

**Célzott core biopszia, stereotaxia
és dinamikus MR vizsgálat
az emlőbetegségek primer diagnosztikájában
és a terápiás hatások, mellékhatások lemérésében**

PhD értekezés

Dr. Forrai Gábor

Szegedi Tudományegyetem

Természettudományi Kar

2001

“Non intellecti nulla est curatio morbi.”

Mit kideríteni nem bírunk, nincs írja a bajnak.

(Cornelius Gallus)

1 Tartalom

1	TARTALOM.....	1
2	BEVEZETÉS, CÉLKITŰZÉSEK.....	1
2.1	A TANULMÁNY CÉLJAI.....	1
3	AZ EMLŐRÁK TERMÉSZETE A DIAGNOSZTIKA SZEMPONTJÁBÓL.....	2
3.1	STATISZTIKAI, BIOLÓGIAI ADATOK.....	2
3.2	FAMILIÁRIS EMLŐRÁK.....	3
3.3	PROGNÓZIS.....	3
3.3.1	<i>In situ és invazív carcinoma</i>	5
3.3.2	<i>Prognosztikai faktorok</i>	5
3.3.2.1	Tumorméret.....	5
3.3.2.2	Szövettan.....	6
3.4	A FELFEDEZÉS KÖRÜLMÉNYEI.....	6
3.4.1	<i>Fizikális vizsgálat és önvizsgálat</i>	6
3.4.2	<i>Szűrés</i>	6
3.4.3	<i>Klinikai mammográfia és komplex emlővizsgálat</i>	7
3.5	KÖVETKEZTETÉSEK.....	7
4	EMLŐDIAGNOSZTIKAI VIZSGÁLÓMÓDSZEREK.....	8
4.1	A VIZSGÁLÓMÓDSZEREK FIZIKAI ALAPJAI.....	8
4.1.1	<i>Mammográfia</i>	8
4.1.2	<i>Ultrahang</i>	10
4.1.3	<i>MRI</i>	11
4.1.4	<i>Stereotaxiás célzás</i>	14
4.1.5	<i>Scintigraphia</i>	16
4.2	A VIZSGÁLÓMÓDSZEREK HASZNÁLATÁNAK ÁTTEKINTÉSE.....	16
4.2.1	<i>A kutatási területtel kapcsolatos algoritmusok fejlődése</i>	16
4.2.1.1	Triplet diagnosztika, sebészi (diagnosztikus) biopszia.....	17
4.2.1.2	Solid képletek kivizsgálása.....	18
4.2.1.3	Mikromeszesedések.....	20
4.2.1.4	Tumorkiterjedés, multifokálitás, okkult tumorok.....	22
4.2.1.5	Lokális recidíva, hegesedés, zsír necrosis elkülönítése.....	23
4.2.2	<i>A vizsgálómódszerek komplex használata</i>	24

5	STEREOTAXIÁS ÉS ULTRAHANGOS CÉLZÁS ÖSSZEHASONLÍTÁSA MAMMOGRÁFIÁN ÉS ULTRAHANGGAL EGYARÁNT AZONOSÍTHATÓ KÖRÜLÍRT ELVÁLTOZÁSOKNÁL.....	25
5.1	BEVEZETÉS	25
5.2	BETEGANYAG ÉS MÓDSZER.....	25
5.3	EREDMÉNYEK	26
5.4	ÖSSZEFOGLALÁS	28
6	CORE BIOPSZIA.....	29
6.1	CÉLKITŰZÉSEK	29
6.2	A CORE BIOPSZIA LÉNYEGE – ÁTTEKINTÉS	30
6.2.1	<i>A core biopszia értékeléséhez szükséges klinikai adatok.....</i>	<i>30</i>
6.2.2	<i>A core biopszia elvégzésének (technikai) feltételei.....</i>	<i>31</i>
6.2.2.1	Biopsziás eszközök.....	31
6.2.2.2	Mammográfias háttér, stereotaxiás célzó-berendezés.....	31
6.2.2.3	Fekvő digitális stereotaxia	32
6.2.2.4	Ultrahangvezérlés. free-hand mintavételi technika.....	34
6.2.2.5	MR vizsgálattal talált kóros terület core biopsziája CT vezérléssel.....	34
6.2.2.6	Tapintható, de képkötő módszerrel nem azonosítható elváltozás core biopsziája.....	34
6.2.2.7	A legújabb core biopsziás technikák. Célzott – nem sebészi biopszia ép széllel.....	35
6.2.2.8	Vacuum core biopszia	35
6.2.2.9	ABBÍ eszköz.....	36
6.2.2.10	Szükséges és optimális core biopsziátum: hány darab és milyen méretű szövethenger kell az értékeléshez? A különböző átmérjű szövethengerek diagnosztikus értékének összehasonlítása.	36
6.2.3	<i>A core biopszia pathológiai feldolgoása.....</i>	<i>37</i>
6.2.3.1	A core vizsgálata	38
6.2.3.2	Problémás területek a core értékelésekor.....	40
6.2.3.3	Kiegészítő pathológiai vizsgálatok	44
6.3	BETEGANYAG ÉS MÓDSZER.....	44
6.4	EREDMÉNYEK	47
6.5	DISZKUZZIÓ	55
6.5.1	<i>A core biopszia indikációi</i>	<i>59</i>
6.5.2	<i>A core biopszia kontraindikációi.....</i>	<i>60</i>
6.5.3	<i>Szövődmények, hátrányok, pszichés megfontolások.....</i>	<i>62</i>
6.5.3.1	Szövődmények:	62
6.5.3.2	Hátrányok.....	63
6.5.3.3	Tumorsejt szóródás.....	63
6.5.3.4	Az emlőben létrejövő maradványok core biopszia után	63
6.5.3.5	Pszichés megfontolások.....	64
6.5.4	<i>Core biopszia és vékonytű aspirációs cytologia összehasonlítása</i>	<i>64</i>
6.5.4.1	Áttekintés	64
6.5.4.2	Különböző morfológiájú elváltozások mintavétele	65
6.5.4.3	Gyakorlati probléma a napi betegellátásban	66
6.5.4.4	Technikai különbségek	66

6.5.4.5	Következtetések.....	67
6.5.5	<i>A két eltérő diagnosztikus megközelítés összehasonlítása: célzott biopszia vagy lokalizáció és sebészi excízió? Eredmények, sebészi és anesthesiológiai szövődmények</i>	69
6.5.5.1	Irodalmi és saját adatok.....	69
6.5.5.2	Következtetések.....	71
6.6	ÖSSZEFOGLALÁS.....	72
7	EMLŐ MRI	73
7.1	POSZTOPERATÍV SUGÁRKEZELÉS OKOZTA MELLÉKHATÁSOK RADIOLÓGIAI KÖVETÉSE EMLŐMEGTARTÓ MŰTÉT UTÁN: AZ EMLŐ MRI-VIZSGÁLATÁNAK ÉRTÉKE.....	73
7.1.1	<i>Bevezetés</i>	73
7.1.2	<i>Beteganyag és módszer</i>	74
7.1.3	<i>Eredmények</i>	75
7.1.3.1	Fizikális vizsgálat.....	75
7.1.3.2	Mammográfia.....	75
7.1.3.3	Emlő ultrahang (UH).....	76
7.1.3.4	Emlő MR-vizsgálat.....	77
7.1.3.5	MR diagnosztikus értéke tumoros elváltozásoknál – pathológiai korrelációval.....	78
7.1.3.6	Alkalmazott MR-szekvenciák érzékenysége.....	78
7.1.3.7	Emlő MRI versus fizikális vizsgálat szenzitivitása.....	79
7.1.3.8	Emlő MRI versus mammográfia szenzitivitása.....	80
7.1.4	<i>Megbeszélés</i>	83
7.1.5	<i>Összefoglalás</i>	87
7.2	A STIR SZEKVENCIA SZEREPE EMLŐMEGTARTÓ MŰTÉT ÉS SUGÁRTERÁPIA UTÁNI MR VIZSGÁLATOKBAN	87
7.2.1	<i>Bevezetés</i>	87
7.2.2	<i>Beteganyag és módszer</i>	88
7.2.3	<i>Eredmények</i>	89
7.2.4	<i>Megbeszélés</i>	90
7.2.4.1	A STIR szekvencia előnyei.....	90
7.2.4.2	A STIR szekvencia hátrányai.....	91
7.2.4.3	Irodalmi áttekintés.....	92
7.2.5	<i>Összefoglalás</i>	92
8	ÖSSZEFOGLALÓ	95
9	SUMMARY	102
	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	109
10	IRODALOM	110

2 Bevezetés, célkitűzések

Az utóbbi időben fokozott érdeklődés mutatkozik hazánkban is az emlőrák diagnosztikája és a szűrőprogramok iránt. Az újabb képalkotó és intervenciós technikák térhódításának és a régi, ismert módszerek fejlődésének köszönhetően világszerte szaporodtak az eredmények, tapasztalatok, és ezek tükrében az érdeklődés a nagyobb, tapintható daganatokról a kisebb, mm-es méretű, nem tapintható elváltozások felé fordult. 15-20 éve ritkán sikerült még korai invazív emlőrákot, DCIS-t diagnosztizálni, ma a szűréseken pedig főleg ezekkel találkozunk. Az emlőrák népbetegség, így érthető, hogy a figyelem középpontjában áll.

Folyamatosan új diagnosztikai módszerekkel és szemléletekkel kell megismerkednünk, nekünk, radiológusoknak és a többi, emlőbetegséggel foglalkozó társszakmának egyaránt.

Emiatt időről időre újra kell gondolni a diagnosztikus módszerek helyét, szerepét; állandóan változó vizsgálati algoritmusokat kell kidolgoznunk és ezután követnünk a napi munkában is.

2.1 A tanulmány céljai

E tanulmány fő célja két ilyen módszer, a képalkotó eljárásokkal vezérelt emlő core biopszia és a dinamikus MR vizsgálat értékelése és elhelyezése a vizsgálati algoritmusban.

- a célzott core biopszia helyének meghatározása az emlőbetegségek primer kivizsgálásában és a terápiát követően létrejött körülírt elváltozások diagnosztikájában, összehasonlítva a hasonló célra használt többi módszerrel
- sebészi- és sugárterápiát követő állapotban a dinamikus emlő MR vizsgálat és a STIR szekvencia értékének megállapítása a terápiás mellékhatások (posztirradiációs fibrosis, granuloma, seroma, zsírnecrosis, abscessus, bőrelváltozások) valamint a lokális recidíva, második primer tumor vonatkozásában

3 Az emlőrák természete a diagnosztika szempontjából

"Periculum in mora. Veszély rejlik a késlekedésben" (Livius)

Az emlőrák megfelelő diagnosztikája nem végezhető anélkül, hogy az emlőrák biológiai, azaz keletkezési, növekedési, terjedési természetét ne ismernénk. Nagyon heterogén betegségről van szó, és ez a betegség prognózisát is alapvetően befolyásolja.

3.1 Statisztikai, biológiai adatok

Az emlőrák vezető halálok: a női lakosság 8-11%-át érinti, gyakorisága folyamatosan emelkedik. Az életkor előrehaladásával a betegség kialakulásának esélye növekszik, de már a 25-30 éves korcsoportban is előfordul (az összes emlőrák 0.3%-a). A betegek 60%-a a 45-75 éves korosztályba tartozik. A diagnózis megállapításakor az átlagéletkor 60 év. A világon évente mintegy 500 ezer, Magyarországon kb. 5000 új esetet diagnosztizálnak. Hazánkban a mortalitás kb. 50%. Fejlett szűrőprogramokkal, diagnosztikai háttérrel rendelkező országokban ez csupán 30% körüli (1, 2, 3, 4).

Az emlőrák igen hosszú, 5-10 éves preklínikai szakasszal növekszik. Az emlőrák sejteinek kettőződési ideje 100-180 nap. 100 nappal számolva, 20 ciklus után lesz 1 sejtből 1 millió, azaz kb. 1mm átmérőjű terime. Klinikai szakaszba akkor ér a carcinoma, amikor tapinthatóvá válik, vagy egyéb tüneteket okoz, pl. váladékozás. Technikailag kb. 3-5 mm az a mérethatár, ahol már képalkotó módszerekkel felfedezhető lehet (5,6,7).

Fontos tudnivaló, hogy a fiatalabb életkorban létrejövő emlőrákok általában gyorsabban növekednek és szóródnak (8,9).

A preklínikai szakaszban fejlett radiológiai módszerekkel kimutatott carcinomák nagy része még nem metastatizált, és szövettanilag is jobban differenciált, mint a klinikai tüneteket adó daganatok (10,11).

A szűrőprogramok és a korai diagnosztika célja, hogy az emlőrákokat a klinikai szakaszba kerülés előtt 1-4 évvel felfedezze. Így az alacsonyabb stádiumú betegségek gyógyulási aránya is lényegesen jobb. A fentiek miatt a fiatalabb korosztályban a felfedezés és a klinikai szakasz közötti "rés" értelemszerűen szűkebb, ezért a diagnózis késlekedése meredekebben rontja a gyógyulási esélyeket (1. Ábra).

3.2 Familiáris emlőrák

Az emlőrákok 90%-a sporadikus megjelenésű, így előre nem látható személyeket érint. Abnormális gén öröklődése esetén azonban az emlőrák kialakulási rizikója sokszoros (12).

Az 1994-ben azonosított BRCA1 gén rendellenesség hordozói esetén 50 éves korra 50 - 73%, 70 éves korra 87% esélye van az emlőrák kialakulásának. Más kutatások szerint ennél alacsonyabb, de 50%-ot elérő valószínűségű a génhordozók megbetegedése. 1995 óta ismert a BRCA2 gén is (13,14,15).

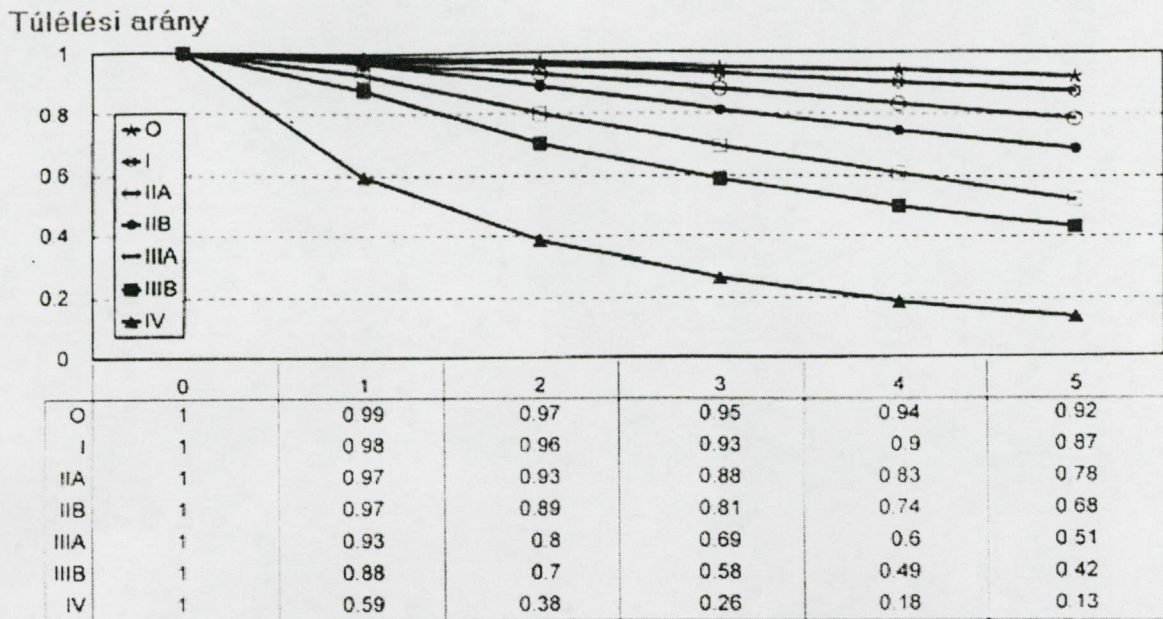
Egy 1990-ben megjelent összefoglaló tanulmány alapján a normál populációval összehasonlítva 40 éves korban 100-szoros, 50 évesen 20-szoros, a teljes életre számítva tízszeres a megbetegedés esélye (16,17).

Az öröklődő emlőrákos esetek szövettanilag alacsonyabban differenciáltabbak, gyakran multifokálisak és kétoldaliak, sokszor hormonreceptor-negatívak.

