

Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

**SZOLID TUMOROK LIMFOGÉN METASZTÁZISAINAK VIZSGÁLATA –
AZ ŐRSZEMNYIROKCSOMÓ JELÖLÉS**

Dr. Tóth Dezső

Témavezető: Prof. Dr. Damjanovich László



DEBRECENI EGYETEM
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2012.

**SZOLID TUMOROK LIMFOGÉN METASZTÁZISAINAK VIZSGÁLATA –
AZ ŐRSZEMNYIROKCSOMÓ JELÖLÉS**

Értekezés a doktori (Ph.D.) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Tóth Dezső, általános orvos

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományok doktori iskolája
(Klinikai vizsgálatok programja) keretében

Témavezető: Prof. Dr. Damjanovich László, Ph.D.

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Berta András, az MTA doktora
tagok: Dr. Horváth Zsolt, Ph.D.
Dr. Bende Sándor, Ph.D.

A doktori szigorlat időpontja:

2012. november 26. 11.00 óra,
Debreceni Egyetem OEC, Szemészeti Klinika

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Márkus Béla, Ph.D.
Dr. Szegedi István, Ph.D.

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Berta András, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Márkus Béla, Ph.D.
Dr. Szegedi István, Ph.D.
Dr. Horváth Zsolt, Ph.D.
Dr. Bende Sándor, Ph.D.

Az értekezés védésének időpontja:

2012. november 26. 13.00 óra,
Debreceni Egyetem OEC, I. Belgyógyászati Klinika

1. Bevezetés

A daganatos betegek modern, optimális kezelése legtöbb esetben számos lehetőség kombinációjával érhető el, melyet a daganat stádiumának megfelelően, nemzetközi protokollok szerint alkalmazunk. Szolid tumorok esetén a nyirokcsomó áttétek jelenléte, száma, vagy azok teljes hiánya az egyik legfontosabb prognosztikai tényező. A TNM (Tumor, Nyirokcsomó, Metasztázis) stádium határozza meg az adjuváns onkológiai kezelés szükségességét, a betegségmentes túlélést, illetve a teljes gyógyulás lehetőségét. A műtét előtt végzett képalkotó vizsgálatok a T és az M stádiumra sokkal pontosabb diagnózist tudnak adni, mint a nyirokcsomó státuszt illetően. Az N stádium mind a mai napig csak alapos nyirokcsomó disszekció után végzett szövettani vizsgálattal állapítható meg. A műtét során végzett nyirokcsomó eltávolítás azonban növeli a műtét idejét és a szövődmények számát, mindemellett negatív esetben szükségtelennek tekinthető. A jelenleg rendelkezésre álló módszerek elsősorban az intraoperatív döntéshozatalt segítik, az ún. őrszemnyirokcsomó jelölésével, eltávolításával és műtét közbeni szövettani vizsgálatával (SNB). Pozitivitás esetén a nyirokcsomó disszekció kiterjesztése indokolt, míg negatív esetben a beteg megkímélhető a potenciális szövődményekről.

Az általános sebészet területén végzett munkám során a két leggyakoribb olyan daganattípus nyirokcsomó érintettségének kimutathatóságát vizsgáltam (emlőrák, gyomorrák), melyek műtétei során a feleslegesen kiterjesztett nyirokcsomó disszekció kifejezetten nagy morbiditással járhat. Az emlő és a gyomordaganatok nyirokcsomó drenázsában meglévő számos különbség mellett, sok olyan hasonlóságot is találunk, melyek a közös vizsgálatot lehetővé teszik. Mindkét daganattípus esetén a tumort elsőként drenáló, úgynevezett őrszemnyirokcsomó metasztatikus volta kifejezetten jól reprezentálja a második, harmadik állomásban szereplő nyirokcsomók érintettségének lehetőségét, illetve számos

közlemény igazolta az őrszemnyirokcsomó biopszia megbízhatóságát mind emlő, mind gyomortumorok műtétei során.

Mind a nyirokcsomó státusz pontos felmérése, mind a morbiditás csökkentése nyomós indok olyan módszer kidolgozására, mely előnyös a betegek számára. A jelenleg rendelkezésre álló őrszemnyirokcsomó biopszia csak „festék jelöléses” változatát és gyomortumorok esetében a Maruyama számítógépes modellt alkalmaztuk hazánkban először, prospektív beteganyagon. Az emlő sugaras heg elváltozásainál az egyes képalkotók eredményeit vetettük össze vékony- és vastagtű biopsziák hatékonyságával és hozzáadott értékével a felesleges SNB-k elkerülése érdekében. A tézisek ezen eredmények összefoglalását adják.

2. Célkitűzések

2.1. Egy viszonylag ritka, a mammogrammon sugaras elhelyezkedésű elváltozás a sugaras heg (radial scar) esetén meghatározni a preoperatív percutan biopsziák (FNAB, core biopszia) eredményességét.

2.2. Meghatározni a core biopszia hozzáadott értékét, a második ülésben elvégzendő –ezáltal alacsonyabb hatékonyságú- őrszemnyirokcsomó biopsziák elkerülésében az emlő sugaras heg elváltozásának műtétei során.

2.3. Magyarországon elsőként meghatározni a kizárólagosan kék festékkel történő őrszemnyirokcsomó jelölés és biopszia hatékonyságát gyomortumorok műtétei során.

