

Orvosi Hetilap 2019;160(26):1036-44.
OA Green (post print version)

**Emlőrák miatti szervmegtartó műtétek reszekciós széleinek vizsgálata
– Multicentrikus retrospektív elemzés**

**Evaluation of resection margins following breast conserving surgery
for breast cancer – A multicentric retrospective study**

Szerzők: Fakan Bernadett (1), Baranyi Eszter (1), Horváth Réka (2), Kálmán Endre (3),
Kulka Janina (4), Tölgyesi Katalin (5), Török Miklós (6), Udvarhelyi Nóra (7), Zombori
Tamás (8), Cserni Gábor (8, 9)

1. Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar
2. Flór Ferenc Kórház, Patológiai Osztály, Kistarcsa
3. Pécsi Tudományegyetem, Patológiai Intézet, Pécs
4. Semmelweis Egyetem, II. sz. Patológiai Intézet, Budapest
5. Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak és Egyetemi Oktatókórház - Jósa András
Oktatókórház, Patológiai Osztály, Nyíregyháza
6. Debreceni Egyetem Kenézy Gyula Egyetemi Kórház, Patológiai Osztály, Debrecen
7. Országos Onkológiai Intézet, Daganatpatológiai Központ, Sebészeti és Molekuláris
Patológiai Osztály, Budapest
8. Szegedi Tudományegyetem, Patológiai Intézet, Szeged
9. Bács-Kiskun Megyei Kórház, Patológiai Osztály, Kecskemét.

Levelező szerző:

Fakan Bernadett, Bács-Kiskun Megyei Kórház Neurológiai Osztály, 6000 Kecskemét,
Nyíri út 38., bernadett.fakan@gmail.com

Nyilatkozatok:

A közlemény más folyóiratban nem jelent meg, máshová beküldésre nem került. A
közlemény adatai alapján két szakdolgozat készült. A levelező szerző elolvasta a szerzői
útmutatót.

Anyagi támogatás:

A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka a Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Hivatal támogatásával történt (GINOP-2.3.2-15-2016-00020).

Szerzői munkamegoszlás:

FB: koncepció, modellezés, adatelemzés; a kézirat piszkozatának megszövegezése, végleges formába öntése, jóváhagyása

BE: modellezés, adatelemzés, kézirat piszkozatának megszövegezése, végleges változatának jóváhagyása

HR, KE, KJ, TK, TM, UN, ZT: adatgyűjtés, adatkezelés, kézirat végleges változatának jóváhagyása

CSG: koncepció, adatgyűjtés, elemzés, részfolyamatok felügyelete; kézirat piszkozatának megszövegezése, végleges formába öntése, jóváhagyása.

Érdekeltségek:

A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Köszönetnyilvánítás: Ezúton szeretnénk megköszönni a Debreceni Egyetem Kenézy Gyula Egyetemi Kórház, a kistarcsai Flór Ferenc Kórház és a nyíregyházi Jósa András Oktatókórház patológiai osztályai vezetőinek, mint a 3. emlőrák konszenzuskonferencia szakmai ajánlásai megfogalmazóinak, hogy szorgalmazták a szerzőként feltüntetett munkatársaik részvételét jelen vizsgálatokban, hogy az adatgyűjtés a lehető legteljeskörűbb legyen.

Összefoglaló

Bevezetés: Szervmegtartó műtéttel eltávolított emlőrákoknál fontos a sebészi szélek állapotának vizsgálata, dokumentálása. Ha az eltávolítás nem az épben történik, általában kiegészítő kezelés (ismételt sebészet, tumorágybesugárzás) javasolt.

Célkitűzés: Szervmegtartó műtéttel eltávolított női emlőrákok patológiai leleteinek sebészi szélekre vonatkozó információtartalmának elemzése, a nem ép szélek gyakoriságának felmérése, és nem ép szélek esetén a további kezelések gyakoriságának becslése.

Módszer: Nyolc magyar patológiai részlegből származó, mellrák miatt végzett szervmegtartó műtethez tartozó patológiai leletek elemzése, nem ép szél esetén további lokális kezelésre vonatkozó adatok gyűjtésével.

Eredmények: Kizárások után 386 leletet elemeztünk. A korábbi ép szél definíció (<5 mm) alapján 200, az újabb (0 mm) értelmezés alapján 32 lelet dokumentált nem ép széleket. Lobularis carcinoma esetén gyakoribb volt a szélek pozitivitása, mint nem lobuláris rákok esetén. Az épben eltávolított tumorok műtéti anyaga nagyobb tömegű volt. Reoperáció 43/180, illetve 12/22 esetben történt a régi és az új definíció szerinti nem ép szélek esetén. A nem reoperált betegek közül, csak 75/137 kapott biztosan külön tumorágy-besugárzást; sok esetben a boost kezelésről nem állt rendelkezésre információ. Reziduális tumor a reoperált betegek közül csak 15/43-nál igazolódott, 9-nél közülük úgy, hogy a festett szélben a primer műtéti anyagban nem írtak le daganatot.

Következtetések: A patológiai leletek sebészi szélre vonatkozó információtartalma nem teljeskörű. Az új biztonságos szél definíció csökkentette a nem ép szél előfordulási gyakoriságát, de alkalmazásakor ép szélek mellett is maradhat reziduális daganat az emlőben, amint azt a reoperációs minták igazolják. Nem épben történő tumoreltávolításnál az esetek egy részében nem történik sem további sebészi kezelés, sem külön tumorágybesugárzás.

Kulcsszavak: emlőrák, reszekciós szél, reziduális daganat, patológia

Summary

Introduction: Breast conserving surgery for breast cancer requires the analysis of surgical margins. If the tumor is not removed completely, additional treatments (reoperation, boost irradiation) are generally recommended.

Aim: To analyze the information content of histopathology reports on surgical margins in consecutive cases of breast conservation for invasive female breast cancer, to evaluate the frequency of incompletely removed tumors and to estimate the rate of further treatments after incomplete removal.

Methods: Analysis of margin related data of consecutive histopathology reports from 8 Hungarian pathology units with locoregional treatment related data in case of unsafe margins.

Results: 386 reports were analyzed after exclusions. 200 and 32 cases were identified as having unsafe margins according to the previous (<5 mm) and the new (0 mm) definition of unclear margin, respectively. Unsafe margins were more common with lobular carcinomas. Specimens with clear margins weighed more. Reoperations for unsafe margins were performed in 43/180 and 12/22 cases according to the previous and the new definitions, respectively. Only 75/137 patients without reoperation received boost irradiation of the tumor bed; information on boost radiotherapy was often missing. Residual cancer was identified in 15/43 reoperated patients, of whom 9 had >0 mm margin distance.