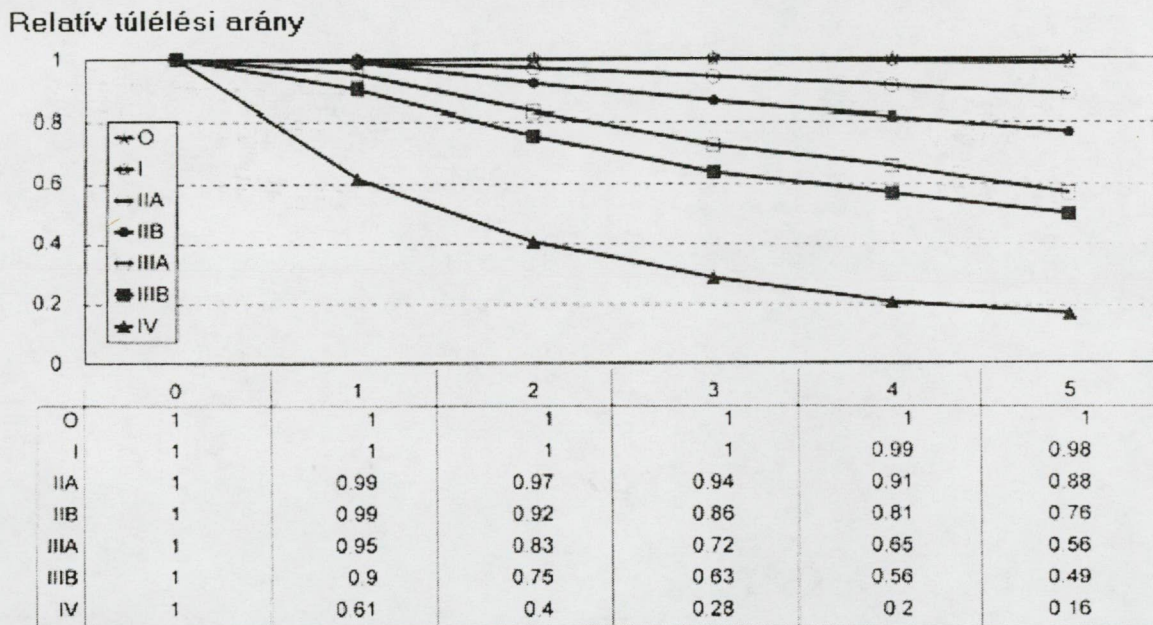
A fenti adatok miatt fokozott figyelmet érdemel ez a nagyfokban veszélyeztetett betegcsoport. Mivel a fiatalabb korban fellépő betegségnél az emlőállomány morfológiája eltérő, sugárérzékenysége is különbözik a normálistól, ezért a radiológiai megközelítés algoritmusai is alapvetően különböznek (18).

3.3 Prognózis

Az emlőrák pontos eredetéről, természetéről a tudományos szakirodalomban változatlanul viták folynak. A fenti adatokból egyértelmű, hogy előrehaladott stádiumban ez igen magas mortalitású betegség. Ezért alapvető fontosságú a felfedezéskor a prognózis megállapítása, mivel ez a terápiás döntéshez szükséges. A kemoterápia, sugárterápia, kiterjesztett emlő- és axilla műtét egyaránt komoly mellékhatásokkal jár, így indikálásuknak megalapozott tudományos eredményen kell alapulnia. Ugyanezt a gondolatmenetet megfordítva: egy disszeminált fázisban levő, várhatóan rövid túlélési idejű betegnél adott esetben nem feltétlenül indikált a fizikai és pszichés mellékhatásokkal járó terápiás polipragmázia.



A A diagnózis felállítása után eltelt évek száma



B A diagnózis felállítása után eltelt évek száma

1. Ábra Észlelt (A) és relatív (B) túlélési arányok emlőcarcinoma különböző stádiumaiban, 50383 beteg adatai alapján. A National Cancer Data Base adatai, 1989.

A prognózis megállapításakor meg kell különböztetni az invazív és az in situ carcinomákat. Utóbbi úgy tekinthető, mint az invazív carcinoma kialakulása előtti állapot, bár egyes DCIS-ekből hosszú követés során sem alakul ki invazív rák. Az invazív carcinomák egy részében a daganat környezetében különböző kiterjedésű társult intraductalis komponens látszik. Az invazív rákok egy kisebb része azonban DCIS prekursor nélkül alakul ki (19).

3.3.1 In situ és invazív carcinoma

Az in situ carcinoma (DCIS) a bazálmembránt át nem lépő, a ductusok belsejében elhelyezkedő daganat. Csoportosításukra a pathologusok többféle beosztást használnak (105). Az utóbbi években megállapítást nyert, hogy ez egy heterogén betegségcsoport. Az alacsony és közepes grade-be tartozók általában lassan növekednek, és sem hematogén sem nyirokcsomó metastasist nem adnak. Alacsonyan differenciált (high grade) DCIS-ekből lényegesen gyorsabban és gyakrabban alakul ki invazív, az életet közvetlenül veszélyeztető daganat. A DCIS-ek sokszor multifokálisak, és képalkotó módszerekkel néha nehézségbe ütköznek a valódi kiterjedésük megadása. Nem meszesedő DCIS az emlő nagy részét elfoglalhatja anélkül, hogy markáns jelet adna. Sebészi excisio után 4-40%-ban következik be recidíva, gyakran invazív formában. A daganat magas kiújulási gyakorisága a kutatások szerint legvalószínűbben a változó mennyiségű rest tumornak tulajdonítható (19,20,21).

Az invazív ductalis carcinoma a ductus bazálmembránját átlépi, környezetét infiltrálja. Az invazív lobularis carcinoma a lobulusokban keletkezik. Sajátossága, hogy bizonyos formái körülírt határ nélkül lineárisan, infiltratív módon növekednek, ezért mammográfián és ultrahanggal igen nehezen különíthetők el környezetüktől. Ez a felismerést és a pontos kiterjedés megállapítását is akadályozza.

Az invazív emlődaganatok hajlamosak a hematogén és lymphogén szóródásra, így az életet veszélyeztető állapotoknak tekinthetők.

A jól differenciált, lassan növekvő tumorer morfológiai megjelenése közel áll a jóindulatú tumorokhoz, így differenciáldiagnosztikai nehézségeket okozhatnak.

3.3.2 Prognosztikai faktorok

3.3.2.1 Tumorméret

Nagy szériákon végzett statisztikai feldolgozásokkal ismertté vált, hogy a betegség kimenetele lineárisan összefügg a tumor méretével. 35mm feletti átmérőnél már 50% a metastasis képződés aránya. 15mm alatti, N- (negatív axilla) tumoroknál a 12 éves túlélés 90%. 15mm alatti, N+ tumoroknál a 12 éves túlélés 80%. A szövettani típus a kis tumorok esetén nem játszik lényeges szerepet a túlélésben (22).

Az axillaris nyirokcsomó metastasisok aránya is összefügg a tumor méretével. Egy 1993-as tanulmányban 10mm alatti tumorméretnél 10%, 10-20 mm-nél 22%, 20-30 mm-nél



32%, 40-50 mm-nél 44%, 50 mm feletti tumoroknál 50% a pozitív axillák aránya (23,24,25,26).

3.3.2.2 Szövettan

Az invazív carcinomák alcsoportjai különböző túlélési arányokat mutatnak.

A szövettani grade a differenciáció fokától, a sejtek pleomorphismusától, mitotikus aktivitásától, strukturális elrendeződésüktől függ. Számos egyéb faktor befolyásolja a prognózist: ér-, nyirokérbetörés, axillaris nyirokcsomó érintettség, tumor angiogenesis, hormonreceptor status, DNS aktivitás és onkogén expresszió mértéke.

Az igen elterjedt "Nottingham Prognosztikai Index" számos faktor együttes értékelésével klinikai használatra, terápiás döntésekre alkalmas számítási módszer (92).

3.4 A felfedezés körülményei

A túlélési adatokban alapvető különbség mutatkozik, mely a diagnózis felállításának körülményeitől is függ.

3.4.1 Fizikális vizsgálat és önvizsgálat

Az emlők tapintásos vizsgálata régóta használt módszer. A mammográfiás szűrések tapasztalatai azonban rávilágítottak, hogy 10%-nál kevesebb carcinoma tapintható a felfedezéskor. Ennek ellenére, két szűrési ciklus között javasolt a rendszeres tapintásos emlő-önvizsgálat. Egyrészt a gyorsan növekvő emlőrákok, másrészt a mammográfián nem látható daganatok miatt célszerű ezt elvégezni. A familiárisan terhelt génhordozóknál is nélkülözhetetlen ez.

Mindamellett tudományosan bizonyított, hogy a tapintásos vizsgálat önmagában nem alkalmas a mortalitás csökkentésére, csak a képalkotó módszerek kiegészítéseként használható (27,28,29,30).

3.4.2 Szűrés

Statisztikailag igazolt, hogy a mammográfiás emlőszűrés jelentős mortalitáscsökkentő hatású. Már az első tanulmányok is 20-30% mérséklődést mutattak (31,32,33,34).

Ezzel bizonyítottá vált, hogy az emlőrák elleni küzdelem legfontosabb eszköze a korai diagnózis.

3.4.3 Klinikai mammográfia és komplex emlővizsgálat

A klinikai mammográfiát a szűréstől az különbözteti meg, hogy itt komplex emlővizsgálat történik. Ez a mammográfia mellett magában foglalja a részletes anamnesis felvételt, fizikális vizsgálatot, és szükség esetén kiegészítő ultrahang vizsgálatot, célzott biopsziát, MR-t.

Jól ismert, hogy bizonyos, vegyes és denz emlőtípusok (Tabár IV és V) nagyban nehezítik a mammográfia értékelését. Fiatalabb életkorban patológiai okokból a denz emlők lényegesen gyakrabban fordulnak elő, így – ebben a korcsoportban sokkal agresszívebb – emlőrákok felfedezése is romlik, ha csupán mammográfiát használunk.

Természetesen komplex emlővizsgálat nem használható nagyszámú nő szűrővizsgálatára, erre még fejlett országokban sincs elegendő anyagi forrás és szakmai kapacitás. De újabb ismeretek rámutatnak, hogy az ultrahang, mint kiegészítő eljárás használata emelheti a carcinomák felfedezési arányát (77).

Emlő MR vizsgálat nem használható tömeges szűrésre, magas ára és a korlátozott hozzáférés miatt. A legújabb eredmények azonban igen hasznosnak tartják a familiárisan terhelt betegcsoport szűrésére és a daganatok pontos kiterjedésének meghatározására (18,111,112).

3.5 Következtetések

Összefoglalóan megállapítható, hogy egy emlőrák kimenetele számos prognosztikai faktor mellett attól is nagyban függ, hogy a felfedezés tapintással, szűréssel, vagy komplex emlővizsgálattal történt. A leglényegesebb a minél korábbi diagnózisra való törekvés.

Korábban a kivizsgálási algoritmusok széleskörűen megengedték a követéses módszer alkalmazását annak eldöntésére, hogy a talált elváltozás malignus-e (125). Ám a késlekedés különböző mértékben ugyan, de mindenképpen rontja a gyógyulási esélyeket.

A korszerű emlődiagnosztikai protokollokat azonban a fenti, újabb ismereteknek megfelelően kell meghatározni, illetve a régebbieket átalakítani.

Erre vonatkozó ajánlásokat a "Core biopszia" fejezetben tesztek (6.5).

4 Emlődiagnosztikai vizsgálmódszerek

Az emlő – annak ellenére, hogy felületesen elhelyezkedő lágyszövet – igen nehezen vizsgálható szerv. Az emlő kóros elváltozásai a normális állományhoz képest alacsony sugár- és hangelnyelési különbséggel ábrázolódnak, ráadásul igen kis méretűek. Tehát valamennyi módszerrel szemben támasztott követelmény a magas térbeli és kontraszt felbontóképesség. Még a lágyszövet elkülönítésében más régiókban kiválóan alkalmazható mágneses rezonancia vizsgálat sem használható kontrasztanyag nélkül az emlő vizsgálatára. A dinamikus mérésekhez jó időbeli felbontás is szükséges.

Az emlődiagnosztikában a fenti okok miatt számos vizsgálo eljárás párhuzamosan használatos, melyek még ma is folyamatos, jelentős technikai fejlődésen mennek keresztül. Ebben a fejezetben a kutatásaimhoz használt radiológiai berendezéseket és a vizsgálati algoritmusok eddigi történeti változásait kiemelt részletességgel ismertetem. E keretbe illesztve értelmezhetők pontosabban az önálló kutatásaimmal megcélzott területek.

4.1 A vizsgálmódszerek fizikai alapjai

4.1.1 Mammográfia

Az első emlő röntgenvizsgálatot 1913-ban Salomon készítette (88). A technikát azonban 1960 után kezdték rutinvizsgálatokra használni, amikor felfedezték, hogy az emlőről röntgenfelvételt erősítőernyő nélkül, finomszemcsés ipari röntgenfilmre kell készíteni, alacsony kV és magas mAs értékekkel. Az így készült felvételek információtartalma a korábbiakét lényegesen felülmúlta. Kezdetben a lágyabb sugárzást biztosító alacsony (25-30) kilovolt értéket a korabeli készülékekhez kapcsolt transzformátorokkal oldották meg. Fólia nélkül készültek a felvételek, az előhívás hagyományos előhívóban, manuálisan történt. Rendszerint a beteg maga tartotta a filmet. Az 1970-es évek végén jelentős fejlődés indult meg. A wolfram anódos röntgensöveket kezdték felváltani a jóval korszerűbb molibdén álló- majd forgóanódos, berilliumablakos csövek. A fókuszméretetek kisebbedtek. Később kifejlesztették a low-dose technikát, mely film-fólia kombinációt használ, ritkaföldfém bevonatú erősítőernyőkkel. E módszerrel jelentős sugárdózis csökkenést értek el, az expozíciós idő $1/10$ -ére, az élettenség pedig a minimumra csökkent a vakuumkazetták használatba kerülésével (35).

A mammográfia csak akkor használható eredményesen, ha szigorúan meghatározott kritériumok alapján végezzük.

A korszerű mammográfia követelményei:

- nagyfrekvenciás generátor
- automatikus expozíció-szabályzó
- kis (0,3-0,1 mm) fókusz méret
- szabályozható emlőkompresszió
- két méretű kazetta, Bucky ráccsal
- kisdózisú, finomszemcsés erősítőernyős kazetta, speciális mammográfiás – egy oldalán emulziós – röntgenfilmmel
- speciálisan beállított előhívó-automata
- erősfényű, napfény színhőmérsékletű nézőszekrény
- minőségellenőrző eszközök (fantom, szenzito-denzitométer) rendszeres használata

Pontosan meghatározott a film alapdenzitása, alapfátyol, sebesség és kontrasztérték, sugárterhelés, valamint számos egyéb tényező. A minőség-ellenőrzés ciklusa az egyes elemekre különbözik (36).

A korszerű mammográfiához használt röntgensövek anódja molibdén, rhodium és tungsten. A molibdén 17,4 és 19,7 keV, a rhodium 20,2 és 22,8 keV, a tungsten 59 keV energiájú sugárzást hoz létre. Főként a molibdén és rhodium által keltett alacsony energiájú fotonok alkalmazhatók az emlő normális és kóros területeinek elkülönítésére, a közöttük levő alacsony kontrasztkülönbség kiemelésére. A nagyon alacsony energiájú fotonok az emlőben el is nyelődnek, így a képalkotásban nem vesznek részt. Ezeket a sugárnyaláb másodlagos szűrésével igyekeznek eltávolítani, mely a sugárdózis csökkenését eredményezi. A röntgen-generátorok egyre állandóbb táplálást tudnak nyújtani, így egyre homogénebb fotonenergiát biztosítanak.

A mammográfia térbeli felbontóképessége elsősorban a fókusz méretétől függ. Így 2-300 mikron nagyságrendű objektumok már ábrázolhatók a filmen. Alapvető követelmény a – per definitionem 1 mm alatti átmérőjű – mikromeszesedések formájának ábrázolása, karakterizálásuk érdekében. A film/fólia kombináció névleges felbontása 15-20 vonalpár/mm. A fókusz méret esetleges további csökkentése a cső hőterhelésének növekedését, és a hosszabb expozíciós idő miatt az elmozdulás veszélyét eredményezné.

Az emlő alakjából eredően megfelelő kompresszió nélkül nem lehetne egyenletesen exponált filmet készíteni. Ennek további előnye, hogy a felvétel élesebb lesz, mivel az egyes részletek közelebb kerülnek a filmhez. Emellett az elmozdulás és a zavaró összevetülés lehetősége is mérséklődik.

A digitális mammográfiában film/fólia kombináció helyett foszforlemez vagy félvezetőlemez érzékelőt használunk. A térbeli felbontás alulmarad az analóg módszerhez képest, de a kontrasztfelbontás növekedése, a postprocessing lehetősége és számos egyéb előny miatt gyorsan terjed (37,38,39).

4.1.2 Ultrahang

Már az ultrahang orvosi alkalmazásának kezdetén, 1951-ben kipróbálták az emlő vizsgálatára. Wild és Neal A-módban használta a solid és cystosus folyamatok elkülönítésére. Később a B-mód terjedt el a lágyszövetek vizsgálatára. A transducerek frekvenciája magasabbá vált, egyre több piezo elemet tartalmaznak, az ultrahang nyaláb szélessége csökkent, ezzel a felbontóképesség jelentősen javult. Ezáltal a kisebb solid képletek felismerhetővé váltak, és a ductusok is vizsgálhatók lettek. A meszesedések kimutatása is javul. A legújabb transducerek szélessávú nyalábot bocsátanak ki. Egy 7 MHz névleges frekvenciájú fej 5-10 MHz között frekvenciákon dolgozik. Ezzel párhuzamosan a készülékek zaja is csökkent és dinamikus, többszörös fókusz beállítási lehetőséget hoztak létre. A legújabb készülékek digitálisan hozzák létre a képet, a szürkeségi skála 64 lépcsős.