2.4. Céлом volt a Kelet-Európai régióban először megvizsgálni a kék festékkel történő jelölés eredményességét különböző beadási helyeknek megfelelően (szubmukózus, kontra szubszerózus), ezzel meghatározni az ideális módszert gyomor daganatok műtétei alatt.

2.5. Megvizsgálni a Maruyama komputer program eredményességét, meghatározni a helyét a stádium-adaptált gyomorsebészetben.

2.6. Összehasonlítani -a Kelet-Ázsiai eredmények tükrében - hazánkban először a preoperatív komputer modell és az intraoperatív őrszemnyirokcsomó biopszia hatékonyságát a gyomortumorok nyirokcsomó érintettségének tekintetében.

3. Betegek és módszerek

3.1. A Kenézy Emlő Centrum együttműködésével 2005.01.01.-2009.12.31. között. 45 beteg került általam beválasztásra, 1 cm-nél kisebb nem tapintható, mammogrammon sugaras heget mutató elváltozással. Az átlagéletkor 53,3 (40-81) év volt. Kizáró tényezőként szerepelt az egyéb kóros eltérés jelenléte a mammogrammon és/vagy a korábbi azonos oldali emlő műtét. Az első 31 esetben a mammographias vizsgálat GE Senograph 700T mammo egységgel, majd 14 betegnél GE Alpha- RT berendezéssel történt. Ez utóbbi esetben Profect típusú (Fuji) foszforlemezes digitális technikát alkalmaztuk. Minden betegnél történtek kiegészítő mammographias felvételek, illetve Siemens Adara készülékkel emlő és hónalji ultrahang (UH) vizsgálat. Minden esetben párhuzamosan történt vékonytű aspirációs biopsziás (FNAB) és core biopsziás mintavétel is. Az FNAB-t Cameco Syringe pisztollyal végeztük 23 G-s tűvel helyi érzéstelenítésben. Betegenként két mintavétel történt, azonnali alkoholos fixálással. Ezt követően 2-5 core biopszia történt esetenként, Bard Magnum 14 G tűs eszközzel. Ezen műtét előtti percutan mintavételeket ugyanazon radiológus végezte és mind a preoperatív, mind a posztoperatív specimeneket egyazon patológus vizsgálta. A nem tapintható léziók UH vezérelt dróthurokkal kerültek megjelölésre. Az elváltozások kimetszését az onkoplasztikai irányelveknek megfelelően végeztem, periareolaris, illetve laterális vagy alsó áthajlási redőből, majd az excisiót követően emlőállomány remodelláció történt.

Amennyiben a műtét előtti mintavételek eredményei őrszemnyirokcsomó biopsziát indokoltak akkor a jelölést kizárólagosan kékfestéssel (Bleu Patenté V Sodique Guerbet 2.5%, F-95943 Roissy CdG, cedex, France) végeztem. Minden esetben az őrszem nyirokcsomó intraoperatív gyorsfagyasztott vizsgálata is történt. A műtét utáni szövettani eredményeket hasonlítottam össze a preoperatív percutan biopsziák eredményével és vizsgáltam az FNAB és core biopszia szenzitivitását, specificitását, fals negatív arányát, negatív prediktív értékét és a pozitív

prediktív értékét. Vizsgáltam a core biopszia hozzáadott értékét a második ülésben elvégzendő őrszemnyirokcsomó biopszia elkerülésében.

3.2. A kizárólagosan kék festékekkel történő őrszemnyirokcsomó biopszia és a Maruyama komputer program hatékonyságának vizsgálatára indított prospektív kontrollált vizsgálat 2008. február és 2011. április között történt a Hajdú-Bihar Megyei Kenézy Gyula Kórház Általános Sebészeti Osztályán. A 40 vizsgált betegből 21 volt nő és 19 férfi, az átlagéletkor 64,1 (50-80) évnek bizonyult. Kizáró tényezőként szerepelt a gyomorcsomók carcinoma, kardia tumor, távoli áttétek és a környező szervek tumoros érintettsége (T4). Negyven egymást követő betegnél számítottam ki a nyirokcsomó áttét valószínűségét a Maruyama komputer program (MCP) segítségével. Ez a komputer modell az alábbi nyolc paraméter megadása után számolja ki a tumoros nyirokcsomó érintettség százalékos valószínűségét a Japán gyomortumor klasszifikáció (JCGC) általi 1-16 pozícióban: a beteg kora, neme, a daganat elhelyezkedése (gyomor felső, középső, vagy alsóharmad), a tumor pozíciója (kisgörbület, nagygörbület, elsőfali, hátsófali, vagy körkörös), a daganat legnagyobb átmérője (mm-ben), a tumor szövettani típusa (papillaris adenocarcinoma, jól, közepesen, vagy rosszul differenciált adenocarcinoma, sigillocellularis carcinoma, vagy mucinosus adenocarcinoma), a daganat típusa (korai gyomor tumor – a japán endoszkópos társaság klasszifikációja alapján, vagy előrehaladott tumor- Bormann klasszifikáció) és a tumor mélysége.