Conclusions: Some pathology reports lack information on surgical margins. Unsafe margin rates decreased with the new definition. Residual cancer may be left behind in case of a clear margins with no ink on tumor. Neither reoperations, nor boost radiotherapy is given to some patients with unclear surgical margins.

Keywords: breast cancer, histopathology, resection margin, residual tumor, .

Az emlőrák (a kültakaró malignus tumorait leszámítva) a nők leggyakoribb daganatos betegsége; hazánkban is a női daganatos incidencialista élén áll, és sajnálatos módon a mortalitási listák is jelentős daganatos halálozásról tanúskodnak [1]. Emiatt különleges népegészségügyi figyelmet igénylő betegségről van szó, amelynek jól szervezett szűrésével a mortalitás csökkenthető [2, 3], a kezelés pedig egyre inkább személyre szabottan konzervatívabbá tehető [4-6].

A kialakult emlőrák kezelése, korai stádiumban, két fő irányt tűz ki célul: a betegség lokoregionális kontrollja a sebészi és sugárkezelés révén valósul meg, míg az adjuváns indikációval adott szisztémás kezelés (hormonterápia, kemoterápia, célzott kezelések) a betegség távoli (és lokoregionális) kiújulásának megelőzését szolgálja. A daganatok sebészi eltávolításával kettős cél valósul meg: a lokoregionális tumorkontroll és a patológiai stádium meghatározása. Manapság elsősorban emlőmegtartó műtét végzése ajánlott az esztétikai eredményt és a beteg véleményét figyelembe véve, ha az emlőmegtartó műtéthez szükséges feltételek teljesülnek, és kontraindikáció nem áll fenn [4].

A szervmegtartó műtét után a megmaradt emlőállományban lokális recidíva alakulhat ki [4], ami szignifikánsan csökkenti a tumormentes és a teljes túlélést [7, 8]. A kiújulás szempontjából kiemelkedő fontossággal bír a sebészi szélek állapota. Ezek patológiai vizsgálata lényeges, és minden patológiai leírásnak tartalmaznia kell az érintettségükre vonatkozó információt [9]. Pozitív, tumort tartalmazó szél esetén, a lokoregionális recidíva kockázatának növekedése miatt általában reexcízió és sugárkezelés ajánlott [4, 10].

A nemzetközi véleményeket is tükröző korábbi hazai ajánlás szerint invazív emlőrások esetén legalább fél cm-es ép szegély volt az elvárás [11, 12]. Az adatok újraértékelése alapján megváltoztatott nemzetközi ajánlásokat [10, 13] is figyelembe véve, a hazai ajánlás is módosult. Ma sebészi onkológiai szempontból megfelelő a tumor eltávolítása, ha a „megfestett reszekciós szélben nincs tumorsejt” [4].

Jelen munka célja az volt, hogy reprezentatív mintán megvizsgáljuk korai emlőrások betegek szervmegtartó műtéteinek szövettani leleteit, azok információtartalmát a sebészi szélekre vonatkozóan, és megállapítsuk, hogy milyen arányban dokumentálnak nem biztonságosnak tartott vagy pozitív sebészi széleket a korábbi és a jelenlegi definíciók alapján. Továbbá azt is próbáltuk vizsgálni, hogy a szélpozitivitás gyakoribb-e bizonyos körülmények között, belső felső negyedbeli tumorok, illetve invazív lobularis carcinoma esetén. Emellett megvizsgáltuk, hogy a nem

épnek tartott sebészi szélek dokumentálása mellett a betegek részesültek-e a recidívakézséget csökkentő kiegészítő lokoregionális kezelésben.

Módszer

2016. szeptember elején nyolc magyar, nagyobb számú emlőrákos szövetminta vizsgálatával foglalkozó patológiai intézet és osztály közreműködését kérve kezdtük meg vizsgálatunkat. Egy levélben felkértük a legutóbbi emlőrák konszenzuskonferencia patológiai ajánlásait megfogalmazó patológus szerzőket [9], hogy 2016. január 1-től kezdődően 50 egymást követő, invazív emlőrák miatt szervmegtartó műtéttel primeren operált nőbeteg anonimizált makro- és mikroszkópos leletét küldjék el nekünk. A részvétel önkéntes volt.

A leletek információtartalmának feldolgozása több szempont alapján történt, ezek közül a leglényegesebbek a következők voltak: az eltávolított emlőrészlet tömege, a tumor lokalizációja az emlőn belül, pT kategóriája, mérete, a reszekciós szélekre vonatkozó makroszkópos és mikroszkópos adat és a legközelebbi sebészi szél esetében a biztonsági zóna mértéke. Megvizsgáltuk, hogy az ép szél korábbi (legalább 5 mm-es) és újabb (nincs tumor a festett sebészi szélben) definíciójának megfelelően milyen arányban fordultak elő „nem ép széllel” eltávolított invazív rákok. A nem ép szélek gyakoriságát lobularis carcinomák (beleértve a lobularis komponenssel bíró kevert rákokat is) és felső kvadránsbeli („dekoltázs”) tumorok esetén külön is megvizsgáltuk.

Az eredmények tükrében érdekessé vált, hogy a „nem ép széllel” eltávolított tumorok esetén milyen arányban történt a szervmegtartó sebészi kezelést általában kiegészítő és csak ritkán elhagyott sugárkezelésen kívül egyéb kiegészítő lokoregionális kezelés: ismételt sebészi beavatkozás vagy tumorágy (boost) besugárzás. A „nem ép szélek” régi és új definíciója szerint nem ép széllel eltávolított tumorok további lokális kezelésére vonatkozó adatainak elemzésekor először csak a szélek nem ép voltát vettük figyelembe, majd ezt követően a tumor lokalizációját és a műtét kiterjeszhetőségét is. Bár a nem épben történő tumoreltávolítás reexcíziót von maga után, ez általában csak akkor kivitelezhető, ha a tumor lokalizációjának kvadránsa és a közeli szél nem egy irányban van (pl. külső-felső kvadráns esetén a külső / felső szél egyben az emlő határát is jelenti), illetve ha a közeli szél nem anterior vagy posterior irányba esik; hiszen a megjelölt irányokban - jó műtéti technika mellett - nincs olyan reziduális emlőállomány, amerre a műtétet ki lehetne terjeszteni.