1. Táblázat A maximális elérhető axialis síkú felbontás a transducer frekvencia függvényében

Frekvencia (MHz)	Felbontás (mm)
3,5	0,440
5,0	0,308
7,5	0,205
10,0	0,154
13,0	0,118

A korszerű emlő ultrahang feltételei:

- 7,5 MHz, vagy magasabb frekvenciájú elektronikus lineáris array transducer
- megfelelő kontraszt- és térbeli felbontás

- legalább 4 cm-es penetrációs mélység 7,5 MHz-en
- jó közeltéri felbontás

A Doppler keringésvizsgálat alkalmazásával a solid képletek karakterizálását kísérelték meg. A várákosokkal ellentétben a jó- és rosszindulatú folyamatok áramlási karakterisztikája részben átfedi egymást, így erre a módszer önmagában nem alkalmas. Color Dopplerrel a vascularisatio mértéke és eloszlása ítéhető meg, ez alkalmanként segítséget adhat a diagnosztikához. Kísérleti módszernek számít a mikrobuborékokkal végzett ultrahang-kontrasztanyag vizsgálat.

Az emlőbiopsziában vezető szerep jut az ultrahangnak, amellyel 2-3 mm átmérőjű objektumok már megcélozhatók, és belőlük cytologiai vagy szövettani minta vehető (40).

4.1.3 MRI

A mágneses rezonancia alkalmazása az emlődiagnosztikában mintegy 15 éves múltra tekint vissza. 1984-ben a natív vizsgálatsorozat nem hozott eredményt (41). 1986 óta ismertté vált a malignus tumorok jellegzetes kontraszthalmozása (42,43).

Korszerű emlő MR vizsgálatot általában 1-1,5 Tesla térerejű készülékkel (gradiens: 15-25 mT/m) végzünk. A 7. fejezetben bemutatott munkám nagy részét 0,5 Tesla térerejű készülékkel végeztem, melyet más szerzők is alkalmasnak találtak emlővizsgálatok végzésére (44).

Ennél alacsonyabb térerejű készülékek csupán az emlő implantátum integritásának vizsgálatára alkalmas (45,46,47). A speciális kettős emlőtekercs általában phased-array típusú, követelmény a magas jel/zaj viszony és homogenitás.

Mérési szekvenciák:

A kezdeti időkben egy emlőt, és azon belül is csak a kérdéses területet sikerült megfelelő minőségű szekvenciákkal lefedni. A korszerű emlő MRI vizsgálat mindig két emlő teljes területét ábrázolja, az axillák és a mellkasfal szomszédos részleteivel együtt, 1-4 mm-es rétegvastagsággal. Axialis mérési síkot használunk, az implantátumok vizsgálatakor kiegészítő ortogonális síkban is készülnek mérések.

T2 súlyozott spin-echo és fast spin-echo szekvenciák főként a folyadéktartalmú képletek elkülönítésére szolgálnak.

T1 súlyozott 2D vagy 3D gradiens echo szekvenciát használunk az emlő anatómiájának ábrázolására. A patológiás területek keresésére kontrasztanyag beadása után 0

és 7 perc között ezt a szekvenciát többször meg kell ismételni. A kontraszthalmazás dinamikájának vizsgálata érdekében ez a szekvencia rövid mérési idejű: 50-90 sec között.

Az emlőben nagy mennyiségű zsírszövet van, amely a parenchymával változó arányban keveredik. A szekvencia kialakításakor ügyelni kell arra, hogy elkerüljük azokat az echo-időket, ahol a zsír és a víz jele ellentétes fázisban van, mert így kioltanák egymást. Ez a készülék térerejétől függően változó adat. 1,5 Tesla-nál 2,3 és 6,8 ms, ezért az echo-időt 4,6 ms-ra vagy 1,2 ms-nál alacsonyabbra kell választani.

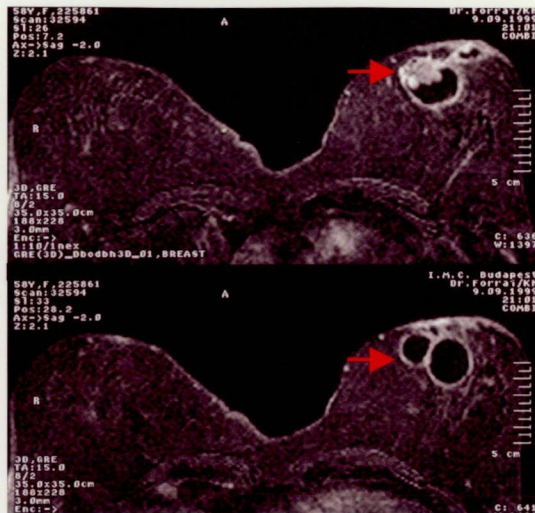
A T1 súlyozott szekvenciákon a zsír és a kontrasztanyag egyaránt igen magas jelet ad. Elkülönítésükre a zsírszövet jelének elnyomása (zsírsuppresszió) szükséges.

A zsírelnyomás módjai:

1. Subtractio. A posztkontrasztos sorozat képeiből képpontonként kivonjuk a natív sorozat megfelelő jelét, illetve annak 89-94 százalékát. Ezáltal a zsírszövet jele kioltódik, és a két szekvencia között a kontraszthalmazás okozta jelkülönbség láthatóvá válik (2. Ábra). A módszer hátránya, hogy a beteg minimális elmozdulása is komoly műtermékeket okoz.
2. Spektrális zsírelnyomás. Az egyes protonok eltérő rezonancia-frekvenciáján alapul. A zsír 220 Hz-el alacsonyabb (1,5 Tesla-n), mint a vízé. A képkalkotás a chemical shift különbséget használja ki. Egy megfelelő frekvenciájú, ún. chemical shift-szelektív jelet alkalmaznak a mérésen belül, vagy fázis-szelektív rekonstrukciót használnak. A két- és hárompontos Dixon technika hasonló elven alapul, ezt az implantátumok vizsgálatában sikerrel alkalmazzák, a szilikon jelének megtartása mellett valamennyi egyéb szövet elnyomására. A spektrális zsírelnyomás lenne a legalkalmasabb az emlő vizsgálatára, mivel utólagos beavatkozás (postprocessing) nem szükséges a képek értékelésére (3. Ábra). A nagy terület (a mágnes isocenterétől való nagy távolság) és szabálytalan (nem gömb) emlőformák miatt a B_0 és B_1 mező inhomogenitás eltérő mértékű zsírelnyomást eredményez, ezért a készülékek nagy részén ez a módszer nem használható (48,49,50).
3. Inversion recovery. A zsír és a víz eltérő longitudinális relaxációs idejét használja fel. Ilyen a 7.2 fejezetben részletesen leírt STIR (Short Tau Inversion Recovery) szekvencia, amelyet vizsgálataimhoz használtam (4. Ábra). E szekvencia előnye, hogy kevésbé függ a mező homogenitásától (51,52,53).

2. ábra Subtractio.

A posztkontrasztos sorozat képeiből
kivontuk a natív képeket.
Papillaris intracysticus carcinoma



3. ábra Spektrális zsírelnyomás. A zsírszövet jelének szelektív kioltása. Bőrt infiltráló localis recidíva.

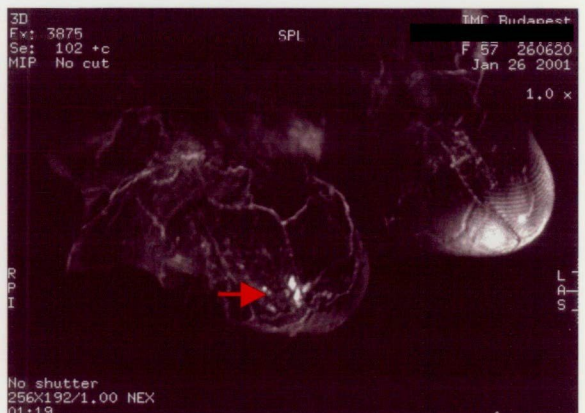


4. ábra Short Tau Inversion recovery (STIR).



5. ábra

Maximum Intensity Projection (MIP).
A 3 dimenziós rekonstrukción jól
elkülöníthetők az emlő erei és a
jobboldali kóros ductalis halmozás,
amely végül – más képképző módszerrel
nem ábrázolható, okkult –
invazív tumornak bizonyult.



Kontrasztanyag:

Az emlő dinamikus vizsgálatához 0,1-0,2 mmol/testsúlykilogramm dózisban intravénás Gadolinium vegyületet (Magnevist, Schering és Omniscan, Nycomed) használunk, melyet bolusban adunk be. 20 sec. késleltetéssel kezdődik az első mérés, majd a szekvencia hosszától függően további 3-6 alkalommal ezt megismételjük.

Funkcionális analízis:

A posztkontrasztos képeken bejelölt területeken (Region of Interest, ROI) az egyes fázisokban mért jelintenzitást az idő függvényében görbeként felvéve a kontraszthalmozás dinamikáját vizsgálhatjuk, mely a malignitás-benignitás differenciálásában segíthet.

Maximum Intensity Projection. MIP:

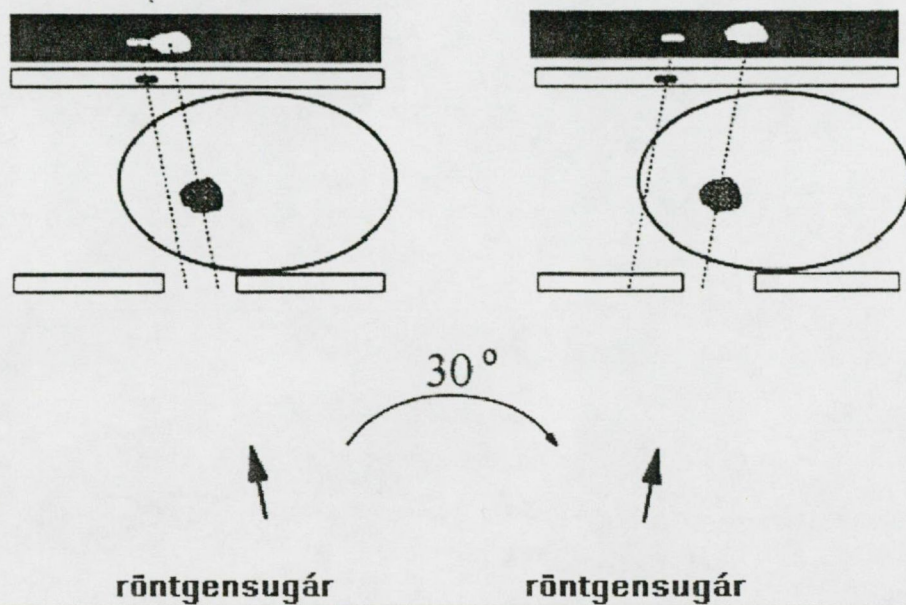
A subtrahált képeket egy 3 dimenziós adathalmazra összegezzük. Így az egész emlő vasculatúrája és a kóros területek viszonyát különböző szögekből nézve pontosabban állapíthatjuk meg (5. Ábra).

4.1.4 Stereotaxiás célzás

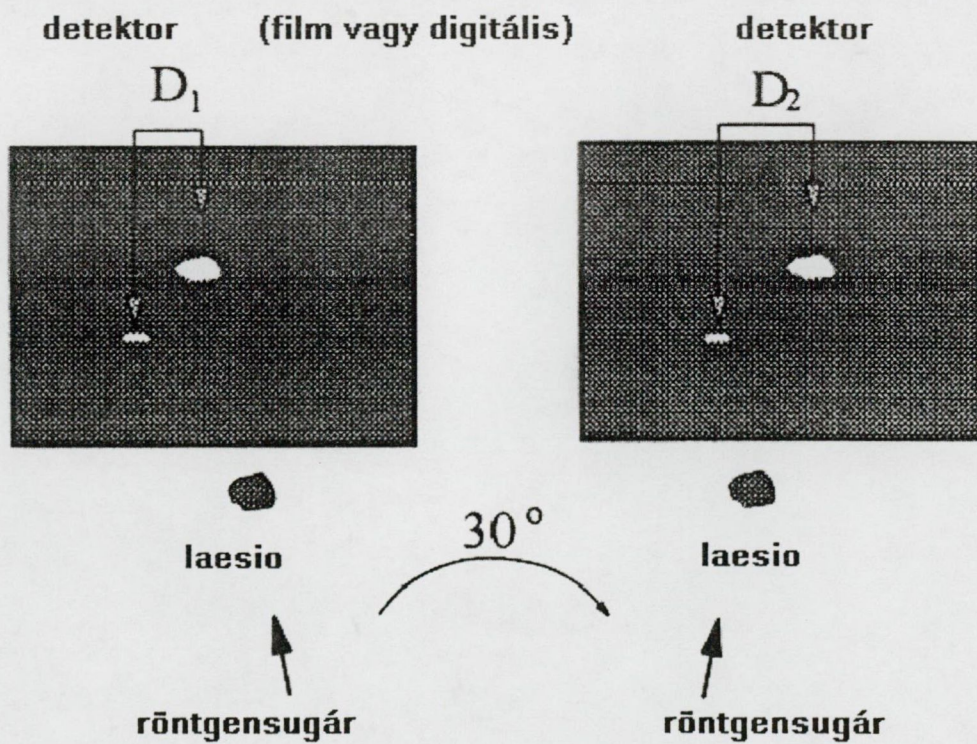
A mammográfiás emlőszűrések elterjedésével robbanásszerűen megszorodtak a nem tapintható elváltozások. Ezek tisztázása eleinte igen nagy nehézségeket okozott. A 80-as évek végén jelent meg a piacon a korszerű mammográfokhoz a kiegészítő stereotaxiás egység. Ennek segítségével a mammográfián felfedezett legkisebb gyanús képlet megcélozható, és 1mm pontossággal vehető belőle minta. A különböző szögekből – $\pm 15-30$ fok – készített eltolt (stereo) beállító felvétel alapján a számítógép egyszerű szögfüggvény segítségével kiszámítja a beállított tühossz alapján a szűrés helyét és mélységét.

Az újabb, önálló stereotaxiás berendezések hason fekvő betegen, direkt digitális képfeldolgozással gyors, pontos mintavételt tesznek lehetővé, a korábban technikailag nehezen elérhető lokalizációkból is.

Stereotaxiás célzással cytologiai és core biopsziás szövettani mintavétel egyaránt elvégezhető, így a mammográfián látható, de ultrahanggal nem azonosítható elváltozások tisztázására használható fel. Csak az egyik irányú mammográfián látható, patológiás területek preoperatív bejelölésére is alkalmas (125, 54).



6. Ábra. A stereotaxia elve: különböző szögekből készített beállító (stereo) felvételek



7. Ábra. A D1-D2 távolságok különbségéből számítható a lokalizáció

4.1.5 Scintigraphia

Thallium 201 és egyre inkább Technecium 99m sestamibi izotópokat használnak emlő vizsgálatokra. Az izotóp a korai fázisban a vascularisatio mértékével arányosan dúsult, a késői fázisban is történtek mérések. Planar és SPECT vizsgálatokat egyaránt végeztek. Egyes szerzők alacsony specificitást találtak, még a tapintható carcinomák csoportjában is (55).

A későbbiekben az eljárást egyre ígéretesebbnek tartják a körülírt elváltozások karakterizálására (56). A késői MIBI felvételek fontos szerepét emelik ki (57). Preklinikai. in situ folyamatok megítélésére az eljárás nem bizonyul alkalmasnak (58).

Az eddigi eredmények alapján a scintigraphia sem a tapintható, sem a nem tapintható carcinomák esetén nem alkalmasabb a tumor kimutatására, vagy karakterizálására, mint a komplex emlővizsgálat. Azonban a minden kiegészítés nélküli mammográfiával összehasonlítva, célzott betegcsoporton jobb eredményeket adhat. Így további pontosítások után kiegészítő vizsgálatként, illetve második szintű szűrőműszerként válhat rutin módszeré (59,60,61).

A scintigraphia az emlőrák ellátásánál az axillaris és sentinel nyirokcsomó vizsgálatban játszik szerepet és a staging során végzett csontvizsgálatnál elengedhetetlen (62,63).

Kemoterápiát követő terápiás hatás pontos le mérésében és a heg/recidíva differenciálásban is jelentős szerepet játszhat az MR mellett (64,65).

A pozitron emissziós tomográfia (PET) fluor izotóppal jelölt glukózt (FDG) használ. Ez egy nagyon ígéretes módszer, mely egyaránt alkalmasnak látszik az emlők (okkult tumor keresés) a nyirokrégiók és a teljes test megítélésére (66,67).