Minden beteg gyomortumor miatt gyomor reszekción, vagy gasztrektómián, kék festékekkel történő őrszem nyirokcsomó jelölésen és módosított D2-es limfadenektómián esett át. A 10-es nyirokcsomó és a 13-16-os nyirokcsomók csak makroszkóposan gyanított tumoros érintettség esetén kerültek eltávolításra, így a 13-16-os nyirokcsomók becsült érintettsége nem került be a Maruyama komputer program hatékonyságának vizsgálatába. Felső medián laparotómiát követően 4X0,5 ml. kék festék (Bleu Patenté V Sodique Guerbet 2,5%, F-95943 Roissy CdG, cedex, France) injektálása történt a tumor köré, annak négy kvadránsába. Az első 16 beteg

esetében a jelölést endoszkópos végezte szubmukózosan, míg 24 betegnél a jelölést a sebész végezte szubszerózosan. Tíz perccel a jelölést követően a kékre festődött nyirokcsomók helyzete rögzítésre került, majd elvégeztük a gyomor adott műtétjét és a módosított D2-es limfadenektómiát. A komputer modellel történő valószínűség számítását műtétek előtt elvégeztem, illetve az őrszem nyirokcsomó festési eljárását, biopsziáját és magát a limfadenektómiát én végeztem, vagy asszisztálásom mellett történt a standardizálás biztosításának érdekében. Az eltávolított nyirokcsomók számozása a Japanese Classification of Gastric Carcinoma szerint történt. Az őrszem nyirokcsomókat intraoperatív fagyasztott metszetben vizsgáltuk, illetve posztoperatíván a nyirokcsomók rutinszerűen 0,2 mm-es vastagságban kerültek felvágásra és haematoxylin-eosin festésre. Bizonyos esetekben (pecsétgyűrű sejt tumor) immunhisztokémiai vizsgálatot is végeztünk (DAKO Monoclonal Mouse Anti-Human Cytokeratin; clone AE1/AE3; dilution 1:30; Dakocytomation; Glostrup; Denmark). Csak a negatív őrszem nyirokcsomókat vizsgáltuk mikrometasztázis tekintetében.

Ahhoz, hogy a MCP és az őrszemnyirokcsomó biopszia eredményei összehasonlíthatóak legyenek, egy Receiver Operating Characteristic (ROC) analízis számításával cut off szinteket definiáltam, ezen logisztikai regressziós modell elemezte a nyirokcsomó érintettség valószínűségét, a bizonyított tumoros érintettséggel. Különböző cut off szintek segítségével számoltam a MCP szenzitivitását és specificitását az 1-12-es nyirokcsomók tekintetében. Meghatároztam a legjobb cut off szintet minden egyes nyirokcsomó állomásra, illetve a legjobb közös cut off szintet, mely maximalizálta a program eredményét.

A szentinel nyirokcsomó jelölés találati arányát a sikeres nyirokcsomó jelölés és az összes jelölés hányadosaként számítottam. A szenzitivitást a pozitív őrszem nyirokcsomójú betegek száma és a szövettanilag igazolt tumorosan érintett nyirokcsomójú betegek számának aránya adta. Az ál-negatív arányt 100% - szenzitivitás jelentette. A specificitást a negatív szentinel nyirokcsomójú betegek számának és a szövettanilag is negatív szentinel nyirokcsomójú

betegek és az ál-pozitív betegek számának összegének hányadosa alapján számítottam. Negatív prediktív érték egyenlő a negatív eredmények és a negatív és ál-negatív esetek összegének hányadosával, míg a pozitív prediktív érték a pozitív esetek száma osztva a pozitív esetek és ál-pozitív esetek összegével. A szubmukózus és a szubszerózus jelölés összehasonlítása 95%-os konfidencia intervallumos (CI) ekvivalencia vizsgálattal történt. A statisztikai analízis a MCP és az SNB közötti egyenlőség tekintetében a vizsgálatok statisztikai adatainak hányadosaként került kiszámításra és az egyenlőség ugyanúgy 95%-os CI mellett került meghatározásra (amennyiben a hányados értéke 0,8-1,25 közé esett, az egyenlőséget bizonyítottnak tekintettem).

Az átlagos utánkövetés 19 (1-39) hónap volt.