Az elemzésekhez IBM SPSS Statistics 20 (Armonk, New York, USA) statisztikai csomagot használtunk. A szignifikanciaszint $p < 0,05$ volt.

Tekintettel arra, hogy kezdetben anonimizált szövettani leletek információtartalmát vizsgáltuk részben minőség-ellenőrzési céllal, etikai engedélyt nem tartottunk szükségesnek a vizsgálatnak ebben a fázisában. A további lokális kezelésekre vonatkozó elemzéshez azonban szükségessé vált a szövettani leletek sorszáma alapján a betegek azonosítása, és betegdokumentációjuk lokoregionális kezelés megtörténteire vagy hiányára vonatkozó adatainak kinyerése. A betegség kimenetelével vagy a szisztémás kezelés mibenlétével kapcsolatos adatok nem képezték a vizsgálat adatgyűjtésének tárgyát. Az elemzések a Szegedi Tudományegyetem (SZTE) Általános Orvostudományi Karán, a Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ (SZGYAKK), Patológiai Intézetben, szakdolgozat témaként kerültek elemzésre. A vizsgálatot *Sebészi szélek emlőmegtartó műtétek kapcsán – patológiai vonatkozások* címmel az SZTE Regionális Orvosbiológiai Tudományos Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte.

Eredmények

A kért betegazonosítók nélküli leletek rendelkezésre bocsátásával a Semmelweis Egyetem II. számú Patológiai Intézete, az Országos Onkológiai Intézet, a Pécsi Tudományegyetem Patológiai Intézete; a debreceni Kenézy Gyula Kórház és Rendelőintézet, a nyíregyházi Jósa András Kórház, a kistarcsai Flór Ferenc Kórház, a kecskeméti Bács-Kiskun Megyei Kórház patológiai osztálya és az SZTE Patológiai Intézete biztosította a munkánkhoz az anyagot, azaz mind a nyolc felkért intézmény patológusai közreműködtek a munkában.

A felkért intézmények mindegyike 50 leletet bocsátott rendelkezésünkre, így összesen 400 beteg lelete került elemzésre. Az adatok feldolgozásának eredményeként a minta elemszáma 386-ra változott, aminek több oka volt: néhány lelet nem felelt meg a felkérésünkben meghatározott kritériumoknak; egyes leleteket többször küldtek el (1. ábra). Ha a beteg mindkét emlőjében invazív daganat volt, akkor ezek oldalanként külön esetként kerültek feltüntetésre.

A beküldött anyagok tömege 248 esetben szerepelt a leletekben. A rendelkezésre álló adatokból számolt átlagos (\pm szórás) reszekátumtömeg 108 g (\pm 103 g) volt (minimum – maximum: 12,5 – 807 g). A leletek alapján elemzett invazív emlőrákok főbb

jellegetességeit az 1. táblázat mutatja.

Az invazív tumorméretet 382 esetben írták le a leletben, mindössze négy esetben nem került feltüntetésre. Ebből a négyből azonban csak egy tartozik abba a csoportba, amelynél a pT besorolás hiányzott. A legkisebb méretű invazív tumor 0,6 mm, a legnagyobb 63 mm, az átlagos (\pm szórás) tumorméret pedig 17,3 (\pm 9,2) mm volt. A három leggyakoribb szövettani típus az invazív tumorméret tekintetében jelentős különbséget nem mutatott. A tisztán NST tumorok átlagos mérete 16,5 mm, a tisztán lobularis tumoroké 17,0 mm, a kevert típusúaké 17,3 mm volt.

Az invazív daganat mellett az in situ carcinoma jelenlétéről is nyilatkoztak a leletekben. 188 esetben DCIS, 22 esetben LCIS, 5 esetben pedig mindkettő jelen volt a vizsgált metszetekben. Két leletben az in situ elváltozás meglétét dokumentálták, annak típusát azonban nem határozták meg. 169 esetben nem írtak le in situ carcinomát a mintában. In situ carcinoma jelenléte mellett 166 esetben nyilatkoztak arról, hogy az in situ komponens a tumorméretet növeli vagy nem: 97 esetben (57,8 %) nem növelte, 69 esetben pedig igen, és az utóbbiak közül 57-ben (82,6 %) ez 3 cm-nél kisebb növekedést jelentett.

A reszekciós széleket illetően a különböző intézményekben igen eltérő módon nyilatkoztak. A leletek nagy része tartalmazott a makroszkópos leírásban információt a sebészi széleket illetően, ez azonban 80 leletből hiányzott. A szövettani leírásban 60 esetben nem nyilatkoztak a biztonsági zónáról, ezeknek a 80%-a viszont a makroszkópos leírásban tartalmazta ezeket az adatokat. Összesen 12 lelet (3,1 %) nem tartalmazott semmilyen információt a reszekciós széleket illetően.

A legtöbb intézményben hat irányból (superior, medialis, inferior, lateralis, anterior, posterior) határozták meg a reszekciós szél és az invazív tumor távolságát. Egy intézményben további két irányban (centralis, perifériás) is vizsgálták a széleket.

Az egyes irányokból megállapított biztonsági zónákról 80-90% közötti gyakorisággal nyilatkoztak. A legnagyobb arányban (349 lelet) a posterior, a legkisebb arányban (308 lelet) az anterior szélről írtak (2. ábra). A legnagyobb dokumentált biztonsági zóna 303 mm volt, amely egy medialis szélhez tartozott; a legkisebb, 0,1 mm-nél kisebb, a superior felszínnel kapcsolatban írták le (2. táblázat).

A sebészi szélekre vonatkozó kinyerhető információt a 3. táblázat mutatja be. A táblázatból az is kiderül, hogy két makroszkóposan pozitívnak tűnő szél mikroszkóposan nem bizonyult tumorosan érintettnek (2, illetve 10 mm ép szegélyt találtak). Egy esetben a makroszkóposan megállapított pozitív szél jelenlétét a szövettani vizsgálat is igazolta.

A legközelebbi szél legnagyobb értéke 20 mm, a legkisebb, még nem pozitív szél $<0,1$ mm, az átlagérték (\pm szórás) $4,5 (\pm 3,6)$ mm volt. Harminckét betegnél a szövettan alapján egy vagy több szél, így összesen 39 szél pozitívnak bizonyult, azaz a szélt jelölő festék a tumoron volt (3. ábra). A 32 pozitív szélű beteg közül 9 esetben a reszekciós szél in situ carcinomával érintett területen húzódott (Ris). A reszekciós szélek intézmények szerinti megoszlását az 1. ábra mutatja.