4.2 A vizsgálómódszerek használatának áttekintése

4.2.1 A kutatási területtel kapcsolatos algoritmusok fejlődése

Minden technikai változás és ezek prospektív klinikai értékelése az emlődiagnosztikai algoritmusok folyamatos módosulását hozta, hozza magával. Ezek közül öt, kiemelt fontosságú – önálló munkámat közvetlenül érintő – terület eddigi fejlődésének áttekintését adják az alábbi alfejezetek.

4.2.1.1 Triplet diagnosztika, sebészi (diagnosztikus) biopszia

Már korán megállapítást nyert, hogy az emlő elváltozásaiban több módszer kombinált alkalmazása hozza meg a megfelelő diagnosztikus pontosságot. Ennek oka, hogy úgy fizikális vizsgálattal, mint mammográfiával átfedés tapasztalható a benignus-malignus folyamatok jelei között, és mindkét módszernek jelentős téves negatív tulajdonsága is ismert. Mammográfián a tapintható carcinomák 9%-a nem ismerhető fel, a nem tapintható carcinomákat is beleszámítva a téves negatív arány a 15%-ot is elérheti. Fizikális vizsgálattal még nagyobb a fel nem ismert carcinomák aránya (27,28,29,30,68,69,70). Újabb vizsgálatsorozatoknál a mammográfiával megtalált, nem tapintható elváltozások 12-25%-a bizonyult malignusnak. Ezek döntő többsége (91%) in situ, vagy I. stádiumba tartozott. Ezzel szemben a már tapintható malignus tumorok 71%-a előrehaladott, II. és III. stádiumban került műtetre. A nem tapintható, szövettanilag invazív tumorok több, mint egynegyede már axillaris metastasist adott felfedezésekor, míg az izolált meszesedés formájában felfedezett in situ ductalis carcinomák egyikében sem volt nyirokcsomó-érintettség (71).

A két módszer kombinációjával felfedezhető emlőrákok 31%-a 2 cm alatti átmérőjű, és tapintható, 14%-a nem volt tapintható. A korai emlőrákok aránya 43% (72).

Mindezek következtében a mammográfián látott, malignitásra gyanús, vagy indeterminált képletek preoperatív jelölés után sebészi biopsziára kerültek, ezután részletes patológiai vizsgálatuk történt meg. Mai napig ez tekinthető a "gold standard"-nek, ehhez hasonlítják az újabb módszereket is.

Azonban a mammográfia alacsony specificitása miatt számtalan csupán "diagnosztikus célú", tehát terápiásan szükségtelen műtét történik, ha ezt az algoritmust követjük.

Ezek a felismerések már a 80-es években a "triplet diagnosztika" elterjedéséhez vezettek (73). A harmadik alkalmazott módszer a cytologia volt. Kezdetben a tapintható elváltozásokból vettek vékonytűvel mintát. Később a képen látható területből célzott mintavétel is lehetővé vált. Ez nagy előrelépésnek számított, mivel számos műtétet lehetett megtakarítani, illetve a műtéti indikáció biztosabb alapokra helyeződött. A triplet diagnosztika elve szerint a három módszer bármelyikével gyanúsnak talált területet sebészi excisióval kell kezelni. Ez lényegesen csökkentette a nem diagnosztizált malignus tumorok arányát, de még mindig nagyszámú emlőműtét hozott benignus eredményt. Ebben az időszakban az 1:2 arányú malignus:benignus végleges szövettani eredményű műtét számított jó átlagnak a nem tapintható emlőelváltozásoknál.

Az ultrahang vizsgálat általános térhódításával – a többi lágyszövethez hasonlóan – az emlő is az érdeklődés középpontjába került. A mammográfián látott, vagy tapintható

elváltozás kiegészítő, célzott vizsgálatában mindenképpen nagy segítséget jelent (sonopalpatio). Kezdetben csak a solid-cystosus elkülönítésre használt módszer később tovább finomodott. Az ultrahang vezérelt célzott biopszia lehetősége is alapvető jelentőségű.

Az ionizáló sugárzást felhasználó mammográfia helyett a teljes emlő szűrő jellegű ultrahang alkalmazásával kísérleteztek, mellyel nem sikerült mortalitást csökkentő hatást igazolni. Ennek oka részben az, hogy a technika időigényes, kevésbé specifikus, és magas az intra- és interobserver variabilitása, azaz erősen szubjektív. A korai carcinomát jelző mikromeszesedések csak esetlegesen fedezhetők fel ultrahanggal, így a vizsgálat szenzitivitása a normál populációban alacsony (74).

A denz emlők és a fiatalabb korosztály vizsgálatánál azonban számos – mammográfián okkult – carcinomát és egyéb elváltozást, pl. cystát találtak (75, 76).

Az ultrahang vizsgálat helyének pontosítására 1998-ban egy nagy betegszámú anyag került feldolgozásra. 11220 betegnél negatív fizikális és mammográfiás lelet mellett 3626 szűrő jellegű ultrahang vizsgálat is történt denz emlők miatt. 11 carcinomát fedeztek fel csak ultrahanggal. A carcinoma felfedezés aránya 17%-kal, a tumorok száma 37%-kal nőtt meg. Ezzel bebizonyosodott, hogy denz emlők esetén az ultrahangnak szűrőmódszerként is jelentős haszna van (77).

A triplet diagnosztika hátrányát, amely a felmerült malignitás kizárására – a sebészi excisió mellett – nem kínált megfelelően megnyugtató megoldást, a 90-es években elterjedt szövettani mintavétel, a core biopszia látszik feloldani.

Ezzel remélhetőleg végleg sikerül megszüntetni a sebészetben azt a nézetet, amely még a 90-es évek elejéig tartotta magát, miszerint „minden tapintható elváltozást meg kell operálni”. Ez a vélemény természetesen érthető volt, ha az előzőekben részletezett számadatokat értelmezzük: a sebészet nézőpontjából nem volt megnyugtató biztonságú a diagnosztika, hiszen számtalan téves negatív esettel találkoztak.

A saját cytologia és a core biopszia eredmények összehasonlítását és az ebből eredő következtetéseket a 6. fejezetben részletezem.

4.2.1.2 Solid képletek kivizsgálása

Az emlődiagnosztika gondjai a tömeges szűrések bevezetésével megszaporodtak, ugyanakkor ezek kikényszerítik az algoritmus-szerű döntéshozatalt. Jó példa erre a solid elváltozások kérdése. A mammográfián és/vagy ultrahanggal kimutatott solid képletek 5 csoportba oszthatók:

1. benignus
2. valószínűleg (vs.) benignus
3. indeterminált
4. malignitás gyanúja
5. malignus

Az 1. csoportba tartozó, biztosan benignus jellegű eltérésekkel semmilyen további teendő nincs.

Az 5. csoportba tartozó esetekben – amennyiben a beteg általános állapota vagy onkológiai statusa nem kontraindikálja – csaknem mindig műtéti eltávolítás történik. E csoport megítélése az idők során annyiban változott, hogy számos munkacsoport preoperatív pathológiai megerősítés után dönt a műtétről, illetve annak típusáról. Egyes országokban nem indikálható altatás, ha a műtéti indikáció nincsen legalább cytológiai alátámasztva. Preoperatív core biopsziás szövettani lelet birtokában a műtét típusa is megtervezhető.

A 2.-4. csoportoknál hasonló jellegű, de különböző mértékű probléma áll fenn. A 4.2.1.1 pontnál írottaknak megfelelően az elváltozások egy része benignus, így nem feltétlenül szükséges sebészi terápia.

Ha a "valószínűleg benignus" csoportba szigorúan a Sickles által adott pontos definíciónak megfelelő elváltozásokat soroljuk, a malignitás valószínűsége 2% alatti. Ezekre az elváltozásokra 6 hónapos intervallumokban követést javasolnak, 2 évig. A követés során megtalált carcinomák nagy része a megfigyelések szerint in situ vagy T1 invazív volt, az axillákat 88%-ban metastasistól mentesnek találták (78,79). Ez a megoldás számos biopsziát takarít meg, azonban fontos probléma, hogy a nők jelentős része nem jelenik meg a rendszeres követésen. Ez az arány az említett tanulmányban (79) a harmadik évben már elérte a 40%-ot. Így a biopszia elhalasztása ebben a csoportban is csak nagy körültekintéssel tekinthető járható útnak, és a tumorok egy része így is előrehaladottabb fázisban kerül felismerésre, mint ha azonnal elvégeznék a mintavételt.

A többi, 2.-4. csoportba tartozó elváltozásnál kiegészítő vizsgálatok indokoltak; ez elsősorban cytológiai vagy szövettani mintavételt jelent.

A cytológiai mintavétel előnye, hogy gyorsan és olcsón nyújt fontos információt egy elváltozás természetéről. Komoly hátránya azonban, hogy igen nagy a téves negatív minták aránya, mely in vivo kísérleti szériában is eléri a 9%-ot (80). Értékelhetetlen minta 0-54% közötti értékre adódik egy multicentrikus, áttekintő klinikai tanulmányban, amely 13 munkacsoport 4678 biopsziás esetét dolgozza fel (81). A legfrissebb (1999) multicentrikus

tanulmányban is 32,8% az értékelhetetlen minták aránya (82). Ennél jobb eredmények csak olyan dolgozatokban találhatóak, amelyek a cytológiával sikeresen diagnosztizált esetek közé a cystákat is beleszámolják (83,84,85). Ez nyilvánvalóan jelentősen torzítja a statisztikát. A cytologiai diagnosztikus hibák legfőbb oka az elváltozások sejtszegénységében keresendő, mely benignus folyamatokra és alacsonyabb malignitású carcinomákra jellemzőbb. De beszámolnak számos invazív lobularis carcinomáról, és magas malignitású egyéb invazív tumorokról is, amelyek téves negatív cytologiai eredményt adtak (86). Az USA jogi rendelkezései a cytológiát – mint módszert – nem is fogadják el diagnosztikai támpontnak ebben az indikációs körben.

E hátrányok miatt napjainkban a legtöbb munkacsoport a klinikai gyakorlatban a solid elváltozások egylépcsős, határozott elbírálására a cytologiai mintavételről a core biopsziára tér át (87,92,130,147).

Saját beteganyagomat és a feldolgozásából eredő következtetéseket a 6. fejezetben ismertetem.

4.2.1.3 Mikromeszesedések

Az emlőcarcinoma meszesedése 1913 óta ismert (88). 1949-ben már kimutatták, hogy a mikromeszesedések a carcinoma egyedüli mammográfiás jelei is lehetnek (89). Mikromeszesedések alapján fedezhető fel a szűréssel talált, nem tapintható DCIS-ek 90%-a (90), és a „minimal breast cancer” csoportba tartozó 0,5 cm alatti invazív carcinomák 70%-a (91). A mikromeszesedések többsége – kb. 57% – azonban benignus folyamat (sclerotizáló adenosis, mikrocysták, stb.) következménye. Még a malignitásra gyanús morfológiájú mikrocalcificatiók közül is csupán 30% bizonyul szövettanilag valóban malignusnak (92). Szűrési anyagban szignifikáns mikromeszesedés átlagosan 14,9%-ban fordul elő. A mammográfiákon igen nagyszámú meszesedés látható. Előfordulási gyakoriságuk az élet folyamán folyamatosan emelkedik: 25-29 éves korban 8%, 76-79 éves korra ez eléri a 86%-ot (93).

Ennek tükrében érthető, hogy miért tekinthetők igen nehéz diagnosztikus problémának a mikromeszesedések. Amellett, hogy a megítélésük bonyolult kiegészítő vizsgálatokat jelent, még az igen nagy esetszám okozta többletmunka és költség is komoly terhet jelent a tömeges ellátásban. Ezért a mikromeszesedések megközelítése csak standard algoritmusok kialakításával valósítható meg.

A meszesedések többféle morfológiai karakterizálása ismert (94,95,96). Ezek vitathatatlan érdeme, hogy pontosan meghatározták azokat a meszesedés típusokat (pl. Le Gal

I.), amelyek teljes biztonsággal (100% negatív prediktív érték) benignus folyamat következményei, és így nem igényelnek további teendőt. Kiderült azonban, hogy a többi csoportban a benignus-malignus jellegek között jelentős átfedés van. A malignitásra gyanús mikromeszesedések közül például a Le Gal II-III-IV-V csoportokban 78-36-44-10%-ban benignusnak bizonyul a végleges szövettani eredmény. Ezek a felosztások tehát didaktikus és prognosztikus célra igen hasznosak, de terápiás döntések meghozására sok esetben nem elég specifikusak (8. Ábra).

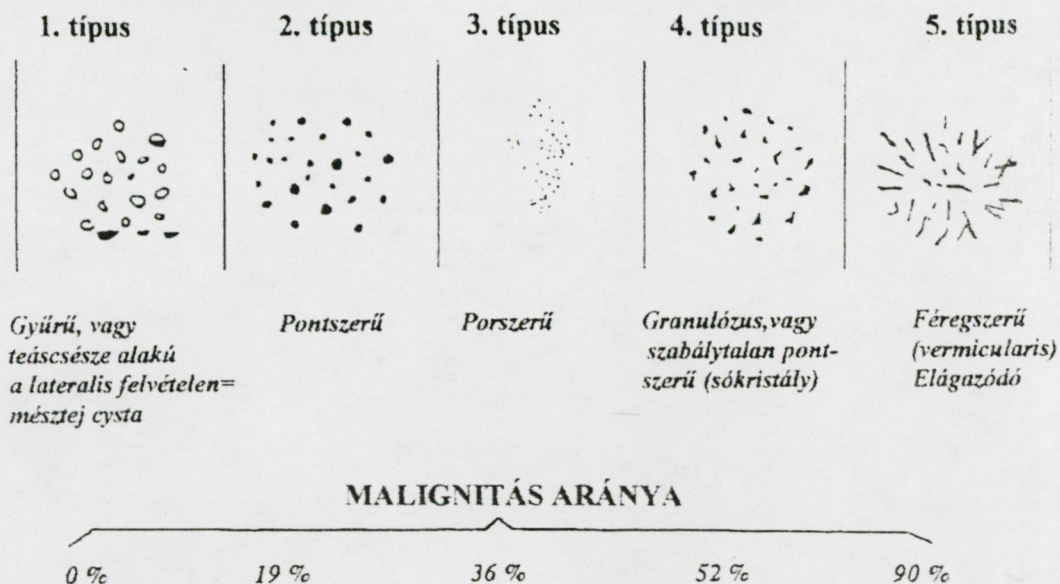
A mikromeszesedések – még malignus folyamat esetén is – igen hosszú ideig stabilak maradhatnak a mammográfiás képen. 5 évnél hosszabb ideig változatlan kép több olyan esetben is megfigyelhető volt, ahol DCIS vagy invazív ductalis carcinoma állt a háttérben (97). Ezért malignitásra gyanús mikromész csoportnál a követés nem járható út.

Mindezek miatt a malignitásra gyanús és indeterminált mikromeszesedések ellátásának legmegbízhatóbb módja a preoperatív jelölést követő sebészi excisio volt. Ez a szemlélet még a mai napig elterjedten használatos, főleg olyan centrumokban, ahol stereotaxia nem áll rendelkezésre. Ezzel az algoritmussal a PPÉ (pozitív prediktív érték) nagy sorozatok tapasztalatai alapján nem lehet 13-35%-nál jobb, azaz nem lehet 8:1 – 3:1-nél jobb benignus/malignus arányt elérni (98,99,100). Annak ellenére, hogy Egan már 1969-ben kijelentette, hogy benignus folyamatot operálni elvi hibának számít, az USA-ban még 1989-ben is évente 1 millió „diagnosztikus” jellegű emlőműtétet végeztek (101).

Az időközben felfedezett stereotaxia technikai lehetőségét kihasználva a mikromeszesedések célzott cytologiai mintavétele volt az első kísérlet a preoperatív diagnosztikára.

Csoportos mikromeszesedés miatt 1991-1997 között elvégzett kb. 650 stereotaxiás cytologiai mintavételen alapuló saját tapasztalatunk szerint a cytologia téves negatív és értékelhetetlen eredménye együttesen 47%, így elvégzését feleslegesnek ítéltük (102, 103, 104). Más munkacsoportok adatai is megerősítik ezt a megfigyelést (153,154).

A core biopsziás megközelítést a 6. fejezetben részletezem.



8. Ábra A mikromeszesedések Le Gal féle beosztása

4.2.1.4 Tumorkiterjedés, multifokális, okkult tumorok

A tumorok valódi kiterjedésének megállapítása a prognózis szempontjából fontos. Ez számszerűen csak a patológiai feldolgozás során adható meg pontosan. A tapintható elváltozásokat általában túl- vagy alulbecsüljük, a mammográfián, ultrahanggal általában alulbecsüljük a tumor méretét. Az invazív carcinomák mérése viszonylag egyszerű, viszont az intraductalis komponensek, vagy a multifokális tumor méretének megadásában még a patológusok között sem teljes a konszenzus.