4. Eredmények

4.1. A „radial scar” vizsgálatba 45 egymást követő beteg került beválasztásra. Hat esetben (13,3%) a posztoperatív szövettani vizsgálat invazív ductalis carcinomát igazolt. Huszonnyolc betegnél (62,2%) nem igazolódott sem malignus, sem in situ folyamat. Nyolc betegnél (17,8%) ductalis carcinoma in situ (DCIS) és 3 esetben (6,7%) invazív tumor társult a radial scarhoz. A benignus csoportban (N=28) az FNAB 15 esetben nem volt diagnosztikus értékű (53,6%). Mind a 6 ductalis invazív tumor a core biopsziával bizonyítást nyert, míg a FNAB 2 esetben nem volt értékelhető (C1), két esetben malignitás gyanúját vetette fel (C4), 2 esetben pedig pozitív volt (C5). A sugaras heggel társult malignus tumorok esetén (3 eset) a core biopszia 1 betegnél pozitív volt, míg az FNAB a 3 esetben egyiknél sem volt diagnosztikus értékű. A radial scar mellett kialakult DCIS csoportban 5 esetben core biopszia malignitást igazolt, egy esetben az FNAB is pozitív lett (C5), illetve egy másik esetben felvetette a malignitás gyanúját (C4). Ebben a csoportban az FNAB jelentős hozzáadott értéket igazolt, mivel a két negatív preoperatív core biopszia mellett malignitást bizonyított (C4, C5). A műtét előtti FNAB 20 betegnél (44,4%) nem volt diagnosztikus értékű, azonban ezen magas arány az elváltozás centralis heges tulajdonsága miatt nem meglepő. A core biopsziás mintavétel minden esetben értékelhető volt. Az általam vizsgált beteg-csoportban az FNAB szenzitivitása 17,6 % volt, míg a core biopsziáé 70,6%. A specificitás és a pozitív prediktív érték egyaránt 100%-nak igazolódott mindkét mintavétel esetén. Az ál-negatív arány vékonytű biopszia során 82,4%, míg core biopszia esetén csak 29,4% volt. A negatív prediktív érték 48,1%-nak, illetve 84,8%-nak bizonyult. A két preoperatív percutan biopsziát együtt alkalmazva az eredmények jelentős javulást mutattak. A szenzitivitás 82,3%-ra emelkedett, a negatív prediktív érték 90,3% lett, míg a fals negatív ráta 17,6%-ra csökkent. A sugaras heghez társult invazív tumoros csoportban két esetben volt szükséges második ülésben őrszemnyirokcsomó biopsziát végezni, mivel mind az FNAB mind a core biopszia fals negatív eredményt

mutatott. Az intraoperatív fagyaszott szövettani vizsgálat és a posztoperatív hisztológiai vizsgálat sem igazolt az őrszem nyirokcsomókban metasztázist. Őrszem nyirokcsomó biopszia az elváltozás mérete, grádusa és szövettani lelete alapján (non comedo) a DCIS csoportban nem volt indokolt. A reszekciós szélek minden esetben megfelelőek voltak, reexcisióra nem kényszerültem.

4.2. Az összehasonlító „gyomortumoros” vizsgálat során a 40 beteg átlagos test-tömeg indexe 22,6 (17,1-27,6) volt. Pecsétgyűrűsejtes tumort 15, közepesen differenciált adenocarcinomát 18 és rosszul differenciált adenocarcinomát 7 esetben észleltünk. A daganat 8 esetben felsőharmadi, 10 esetben középsőharmadi és 22 esetben alsóharmadi elhelyezkedésű volt. Invázió tekintetében 10 esetben T1-es, 11 esetben T2-es és 19 esetben T3-as tumort operáltunk. Teljes gyomor eltávolításra 14, disztális gyomor reszekcióra 26 esetben kényszerültünk. Összességében 795 nyirokcsomót távolítottunk el és küldtünk szövettani vizsgálatra, ez betegenként 19,9 (10-38) eltávolított nyirokcsomónak felelt meg. Átlagosan 4,25 nyirokcsomó jelölődött meg kék festékkel.

Meglehetősen ritka, hogy alsóharmadi tumorok esetén a 10. nyirokcsomó jelölődik őrszemnyirokcsomóként. Két ilyen esetünk volt, mindkét betegnek körkörös daganata volt. Az első betegnek T3-as, grade 3-as, papilláris adenocarcinomája volt nyirokér invázióval, és 5 nyirokcsomó állomás jelölődött kék festékkel (LN no.3, no.6, no.7, no.8, no.10), míg a másik betegnek T3-as, grade 3-as, pecsétgyűrűsejtes tumora volt és 12 nyirokcsomó jelölődött (LN no.5, no.6, no.7, no.8, no.10, no.11 és no.12).

Mindenegyes nyirokcsomó állomásnál meghatároztam a legjobb cutoff pontot, illetve a teszt eredményt maximalizáló közös cutoff pont 12%-nak igazolódott. Két esetben találtunk a 9-es és a 12-es állomáson áttétet, viszont a MCP 0%-ot becsült, így a szenzitivitás bármely cutoff

szint mellett 0 lett, csakúgy, mint a másik 2 esetben, ahol a nyirokcsomó áttét a 10-es állomáson jelentkezett.

A szenzitivitás, specificitás negatív prediktív érték, pozitív prediktív érték és a komputer program pontossága mind a 12 %-os cutoff szint, mind a legjobb cutoff szint mellett meghatározásra került. A szenzitivitás 91,3%, a specificitás 52,9% a „12%-os csoportban” és 91,3%, illetve 64,7% a „legjobb csoportban”. A pozitív prediktív érték, a negatív prediktív érték és a pontossága 72,4%, 81,8% és 75% volt a „12%-os csoportban” és 77,8%, 84,6%, 80% a „legjobb csoportban”.