Lobuláris emlőrákok esetén gyakoribb volt a régi értelmezés szerinti nem ében történő kimetszés (36/53 eset szemben a nem lobuláris rákok 156/333 arányával; Fisher-féle egzakt próba, $p=0,005$). Az ép széllel kimetszett tumorok esetében 106, a nem ép széllel kimetszettekénél 131 esetben állt rendelkezésre a műtéti anyag tömege, amely az előbbi csoportban szignifikánsan nagyobb volt (átlag \pm szórás: $129,9\text{g} \pm 116,4\text{g}$ szemben $86,9\text{g} \pm 85,3\text{g}$; $p=0,001$). Az új definíció szerinti pozitív szélek, bár a szignifikanciaszint közeli valószínűséget mutattak, nem különböztek lényegesen lobuláris és nem lobuláris emlőrákok esetén (8/53 szemben 24/333; Fisher-féle egzakt próba, $p=0,06$). Az új definíció szerint ugyancsak nem bizonyult szignifikánsnak az ében és nem ében eltávolított tumoros emlőállományok rendelkezésre álló tömegének különbsége (átlag: $106,3\text{g} \pm 104,3\text{g}$, illetve $100,8\text{g} \pm 75,4\text{g}$; $p=0,84$).

A „dekoltázs” területére eső felső negyedbeli daganatok széleinek vizsgálatkor 234 esetet tudunk figyelembe venni, mivel ezeknél állt rendelkezésre adat a tumor lokalizációjáról és a szélek távolságáról. A „dekoltázstumorok” és „nem dekoltázstumorok” nem mutattak szignifikáns különbséget a nem ében sebészi szélek gyakoriságában sem a régi (<5 mm) (7/17 szemben 106/217; $p=0,3$ Fisher-féle egzakt próba) sem az új (0 mm) (3/17 szemben 17/217; $p=0,17$ Fisher-féle egzakt próba) értelmezés szerint.

A korábbi meghatározás szerint nem ében eltávolított 200 emlőrákok közül 180 esetben sikerült adatot szerezni arra nézve, hogy történt-e bármilyen további műtéti kezelés. A 180 esetből reexcízió 34 esetben történt (19%), további 9 esetben (5%) mastectomiát végeztek. A fennmaradó 137 esetben (76%) nem végeztek újbóli műtétet. Intézményenként vizsgálva a „nem ében szélek” miatti reoperációk arányát, az széles skálán, 4-57% között mozgott (1. ábra). A tumorágy kiegészítő besugárzására vonatkozóan 150 esetben sikerült információt szerezni: 87 esetben (58%) megtörtént, 63 esetben pedig nem. A boost sugárkezelések aránya intézményenként 22-77% között mozgott, a legmagasabb ott volt, ahol a legkisebb reoperációs arányt találtuk. Az összes reoperációt ($n=43$) figyelembe véve, a további műtétek során eltávolított szövetek

patológiai vizsgálatokor 15 esetben (35%) találtak maradvány tumort (4 esetben in situ ductus carcinomát, 2-2 esetben NST, illetve invazív lobularis carcinomát, 7 esetben külön nem specifikált reziduális daganatot). A 15 pozitív reexcíziós minta közül 6 betegnél „ink on tumor” szél lett dokumentálva, 9 betegnél a távolság nagyobb volt, mint 0 mm.

Részletesebben elemezve, a tumor lokalizációját (és ezáltal a műtét kiterjeszhetőségét) is figyelembe véve, 147 esetben jelöltek meg vagy anterior és / vagy posterior szélt vagy további „nem műthető” szélt „nem ép” szélnek; ezek közül 17 esetben műthető szél közelsége (<5mm) is fennállt, de a fennmaradó 130 esetben csak „nem műthetőnek” tartott szél közelségét dokumentálta a lelet. Mivel ezek az irányok általában anatómiai okok miatt tovább nem operálhatók, így a reexcíziók tekintetében arra számítottunk, hogy ezekben az esetekben nem végeztek újabb operációt. Az adatokból azonban kiderül, hogy 19 esetben mégis újbóli műtét mellett döntöttek: 7 esetben azonosítottak reziduális daganatot (4. táblázat). Ha csak a nem reoperált betegeket vesszük figyelembe, a 100 beteg közül 54 kapott biztosan tumorágy besugárzást a lokális betegségkontrol biztosítására.

A fennmaradó esetekben, amelyekben a közeli szél nem a tumor emlőn belüli lokalizációja felé esett, azaz teoretikusan műthető lett volna, a reoperációs adatokat szintén a 4. táblázat tünteti fel. Összesen 40 beteg 50 tumorszéléről van szó. Annak ellenére, hogy elméletben ezekben az esetekben technikailag kivitelezhető egy újabb operáció, az eseteknek kevesebb, mint felében (n=18, 45%) történt reoperáció, 18 esetben nem végeztek újabb műtétet (4 esetben (13%) nem volt adat a további sebészi kezelésről). A nem reoperált vagy esetleg nem reoperált 22 beteg közül posztoperatív tumorágy sugárkezelést 8-an kaptak, 6-an nem kaptak, 8-an bizonytalan, hogy kaptak-e.

Az új definíció szerint 32 eset (10,6%) minősült pozitív szélűnek, és 22 esetben sikerült kiegészítő információt szerezni további műtétekről. Ezekben az esetekben a rezekciós szélek valamelyikében reziduális tumorsejtek voltak („ink on tumor”, 0 mm ép szél). Az „ink on tumor = nem ép szél” értelmezése szerint ebben a 32 esetben indokolt a reexcízió (néhány esetben több szél pozitivitása is fennállt). Ez 9 esetben (28%) megtörtént, további 3 esetben (9%) mastectomiát végeztek, 10 esetben (31%) nem végeztek semmilyen újabb műtétet, a fennmaradó 10 esetről (31%) pedig nincs adat. A reoperációk kapcsán 50%-ban (6 eset) dokumentáltak az első műtét utáni reziduális daganatot (4. táblázat). A tumorágy besugárzása 8 betegnél történt meg, 13 esetben nem végeztek ilyen jellegű kezelést, a fennmaradó 11 esetben nem állt rendelkezésre erre vonatkozó adat. A nem reoperált betegeknél, 5 esetben nem történt boost sugárkezelés,

és 5 betegnél biztosan történt tumorágy besugárzás.

Megbeszélés

Jelen retrospektív vizsgálatban 8 intézmény 386 szervmegtartó műtéttel eltávolított invazív női emlőrák lelete alapján a reszekciós szélekre vonatkozó információkat tekintettük át, és az ép szélek megváltozott definíciója alapján elemeztük a reprezentált eseteket.