Patológiai megfigyelés, hogy a DCIS-ek valódi kiterjedését a mammográfia jelentősen alulbecsülheti. Alacsonyan differenciált DCIS, comedocarcinoma esetén 84%-ban a valódi és a mammográfiás méret közötti különbség 20 mm alatti, 10%-ban 20-30 mm, 6%-ban 30 mm feletti. Jól differenciált DCIS-nél azonban 38%-ban mutatható ki 30 mm feletti eltérés a valós méret és a mikromeszesedések kiterjedése között (105,106,107). Ismeretes az is, hogy DCIS-ek 38%-ban meszesedés nélküliek, 16%-ban semmilyen mammográfiás eltérést nem mutatnak, 18%-ban klinikai jel sem észlelhető (108).

2,5 cm-nél nagyobb átmérőjű DCIS igen nagy, 54% valószínűséggel multicentrikus (109). Az invazív emlőcarcinomák 60%-a kiterjedt intraductalis komponenssel (EIC) társul.

Ezek 40%-ban multifocalisak, enélkül a multifocalitás 5% gyakoriságú. Az ilyen tumorok recidívája is nagyobb valószínűségű (110).

Tehát a DCIS-eknél korábban megfigyelt számos localis recidíva okai a fel nem ismert rest tumoros góccok lehetnek. A terápiás tervezésben így jelentős szerepe van, ha preoperatív szövettani lelet áll rendelkezésre a műtét típusának megválasztásához.

Az utóbbi időkben számos közlemény rámutatott, hogy MR vizsgálattal jelentős számú multifocalis, okkult, bilaterális tumor mutatható ki, és a tumorok intraductalis/regionalis kiterjedése is nagyobb lehet a hagyományos radiológiai módszerekkel mérhetőnél. A preoperatív igazolt tumoros betegnél elvégzett emlő MR eredménye a tervezett terápiát 14-25%-ban megváltoztatta (111,112). Amennyiben ezek az eredmények megerősítést nyernek, és klinikai következményük van, akkor a jövőben a preoperatív emlő MR vizsgálat a carcinomák rutin kivizsgálási eszközévé válhat.

4.2.1.5 Lokális recidíva, hegesedés, zsír necrosis elkülönítése

Emlőműtétet követően a korai szakaszban – 6 hónapon belül – az alábbi szövődmények alakulhatnak ki: hematoma, seroma, szerkezeti torzulás. Utóbbin kívül általában spontán regressio észlelhető, ritkán a folyadék punctioja válhat szükségessé. A hegesedés változó mértékű. Minimális torzulástól a körkörös spikulált, carcinomát utánozó formáig minden megtalálható. A korai szakaszban a hegesedés elmosódott szélű lehet, terimét imitálva. A zsír necrosis kialakulási ideje igen változó: több hónap és több év közötti. Egyszerű olajcysta vagy meszesedő zsír necrosis egyaránt megfigyelhető.

Műtét utáni 9-12 hónapot követően az emlő képe már kevésbé változik. Csupán a hegesedések és a meszesedések lassú módosulása várható (113,114).

Ha a műtét invazív carcinoma miatt történt, rendszerint néhány héttel a műtét után 45-65 Gy dózisu sugárkezelés követi. Emiatt a postoperatív és postirradiációs következmények élesen nem különíthetők el, a kétféle külső behatás együttes eredményét látjuk. Teljes emlő besugárzás, és/vagy brachyterápia történhet after-loading módszerrel. Az irradiációs szövődmények – a sebészihez hasonlóan – egyéntől függően igen változatosak. A besugárzás kezdetén illetve alatta bőrmegvastagodás, hyperaemia, oedema léphet fel, a besugárzást követő 18 hónap-4 éve között hegesedés, perzisztens bőrmegvastagodás, zsír necrosis, mikro/makromeszesedések, varratmeszesedés alakulhat ki (115,116).

Emlőcarcinoma localis recidívájának kialakulása 6-10% gyakoriságú, az első 7 évben évi 1-2% ütemű. A recidívák 65%-a a tumorágy néhány cm-es környezetében lép fel (117,118,119). Tapintással és mammográfiával a hegesedés miatt a kimutatás egyaránt

közepes érzékenységgű. A meszesedések ugyan jól láthatók, de nehezen karakterizálhatók (120,121). Különös figyelmet érdemelnek a DCIS, vagy kiterjedt intraductalis komponenssel rendelkező tumorok, itt a multifocalis tumoros gócot, recidívákat akár 1-5, önmagában nem malignus morfológiájú mikromész szemcse is jelezheti. Meszesedő zsírnecrosis számos tévedés forrása. Az ultrahang az utóbbi időben vált hasznos kiegészítő módszerré a lágyszövet formájában fellépő recidívák kimutatására.

Képzalkotó módszerekkel a hegesedés-recidíva-zsírnecrosis részben elkülöníthető. Számos problémás eset van azonban, ahol korábban sebészi excíziót végeztek, viszonylag gyenge specificitással. Az ilyen indikációjú műtétek után csupán 30%-ban igazolódott szövettanilag a recidíva (117,122).

Így tehát ez a kérdés szintén megfelelő indikáció arra, hogyműtét helvett célzott biopsziával, és/vagy MR-rel oldjuk meg. Saját kutatásaimban mindkét témával részletesen foglalkozom a 6 és a 7 fejezetekben.

4.2.2 A vizsgálómódszerek komplex használata

A fenti leírásokból jól követhető, hogy az emlődiagnosztikában használt diagnosztikus és terápiás algoritmusok folyamatos változáson mennek keresztül. A fejlődés útja prospektív és retrospektív tanulmányokon keresztül vezet, amelyek nagyszámú betegen alapuló megbízható statisztikákat eredményeznek. A gold standard a végleges szövettani feldolgozás, és a hosszú távú betegkövetés, a túlélési adatok értékelése.

A korai időszakban a képzalkotó módszereket csak a fizikális vizsgálat kiegészítéseként használták, később megnőtt a bizalom a mammográfia iránt. Az ultrahang megítélése is egyre jobb úgy a pre- mint a postoperatív emlő vizsgálatában, de még az 5 évvel ezelőtt – főleg az Egyesült Államokban – kiadott összefoglaló tankönyvekből kiderül, hogy csak mérsékelten támaszkodnak rá. Európában az ultrahang használata lényegesen elterjedtebb. Magyarország ebből a szempontból kifejezetten előnyös helyet foglal el.

A képzalkotó vezérelt célzott biopsziák alkalmazása 10-15 éves múltat tekint vissza. A célzási módszerek és mintavételi eszközök helye még nem tisztázódott teljesen.

Az MRI napjainkban még keresi a végleges helyét a diagnosztikus sorban.

Az algoritmusok folyamatos módosításához kíván ez a munka hozzájárulni, a core biopszia helyének pontosabb meghatározásában, és az emlő MRI két új, speciális alkalmazásának bemutatásával.

5 Stereotaxiás és ultrahangos célzás összehasonlítása mammográfián és ultrahanggal egyaránt azonosítható körülírt elváltozásoknál

5.1 Bevezetés

A nem tapintható emlőelváltozások célzására a kezdeti időkben (85-90-es évek eleje) elfogadottnak számított, hogy azzal a módszerrel vezéreljük a tűt, amellyel a célpont jobban látható. Mammográfián határozottabban ábrázolódó képleteknél stereotaxia, ultrahanggal talált elváltozásoknál UH vezérlés volt a szokásos megközelítés, cytologiai mintavétellel.

Az ultrahang, mint vizsgálómódszer a mammográfiánál lényegesen később alakult ki. Az Egyesült Államokban, és hazánkban is a rutinos mammográfusok másodlagos vizsgálóeljárásaként kezdték alkalmazni. A mammográfián talált elváltozások megoldására először a lyukas lemezes, majd a stereotaxiás célzás volt általánosságban használatos. A vizsgálóknak ebben ugyanis gyakorlata volt, az ultrahang vezérelt szabadkezű célzás még csak újdonságként szerepelt. A stereotaxiás célzás számítógépes vezérléssel, 1 mm pontossággal vezeti a tűt az elváltozáshoz, ezért nagyfokú biztonságérzetet nyújtott használóinak.

Összehasonlító tanulmányunkkal ezt a – hamis – biztonságérzetet kívánjuk megkérdőjelezni, és az ultrahang vezérelt célzás jelentőségére felhívni a figyelmet.

5.2 Beteganyag és módszer

1992 szeptember 1. és 1993 december 31. között 261 stereotaxiás cytologiai mintavételt végeztünk Osztályunkon. Core biopszia még ebben az időben nem állt rendelkezésre. Az emlő ultrahang használata másodlagos jelentőségű volt, csak egyes – mammográfián látható – képletek karakterizálására használtuk. A mammográfián talált, tisztázásra váró képletekből stereotaxiás cytologiai mintavétel történt.

General Electric Senographe 600T mammográfot, Stereotix 2 célzóegységet, és EUB 40 ultrahangkészüléket használtunk 20-22G átmérőjű tüvel. A minták száma megegyező volt. Az értékelő cytopathologusok személye között sem volt különbség.

Az említett 16 hónapnyi anyag feldolgozásakor 11 olyan esetet találtunk, ahol először stereotaxiás biopszia történt. A cytologiai minta vagy nem volt értékelhető, vagy a lelet nem

volt összeegyeztethető a látott képpel, ezért második, ultrahang vezérelt cytologiai mintavételt végeztünk. Valamennyi esetben műtét és részletes szövettani feldolgozás készült. A biopsziák és a műtét között eltelt idő 6 héten belül volt. A képletek ultrahanggal és mammográfián egyaránt jól azonosíthatóak voltak (157).

5.3 Eredmények

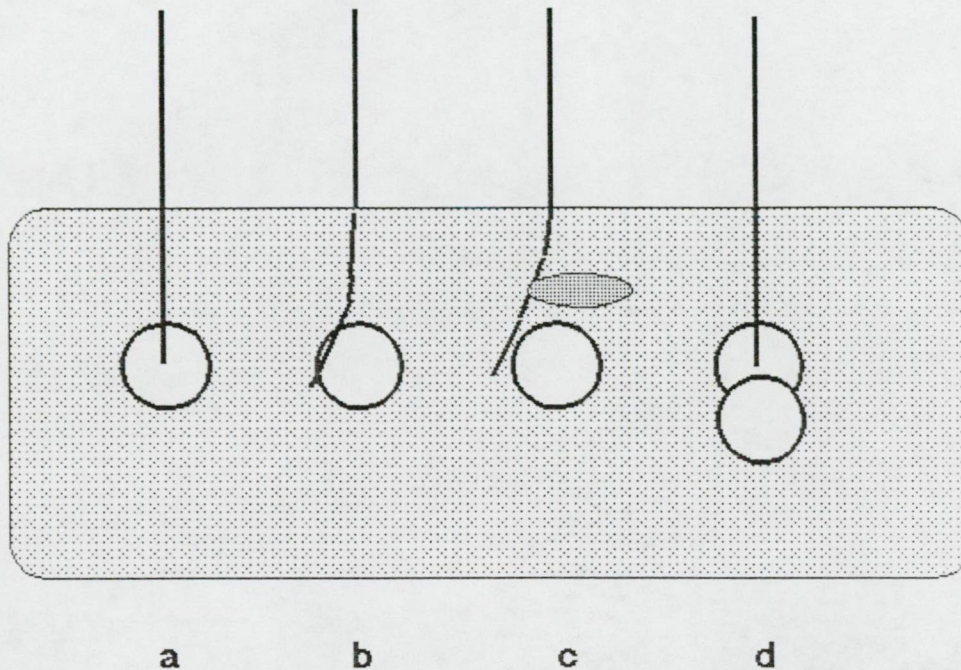
Az 2. Táblázat részletesen tartalmazza a talált esetek különböző célzással vett cytologiai eredményét, és a végleges szövettani leletet. Látható, hogy közöttük 2 malignus tumor is található.

2. Táblázat Eltérés a stereotaxiás és ultrahang vezérelt aspirációs cytologiai leletek között

n ^o	mm	stereotaxia	ultrahang vez.	szövettan
1	11	nem értékelhető	cysta	-
2	15	fibrosus mastopathia	fibroadenoma	fibroadenoma
3	8	kevés sejt	fibroblastok	heg
4	9	<i>mastopathia</i>	malignitásra suspect	<i>invazív lobularis carcinoma</i>
5	14	negatív	gyulladásos cysta	-
6	10	negatív	idegentest granuloma	idegentest granuloma
7	15	fibrosis	granuloma	granuloma
8	20	gyulladás	cysta	-
9	13	<i>proliferatív mastopathia</i>	carcinoma	<i>invazív ductalis carcinoma</i>
10	16	fibrosus mastopathia	fibroadenoma	fibroadenoma
11	7	negatív	fibroadenoma-szerű elváltozás	fibroadenoma

Az eltérés okát vizsgálva megállapítottuk, hogy a paraméterek között csak a célzás módja változott. Ultrahang vezérelt biopszia során folyamatosan követhető a tű útja, és a képleten belül elkerülhetők például a necrotikus területek is. A "tühegy-érzéssel" további információkat szerezhetünk a teriméről, annak keménységéről, kötöttségéről. Stereotaxiánál ilyen nem érzünk, csak egy kontroll kétirányú stereo felvétel jelzi a tű helyét. Ezen azonban a tű végének a céltárgyhoz való viszonyát csak az X-Y tengelyek mentén lehet jól látni.

Tévedés forrása lehet, ha a Z tengely mentén van az eltérés, azaz a tű a képlet felett vagy alatt van. A computer kezelése során is adódhat tévedési lehetőség. A stereotaxiás célzás lehetséges hibáiról a 9. Ábra mutat vázlatot.



9. Ábra. Stereotaxiás cytologiai mintavétel lehetséges technikai hibaforrásai:

- a) helyes célzás
- b) a tű elcsúszik a képlet felszínén
- c) az emlőállományban egy keményebb, fibrotikus köteg eltéríti a tűt
- d) a kemény képletbe a tű nem tud behatolni, azt maga előtt tolja

A bemutatott technikai hibákat (9. Ábra) real-time ultrahang vezérelt célzás során számos esetben megfigyelhetjük – de ultrahang vezérlésnél ezek folyamatosan korrigálhatók.

A téves, vagy eredménytelen mintavétel további okai lehetnek:

- beteg elmozdult
- kezelési hiba (rossz döntés, oldalcseré)
- ellenőrző stereo felvétel értékelési hiba
- fibrosis
- haematoma

- szövettanilag kevert típusú terime
- rossz indikáció (izolált microcalcificatio, nem körülírt képlet)

Maga a stereotaxiás célzás is nehéz, vagy lehetetlen lehet:

- a képlet túl hátul, a mellkasfal közelében van
- a képlet túl felületes elhelyezkedésű
- túl nagy emlő
- túl kicsi emlő
- nehéz lokalizáció (axillaris nyúlvány)
- cervico-dorsalis gerinc degeneratív eltérés: kyphosis vagy mozgáskorlátozottság
- emlőprotézis (kompresszió, sérülésveszély)

Ha több elváltozás ábrázolódik ugyanabban az emlőben, néha nehéz őket a két különböző képalkotó módszerrel azonosítani. Az ultrahang vezérelt mintavétel után 1 ml levegőt insufflálva, vagy a vékony tűt a képletben hagyva mammográfiás ellenőrző felvétel készül. Ezen könnyen azonosítható a megcélzott képlet.

5.4 Összefoglalás

A stereotaxiás célzás technikai sajátosságai miatt lehet hibás eredményű olyan esetekben is, ahol az ultrahang vezérlés teljesen megbízható módja a célzott mintavételnek.

A célzás módjának megválasztás nem a vizsgáló gyakorlatától és a rendelkezésre álló eszközöktől függ, hanem:

- Ultrahanggal azonosítható képletnél ultrahang vezérlés javasolt, függetlenül attól, hogy a képlet látható-e a mammográfián.
- Csak a mammográfián kimutatható elváltozás esetén stereotaxiás mintavétel javasolt.

Természetesen ez – részben – az időközben elterjedt core biopsziára is igaz. A különbség csupán abban áll, hogy a core biopszia nagyobb súlyú és átmérőjű tűje nagy sebességgel csapódik be a laesioba, így a tű eltérítése lényegesen ritkábban fordul elő.

6 Core biopszia

6.1 Célkitűzések

A core biopszia (CB) helyének meghatározása a vizsgálati sorban, különböző indikációkban, a preoperatív diagnosztika és a kezelés utáni állapotban.

