül megtalálni. A pozitív lelet adott esetben a sugárkezelést vagy a kemoterápia indikációját is befolyásolhatja (34). Bár a medialis tumoroknál gyakoribb, és a laterális tumoroknál ritkább a parasternalis nyirokvezetés, egy adott tumor esetén – lokalizációtól függetlenül – kiszámíthatatlan, hogy van-e parasternalis drainage-a (34). Magyarországon eddig kevés esetben számoltak be parasternalis nyirokdrainage-ról (38, 76), és parasternalis SNB-t is csak korlátozott számban végeztek ez ideig (38).

Az in situ ductus carcinoma (DCIS) definíció szerint nem adhat metasztázist, és ezért az axillaris disszekció nem indokolt (55). Mivel azonban a patológiai vizsgálat mintavételen alapul, ezért egyes esetekben (nagy méret vagy magas grade) indokolt lehet az SNB elvégzése is (26).

Az SNB lehetőségei egyéb tumorok esetén

Az SNB-t először penis carcinoma esetén írta le Cabanas (65), és az anogenitalis tájék tumorai esetében úgy tűnik, hogy az eljárás nagyon is alkalmas a regionális stagingre (4, 66, 69, 75, 85).

A cutan tumorok közül legszélesebb körben a melanomát tanulmányozták, de az SNB más bőrdaganatok esetében is szóba jön. A nemzetközi irodalomban beszámolnak még urológiai (prosztata), nőgyógyászati (cervix), fej-nyak-táji, pajzs-

mirigy-, tüdő- és gasztrointesztinális daganatok kapcsán végzett SNB-kről, de ezen régiókban az SNB jelentősége, illetve technikai vonatkozásai még kérdések (90).

Magyar szerzők, a melanomán és emlőrákon kívül, ezideig leginkább az emésztőrendszeri daganatok kapcsán vizsgálták vitális festéses vagy kombinált módszerrel az SNB elvégezhetőségét (4, 40, 66, 69, 86, 89). A metodika alkalmasnak tűnik ezen lokalizációkban is a tumort draináló nyirokcsomók azonosítására, ugyanakkor az egyik közlemény a vastagbélrákok esetében tapasztalt magas fals negatív arányra hívja fel a figyelmet; ennek hátterében vélhetően a tumorok nagy méretének esetleges negatív hatása állhat, vagy az ex vivo azonosítási technika tökéletlen volta (Vajda Kornél, Cserni Gábor, személyes közlés, 2001. július) (86). Néhány SNB-t végeztek pajzsmirigy-tumorok esetén is, megállapítva, hogy a technika alkalmazható, de jelentősége még tisztázatlan (4, 41, 69). Ugyancsak közöltek 6 esetet, ahol a prosztata SN-jeit azonosították, megállapítva, hogy az SNB kivitelezhető, szokatlan nyirokvezetést tárhat fel (a. iliaca communis osztódásánál lévő pozitív nyirokcsomó), és javíthat a műtéti kezelések tervezésében és a betegség prognosztizálásában (88).

Az állatgyógyászatban kutyák emlő- és lágyrésztumoraival kapcsolatban a hazai kezdeményezések úttörő jellegűek, bár ez ideig ebben a vonatkozásban is csak a kivitelezhetőség igazolódott (2, 42, 80).

Az SN-ek patológiai vizsgálata

Az SN szelektív eltávolítása a szolid tumorok esetében lehetőséget teremt arra is, hogy ezen nyirokcsomók szövettani feldolgozása részletesebb legyen. A sorozat- vagy lépcsőzetes metszéses alacsonyabb mintavételt jelent, mert ne feledjük, hogy a kórszövettani vizsgálat mintavételen alapul, míg az immunhisztokémia egy érzékenyebb detektálási metodika, ahol a tumorsejtje jellemző, de a nyirokcsomóban lehetőleg meg nem lévő marker kimutatására törekszünk specifikus ellenanyagok segítségével. Idő- és költségvonzatuk miatt ezen módszerek egyike sem alkalmas arra, hogy a regionális blokkdisszekció minden nyirokcsomóját így vizsgáljuk, de a nyirokcsomók számának csökkenése ezt lehetővé teheti. Az SNB egyik fő jelentőségét abban látják, hogy célzott patológiai vizsgálat révén jobb patológiai staging érhető el vele.