Egy 1997-es adatokat felmérő vizsgálat szerint a patológiai leletek viszonylag magas arányban nem tartalmaztak megfelelő információt az emlőrák prognosztikai tényezőire vonatkozóan; ezen belül a sebészi szélekre vonatkozó információ 47%-ban hiányzott [14]. Bár az érvényes irányelvek szerint legalább a legközelebbi sebészi szél és annak távolságát rögzíteni kell a szövettani leletben [9, 12], ez 60 esetben (12,3%) hiányzott, és 12 lelet (3,1 %) nem tartalmazott semmilyen információt a reszekciós szélek vonatkozásában, ami nem tekinthető ideális információtartalomnak, de előrelépésnek tűnik a korábbi hiányossághoz képest.

A pozitív szélek arányát mutató, intézményekre lebontott 1. ábrából kiemelendő a „B” intézmény, ahol csupán az esetek 10%-ában volt nem biztonságosnak ítélt szél feltüntetve, ellentétben például a „C” intézménnyel, ahol a pozitív szélű esetek aránya 69%. Ennek oka feltehetően az, hogy a „B” intézményben a primer műtét során nagyobb biztonsági zónával operálnak, mint a többi intézményben, és a nagyobb szövethiányokat onkoplasztikai módszerekkel pótolják [8], így nagyobb valószínűséggel történik a kimetszés az ép szövetben [15].

A sebészi szélek nem egyenértékűek, hiszen ha a tumor kimetszése lege artis a pectoralis fasciáig eltávolítja az emlő állományát, akkor a fasciát át nem törő daganatok esetén további sebészi kimetszés ebben az irányban nem lehetséges. (A fasciát áttörő tumorok esetén az izom egy részét is ki szokták metszeni, és ezt a patológiai lelet is rögzíteni szokta.) Anterior irányban a bőrrel nem fedett közeli reszekciós felszín esetén a további kimetszésnek az szab határt, hogy a bőrt ellátó ereket eltávolítva a bőr necrosis elkerülhetetlen, így a bőr eltávolítása is szükségessé válhat. A tumor elhelyezkedésétől függően egyes szélek a mell anatómiai határának közelébe esnek, ami a további kimetszésnek ezért szab határt. Emiatt a régi értelmezés szerinti nem biztonságos sebészi szélek minden esetben egyedi mérlegelést igényeltek további kezelés szempontjából [4].

Az új definíció szerint, ha a tumor a reszekciós felszínben van, azaz a festett szél

a tumoron megy keresztül, az szinte teljesen szinonimája annak, hogy a betegben reziduális daganat maradt: ductus carcinoma in situ Ris reszekció esetén (9 esetben; 2,4%-ban jelen felmérésben) és invazív carcinoma R1 (mikroszkóposan pozitív szél), illetve R2 (makroszkóposan pozitív szél) reszekciók esetén. (Az in situ lobularis carcinomát ilyen szempontból nem veszik figyelembe; a legújabb Tumor Staging Manual szerint malignus betegségnek sem tekintik [16].) Érdeemes kiemelni azt, hogy a makroszkópos megítélés téves is lehet, hiszen felmérésünkben két makroszkóposan pozitívnak vélt szél mikroszkóposan nem bizonyult érintettnek. Ismerni kell azt is, hogy a szélek jelölésekor a jelölésre használt festék szövethasadékokba befolyhat, és tévesen pozitív szél benyomását keltheti, ami miatt a sebészi szélekről alkotott patológiai vélemény mindig körültekintőbb kell, hogy legyen, mint a „Festék a tumoron?” kérdésre adott igen – nem válasz [9]. Részben ezt tükrözheti az a jelenség, hogy a szélek érintettsége miatt reoperált betegek egy részénél az ismételt kimetszésekben nem igazoltak malignus daganatot. Ennek további magyarázata lehet az is, hogy ilyenkor nem annyira a reziduális daganat megtalálása, hanem az újonnan képzett sebészi felszínnek tumormentességének vizsgálata a cél.

Felmérésünkben az adatok a 3. Emlőrák Konszenzus Konferencia ajánlásainak közzététele előtti időben leletezett emlőrákos eseteket vizsgáltunk. A korábbi, és akkor még érvényben lévő értelmezés szerint 200 esetben találtunk <5 mm-es reszekciós szélre vonatkozó adatot a patológiai leletben, és 32 esetben az új definíció („tumor a festett szélben”) alapján sem épben történt a tumor eltávolítása.

A daganatok lokalizációjával kapcsolatosan azt feltételeztük, hogy a belső felső negyed daganatainál a reszekciós szélek nagyobb százalékban lehetnek pozitívak. Ennek alapja az az elképzelés volt, hogy a sebészek - az esztétikai szempontok figyelembe vétele miatt - a dekoltázs területének tumorainál különösen törekszenek a lehető legkisebb emlőrészlet eltávolítására, és így nagyobb eséllyel maradhat reziduális tumor az érintett emlőben. A belső felső negyed esetén az emlő térfogatának kevesebb, mint 10%-a távolítható el kozmetikai defektus nélkül [17]. A rendelkezésre álló adatok előzetes feltételezésünket nem támogatták: a dekoltázsba eső tumorok esetében sem volt magasabb a nem biztonságos sebészi szélek gyakorisága, és ez mind a korábbi, mind az újabb „ép szél” értelmezés szerint igaznak bizonyult.

A különböző szövettani típusú daganatok egymástól eltérő morfológiai és egyéb sajátosságokkal rendelkeznek. Az invazív lobularis rákok esetén a jellegzetes növekedési mintázat és a gyakoribb többgócúság megnehezíti mind a mammográfiás (gyakran csak

szerkezeti torzulást okoznak), mind az ultrahangos (kisebb gócok rejtve maradhatnak) kórismézést, illetve gyakran a tumor méretének alulbecslését eredményezi. Továbbá a lobularis carcinomák esetén a nem ép szél incidenciája magasabb, mint egyéb szövettani típusokban, ami szintén a jellegzetes infiltratív tulajdonsággal magyarázható [18]. Ezt a rendelkezésünkre álló adatok is megerősítették: a régi értelmezés alapján meghatározott reszekciós szélek nagyobb arányban estek a „nem ép” kategóriába a lobularis komponensű tumoroknál, és az új definíció esetén is majdnem szignifikánsnak bizonyult a különbség.