Annak megállapítása, hogy a core biopszia:

- mely esetekben indikált ill. kontraindikált
- milyen arányban változtatja meg az eredeti terápiás tervet, és milyen irányban
- alkalmazása milyen arányban csökkenti a nem terápiás célzatú műtétek számát
- alkalmazásával milyen arányban lehet a nem tapintható elváltozásoknál a klasszikus kétlépcsős műtét helyett egylépcsős megoldást alkalmazni
- ezáltal milyen arányban csökken a műtéti és anaesthesiologiai szövődmények száma
- alkalmazásával milyen arányban csökkenthető a preoperatív jelölések, specimen mammográfiák/ultrahang vizsgálatok száma
- alkalmazása milyen arányban csökkenti az intraoperatív fagyasztásos szövettani vizsgálatok számát
- alkalmazásával milyen arányban csökkenthető a kétlépcsős műtétek száma
- alkalmazásával milyen arányban változik a recidíva gyanúja miatt elvégzett műtétek száma
- indikálása és végzése során milyen pathologiai szempontokat kell a radiológusnak figyelembe venni
- helyett milyen indikációkban ajánlott a vékonytű cytológiát előnyben részesíteni, és fordítva
- szövettani lelete mely esetekben nem validálható
- milyen betegellátási, és pszichés kérdéseket vet fel

6.2 A core biopszia lényege – áttekintés

Napjaink legnagyobb pontosságú, nem sebészi módszerének tekinthető az automata pisztollyal végzett core biopszia. Az eljárást 1988-89-ben fejlesztették ki, az első szériák eredményei 1991 óta kerülnek bemutatásra (123). Magyarországon az első emlő core biopsziát 1994-ben én végeztem az Országos Onkológiai Intézet Radiológiai Diagnosztika Osztályán (124, 125). A nagy átmérőjű (14G=2.1 mm) vágótűvel végzett többszörös mintavétel *szövetteni* elemzést tesz lehetővé. (Megjegyzendő, hogy emlő mellett más lokalizációjú elváltozások diagnosztizálására is alkalmas az eljárás). A módszer a sebészi excisióval vetekedő pontosságú. Core biopsziát a képpalkotó módszerrel talált kóros területről többféle módon végezhetünk: *stereotaxiás célzással* a csak mammográfián látható elváltozástól, *ultrahang vezérléssel*, az ultrahanggal azonosítható képletből. Csak MR-rel látható képlet mintavétele MR-, esetleg CT vezérléssel történhet. A core biopszia ambulánsan végezhető, minimális kellemetlenséggel járó eljárás. A mintavétel időtartama 15-50 perc.

Különböző irodalmi adatok szerint a módszer szenzitivitása 77-97%, specificitása 91-99%. A nem értékelhető minták aránya a sebészi rezekciónál talált értékkel megegyezik (126, 127). A biopszia elvégzése és az anyag értékelése speciálisan képzett, folyamatosan együttműködő radiológust és patológust igényel.

6.2.1 A core biopszia értékeléséhez szükséges klinikai adatok

Általánosan elfogadható szabály, hogy minél kisebb méretű a szövetteni vizsgálat céljából vett biopszia, annál fontosabb az információáramlás a klinikus és a diagnosztikus területek művelői között. Ennek az alapelvnek a betartása a core biopszia megfelelő értékeléséhez is elengedhetetlen.

Tapasztalataink alapján alapvető fontosságú a kórszövetteni vizsgálatához az alábbi adatok megadása (128,129) :

1. A beteg kora;
2. Az elváltozás pontos lokalizációja (oldal, quadrans, centrum, axilláris nyúlvány, bőrtől való távolság);
3. Szűrés során észlelt vagy tüneteket is okozó elváltozásról van szó? A második esetben a tünetek megadása, pl.: tapintható elváltozás, annak nagysága, váladékozás, fájdalom.
4. A mammográfiás elváltozás típusa (mikromeszesedés és/vagy lágyrészelváltozás, ezek jellege, a környező parenchymához való viszonya, körülírtsága stb.);

5. A laesio mm-ben megadott pontos mérete;
6. Ha volt aspirációs cytologiai vizsgálat, annak eredménye;
7. Korábbi emlőbetegségek (mastitis, vagy ha volt előzetes biopszia/excisio, annak eredménye);
8. Mammográfiás differenciáldiagnózis;
9. Terhesség vagy lactatio;
10. Egyéb szignifikáns megbetegedések feltüntetése (pl. diabetes a diabeteses mastopathia lehetősége miatt)
11. Gyógyszereszedés, különös tekintettel a hormonkészítményekre.

6.2.2 A core biopszia elvégzésének (technikai) feltételei

A core biopszia elvégzéséhez – a megfelelő képzettség és helyes indikáció mellett – az alábbi feltételek szükségesek: biopsziás pisztoly, tű és a célzáshoz a megfelelő radiológiai eszköz.

6.2.2.1 Biopsziás eszközök

Szövethenger mintavételét a tömörebb szervekből (pl. máj) kézi Tru-cut jellegű vágótűvel lehet elvégezni. Az emlő sajátos felépítése, magas zsírtartalma miatt lényegesen puhább, így a benne levő képleteket a lassú, kézi mintavevő tű maga előtt tolná. Ezért automata, rugós pisztolyt használunk, a megfelelő egyszer használható tűvel (10. Ábra). Így a másodperc tört része alatt végbemegy a szövethenger kivágása, elkerülve a képlet dislocációját (11. Ábra)

Az emlő biopsziához használt tű átmérője 14G, azaz 2,1 mm, a vágó ablak hossza 15-22 mm.

A viszonylag nagy tűátmérő miatt helyi érzéstelenítést végzünk (2%-os Lidocainnal, 2-3 ml), egyéb premedicatio nem szükséges. A bőrön kétélű szikével kis (3 mm) bemetszést ejtünk a tű bevezetése előtt. A bőr rugalmassága lehetővé teszi – a célzás irányának megváltoztatásával – igen nagy terület megközelítését ebből az egy behatolásból.

6.2.2.2 Mammográfiás háttér, stereotaxiás célzó-berendezés

Az emlő core biopszia elvégzéséhez elengedhetetlen a jó minőségű, „csúcstechnikájú” mammográf. Csak ezzel fedezhetők fel és azonosíthatók a stereotaxia során megcélzott apró elváltozások, melyek átlagos átmérője anyagunkban 15,3 mm. A mintavételt megelőzően, általában még a rutin

emlővizsgálat során a felfedezett elváltozásról háromirányú – axillaris, cranio-caudalis és latero-lateralis – felvételt készítünk a pontos lokalizálás érdekében. Ezen felvételek alapján ítélni meg a core biopszia elvégezhetősége, a behatolás iránya.

A beavatkozáshoz a mammográfiás készülékre a speciális stereotaxiás vizsgálóegységet fel kell szerelni (12. Ábra). Fertőtlenítés, bőrmetszés után 4-6 mintát veszünk. Minden szövethenger kivétele után manuálisan néhány milliméterrel továbbítjuk a tűtartót a tér különböző irányába. Ez azért fontos, mert ezzel a technikával nem csak egy vékony hengernyi terület vizsgálható, hanem annak kb. 3 cm³-nyi környezetéről is kapható információt, így nagyobb biztonsággal kerülhető el a célzási hibából eredő parabiopszia. Mintavétel közben kontroll felvétel is készül, mely bizonyítja, hogy a tű a megfelelő helyen van. Mintavételi hibaforrások lehetnek: célzási hiba, kevert természetű terimék, fibrosis, a tű elhajlása, nem megfelelő indikáció (157).

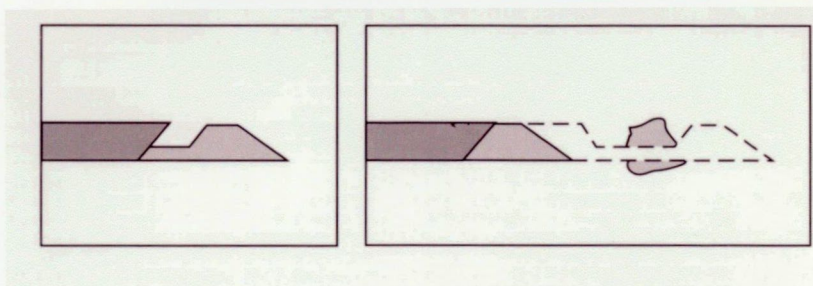
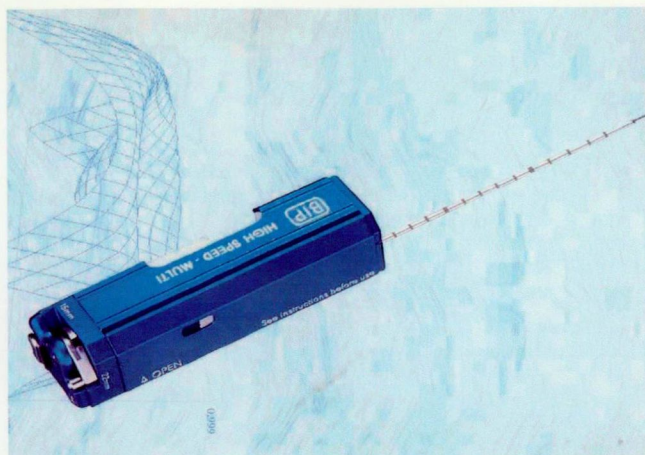
6.2.2.3 Fekvő digitális stereotaxia

A mammográfia szerelhető stereotaxiás kiegészítő egység már kb. 9 éve elterjedt a világon. Mi is ilyen készülékkel (General Electric Stereotix 2) dolgozunk. Ennek hátránya, hogy a beteg ülő testhelyzete miatt a biopszia elvégzése bizonyos irányokból elég körülményes, a beteg nyakát néha meglehetősen igénybe veszi, amikor a gép mozgása miatt el kell hajolnia a fejével. A 6.5.2 fejezetben részletezett „rossz” lokalizációkból néha nem is lehet elvégezni a biopsziát.

Fekvő stereotaxia esetén a beteg hason fekvő helyzetben van, emlőjét egy – az asztalon kialakított – nyíláson keresztül alulról lehet megközelíteni. Tehát az emlő körüljárható, bármilyen irányból kényelmesen hozzá lehet férni. A célzás során digitális felvételek készülnek, így a film előhívási idők mellőzése miatt a beavatkozás lerövidül, a menet közben esetleg létrejövő elmozdulás valószínűsége is csökken. Előny az is, hogy vago-toniás vérnyomásesés ebben a testhelyzetben gyakorlatilag nem fordul elő.

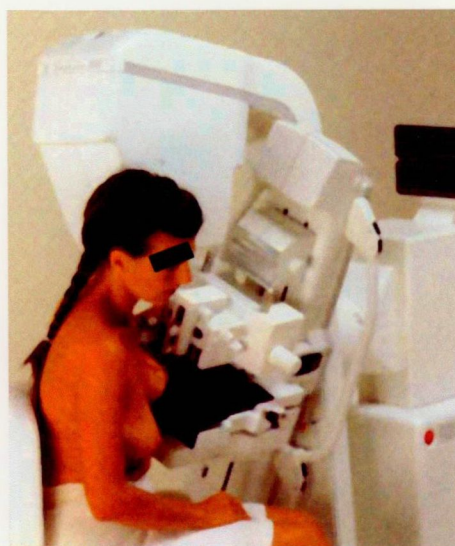
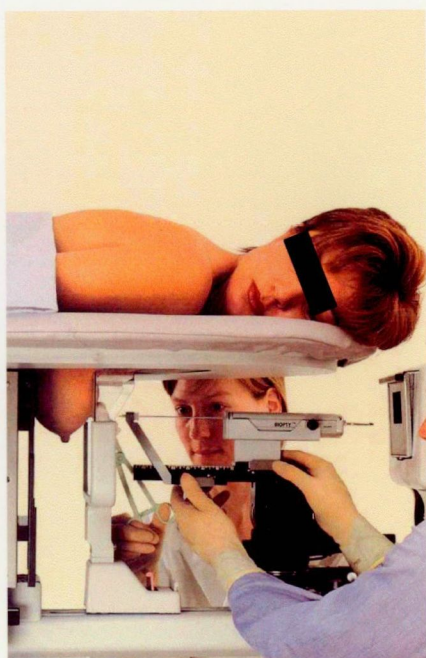
Egy fekvő digitális stereotaxiás egység magában foglalja a röntgencsővet, detektort, számítógépes digitális képfeldolgozó egységet, és a beteget tartó, mozgató ágyat, mechanikát. Emiatt a berendezés rendkívül drága, még fejlett európai országokban is csak egy-két éve, néhány működik (13. Ábra).

10. ábra.
Core biopsziás pisztoly



11. ábra.
A 14G (2,1mm) átmérőjű core biopsziás tű mintavételi folyamata

12. ábra.
Ülő stereotaxiás kiegészítő egység

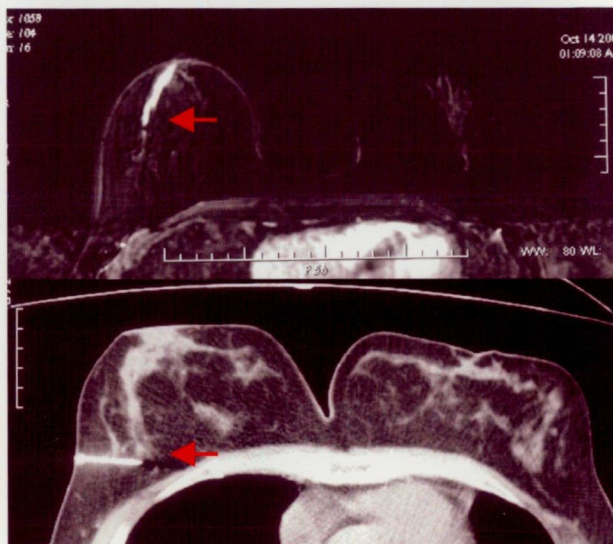


13. ábra.
Fekvő digitális stereotaxia

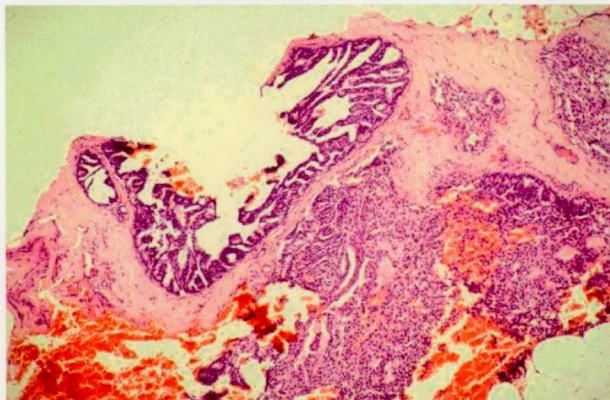
14. ábra.
Core biopsziás szövethengerek (14G)



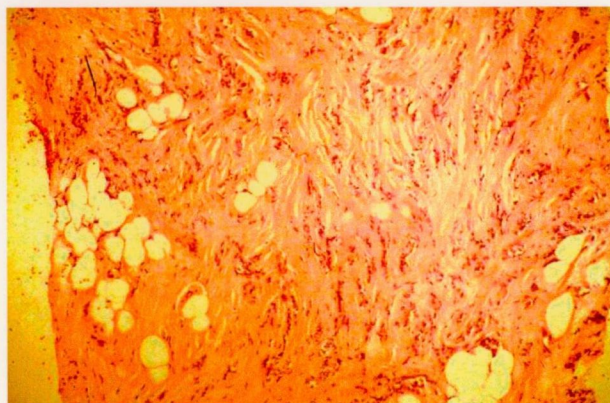
15. ábra.
MR-el talált okkult ductalis
halmozás dróthorgos jelölése
CT vezéreléssel.
Szövettan: DCIS



16. ábra.
Core biopszia szövettani képe:
mikropapillaris DCIS



17. ábra.
Core biopszia szövettani képe:
invazív lobularis carcinoma



6.2.2.4 *Ultrahangvezérlés, free-hand mintavételi technika*

Az *ultrahang (UH)* a célzott mintavételek fontos eszköze. Az eljárás gyors, nem igényel drága kiegészítő felszerelést, a betegnek is kényelmesebb, mint a stereotaxiás beavatkozás. Feltétele természetesen, hogy a képlet ultrahanggal jól látható legyen. Az ultrahang vezérelt mintavétel kezűgyességet és gyakorlatot kíván, az axillában, és a mellkasfal közelében végzett intervenció veszélyei miatt pedig megbízható ultrahangos ismereteket is. Célszerű, ha a tű útja a mellkasfallal párhuzamosan fut, így a légmell, vagy szív punctio kialakulásának veszélye elkerülhető. A keményebb elváltozások (bizonyos invazív tumorok, hegesedés) felületén elcsúszhat a tű, ezt figyelembe kell venni az irány kijelölésénél.

A beavatkozást szabad kézzel (ún. *free-hand technika*) végezzük. Biopsziás tűvezetővel ellátott transzducert emlő intervencióknál nem használunk, mivel csak bonyolítaná az eljárást. Az UH vezérelt mintavétel közben számos iránykorrekcióra van szükség, ezt a stabil tűvezető gátolná. A mintavételek száma UH vezérlésnél lehet kevesebb: 2-4. Ennek oka, hogy ultrahanggal látható elváltozások tömörebb szövetből vannak, így a szövethengerek általában jobb minőségűek, hosszabbak és egybefüggők (14. Ábra).