A sorozatmetszetekkel és immunhisztokémiával történő SN-vizsgálatokkal több nyirokcsomó bizonyul pozitívnak, mint a hagyományos feldolgozással, és az utóbbi módszerrel negatívnak véleményezett nyirokcsomóknak akár 20%-a is pozitívvá válhat (16, 21, 71). A sorozatmetszés egyes lépcsői közötti távolság és a vizsgálandó szintek száma még kérdéses a nemzetközi irodalomban is, de úgy tűnik, hogy a nyirokcsomó teljes feldolgozása adhatja a legmagasabb konverziós arányt (16, 24, 71); kevés szint vizsgálata esetén makrometasztázisok is észrevétlen maradhat-

nak (24). A melanomás betegek esetén, a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően (87), általában párhuzamos S-100 fehérje (érzékenyebb, de kevésbé specifikus) és HMB-45 (specifikusabb, de kevésbé szenzitív) immunhisztokémiai reakciókat végeznek (63, 84), bár egyéb markerek, a tirozináz, NK1-C3 és a Melan-A/MART-1 (64) is szóba jöhetnének. Az emlőráknál és más hámreredetű daganatoknál a széles spektrumú citokeratinok kerülnek alkalmazásra (15, 71), bár egyes lokalizációkban más markerek (pl: a pajzsmirigynél tireoglobulin) is szóba jöhetnek.

Ami az SN-ek molekuláris elemzését illeti, a melanomás betegek esetén specifikus marker áll rendelkezésre a tirozináz révén (69), és ezt további markerek (S-100, Melan-A/MART-1, MAGE-3) egészíthetik ki. Úgy tűnik, hogy a molekuláris vizsgálatnak prognosztikai jelentősége is lehet (7). Magyar szerzők ez ideig csak emlőrákos betegek SN-jeinek molekuláris vizsgálatáról közöltek adatokat (71), de az esetszám kevés volt ahhoz, hogy messzemenő konklúziókat lehessen levonni a tanulmány eredményeiből. Emlőrákok esetében sajnos a specifikus markerek hiányában inkább csak a több markeres és ezért költségesebb RT-PCR vizsgálatról lehet eredményt várni (15, 23).

A patológiai vizsgálat egyik lényeges kérdése az intraoperatív vizsgálat. Ennek a makroszkópos észlelésen kívül két módszere lehetséges, a lenyomat-citológia és a fagyasztásos vizsgálat (15). Mindkettőnek van előnye is, hátránya is, és mindkettő kiegészíthető a fentiekben tárgyalt immunhisztokémiával, helyesebben annak egy gyorsított protokolljával. A melanoma malignum esetén intraoperatív vizsgálatokat, a nagy hibalehetőség miatt, általában nem javasolnak (87), bár ez alól néha adódhat kivétel. Az intraoperatív fagyasztást először abból a megfontolásból vezették be, hogy az azonosított képletről meg tudják mondani, hogy nyirokcsomó-e vagy sem, 3 esetben ugyanis kékre festődött zsírszövet eltávolítása miatt volt téves vagy sikertelen a biopszia. Az SNB módszerének kidolgozói eleve kétlépcsős műtétekben gondolkodtak az SN-pozitív betegek esetén. Később azonban egyre inkább előtérbe került az egylépcsős műtétekre való igény, és ekkor az intraoperatív vizsgálatoknak a metasztázis kimutatása vált a fő céljává. Hazánkban elsősorban lenyomat-citológiával történik az emlőrákos betegek SN-jeinek vizsgálata (29, 39, 54, 69), és ebben szerepet játszhat a korszerű kriosztátokkal való ellátottság hiánya, valamint a fagyasztásos vizsgálatok okozta szövethárosodás is, ami a szűrésből kiemelt emlőtumorok esetében teljesen háttérbe szorította a diagnosztikus intraoperatív fagyasztásokat (18, 81). A fenti megfontolásokat is figyelembe véve fogalmazták meg az egri emlőrák konszenzus konferencia ajánlásait az SN-ekre vonatkozóan. Eszerint minimálisan sorozatmetaszetek vizsgálандók és az intraoperatív vizsgálatra a fagyasztás, néhány kivételtől eltekintve, nem támogatandó (81).