Az őrszemnyirokcsomó jelölés 40 betegből 39 esetben volt sikeres, így a találati arány 97,5%-nak igazolódott. A betegek 42,5%-ánál (17 eset) nem találtunk nyirokcsomó áttétet sem a szentinel, sem a non-szentinel nyirokcsomókban. 16 betegnél mind az őrszem nyirokcsomó, mind a nem-őrszem nyirokcsomók is áttétmentesnek igazolódtak, illetve 1 esetben nem jelölődött az őrszem nyirokcsomó, de ez a beteg is nyirokcsomó negatív lett, azonban a BMI indexe 26,8 volt. A fennmaradó 23 nyirokcsomó pozitív betegből 22 esetben a szentinel nyirokcsomó is pozitív volt, illetve 1 esetben csak a non-szentinel nyirokcsomó bizonyult pozitívnak. Így az ál-negatív ráta 4,3 % lett. Ebben a fals negatív esetben a betegnek perineurealis inváziót mutató 3-as gradusu T3-as tumora volt, illetve a műtét során makroszkóposan tumoros érintettséget mutató nyirokcsomó volt fellelhető. A 16 szentinel nyirokcsomó negatív esetben mikrometasztázist az őrszem nyirokcsomókban sem találtunk. Az intraoperatív fagyasztott szövettani vizsgálat teljes mértékben korrelált a posztoperatív szövettani vizsgálat eredményével. Az őrszemnyirokcsomó biopszia szenzitivitása 95,7%-nak, a specificitása 100%-nak alakult. A számított negatív prediktív érték 94,1%, míg a pozitív prediktív érték 100% lett. A pontosság 97,5%-nak bizonyult.

Ezen statisztikai adatok a jelölés helyének függvényében (szubmukózus, kontra szubszerózus) is kiszámításra kerültek. A specificitás és a pozitív prediktív érték mindkét csoportban egyaránt 100% lett, míg a szenzitivitás, a negatív prediktív érték és a találati arány 100% volt a szubmukózus csoportban, addig 92,3%, 91%, 96% adódott a szubszerózus csoportban. Ezek az értékek egyenlőnek bizonyultak 95%-os konfidencia intervallum mellett. Az egyetlen fals negatív eset a szubszerózus csoportban volt, így itt a fals negatív ráta 7,7% lett.

Az őrszem nyirokcsomó az esetek 57%-ában (22 eset) a D1-es kompartmentben, 32%-ban (13 eset) a D1 és D2-es kompartmentben egyaránt és 11%-ban (4 eset) csak a D2-es kompartmentben volt fellelhető. A 23 nyirokcsomó pozitív betegből 6 esetben (26%) csak és kizárólag az őrszem nyirokcsomó volt pozitív és ebből a hatból 2 esetben az őrszem nyirokcsomó a D2-es kompartmentben helyezkedett el. A maradék 17 nyirokcsomó pozitív betegből az esetek közel felében (8/17) csak a D1-es nyirokcsomók voltak érintettek, míg az esetek másik felében (9/17) a D1 és D2-es kompartmenthez tartozó nyirokcsomók is érintettek voltak. A T1-es tumorok esetén (10 eset) mind az őrszem, mind a többi nyirokcsomó is áttétmentesnek igazolódott. A T2-es csoportban 2/11 esetben csak a szentinel nyirokcsomó volt érintett, míg 6/11 esetben az őrszem nyirokcsomó mellett még a non-szentinel nyirokcsomók valamelyikében is volt metasztázis, illetve 3 betegnek nem volt nyirokcsomó áttéte. A 19 T3-as esetből csak 5 eset (26,3%) volt nyirokcsomó negatív.

A kék festékkel történő jelölésnek mellékhatásai nem voltak, a betegek intra és posztoperatív periódusa eseménytelenül zajlott. Nem észleltünk sem korai, sem késői komplikációt.

A 19 hónapos átlagos utánkövetés során hat beteget veszítettünk el tumoros progresszió miatt. Négy betegnek volt T3-as tumora limfovaszkuláris invázióval, illetve két betegnek volt T2-es pecsétgyűrűsejtes karcinómája. Mind a hat betegnél pozitív őrszemnyirokcsomókat találtunk, négy esetben azonban csak a szentinel nyirokcsomó volt pozitív.

A Maruyama komputer program és az őrszemnyirokcsomó biopszia szenzitivitása 95%-os fiducia intervallum mellett ekvivalensnek bizonyult. A specificitás, negatív prediktív érték, pozitív prediktív érték és a pontosság az őrszem nyirokcsomó biopszia esetén jobbnak adódott. MCP az állomásonkénti legjobb cutoff ponttal számítva valamelyest jobb eredményt mutatott, mint a közös 12-es cutoff szinttel, a különbség azonban nem bizonyult szignifikánsnak ($p=0.1441$). A különbség az SNB és a 12-es cutoff szintű MCP között szignifikáns volt ($p=0.0043$) csakúgy, mint az SNB és a legjobb cutoff-ú MCP között ($p=0.0003$). Tekintettel az alacsony ROC alatti görbe értékeket mutató 9,10 és 12 állomásra, kiszámítottam az első kompartment nyirokcsomóira vonatkozó MCP hatékonyságot, mely nem változott a teljes vizsgálathoz képest, ugyanis fals negatív második kompartmenttel rendelkező betegeknek az első kompartmentben is volt fals negatív eredménye.

Az MCP pontossága a szentinel nyirokcsomó pozitív betegek esetén 91%-ra nőtt, a teljes betegcsoport 75%-os eredményéhez képest, illetve a pozitív prediktív érték 100%-os lett, így ezen két statisztikai paraméter az őrszem nyirokcsomó pozitív betegek esetén az MCP és az SNB vonatkozásában egyenlőnek bizonyult. Ebben a betegcsoportban a negatív esetek egyértelmű hiánya miatt specificitás és negatív prediktív érték nem volt számítható. Az MCP pontossága a 2-es kompartmentben (7-12) 50%-nak bizonyult a szentinel nyirokcsomó pozitív betegek esetén. Abban az esetben, ha a szentinel nyirokcsomó ebben a kompartmentben helyezkedett el, ezen paraméter 72%-ra nőtt.