A lobularis daganatok határainak nehezebb meghatározhatósága felvetette azt a feltételezést is, hogy a lobularis típusú rákok esetén nagyobb emlőrészlet kerül eltávolításra, mint egyéb szövettani típusoknál annak érdekében, hogy ne maradjon reziduális tumor az érintett emlőben. Azonban az adataink ezt nem támasztották alá. Sem a tumorok mérete, sem az eltávolított emlőállomány tömege nem különbözött NST és lobularis carcinomák esetén. Felmerül a kérdés, hogy lobularis carcinoma preoperatív diagnózisa esetén nincs-e szükség szélesebb ép széllal operálni a tumorokat, annak érdekében, hogy a nem épben történő eltávolítások ritkábban forduljanak elő. Minden bizonnyal ezt is figyelembe kell venni, de a műtétek tervezésekor mindig egyénre szabottan, a képalkotó (MR képalkotást is figyelembe véve [19]) eredményeket maximálisan szem előtt tartva kell dönten.

A nem ép szélek gyakoriságának leírása mellett kíváncsiak voltunk arra is, hogy milyen arányban történik az általában tervezhető adjuváns sugárkezelésen kívül kiegészítő lokális kezelés a betegség lokoregionális kiújulásának megelőzése érdekében. Az elemzett adatok a közleményben korábban említett definíció szerinti ép szélek időszakából, az új hazai ajánlás megfogalmazása előttről származtak. Bár a kezelések, illetve az azokról történő döntések egy része átnyúlhatott az új definíciót ajánlásként megfogalmazó konszenzuskonferencia utáni időszakra, és a kezelések teljes köréről nem állt adat rendelkezésre, a kiegészítő recidíva kockázatot csökkentő lokális kezelések közel egy negyed arányban történő elmaradását tükröző elemzésünk mégis amellet szól, hogy a kezelések elég gyakran nem az ajánlásoknak megfelelően történtek. Amennyire lehetett, igyekeztünk a tumorok lokalizációját is figyelembe venni, és így, a műtéti kiterjeszhetőség figyelembe vételével, az elmaradó lokális recidíva csökkentő sebészi reoperációk, illetve boost kezelések elmaradási aránya 17 százalékra módosult, ami még mindig nem alacsony. Ennek természetesen nem a deviáns orvosi magatartás kell, hogy a legkézenfekvőbb magyarázata legyen. A betegek újabb műtéttől vagy sugárkezeléstől

való esetleges (és nem vizsgált) elzárkózása mellett a külföldi trendek hatása is szerepet játszhatott ebben. Külföldi állásfoglalások már korábban utaltak arra, hogy a patológiai és sebészi gyakorlatot egyaránt figyelembe véve, a reoperációt általában igénylő „pozitív” szél definíció: a tumor a festett szélben [10, 13]. Emellett a konszenzuskonferencia ajánlásainak vitára bocsátott előzetes szövegei az ajánlások előtt már hozzáférhetőek voltak, és ez is egy-egy esetben alapot adhatott a kezelésektől való eltekintésre. A helyzetet tovább színezi az, hogy a 15 reziduális daganatot eredményező műtét közül csak 6-nál állt fenn az „festék a tumoron” indikáció, és hogy a vizsgálatunkban nem reoperálhatóként megközelített szélek esetén is történt reoperáció, és az is 7/19 esetben reziduális tumort távolított el.

A Bács-Kiskun Megyei Kórház Patológiai osztályán - eddig nem közölt adatok alapján - 393 különböző indikációjú reoperáció (tapintási lelet alapján azonnali és/vagy specimen mammográfia alapján azonnali és/vagy patológiai lelet alapján azonnali vagy későbbi) közül patológiai indikáció 141 esetben állt fenn (a korábbi vagy az új ép szél definíció szerint). Nyolcvanöt reoperációs mintában a szövettani vizsgálat reziduális invazív rákot vagy ductus carcinoma in situ-t azonosított, de csak 31 esetben volt festék a tumoron (0 mm-es reszekciós szél) az első műtét anyagában.

Az új definíció szerinti pozitív szélnek lényegében szinonímája kellene, hogy legyen a reziduális tumor a betegben, ennek ellenére a festett szélben lévő tumor utáni műtétek csak 50%-ban írtak le reziduális tumort a reoperációs mintában. Mindez arra hívja fel a figyelmet, hogy a szélek vizsgálata, amely mintavételen alapul, nem tökéletes, a pozitív és a negatív szélek értelmezése nem lehet szolgai, a beteg további kezeléséről ezen adatokon túli információ (pl. esetleges érintőleges szélpozitivitás, szél pozitivitásának mértéke, szövettani típus, emlő mérete, tumor lokalizációja, várható kozmetikai eredmény... stb) figyelembe vételével kell egyénre szabottan dönteni.

Összefoglalva, a 8 intézményből származó reprezentatív minta alapján megállapítható, hogy az invazív emlőrák miatti szervmegtartó műtétek patológiai leleteiben a sebészi szélekre vonatkozó információtartalom nem teljeskörű. Az új biztonságos sebészi szél definíció jelentősen csökkentette a nem ép szél előfordulási gyakoriságát, ugyanakkor az új definíció szerinti ép szélek mellett is maradhat reziduális daganat az emlőben, amint azt a reoperációs minták igazolják. Bár a nem épben történő sebészi eltávolítás további lokális (sebészi és vagy sugárterápiás) kezelést indokol általában, a felmérés azt valószínűsíti, hogy ez az esetek egy részében nem történik meg.