Amennyiben vitális festéket is alkalmaznak az SN azonosításakor, meghatározható lehet az

SN-en belül is az áttétek legvalószínűbb helye, a tumort draináló kék nyirokér beömlési pontjánál, ami segíthet a patológiai vizsgálat optimalizálásában (20). Ezek az eredmények utalnak arra, hogy a nyirokcsomókban ún. funkcionális kompartmentek lehetnek nyirokdrainage szempontjából, amint erre korábban is utaltak már magyar szerzők patent késsel végzett vizsgálatok kapcsán (50, 51).

Zárszó

Tudomásunk szerint az irodalmi hivatkozásokban szereplő intézmények mellett legalább nyolc további intézményben végeznek SNB-t. A módszer 1992-es (60), illetve 1994-es (49) leírásait követően viszonylag kis késéssel bevezetésre került Magyarországon. A nemzetközi orvosi irodalomban számos biztató eredményről számoltak be, amelyek alapján a módszer létjogosultsága ma már szinte vitathatatlan a melanoma malignum és az emlőrák sebészi és patológiai stajingjében, bár a nagy klinikai vizsgálatok még folyamatban vannak. Magyar szerzők az SNB számos vonatkozását vizsgálták, és eredményeik összhangban vannak a külföldi szerzők eredményeivel. Ennek ellenére úgy tűnik, hogy a módszer viszonylag lassan terjed el hazánkban, aminek nagy valószínűséggel az egyik oka a gamma-szondák magas ára.

Irodalom

1. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 276:1818-1822, 1996
2. Andócs G, Balogh L, Thuróczy J, et al. Az őrszem nyirokcsomó vizsgálatának modellezése légyszöveti daganatos kutyákban. *Magyar Radiológia Suppl*:5, 2001
3. Balch CM, Soong SJ, Bartolucci AA, et al. Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger. *Ann Surg* 224:255-266, 1996
4. Baranyai Zs, Jakab F, Örömi O, et al. Sentinel nyirokcsomó egyéb területeken (struma, melanoma malignum, gyomor, epehólyag, anus daganatok). *Magyar Sebészet* 55:125-126, 2002
5. Boross G, Cserni G, Baltás B. A sentinel nyirokcsomó sebészeti jelentősége emlőrákban - Első tapasztalatok. *Magyar Sebészet* 52:4-6, 1999.
6. Boross G, Cserni G, Szűcs M, et al. Az őrszemnyirokcsomó biopsziájának jelentősége emlőrákban. *LAM* 11(Suppl1):S7-8, 2001
7. Bostick PJ, Morton DL, Turner RR, et al. Prognostic significance of occult metastases detected by sentinel lymphadenectomy and reverse transcriptase-polymerase chain reaction in early-stage melanoma patients. *J Clin Oncol* 17:3238-3244, 1999
8. Burak WE Jr, Waler MJ, Yee LD, et al. Routine preoperative lymphoscintigraphy is not necessary prior to sentinel node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 177:445-449, 1999
9. Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, et al. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. *Lancet* 351:793-796, 1998
10. Cody HS III, Hill ADK, Tran KN, et al. Credentialing for breast lymphatic mapping: how many cases are enough? *Ann Surg* 229:723-728, 1999
11. Cox CE, Bass SS, Boulware D, et al. Implementation of new surgical technology: outcome measures for lymphatic mapping of breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 6:553-606, 1999