5. Összefoglalás, új megállapítások

5.1. Az emlőtumorok műtét előtti percutan biopsziái az esetek legnagyobb részében elegendőek az optimális műtét megtervezéséhez, így az intraoperatív szövettani vizsgálat csak az őrszem nyirokcsomó vizsgálatára korlátozódik. Az általam vizsgált sugaras heget mutató elváltozással kiszűrt betegek 13%-ában invazív tumort találtam, illetve az esetek egy-negyedében DCIS vagy invazív ductalis carcinoma társult a radial scarhoz (RS). Így az eredményeim is alátámasztják azt, hogy az RS nem kezelhető benignus elváltozásként. A műtét előtti biopsziák, az irodalmi adatoknak megfelelően 38%-ban módosították a sebészeti kezelést. Amennyiben preoperatív biopsziát nem végeztünk volna, akkor 9 esetben (20%) lett volna szükség második ülésben őrszem nyirokcsomó biopsziára. Ismert tény, hogy a találati arány alacsonyabb, a fals negatív ráta valamelyest magasabb ezekben az esetekben. Amennyiben csak preoperatív cytologiai vizsgálat történt volna 16%-ban (7 beteg) kényszerültem volna második ülésben SNB-re, a preoperatív core biopszia használata mellett azonban ez csak két betegre korlátozódott (4%). A preoperatív percutan biopsziák így is viszonylag magas (17%-os) fals negatív aránya azonban egyértelműen az RS sebészeti kimetszését indokolja.

5.2. Prospektív, randomizált vizsgálatok igazolták a D2-es limfadenektómia (a gyomor közvetlen környezetében lévő és a távolabbi nyirokcsomók disszekciója) magasabb perioperatív morbiditását és mortalitását a D1 disszekcióval (csak a perigastrikus nyirokcsomók eltávolítása) szemben. Nyugat-Europában a betegek 40%-a feleslegesen esik át kiterjesztett nyirokcsomó disszekción R0 reszekció során. A gyomortumrok preoperatív vizsgálóeszközei -hasonlóan az emlőtumrok kivizsgálása során alkalmazott eljárásokhoz- alacsony specificitásuk és szenzitivitásuk miatt alkalmatlanok azon betegek csoportjának kiemelésére, akiknek nincs hasznuk a kiterjesztett limfadenektómiából.

Az általam elvégzett prospektív, konsekutív vizsgálat aránylag alacsony esetszáma miatt messzemenő következtetések levonására korlátozottan alkalmas, de elmondható, hogy a kizárólagosan kék festékkel történő jelölés kifejezetten magas 97,5%-os találati arányt, 95,7%-os szenzitivitást eredményezett, igazolva ezzel létjogosultságát gyomortumrok műtétei során. Ismert tény, hogy a betegek test-tömeg indexe befolyásolja az őrszem nyirokcsomó jelölés sikerességét. A tanulmányomban is, a nem jelölődött beteg test-tömeg indexe (BMI) jelentősen magasabb volt (26,8) az átlaghoz viszonyítva (22,8). Ugyanakkor az is ismert, hogy a BMI sokszor nem korrelál az intraabdominális zsírszövet mennyiségével, így tehát a műtét előtt nem ítéhető meg biztonsággal a jelölés sikeressége.

Vizsgálatom során az a két eset, melyben csak a D2-es kompartmentben helyezkedett el az őrszemnyirokcsomó, mely tumorosan érintett volt, rámutat az úgynevezett „szkip metasztázis” lehetőségére, azonban a szentinel nyirokcsomó intraoperatív jelölésével elkerülhető az esetleges tumorosan érintett nyirokcsomó bennhagyása, azokon a sebészeti osztályokon is, ahol rutinszerűen csak D1-es limfadenektómiát végeznek.

A kétfajta jelölési mód (szubmukózus – szubszerózus) eredményeinek összehasonlítása során egyenlőnek bizonyultak, így a logisztikailag könnyebben kivitelezhető, műtéti időt nem nyújtó, sebész általi szubszerózus jelölést preferálom nyitott műtétek során, kivéve a nem

tapintható elváltozásokat, amikor a tapasztalt endoszkópos segítségét kérjük az intraoperatív szubmukózus jelölés elvégzésére.

A standardizált, összehasonlító vizsgálat -az irodalmi adatoknak megfelelően- bizonyította az Maruyama komputer program (MCP) magas szenzitivitását (91,3%), pontosságát (80%) és specificitását (64%). Az ál-negatív arány 8,7% volt, mely duplája az őrszem nyirokcsomó biopszia eredményének, de még így is jelentősen a képalkotó vizsgálatok eredményei alatt van.

Az MCP és SNB szenzitivitása egyenlőnek bizonyult, míg a specificitás, negatív prediktív érték, pozitív prediktív érték és pontosság magasabb lett az őrszem nyirokcsomó biopszia esetén. Az általánosan elfogadott, hogy amennyiben az őrszem nyirokcsomóban metasztázist találunk D2-es limfadenektomia indokolt. Megvizsgáltam az MCP relevanciáját szintinel nyirokcsomó pozitív betegekben is, és azt találtam, hogy a pontosság 16%-al jobb, mint a teljes beteganyagban.