Irodalomjegyzék

- [1] Központi Statisztikai Hivatal (2015): Egészségügyi Statisztikai Évkönyv, 2014. http://www.ksh.hu/docs/hun/xftp/idoszaki/evkonyv/egeszsegugyi_evkonyv_2014.pdf
Letöltve: 2018. április 08.
- [2] Massat NJ, Dibden A, Parmar D, et al. Impact of screening on breast cancer mortality: the UK program 20 years on. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; 25: 455–462.
- [3] Tabar L, Chen TH, Hsu CY, et al. Evaluation issues in the Swedish Two-County Trial of breast cancer screening: An historical review. *J Med Screen*. 2017; 24: 27-33.
- [4] Lázár Gy, Bursics A, Farsang Z, et al. 3rd Hungarian Breast Cancer Consensus Conference – Surgery Guidelines. [III. Emlőrák Konszenzus Konferencia – Az emlőrák korszerű sebészi kezelése.] *Magy Onkol*. 2016; 60: 194-207. [Hungarian]
- [5] Polgár Cs, Kahán Z, Csejtei A, et al. 3rd Hungarian Breast Cancer Consensus Conference - Radiotherapy Guidelines. [III. Emlőrák Konszenzus Konferencia – Sugárterápiás irányelvek]. *Magy Onkol* 2016; 60: 229-239.
- [6] Horváth Zs, Boér K, Dank M, et al. Systemic therapy of breast cancer: practice guideline [Az emlőrák szisztémás kezelése: szakmai útmutatás.] *Magyar Onkológia*. 2016; 60: 241-257. [Hungarian]
- [7] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378(9804): 1707-1716.
- [8] Mátrai Z, Gulyás G, Kásler M. (ed): The modern surgery of breast cancer. [Az emlőrák korszerű sebészete.] *Medicina Kiadó, Budapest*, 2015. [Hungarian]
- [9] Cserni G, Kulka, J, Francz M, et al. Pathological diagnosis, work-up and reporting of breast cancer. Recommendations of the 3rd Hungarian Consensus Conference on Breast Cancer. [Az emlőrák patológiai diagnosztikája, feldolgozása és kórszövettani leletezése. Szakmai útmutatás a III. Emlőrák Konszenzus Konferencia alapján.] *Magy Onkol*. 2016; 60: 209-228. [Hungarian]
- [10] Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Stages I and II Invasive Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2014; 32: 1507-1515.
- [11] Lázár Gy, Besznyák I, Boross G, et al. The modern therapy of breast cancer. [Az emlőrák korszerű kezelése.] *Magy Onkol*. 2010; 54: 227-234. [Hungarian]
- [12] Cserni G, Francz M, Járay B, et al. Pathological diagnosis, work-up and reporting of breast cancer. [Az emlőrák patológiai diagnosztikája, feldolgozása és a kórszövettani leletezése.] *Magy Onkol*. 2010; 54: 217-226. [Hungarian]

[13] Kaufmann M, Morrow M, von Minckwitz G, et al. Locoregional treatment of primary breast cancer. Consensus recommendations from an international expert panel. *Cancer* 2010; 116: 1184-1191.

[14] Cserni G. Prognosis in breast cancer based on histopathological findings (based on data from 42 pathology departments)[Az emlőrások prognózisa a kórszöveti leletek tükrében (42 hazai patológiai osztály adatai alapján)]. *Orv Hetil.* 1998; 139: 2819-2827. [Hungarian]

[15] Kelemen P, Pukancsik D, Újhelyi M, et al. Comparison of clinicopathologic, cosmetic and quality of life outcomes in 700 oncoplastic and conventional breast-conserving surgery cases: A single-centre retrospective study. *Eur J Surg Oncol* in press. [E-pub ahead of print 2018 Oct 16.] doi: 10.1016/j.ejso.2018.09.06.

[16] Hortobagyi G, Connolly JL, D’Orsi CJ, et al. Breast. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. (editors) *AJCC Cancer staging manual*. 8th ed. Springer, New York, 2017; pp. 587-628.

[17] Pukancsik D, Kelemen P, Gulyás G, et al. Clinical experiences with the use of ULTRAPRO® mesh in single-stage direct-to-implant immediate postmastectomy breast reconstruction in 102 patients: A retrospective cohort study. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43: 1244-1251.

[18] Singletary SE, Patel-Parekh L, Bland KI. Treatment Trends in Early-Stage Invasive Lobular Carcinoma. *Ann Surg* 2005; 242: 281–289.

[19] Forrai G, Ambrózay É, Bidlek M, et al. Use of imaging methods in the current screening, diagnostics and treatment of breast cancer - Professional guidelines. 3rd Breast Cancer Consensus Meeting. [A képalkotó vizsgálómódszerek alkalmazása az emlődaganatok korszerű szűrésében, diagnosztikájában és ellátásában - Szakmai útmutató a III. Emlőrák Konszenzus Konferencia alapján] *Magy Onkol.* 2016; 60: 181-193. [Hungarian]

Oldaliság	db
jobb	174
bal	206
ismeretlen	6
Lokalizáció	
külső-felső negyed	134
belső-felső negyed	17
egyéb	98
ismeretlen	137
pT	
pTx	1
pT1mi	1
pT1a	5
pT1b	68
pT1c	185
pT2	112
pT3	6
ismeretlen	8
Többgócúság	
egygócú	343
többgócú	43
Szöveti típus	
NST*	297
lobularis	43
kevert	23
mucinosus	8
tubularis	6
egyéb	9

1. táblázat: Az elemzett invazív rákok fő jellemzői

*NST: nem speciális típusú (korábban invazív ductalis carcinomaként besorolt) emlőrák

Irány	Legnagyobb (mm)	Legkisebb (mm)
<i>superior</i>	40	<0,1
<i>inferior</i>	90	0,2
<i>medialis</i>	303	0,1
<i>lateralis</i>	52	0,6
<i>anterior</i>	50	0,1
<i>posterior</i>	40	0,1

2. táblázat: Az egyes „negatív” sebési szélek tumortól leírt távolságának tartománya a vizsgált esetekben

irány	0 mm	0,1-4,9 mm	5-9,9 mm	10 mm ≤	makroszkóposan pozitív *	nem sorolható be
<i>superior</i>	2	37	52	249	0	4
<i>inferior</i>	6	35	56	240	1*	4
<i>medialis</i>	5	20	38	259	0	5
<i>lateralis</i>	5	16	35	262	0	6
<i>anterior</i>	5	50	76	167	0	10
<i>posterior</i>	4	96	80	160	1*	8
<i>perifériás és/vagy centrális</i>	0	5	5	30	0	0
<i>k.m.n.</i>	10	0	0	0	1	0
<i>összesen</i>	37	259	342	1367	3	37