12. Cuhorka A, Kádár E, Konda S, et al. Rosszindulatú emlődagaganatok sentinel (ország) nyirokcsomó meghatározásával szerzett tapasztalataink. *Magyar Onkológia* 45:256, 2001
13. Cuhorka A, Kádár E, Örmö O, et al. Sentinel nyirokcsomó a daganatos emlő sebészetében. *Magyar Sebészet* 55:158, 2002
14. Cserni G. Axillary recurrence of breast cancer following negative sentinel lymph node biopsy and axillary clearance. *Eur J Surg Oncol* 26:629, 2000
15. Cserni G. Axillary staging of breast cancer and the sentinel node. *J Clin Pathol* 53:733-741, 2000
16. Cserni G. Complete step sectioning of axillary sentinel lymph nodes in patients with breast cancer. Analysis of two different step sectioning and immunohistochemistry protocols in 246 patients. *J Clin Pathol* (in press)
17. Cserni G. Estimating the overlap between sentinel lymph nodes and axillary node samples in breast cancer. *Pathol Oncol Res* 5:129-133, 1999
18. Cserni G. Fagyasztásos szövettani vizsgálatok emlődagaganatokban. A módszer változó értékelése napjainkban. *LAM* 9:294-299, 1999
19. Cserni G. Intraoperative sentinel lymph node examination by imprint cytology and frozen sectioning during breast surgery. *Br J Surg* 87:1596, 2000
20. Cserni G. Mapping metastases in sentinel lymph nodes of breast cancer. *Am J Clin Pathol* 113:351-354, 2000
21. Cserni G. Metastases in axillary sentinel lymph nodes in breast cancer as detected by intensive histopathological work-up. *J Clin Pathol* 52:922-924, 1999
22. Cserni G. Misidentification of an axillary sentinel lymph node due to anthracosis. *Eur J Surg Oncol* 24:168, 1998
23. Cserni G. Overinterpretation of the role of cytokeratin 19 RT-PCR of sentinel nodes in breast carcinoma. *Surgery* (in press)
24. Cserni G. Sentinel lymph node histopathology in breast cancer. *Am J Surg Pathol*, 26:1368, 2002
25. Cserni G. Sentinel lymph node biopsy-based prediction of further breast cancer metastases in the axilla. *Eur J Surg Oncol* 27:532-538, 2001
26. Cserni G. Sentinel node biopsy as a tool for the staging of „ductal carcinoma in situ” in patients with breast carcinoma. *Surg Today* 32:99-103, 2002
27. Cserni G. The effect of sentinel lymph node biopsy on the Nottingham prognostic index in breast cancer patients. *J Roy Coll Surg Edin* 46:208-212, 2001
28. Cserni G. The potential therapeutic effect of sentinel lymphadenectomy. *Eur J Surg Oncol* 28:689-691, 2002
29. Cserni G. The potential value of intraoperative imprint cytology of axillary sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Am Surg* 67:86-91, 2001
30. Cserni G, Boross G, Baltás B. Az ország (sentinel) nyirokcsomó szövettani vizsgálatának jelentősége emlőrákban. Első tapasztalatok. *Orv Hetil* 139:1899-1903, 1998
31. Cserni G, Boross G, Baltás B. Value of axillary sentinel nodal status in breast cancer. *World J Surg* 24:341-344, 2000.
32. Cserni G, Boross G, Baltás B, et al. Az ország nyirokcsomó biopsziájának jelentősége. Levél a szerkesztőhöz. *Orv Hetil* 142:46, 2001
33. Cserni G, Boross G, Baltás B, et al. Levél a szerkesztőséghez. *Magyar Sebészet* 53:283, 2000
34. Cserni G, Pap Szekeres J. Internal mammary lymph nodes and sentinel node biopsy in breast cancer. *Surg Oncol* 10:25-33, 2001
35. Cserni G, Péley G, Dubecz S. Sentinel Node 2000 (2nd International Sentinel Node Congress), Santa Monica, CA, USA, 2000. december 1-4. *Magyar Onkológia* 45:443-444, 2001
36. Cserni G, Péley G, Dubecz S. Sentinel Node 2000 (2nd International Sentinel Node Congress), Santa Monica, CA, USA, 2000. december 1-4. *Orv Hetil* 142:540-541, 2001
37. Cserni G, Rajtár M, Boross G. Blue nodes left behind after vital blue dye-guided axillary sentinel node biopsy in breast cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* 30:263-266, 2000
38. Cserni G, Rajtár M, Boross G, et al. Comparison of vital dye-guided lymphatic mapping and dye plus gamma probe-guided sentinel node biopsy in breast cancer. *World J Surg* 26:592-597, 2002
39. Cserni G, Rajtár M, Boross G, et al. Emlőrákos betegek axillaris ország nyirokcsomó biopsziájának gyakorlata a Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórházában. *Orv Hetil* 143:437-446, 2002