6.2.2.5 *MR vizsgálattal talált kóros terület core biopsziája CT vezérléssel*

Problémát jelent, hogy MR-el látott, malignitásra suspect folyamatok nem mindig azonosíthatók mammográfián, vagy ultrahanggal. MR vezérelt célzó- és biopsziás eszköz viszont még korlátozottan áll rendelkezésre a kereskedelmi forgalomban. Emellett az MR erős mágneses tere miatt a hagyományos – acélt tartalmazó – core biopsziás eszköz és tű nem is lenne használható.

Másik megoldásként *CT vezérlést* használhatunk. Nagy mennyiségű jódos kontrasztanyaggal készült dinamikus spirál CT vizsgálat (15. Ábra) az MR-hez hasonlóan ábrázolhatja a kóros területet. CT vezérelt core biopszia technikája ismert, a beavatkozás megbízhatóan elvégezhető.

6.2.2.6 *Tapintható, de képalkotó módszerrel nem azonosítható elváltozás core biopsziája*

A 4.2.1.1 fejezetben részletezett okok miatt 10% alatti valószínűséggel ugyan, de előfordul olyan tapintható emlőcarcinoma, amely sem mammográfián, sem ultrahanggal nem fedezhető fel. Emiatt a tapintással suspect területből esetenként cytologiai vagy core biopsziás mintavételt végzünk. Szövettanilag az ilyen tumorok általában invazív lobularis carcinomák,

vagy nem meszesedő low grade DCIS-ek. Ezek a daganatok azonban ismert módon gyengébb szenzitivitással/specifitással diagnosztizálhatók cytologiailag. Így ezekben az esetekben tapintás alapján core biopszia indikált (130). A Nottingham-i munkacsoport protokollja is ezt a megközelítést használja.

6.2.2.7 *A legújabb core biopsziás technikák. Célzott – nem sebészi biopszia ép széllel*

A technikai és szakmai fejlődés nem állt meg a pisztolyos core biopsziánál. 1996-ban mutatták be a Vacuum core biopsziát és az ABBI eszközt. Az első klinikai eredmények 1997-ben láttak napvilágot. A fejlesztés oka az volt, hogy a 10 mm alatti átmérőjű kóros területek – főleg mikromészcsoportok – a pisztolyos core biopsziával nehezen találhatók el, sok mintavétel szükséges, és nagy a parabiopszia veszélye. Ennek oka, hogy egymással nem összefüggő „lyukakból” történik a mintavétel. Az újabb technikák igyekeznek érintkező, nagyobb méretű mintákat venni, vagy a kóros területet egyben eltávolítani.

6.2.2.8 *Vacuum core biopszia*

A vacuum core biopsziás eszköz (Mammotome, MIBB) szintén szövethengereket távolít el. A tű átmérője nagyobb, 11G. Itt a szövetet vacuum segítségével beszívjuk a tű oldalába, majd egy forgó hengeres kés levágja a bekerült anyagot. Ezután az óramutató járásának megfelelően forgatunk a tűn, és egy szomszédos réteget vágunk ki. Így nagyobb összefüggő területet dolgozhatunk fel pathologiailag (131). Egy szövethenger átlagos tömege a hagyományos core-hoz képest ötszörös (átlagosan 94g), az összes anyagmennyiség akár tízszeres is lehet (131). Az eddigi adatok szerint nagyobb biztonsággal lehet atípusos ductalis hyperplasiát diagnosztizálni, mint a hagyományos módszerrel (134). Mikromeszesedéseknél 90,8% helyett 100%-ban ábrázolódtak a core specimen mammográfián a mészszemcsék az újabb módszerrel (132).

Előfordulhat, hogy a mikromészcsoport teljesen eltávolításra kerül. A szövettani lelettől függően – ha az elváltozás malignus – később sebészi kiterjesztett rezekcióra van szükség, az ép szélek elérése érdekében. A kóros területet azonban meszesedések nélkül nem fogjuk megtalálni, ezért itt fém clip-et helyezünk el a biopszia végén. Vacuum core biopszia során sem észleltek eddig jelentős vérzések, vagy egyéb szövődményt (133,134).

Úgy tűnik, hogy ez a módszer – vagy valamilyen módosított változata – bizonyos indikációkban át fogja venni a pisztolyos core biopszia helyét, sőt valószínűleg alkalmas lesz csaknem valamennyi sebészi (diagnosztikus) biopszia kiváltására is.

6.2.2.9 ABBI eszköz

Az ABBI eszköz csaknem sebészi módszer: a kóros területet teljes egészében, egyben képes eltávolítani. A biopsziás kanül átmérője 10-től 20mm-ig változik. Itt már vérzéscsillapítás is szükséges lehet koagulációval, vagy varrattal.

Előnye a nagy diagnosztikus biztonságon kívül az lenne, hogy képes lehet ép széllel eltávolítani a kis daganatokat. Ennek gyakorlati, tudományosan elfogadható bizonyítása még nem történt meg. Az első tapasztalatok alapján ez csak nagyon válogatott beteganyagon várható, de a gyakorlatban az ép szél ebben a csoportban is csak igen rossz arányban érhető el. A nagy invazivitás miatt a radiológus szakma meglehetősen idegenkedik használatától, a készülék nagyon drága is, és csupán egyszer használható. A sebészeti vélemények még nagyon eltérőek, mert kevés ilyen beavatkozást végeztek világszerte (135).

6.2.2.10 Szükséges és optimális core biopátum: hány darab és milyen méretű szövethenger kell az értékeléshez? A különböző átmérőjű szövethengerek diagnosztikus értékének összehasonlítása.

Az automata pisztollyal végzett core biopszia során eltávolított szövethenger átlagos tömege 17 mg, átmérője 2 mm, hossza 15 mm – 22 mm. Ilyen hengerből stereotaxiás vezérlésnél átlagosan 4-6, ultrahang vezérlésnél 2-4 darabot vágunk ki (14. Ábra). Az eltérés a különböző indikációkból adódik: stereotaxiával jelentős számban mikromeszesedést vizsgálunk. Ilyenkor minél nagyobb területről, minél nagyobb számú mintát kell venni. Amerikai szerzők átlag 10 mintát vesznek, ezt mi túlzásnak tartjuk. Az általunk használt hengerszám megegyező arányban elégséges volt a diagnózis megbízható felállításához. Nagyon puha területről származó anyag fragmentálódhat, ezt célszerű a minta gondos kezelésével elkerülni.

Felvetődött, hogy 14G-nél vékonyabb tűvel is el lehetne végezni az emlő core biopsziát. A Pittsburghi Egyetem munkatársai összehasonlították a 14-, 16- és 18G átmérőjű core tűk által szolgáltatott mintákból kialakított véleményt a végleges szövettani eredménnyel. Malignus folyamatok diagnózisában 100%, 92% és 65%-nak bizonyult a szenzitivitás a különböző tűátmérőknél (136). Tehát az emlő esetén nem használhatók a más szerveknél megbízhatóan alkalmazott vékonyabb core tűk.

A legújabban kifejlesztett core biopsziás módszerek (lásd 6.2.2.7 fejezet) még vastagabb tűket használnak, az előzetes eredmények alapján így még nagyobb pontosság érhető el, főleg a mikromeszesedések diagnosztikájában.

6.2.3 A core biopszia pathológiai feldolgozása

Az emlődiagnosztika elfogadott elv, hogy a látott radiológiai képet szoros összefüggésben kell értékelni a pathológiai megjelenéssel. Fokozottan érvényes ez a biopsziákra, amiket csaknem mindig radiológus végez, de alapvető pathológiai ismeretek nélkül a core indikálása és a kapott szövettani lelet értékelése számos hibához vezethet. Ebben a fejezetben a core biopszia vételével és feldolgozásával kapcsolatos szövettani szintű problémákat részletezzük.

Többgócú elváltozásnál, ha több helyről történik mintavétel, a bioptátumokat a lokalizáció pontos feltüntetésével külön-külön kell a mintatartóban elhelyezni, úgy, hogy azok utólag is azonosíthatók legyenek.

Mikromeszesedés esetén javasolják a szövethenger specimen mammográfiát, annak igazolására, hogy a core valóban tartalmazza-e az elváltozást. Ez második mammográfiát igényel, ráadásul a vizsgálati időt is megnyújtja. Ha a szövethenger nem tartalmaz makroszkopikus meszesedést, az nem jelenti, hogy biztosan parabiopszia történt, de a diagnózis felállításának esélye 50%-kal csökken (137).

Saját gyakorlatunkban kontroll mammográfiás vizsgálat mellett a szövettani blokkok radiológiai vizsgálatát is elvégeztük. Ez akkor is alkalmazható, ha sorozatszerű metszetkészítés után sem lelhető fel a mammogrammon megfigyelttel egyező mikrokalcifikáció. A minták fixálása pufferolt formalinban történjen, az immunhisztokémiai reakciók elvégezhetősége érdekében. Mivel apró szövethengerekről van szó, fontos, hogy a mintavétel után azonnal formalinba kerüljenek, így kiszáradás elkerülhető.

A vizsgálatot végző radiológusnak a célzás pontosságáról információt ad az is, hogy az eltávolított minta úszik-e a formalin tetején (túlnyomórészt zsírszövetet tartalmazó anyag), vagy lesüllyed. Érdemes ellenőrizni azt is, hogy a minta nem tapadt-e az üveg falához, mérete miatt hajlamos erre, s kiszáradhat, a diagnózis felállítását lehetetlenné téve. A mintáknál a szokásos szövettani feldolgozás alkalmazható, de a beágyazásnál fokozott figyelem szükséges. A szövethengereket egy síkban, lehetőség szerint egymással párhuzamosan kell beágyazni. A core fagyasztásos vizsgálata nem indokolt, de abból imprint cytológiai elvégezhető. Ez különösen hasznos lehet, ha az előzetes vagy párhuzamosan elvégzett aspirációs cytológiával akarjuk a core-t összehasonlítani.

6.2.3.1 A core vizsgálata

A szakirodalom szerint elégtelen a CB, ha a minta összességében rövidebb 7 mm-nél (egy vagy több darabban mérve); ha teljesen fragmentált vagy a zúzódási műtermék (crush artifact) megakadályozza a hám értékelését. Tapasztalataink szerint is ez jelenti az optimális nagyságot, de az értékelhetőséget befolyásolja az elváltozás jellege is. Egyértelmű carcinoma diagnózisa adott esetben kisebb mintából is felállítható, míg pl. sugaras elváltozások esetén még a technikailag tökéletes core biopszia is lehet korlátozott értékű a definitív diagnózishoz kialakításához. A szövethenger palástján minimális mértékű zúzódási műtermék, az itt elhelyezkedő hámelemekben mag-elongatioval, a kötőszövet homogenizációjával, gyakran kialakul, azonban az automata pisztoly gyors vágó technikájának köszönhetően az értékelést megakadályozó, a minta egészét érintő mértékű károsodást nem tapasztaltunk. A szúrásakor létrejöhet kisebb vérzés, ennek jeleit ritkán láthatjuk core-ban, de eseteinkben ez nem zavarta a szövettani vizsgálatot.

Javasolt minden esetben a *sorozatszerű* metszetkészítés a mikrokalcifikáció azonosítására és apró, de fontos hámelváltozások biztos megítélésére. Sorozatmetszetek segítségével a térbeli struktúra is könnyebben rekonstruálható.

A *szövettani leírásban* szólni kell az epithel és a stroma, valamint a mikrokalcifikáció jelenlétéről vagy hiányáról. Ezek az adatok gyakran csak a klinikummal és a radiológiai képpel egybevetve értelmezhetők pontosan. Szűrés során felfedezett elváltozás core-jában a hám hiánya a célzás pontatlanságát jelentheti, míg carcinoma miatti műtét után a hámelemek nélküli hegesedés megnyugtató, recidíva ellen szóló lelet.

Pontosítani kell a mikrokalcifikáció lokalizációját (pl. intraductalis, stromalis, érfalon belüli stb.). Fontos tudni, hogy a mikromeszesedés gyakran benignus elváltozásokhoz, ún. adenosiss, sclerotizáló adenosiss, komplex sclerotizáló lézió, epitheliosis vagy papilloma társul. Ha a mammográfia során látott mikromeszesedés a blokkból készült sorozatmetszeteken és a blokk röntgen felvételén sem ábrázolódik, a core biopszia megisméltése indokolt. Szokványos szövettani feldolgozás során a mészszemcsék kioldódása nem fordulhat elő és megfelelő élességű kés használatakor igen valószínűtlen a metszés során azok „kifordulása” a blokkból.

A szövettani leírásban szerepelnie kell, hogy adott mintában ductusok és/vagy lobulusok vannak-e jelen. Meg kell adni ezek nagyságát (megtartott, atrophias, tágult), valamint szólni kell az epithel és stroma szövetmintán belüli relatív arányáról is.

A ductusokat és a lobulusokat felépítő epithel leírásánál az alábbiak rögzítése irányadó:

- szabályos (myoepithel és egyrétegű, típusos ductális vagy lobuláris hám)

- hyperplasiás – atypia nélkül
 - atypusos
- *malignus* folyamatnak megfelelő – in situ carcinoma
 - invazív carcinoma

In situ carcinománál meg kell adni a szövettani típust, ami lehet carcinoma lobulare in situ (LCIS) vagy carcinoma ductale in situ (DCIS) (16. Ábra). DCIS esetén annak subtypusát is fel kell tüntetni, eszerint lehet comedo, non-comedo-solid, cribriform, micropapillaris, apocrin stb. Az invazív carcinomák differenciáltsági fokának – *grade* – megadása mellett az elmúlt években a ductalis in situ carcinomákra is kidolgoztak grade rendszert (105). Fontos hangsúlyozni, hogy a két rendszer nem „átjárható”, mindegyiket saját viszonyítási rendszerében kell értékelni. A DCIS grade alapja a sejt/mag atípija és a lumenen belüli necrosis megléte vagy hiánya.

Invazív carcinoma esetén a core-ból *megadható* és *megadandó* a szövettani típus és jelezni kell az in situ komponens meglétét vagy hiányát (17. Ábra). A szövettani grade ductalis carcinomák esetén core biopsziából is megadható, de korlátozott értékű – nem biztos, hogy a látott részlet az egészre jellemző, hiszen egyazon daganaton belül különböző differenciáltságú területek is előfordulhatnak. A vérér/nyirokér invázióra meglétére feltétlenül ki kell térni. Az invazív lobuláris carcinoma klasszikus típusa, ha az egyes sejtes infiltrációnak csak kis részlete kerül a mintába és a sejtek pecsétgyűrű vagy histiocytoid megjelenésűek, könnyen elnézhető. Kérdéses esetben segít a nyákfestés vagy epitheliális membrán antigén immunhisztokémiai kimutatása. A medulláris carcinoma jellegzetes sejtképe, mag polymorphiája, osztódási aktivitása és a lympho-plasmocytás beszűrődés alapján általában könnyen felismerhető, de számolni kell azzal a lehetőséggel, hogy a daganat egészének feldolgozásakor a rosszabb prognózisú atypusos medulláris carcinomára vagy medulláris carcinomát utánzó rosszul differenciált ductalis carcinomára módosul a lelet. A további ritka variánsok egy része (pl. mucinosus carcinoma, apocrin carcinoma) pontosan véleményezhető a kis mintából is, míg mások (pl. metaplasticus emlőrák, cysticus hypersecretios carcinoma) mintából nem jellemezhetők histogenetikai szintű biztonsággal. Hangsúlyozni kell, hogy a core biopszia vizsgálatakor a gyors és pontos *iránydiagnózis*, a (lehetőség szerinti) egyértelmű állásfoglalás a dignitás kérdésében fontosabb, mint a sokszor hosszadalmas vizsgálatokat igénylő, aprólékos differenciációs és histogenetikai vizsgálódás.

A hámelemek elemzése mellett a kötőszöveti elemek megfigyeléséből is alapvető információk nyerhetők. Cysticus ductus részlet(ek) mellett fokozott cellularitású kötőszövet atípiával, osztódási aktivitással phyllodes tumor gyanúját kelti. Korábbi műtét területében

sejtdús sarjszövet látható, esetenként cytologiai atípiával, ilyenkor másodlagos jelenségek – vérzés, fibrosis, histiocyták idegentest típusú óriássejtek segítenek a diagnózis felállításában. Az emlő elsődleges lágyszövet daganatai igen ritkák, általában gyorsan nőnek, ezért core biopsziás anyagba kivételesen kerülnek, ha igen, nem a pontos histogenesis, hanem a dignitás megállapítása az elsődleges feladat.

Összefoglalva: lehetőség szerint definitív szövettani diagnózist kell adni, a sebészi anyagokhoz hasonlóan kitérve összes fontos szövettani paraméterre. Ha valamiért a vélemény korlátozott (kicsi a minta, töredezett, vagy zúzódott) vagy nem adható szövettani vélemény, ennek okát a leletben jelezni kell.