3. táblázat: A sebészi szélek tumortól való távolságának megoszlása

k.m.n.: külön megjelölés nélkül

* mikroszkóposan nem bizonyultak pozitívnak

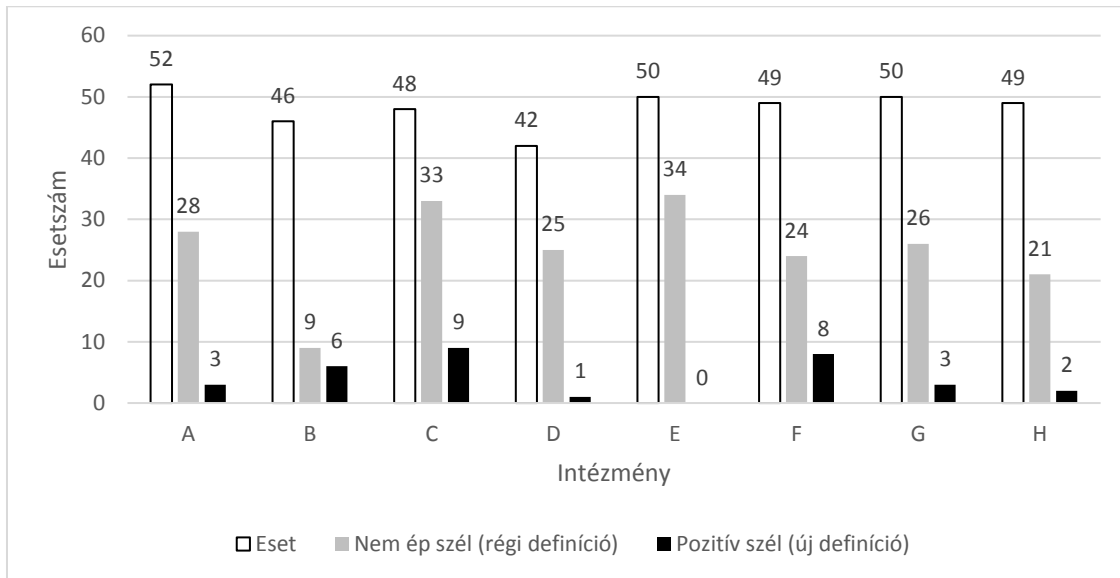
(A nem besorolható kategória azokat az eseteket jelöli, amelyekben a kérdéses szélre vonatkozóan volt adat, de azt az oszlopokban jelzett kategóriákba nem lehetett besorolni – pl. „távol” vagy >8 mm; az adott szélekre vonatkozó mikroszkópos információ hiányát nem tartalmazza a táblázat)

	Összes beteg a kategóriában	Reoperáció pozitív szövettannal	Reoperáció negatív szövettannal	Nem történt reoperáció	Nincs adat reoperációról	Nem történt sem reoperáció sem boost kezelés	Nincs adat a további sebészi és sugárkezelésről
Régi értelmezés							
Nem ép szél	200	15	28	137	20	48	15
"Nem műthető" nem ép szél	130	7	12	102	9	40	9
„Műthető” nem ép szél	40	5	13	18	4	6	4
Egyéb*	30	3	3	17	7	2	2
Új értelmezés							
Pozitív szél	32	6	6	10	10	5	10
"Nem műthető" nem ép szél	16	3	3	5	5	2	5
„Műthető” nem ép szél	9	3	3	2	1	1	1
Egyéb *	7	0	0	3	4	2	4

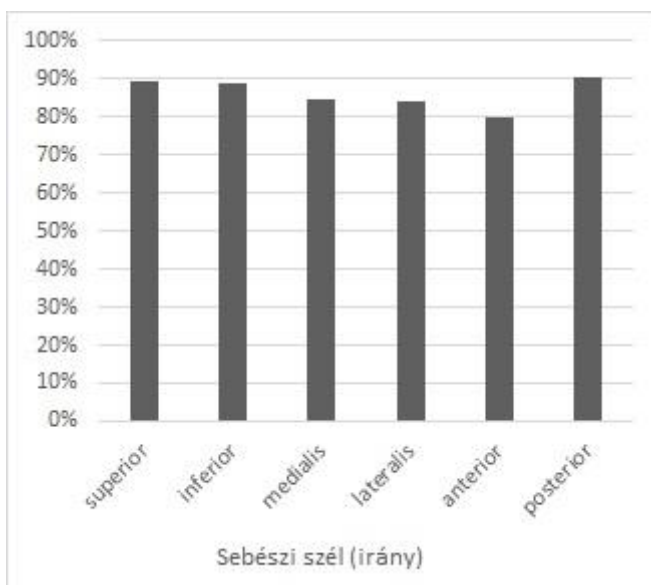
4. táblázat A nem ép szélek és lokális kezelések összefoglalása (A számok betegeket jelölnek). *A tumor lokalizációjára, vagy a nem ép szél irányára vonatkozó információ hiányában nem besorolható esetek.

Ábrajegyzék

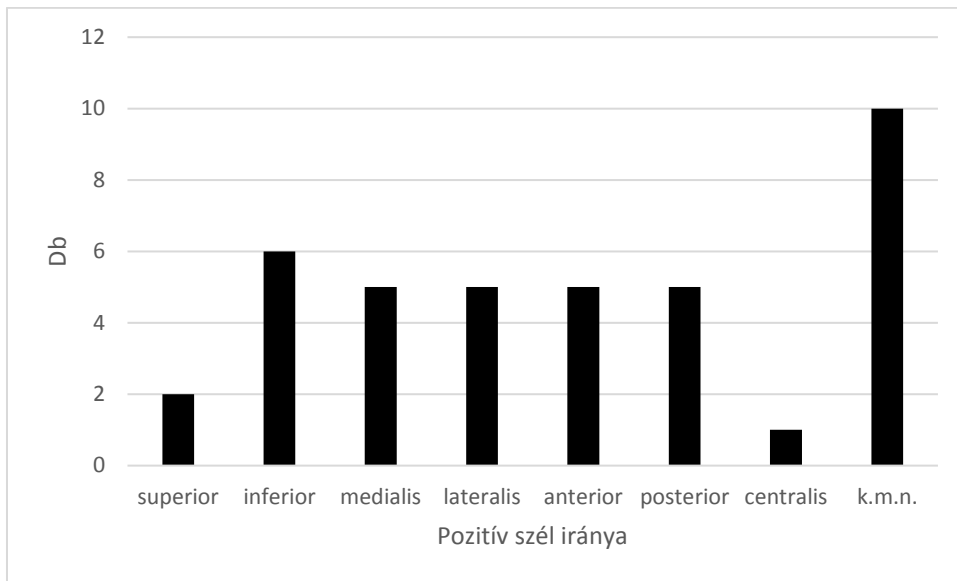
1. ábra: Az intézményenként elemzett szélek és pozitív szélű esetek száma
2. ábra: Az egyes sebészi szélek (irányok) megjelenése a vizsgált leletekben
3. ábra: Mikroszkóposan pozitív sebészi szélek megoszlása (n=39)



1. ábra: Az intézményenként elemzett szélek és pozitív szélű esetek száma



2. ábra: Az egyes sebészi szélek (irányok) megjelenése a vizsgált leletekben



3. ábra: Mikroszkóposan pozitív sebési szélek megoszlása (n=39)