40. Cserni G, Vajda K, Tarján M, et al. Nodal staging of colorectal carcinomas from quantitative and qualitative aspects. Can lymphatic mapping help staging? *Pathol Oncol Res* 5:291-296, 1999
41. Dubecz S, Péley G, Rahóty P, et al. Az ország nyirokcsomó-biopszia helye a pajzsmirigy-tumor sebészetében. *Magyar Onkológia* 45:258, 2001
42. Erdélyi I, Perge E, Balogh I, et al. A sentinel nyirokcsomó patológiai feldolgozása kutya emlődagaganata esetén. *Magyar Radiológia Suppl.* 22, 2000
43. Farkas E, Liszkaik G, Péley G, et al. Melanoma malignum sentinel nyirokcsomójának eltávolításában szerzett kezdeti tapasztalataink. *Magyar Sebészet* 53:61-66, 2000
44. Fodor J, Polgár Cs, Péley G, et al. Az axilla kezelése emlőrákban: evidenciák és vitatott kérdések. *Orv Hetil* 142:1941-1950, 2001
45. Fodor J, Tóth J, Major T, et al. Incidence and time of occurrence of regional recurrence in stage I-II breast cancer: value of adjuvant irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44:281-287, 1999
46. Galuska L, Hunyadi J. Nukleáris medicina a bőrgyógyászati diagnosztikában. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* 76:199-207, 2000
47. Gershenwald JE, Colome MI, Lee JE, et al. Patterns of recurrence following a negative sentinel lymph node biopsy in 243 patients with stage I or II melanoma. *J Clin Oncol* 16:2253-2260, 1998
48. Giuliano AE. See one, do twenty-five, teach one: The implementation of the sentinel node dissection in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 6:520-521, 1999.
49. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 220:391-398, 1994
50. Kett K, Illényi L, Lukács L, et al. Passage through the lymph node. Studies with watered and oiled contrast medium given into the afferent lymphatic. *Lymphology* 11:75-80, 1978
51. Kett K, Illényi L, Lukács L, et al. Passage through the lymph node II. Functional dependence on the site of application of antigens. *Lymphology* 15:18-22, 1982
52. Kett K, Varga Gy. Az emlő direct lymphographiája. *Orv Hetil* 110:952-954, 1969
53. Kett K, Varga G, Lukács L. Direct lymphography of the breast. *Lymphology* 3:3-12, 1970
54. Kovács F, Temesi Z, Cseh I, et al. Szemléletváltozás az emlőrák sebészetében osztályunkon. *Magyar Sebészet* 55:158, 2002
55. Köves I, Balogh Á, Baltás B, et al. Az emlőrák sebészi kezelése. *Magyar Onkológia*, 44:17-23, 2000
56. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, et al. Surgical resection and radiolocalization of sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2: 335-340.
57. Liszkay G, Farkas E, Péley G, et al. Melanoma malignum miatt végzett sentinel nyirokcsomó műtéten átesett betegek korai követése. *Magyar Onkológia* 45:280, 2001
58. Mariani G, Moresco L, Viale G, et al. Radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *J Nucl Med* 42:1198-1215, 2001
59. McMasters KM, Wong SL, Tuttle TM, et al. Preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer does not improve the ability to identify axillary sentinel lymph nodes. *Ann Surg* 231:724-731, 2000
60. Morton DL, Wen DR, Wong J, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 127:392-399, 1992
61. Nagykalnai T, Landherr L, Kegye A. A hónaljról másképpen. *Magyar Onkológia* 43:233, 1999
62. Oláh J, Dobozy A. A melanoma malignum új TNM beosztása. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* 78:49-50, 2002
63. Oláh J, Gyulai R, Varga J, et al. Orszemnyirokcsomó-biopsziával szerzett tapasztalataink melanoma malignumban. *LAM* 11:536-541, 2001
64. Orosz Zs. Melan-A/Mart-1 expression in various melanocytic lesions and in non-melanocytic soft tissue tumours. *Histopathology* 34:517-525, 1999
65. Péley G, Cserni G, Sinkovics I. Az ország nyirokcsomó-biopszia jelentősége az emlőrák kezelésében. In: Az emlőrák aktuális kérdései. (szerk: Tóth J, Péter I) Springer Tudományos Kiadó Kft, Budapest, 2002, pp 106-114.
66. Péley G, Farkas E, Sinkovics I, et al. Inguinal sentinel lymph node biopsy for staging anal cancer. *Scand J Surg* (in press)
67. Péley G, Farkas E, Téglás M, et al. A kettős jelölés ország nyirokcsomó-biopszia sebészi alkalmazhatósága és pontossága emlőrákban. *Magyar Sebészet* 53:241-246, 2000
68. Péley G, Horváth A, Sinkovics I, et al. Radioizotóppal vezérelt nem tapintható emlőelváltozás eltávolítása. *Magyar Onkológia* 45:293, 2001