Összegzésként elmondható, az összehasonlító vizsgálat alacsonyabb klinikai hatékonyságát igazolta a Maruyama számítógépes programnak az őrszemnyirokcsomó biopsziával szemben, azonban ezen két metódus párhuzamosan történő alkalmazása hasznos lehet a műtét előtti és alatti terápia döntés, a nyirokcsomó disszekció kiterjesztésében. Így, az egyénre és a stádiumra adaptált sebészeti beavatkozás alkalmazható, mely igazoltan a legjobb onkológiai eredményeket biztosítja, a legkevesebb perioperatív morbiditás és mortalitás mellett.

Új megállapítások

1. Az általam vizsgált, a mammogrammon sugaras elrendeződést mutató elváltozás, a radial scar esetén a vékonytű aspirációs biopszia szenzitivitása 17,6 % volt, míg a core biopsziáé 70,6%. A specificitás és a pozitív prediktív érték egyaránt 100%-nak igazolódott mindkét mintavétel esetén. Az álnegatív arány vékonytű biopszia során 82,4%, míg core biopszia esetén csak 29,4% volt. A negatív prediktív érték 48,1%-nak, illetve 84,8%-nak bizonyult. A két preoperatív percutan biopsziát együtt alkalmazva az eredmények jelentős javulást mutattak. A szenzitivitás 82,3%-ra, a negatív prediktív érték 90,3%-ra nőtt, míg a fals negatív arány 17,6%-ra csökkent.

Így a radial scar típusú elváltozás kivizsgálása során a két mintavételi eljárás párhuzamos alkalmazását javaslom.

2. Amennyiben preoperatív biopsziát nem végeztünk volna a radial scar elváltozással bíró betegeknél, akkor 9 esetben (20%) lett volna szükség második ülésben őrszemnyirokcsomó biopsziára. Amennyiben csak preoperatív cytologiai vizsgálatot végeztünk volna 7 betegnél (16%) kényszerültem volna második ülésben őrszemnyirokcsomó biopsziára, a preoperatív core biopszia használata mellett azonban ez csak két betegre korlátozódott (4%).

A core biopsziának jelentős hozzáadott értéke igazolódott a radial scar elváltozással műtetre kerülő betegek esetén, ugyanis 16%-ról 4 %-ra csökkent azon betegek száma akiknél második ülésben elvégzendő őrszemnyirokcsomó biopszia vált szükségessé.

3. A kizárólagosan kék festékekkel történő jelölés kifejezetten magas 97,5%-os találati arányt, 95,7%-os szenzitivitást, 4,3%-os ál-negatív rátát, illetve a 100%-os specificitást eredményezett, Amennyiben csak a T1-es és T2-es tumorok esetén vizsgáltam a szentinelnyirokcsomó jelölés eredményességét, úgy ál-negatív esettel nem találkoztam, így a szenzitivitás ebben a csoportban 100%-os lett.

Igazoltam ezzel a kizárólagosan kék festékkel történő szentinel nyirokcsomó jelölés létjogosultságát T1-T2-es gyomortumrok műtétei során.

4. A kétfajta jelölési mód (szubmukózus, kontra szubszerózus injektálás) eredményeinek összehasonlítása során egyenlőnek bizonyultak a találati arány, a szenzitivitás, a specificitás és a pozitív prediktív érték tekintetében.

A logisztikailag könnyebben kivitelezhető, műtéti időt nem nyújtó, sebész általi szubszerózus jelölést preferálom, kivéve a nem tapintható elváltozásokat, amikor a tapasztalt endoszkópos segítségét kérjük az intraoperatív szubmukózus jelölés elvégzésére.

5. Az általam elvégzett standardizált, prospektív összehasonlító vizsgálat bizonyította a Maruyama komputer program pontosságát (80%), specificitását (64%), és szenzitivitását (91,3%). Az álnegatív arány 8,7% volt.

A vizsgált Maruyama számítógépes modell eredményei jelentősen meghaladják a képkalkuló vizsgálatok eredményeit, így rutinszerű bevezetését javaslom sebészeti osztályokon, növelve ezzel a valószínűleg érintett nyirokcsomók eltávolításának számát.

6. Az Maruyama komputer program és az őrszemnyirokcsomó biopszia szenzitivitása egyenlőnek bizonyult, míg a specificitás, negatív prediktív érték, pozitív prediktív érték és találati arány jobb lett a szentinel nyirokcsomó biopszia során. A Maruyama számítógépes modell pontossága 16%-al többnek igazolódott a szentinel nyirokcsomó pozitív betegek csoportjában, mint a teljes beteganyagban. A szenzitivitásban és a pozitív prediktív értékben a modell és az őrszemnyirokcsomó biopszia egyenlőnek bizonyult ebben a csoportban.

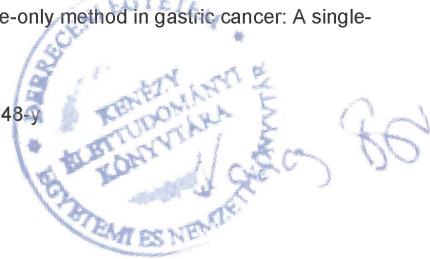
A jövőben érdekes lenne megtalálni a megfelelő kombinációját ezen két technikának, hogy meghatározhassuk a nyirokcsomó disszekció megfelelő kiterjesztését, megalkotva ezzel a legpontosabb stádium-adaptált sebészetet gyomortumrok műtétei során.

Iktatószám: DEENKÉTK/252/2012.
Tételszám:
Tárgy: Ph.D. publikációs lista

Jelölt: Tóth Dezső
Neptun kód: BEJLYS
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Tóth, D.**, Sebő, É., Sarkadi, L., Kovács, I., Kiss, C., Damjanovich, L.: Role of core needle biopsy in the treatment of radial scar.
Breast. Epub ahead of print (2012)
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2012.02.009>
IF:2.491 (2011)
2. **Tóth D.**, Kathy S., Csobán T., Kincses Z., Török M., Plósz J., Damjanovich L.:
Gyomortumorok őrszemnyirokcsomó-jelölésének prospektív, összehasonlító vizsgálata: Submucosus kontra subserosus jelölés.
Magyar Seb. 65 (1), 3-8, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/MaSeb.65.2012.1.1>
3. **Tóth, D.**, Török, M., Kincses, Z., Damjanovich, L.: Prospective, comparative study for the evaluation of lymph node involvement in gastric cancer: Maruyama computer program versus sentinel lymph node biopsy.
Gastric Cancer. Epub ahead of print (2012).
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10120-012-0170-5>
IF:2.421 (2011)
4. **Tóth, D.**, Kincses, Z., Plósz, J., Török, M., Kovács, I., Kiss, C., Damjanovich, L.: Value of sentinel lymph node mapping using a blue dye-only method in gastric cancer: A single-center experience from North-East Hungary.
Gastric Cancer. 14 (4), 360-364, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10120-011-0048-y>
IF:2.421



További Közlemények

5. **Tóth, D.**, Kathy, S., Csobán, T., Kincses, Z., Plósz, J., Török, M.: Prospective, consecutive study for sentinel lymph node mapping in gastric cancer: Hungarian experiences.
World J. Surg. 35, s291, 2011.
6. **Tóth D.**, Kathy S., Bokor L., Kincses Z., Sebő É., Kovács I., Sarkadi L.: A nem tapintható emlőtumorok kezelése kórházunkban és a "single-agent" őrszemnyirokcsomó-jelölés.
Magyar Seb. 61, s196, 2008.
7. Bodnár Z., Bulyovszky I., **Tóth D.**, Kathy S., Hajdú Z.: Abdominális kompartment szindróma (ACS) az általános sebészetben = The abdominal compartment syndrome (ACS) in general surgery.
Magyar Seb. 59 (3), 152-159, 2006.
8. Gál I., Tóth L., Sexty P., **Tóth D.**, Szegedi L., Hajdú Z., Gyenes I., Kovács I., G. Kiss G.: A gyomor életveszélyes arteriás vérzést okozó stromalis tumora.
Orv. Hetil. 147 (34), 1651-1653, 2006.
9. Hajdú Z., Bodnár Z., **Tóth D.**: Óriás rekeszsérvek laparoszko-pos műtétei során szerzett tapasztalataink (1993-2004) = Our experiences during laparoscopic giant paraesophageal hernia repair (1993-2004).
Magyar Seb. 58 (2), 100-105, 2005.
10. Bodnár Z., Hajdú Z., **Tóth D.**, Kathy S.: A polycystás máj kezelésének nehézségei = Difficulties in the treatment of polycystic liver.
Magyar Seb. 57 (2), 76-80, 2004.
11. Kathy, S., **Tóth, D.**, Bokor, L., Hajdú, Z.: Using of mesh during the laparoscopic reconstruction of hiatal hernia.
Surg. Endosc. 6 (17), S134, 2003.
12. **Tóth, D.**, Kathy, S., Bokor, L., Hajdú, Z.: Quality of life after laparoscopic Nissen fundoplication.
Surg. Endosc. 6 (17), S135, 2003.
13. **Tóth, D.**, Kathy, S., Bokor, L., Hajdú, Z.: Possibility to decrease the reoccurrence during laparoscopic hiatal reconstruction.
Surg. Endosc. 6 (16), S47, 2002.

14. Csáky G., Bezsilla J., Sikorszki L., **Tóth D.**: A nyombélfekély perforációjának sebészeti kezelése = Surgical treatment of duodenal perforation.
Magyar Seb. 53 (2), 49-55, 2000.
15. Hajdú Z., Bokor L., Szegedi Z., Kathy S., **Tóth D.**: Laparoszko­pos hiatus rekonstrukciók után fellépő recidivák okai = Causes of recurrences after laparoscopic hiatal reconstruction.
Magyar Seb. 53 (5), 205-207, 2000.
16. Csáky, G., Bezsilla, J., **Tóth, D.**: Video-choledochoscopy in bile duct surgery.
Acta Chir. Hung. 38 (2), 139-142, 1999.
17. Kánya, L., Botos, Á., Bezsilla, J., Szederkényi, I., **Tóth, D.**: Laparoscopic surgery of focal lesions of the liver.
Acta Chir. Hung. 38 (2), 187-189, 1999.

Összesített impakt faktor: 7,333

Összesített impakt faktor: (értekezés alapjául szolgáló közlemények esetén): 7,333

A DEENK Kenézy Élettudományi Könyvtár a Jelölt által a Publikációs Adatbázisba feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2012.07.31