69. Péley G, Köves I, Sinkovics I, et al. Az őrszemnyirokcsomó-biopszia jelentősége a daganatsebészetben. *LAM* 12:18-26, 2002
70. Péley G, Sinkovics I, Liskay G, et al. Az intraoperatív gamma-próba által vezérelt őrszem nyirokcsomó-biopszia jelentősége a melanoma malignum és az emlőrák kezelésében. *Orv Hetil* 140:2331-2338, 1999
71. Péley G, Tóth J, Csuka O, et al. Immunohistochemistry and reverse transcriptase polymerase-chain reaction on sentinel lymph nodes can improve the accuracy of nodal staging in breast cancer patients. *Int J Biol Markers* 16:227-232, 2001
72. Rahusen FD, Pijpers R, van Diest PJ, et al. The implementation of the sentinel node biopsy as a routine procedure for patients with breast cancer. *Surgery* 128:6-12, 2000
73. Rajtár M, Sinkó M, Abrózy É, et al. Sentinel nyirokcsomó (SN) lokalizálás nem tapintható emlőtumorokban. *Magyar Radiológia Suppl*:3, 2001
74. Rutgers EJTh, Jansen L, Nieweg O, et al. Technique of sentinel node biopsy in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 24:316-330, 1998
75. Schmidt E, Zámbo K, Bódis J, et al. Sentinel nyirokcsomó szcintigráfia vulva neoplasiában. *Magyar Radiológia (Suppl)*:3, 2001
76. Sinkovics I, Téglás M, Péley G, et al. Limfoszcintigráfiával kimutatott sentinel (őrszem) nyirokcsomó-eltávolítás emlőtumoros betegekben. *Magyar Onkológia* 43:63-68, 1999
77. Sinkó M, Rajtár M, Cserni G, et al. Sentinel node (SN) localisation in breast cancer (BC): with or without scintigraphic imaging? *Eur J Nucl Med* 26:1165, 1999
78. Sinkó M, Rajtár M, Jánoki Gy, et al. Sentinel nyirokcsomó (SN) radiolokalizálás különböző részecskeméretű nanocolloidokkal. *Magyar Radiológia Suppl*:3, 2001
79. Taffra L, Lannin DR, Swanson MS, et al. Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye. *Ann Surg* 233:51-59, 2001
80. Thuróczy J, Balogh L, Andócs G, et al. Az őrszem nyirokcsomó vizsgálatának modellezése emlődaganatos kutyákban. *Magyar Radiológia Suppl*:6, 2001
81. Tóth J, Cserni G, Kálmán E, et al. Az emlőrák patológiai feldolgozása és kórszövettani leletezése. *Magyar Onkológia* 44:14-16, 2000
82. Török L, Károlyi Z, Kádár L, et al. A peritumorális nyirokcsomó-szcintigráfia jelentősége melanoma malignumban szenvedő betegeken. *Orv Hetil* 128:1631-1635, 1987
83. Török L, Károlyi Z, Mari B, et al. Posztoperatív nyirokcsomó szcintigráfias vizsgálatok lymphadenectomizált melanoma malignumban szenvedő betegeken. *Orv Hetil* 130:227-230, 1989
84. Török L, Mari B, Fórizs A, et al. A sentinel nyirokcsomó vizsgálatának jelentősége melanoma malignumban. Első tapasztalatok. *Orv Hetil* 139:1339-1341, 1998
85. Vajda K, Cserni G, Svébis M, et al. Our experience with the sentinel lymph node mapping in anal and colorectal cancer. *Proctologia Suppl*:1:39, 2001
86. Vajda K, Cserni G, Svébis M, et al. Őrszem nyirokcsomó meghatározása vastag- és végbélrák esetén. *Magyar Sebészet* 2002 (in press)
87. van Diest P, Peterse HL, Borgstein PJ, et al. Pathological investigation of sentinel lymph nodes. *Eur J Nucl Med* 26:S43-49, 1999
88. Varga J, Páczelt A, Tóth Z, et al. A prostata sentinel nyirokcsomója – a radikális prostatectomiát kísérő lymphadenectomia új szemlélete. *Magyar Urológia* 13:145-150, 2001
89. Vámosi-Nagy I, Köves I, Kovács T, et al. Nyelőcső daganatok őrszem nyirokcsomó meghatározása. *Magyar Sebészet* 55:184, 2002
90. Zervos EE, Burak WE Jr. Lymphatic mapping in solid neoplasms: state of the art. *Cancer Control* 9:189-202, 2002