6.2.3.2 *Problémás területek a core értékelésekor*

1. invázió és mikroinvázió megítélése;
2. ductalis hyperplasia/epitheliosis (DH), florid ductalis epitheliosis (FDE), atypusos ductális hyperplasia (ADH), in situ ductalis carcinoma (DCIS);
3. postirradiatios atypia;
4. lobularis hyperplasia (LH), atypusos lobularis hyperplasia (ALH), carcinoma lobulare in situ (LCIS);
5. LCIS/ALH ductusra terjedése (ductalis cancerisatio);
6. mammográfiás felvételen sugarasan megjelenő elváltozások: sugaras heg (radial scar, RS)/komplex sclerotizáló lézió, sugarasan növény carcinomák;
7. sclerotizáló adenosis, microglandularis adenosis, tubuláris carcinoma

A kisméretű minta miatt problémát jelenthet az invazivitás megítélése, illetve eltérhet a CB és a sebészi resectum lelete, különösen akkor, ha a tumor intraductalis (DCIS) predominanciájú. A mikroinvázió megítélése nem feladata a core biopsziának, ennek kimutatása sokszor a resectum vizsgálatok is problémás, speciális festés (PAS) és/vagy immunhisztokémiai reakció (collagen IV) elvégzését igényelheti.

A ductalis hyperplasia/epitheliosis (DH), florid ductalis epitheliosis (FDE), atypusos ductális hyperplasia (ADH) és az in situ ductalis carcinoma (DCIS) morfológiai continuum mentén elhelyezkedő elváltozások, ugyanakkor a beteggel kapcsolatos további teendőket figyelembe véve alapvető az ADH és DCIS felismerése a core biopsziás anyagban. Ezekben az esetekben a kóros terület éppben való eltávolítása szükséges, epitheliosisnál pedig szoros observatio, mammográfiás kontroll a követendő stratégia. A DCIS-ben a cytologiai atípia

minimálistól kifejezettig terjedhet, nagyobb necrosis pedig a csak a comedo típust kíséri. Nem könnyíti meg a szövettani értékelést az a tény sem, hogy bár ritkán, de florid epitheliosisban is lehet kisebb hámelhalás. A myoepithel réteg az in situ carcinomák túlnyomó hányadában megtartott, sőt, néha proliferációjuk is megfigyelhető.

Milyen támpontjaink lehetnek a mikroszkópos vizsgálatkor? A diagnózis felállíthatóságának nehézségi foka szerint is el lehet különíteni a differenciálatlanabb, „high grade” a differenciáltabb „low grade” DCIS-eket. A high grade formák kifejezett cytologiai atípiát mutatnak ezt a comedo formában necrosis kíséri. A high grade DCIS-ek kis méretű, fragmentált core-ból is nagy biztonsággal diagnosztizálhatók. Igazán nagy szövettani diagnosztikai problémát a DH, ADH és a low-grade DCIS elkülönítése vet fel. A DH-ban, függetlenül attól, hogy a lumen mekkora hányadát foglalja el, nincs mag atípiá, a ductus perifériáján a sejtek rendezettsége megőrzött, a lumenből fennmaradó rész – fenestratio – szabálytalan.

Az atypusos ductalis hyperplasia versus jól differenciált, nem comedo típusú DCIS kérdés megítélése jelentősen függ az ADH diagnózisának alkalmazott kritériumától. Az Armed Forces Institute of Pathology által megadott kritériumokban az ADH és a low grade DCIS csupán méretében tér el egymástól; eszerint DCIS-hez 2 mm-nél nagyobb területen egy vagy több ductus harántmetszetében kell jelen lennie cribriform vagy micropapillaris hámburjánzásnak. Kérdéses hogy ez a definíció a 2 mm átmérőjű core biopsziáknál miként alkalmazható? Szerencsére megkönnyíti a döntést az a fent már említett elv, amely szerint, ha a core biopsziában ADH van jelen, sebészi excisio, az elváltozás eltávolítása szükséges. A műtét tervezésénél nem szabad megfeledkezni arról sem, hogy ADH környezetében magas %-ban fordul elő carcinoma. Ilyen esetekben különösen fontos a specimen dróthoroggal történő jelölése, az intraoperatív specimen mammográfia valamint a sebészi szélek pontosan rekonstruálható jelölése, festése.

Kemo- és radioterápia után, ha recidíva gyanúja miatt végezzük a CB-t, figyelembe kell venni a terápia által okozott strukturális és cytologiai elváltozásokat. A strukturális torzulások fibrosis, kollagén szaporulat miatt alakulnak ki, és különösen a ductulo-lobularis egységek területén lehetnek kifejezettek. Ez a jelenség, a kezelés okozta hámatípiával (magpolymorphia, hyperchromasia, túlfestődés, sejt plazma vakuolizáltság) együtt tumor maradvány gyanúját keltheti. Hasonlóan megtévesztő megjelenést ad a fibroblastok besugárzás miatt kialakuló magatípiája is. Mivel a maradvány daganatsejtekben is létrejönnek a kezelés miatti degeneratív elváltozások, és különösen, ha egyes sejtes beszűrődésről van szó, nehéz lehet őket felismerni, a normál alkotóelemektől elkülöníteni. Ezekben az esetekben

alapvető immunhisztokémiai reakciók (vimentin, epitheliális membrán antigén) elvégzése segít a sejtek eredetének tisztázásában.

A carcinoma lobulare in situ (LCIS) nem tapintható elváltozás, kiszűrésére a mammográfia sem alkalmas, mert nem ad lágyrészfáradást és a DCIS-sel ellentétben, általában nem kíséri mikrokalcifikáció. A LCIS véletlenszerűen, más, rendszerint benignus proliferatív lézió mellett kerül felfedezésre. Megítélése az elmúlt évtizedekben két szélsőséges álláspont között váltakozott, egyesek egyértelműen malignus folyamatnak tartották, míg mások hormonális hatásokra létrejövő premalignus, de potenciálisan reverzibilis folyamatként értékelték. Mai ismereteink szerint az LCIS jelenléte az átlagosnál nagyobb rizikót jelent később kialakuló invazív carcinomára. A CB-ba kerülő lobuláris hámelváltozások megítélése különösen problematikus, mert a lobuláris epitheliális hyperplasia (LH), atipusos lobuláris hyperplasia (ALH) és a carcinoma lobulare in situ (LCIS) között nincs egyértelműen megfogalmazható, reprodukálható és általánosan elfogadott határvonal (hasonlóan a ductus hám proliferációinak problematikájához). A lobularis neoplasia (LN) fogalmának bevezetése az elváltozások közötti éles határvonal hiányára utal, a kategóriákat pedig a lobuláris neoplasia differenciálsági fokának megállapításával adja meg (LN grade 1, 2, ill. 3), a grade 3 csoport azonos az LCIS-sel. A grade egyik fontos paramétere a terminális ductulusok (acinusok) sejtburjánzás miatti tágulatának mértéke. A carcinoma kialakulás rizikójának emelkedése a LN grade 3/LCIS csoportban figyelhető meg. Az LCIS az alkotó sejtek alapján tovább osztályozható, a kettes vagy B-típus kifejezettebb polymorphia látható, a sejtek pecsétgyűrű vagy plasmocytoid jellegűek. Összességében fontos kiemelni, hogy az LCIS sejtjei a DCIS-hez viszonyítva sokkal egységesebb képet adnak és az osztódási aktivitás alig észrevehető. Az LCIS sejtjei a burjánzás során pagetoid módon, azaz a normális ductális hámsejtek és a basalis membrán között kúszva, ráterjedhetnek a kis és középnagy ductusokra, ún. ductalis cancerisatiót előidézve. Amennyiben core biopsziába lobulus nélkül kerül ilyen módon érintett ductus, a diagnózis tévesen DCIS lehet. Segítségét ad a kétféle hámsejt – szabályos ductus hám és neoplasticus lobuláris sejt – „keveredésének” észlelése.

Mi legyen a követendő stratégia, ha a core diagnózisa LCIS? A korábbi extraradikális hozzáállás, ami szerint ez a diagnózis a multicentrikusság és invazív carcinoma fokozott rizikója miatt mastectomiát indikál, nem fogadható el. Mivel az LCIS önmagában általában nem okoz radiológiai elváltozást, tisztázni kell, hogy milyen lézió található a környező szövetekben, akár a core biopszia megismétlésével. Ha az LCIS benignus lézió mellett alakult ki, a beteg szoros ellenőrzése, követése javasolt, ha invazív daganat melletti, akkor annak megfelelő legyen a kezelés.

A mammográfiás felvételen csillag alakban megjelenő elváltozások – sugaras heg (radial scar, RS)/komplex sclerotizáló lézió (KSL), sugarasan növekvő carcinomák – diagnosztikájának problematikája a core biopszia értékelése során is tükröződik. Ezek az elváltozások gyakran subklinikai méretűek, de a core biopszia, jellegéből adódóan, nem reprezentálhatja az egész folyamatot. A RS/KSL centrális kötőszövet elastosisa, a környezet felé haladó, sugárirányú kötőszövet szaporulata a terminális ductulusok összenyomásával, deformálásával jár és ezt a ductus hám különböző mérvű proliferációja és nem ritkán papillomák kialakulása kíséri, gyakran mikrokalcifikációval. Az elastoticus anyagba ágyazott torzult apró ductusok jól differenciált tubuláris carcinoma gyanúját kelthetik a core-ban. Szükség lehet a myoepithel sejtek kimutatására, alfa-simaizom actin vagy S-100 immunhisztokémiai reakció alkalmazásával. Az alfa simaizom actin specifikusabb, az S100 protein ductális hámelemek is expresszálnak. Természetesen a fordított eset is előfordulhat, amikor a tubuláris carcinoma jól differenciált sejtekkel egy rétegben bélelt ductusainak csak kis részét látjuk, s ez benignus elváltozás benyomását kelti. A KSL proliferatív hámelváltozásai mellett ritkán atípusos hámburjánzás, ADH, LN vagy akár LCIS is előfordulhat az elváltozás kisebb területén. Ennek lehetőségét a beteg érdekében akkor is mérlegelni kell, ha a core vizsgálata ilyen szempontból negatív.

Mi legyen a teendő radiológiailag kimutatható lágyszövetkomponens nélküli sugaras emlőelváltozások esetén? Fenti bizonytalansági tényezők miatt úgy véljük, a sugaras elváltozásokat in toto el kell távolítani. A core biopszia elvégzésének mégis lehet jogosultsága, hiszen más a műtét tervezése, ha a core-ból komplex sclerotizáló lézió/sugaras heg illetve, ha tubuláris vagy jól differenciált ductalis/invazív lobularis carcinoma diagnózis születik.

A core biopátumban (de műtéti preparátumban is) utánozhatja a tubuláris carcinoma megjelenését a gyakori sclerotizáló adenosis és az igen ritka microglanduláris adenosis is. A tubuláris carcinoma morfológiai megjelenéséről a fentiekben szövegtünk. A sclerotizáló adenosisra jellemző a terminális ductulusok felszaporodása és a myoepithel sejtek különböző mennyiségű kötőszövet szaporulattal járó proliferációja. Ez a lumeneket gyakran résszerűvé komprimálja, a lumenekben mikromeszesedés is előfordulhat. Atípiát sem a ductalis, sem a mindig jelen lévő myoepithel sejtekben nincs. A microglandularis adenosisban szűk, kerek lumenű apró ductusok rendezetlen burjánzása figyelhető meg. A lumenek közötti stroma lehet sejtszegény, kötőszövetes, vagy zsírsejtekből álló. Különösen problémássá teheti a diagnózis megállapítását, hogy a zsírsejtek között elszórtan látható mirigylumenek tubuláris carcinomára emlékeztetők, ráadásul hiányzik a myoepithel réteg és a bazális membrán is.

Egyértelműen a core biopsziából legkönnyebben félrediaosztizálható elváltozásnak tartható.

A CB pathológiai leletében, tekintve hogy nagyon sokszor szubklinikai elváltozásokról van szó, a pathologus javaslatot tehet, sőt gyakran kell is tennie a további teendőkre vonatkozóan – core ismétlése, rezekció stb. Optimális, ha ezt a leletben a diagnózis után véleményként kiemelve teszi.

6.2.3.3 Kiegészítő pathológiai vizsgálatok

Alapelv, hogy a szövettani diagnózis felállításának prioritása van. Amennyiben a szövetszövetminta elegendő, elvégezhető az oestrogen és progesteron hormonreceptor meghatározás; azonban kisméretű anyagokban az immunhisztokémiai negatív eredményt fenntartással kell kezelni, az intratumorális antigén heterogenitás valamint a formalin fixálás antigénvesztést előidéző hatásának lehetősége miatt. Ennek a vizsgálatnak, ha műtét követi a core-t, tájékoztató szerepe van. Nagy jelentőségű lehet azonban a core-ból a receptor meghatározás, ha valamilyen ok (pl. inflammatorikus carcinoma) a műtét elvégzését nem teszi lehetővé és a diagnózis után hormonkezelés következik. A szakirodalom szerint DNS image analízis is elvégezhető a core biopsziás anyagból, ennek terápiás konzekvenciái nem egyértelműek.

6.3 Beteganyag és módszer

1995 január 1 és 2000 december 31 között, 3 kórházban (Országos Onkológiai Intézet, Szent Imre Kórház, Haynal Imre Egyetem) elvégzett emlő core biopsziás vizsgálatok közül 250 eset került be a tanulmányba.

Nőbetegek száma: 230, férfi: 2. Két core biopszia készült 14 betegnél, 3 biopszia 2 betegnél.

Beválogatási feltételek:

Álljon rendelkezésre a beteg részletes onkológiai anamnesise, az elváltozásról komplett radiológiai dokumentáció, méret és morfológia megadással, radiológiai iránydiagnózis, core biopszia szövettani diagnózisa, végleges szövettani diagnózis.

Core biopsziával szövettanilag igazolt benignus folyamatok közül 70 esetben nem történt műtét. Ezeknél az elváltozásoknál legalább 3 éves követés volt a beválogatási feltétel. DCIS gyanús eset, mikromeszesedés nem volt ezek között.

Onkológiai anamnesis:

A core biopszia indikációja 208 esetben primer diagnosztika volt.

42 esetben recidíva gyanúja/ kizárása céljából történt.

Ellenoldali második primer tumor gyanúja 16 esetben, kétoldali (szinkron) tumor lehetősége 10 esetben merült fel.

Biztosan inoperabilis tumor mintavétele – terápia tervezés céljára – 6 esetben történt.

Reziduális tumor igazolása 2 betegnél történt, mind a kétszer előzetesen in situ ductalis carcinoma miatt végzett műtét után visszamaradt mikromeszesedésnél.

A komplex megítélés érdekében családi és egyéni tumoros anamnesist is felvettünk. de az adott betegszám mellett epidemiológiai számításokat nem végeztünk. illetve a core biopszia eredményével való összefüggést nem kerestünk.

Radiológiai vizsgálatok:

Mammográfia: 30 évesnél fiatalabb betegeknél csak fizikális/ultrahang eltérés esetén készült mammográfia, egyébként valamennyi betegnél mindkét emlőről kétirányú, szükség esetén kiegészítő felvételek készültek General Electric Senographe 600T és Metaltronica készülékekkel, Fuji/Kodak és Agfa/Agfa film/fólia kombinációval. Dedikált előhívás Agfa és 3M berendezéseken történt, szokványos hosszú ciklussal.

Ultrahang vizsgálatok és biopsziák 7,5 és 5-12 MHz frekvenciájú transducerekkel. Siemens Elegra, Hitachi EUB-405, 515, 40 és ATL 3000, 5000 készülékeken történtek.

MR vizsgálatokat dupla emlőtekercsben, 0.5 Tesla térerejű Elscint Gyrex V-EP és 1.5 Teslás General Electric HiSpeed készülékekkel végeztem.

CT vezérelt biopsziákat Hitachi W1000 spirál készüléken készítettem.

12 esetben MIBI vizsgálat is történt.

Cytológiai vizsgálatok:

92 esetben (36,8%) cytológiai mintavétel is történt (2 esetben kétszer, azonos eredménnyel), a core biopsziához képest 6 héten belül. A műtétet minden esetben a core biopsziához képest 8 héten belül végeztük.

A cytológiai mintákat részben radiológus, részben pathologus vette. 20-23G átmérőjű tűt használtunk, nedves fixálással.

A core biopszia indikációjában 31 esetben (34%) a cytológiai vizsgálat eredménytelensége, 43 esetben (47,2%) mindkét módszer együttes használata és

összehasonlítása szerepelt. A radiológiai és cytológiai vélemény ellentmondása miatt 17 esetben (17,5%) készült core biopszia.

Az elváltozások morfológiai jellemzői, célzások:

142 esetben (56,8%) az elváltozás felismerhető volt *ultrahanggal*, a core biopszia vezérlése ezzel történt.

Csoportosítás:

- Solid képlet: 124 eset (49,6%)
- Pathológiás echoszegény terület és/vagy hangárnyék – lágyszövetkomponens nélkül: 17 eset (6,8%)
- Komplex cysta: 1 eset (0,4%)

107 esetben (42,8%) *stereotaxiás* vezérlésű core biopszia készült, mert az elváltozás csak mammográfián volt felismerhető.

Csoportosítás:

- Izolált mikromeszesedés – lágyszövetkomponens vagy torzulás nélkül: 67 eset (26,8%)
- Szerkezeti torzulás – lágyszövetkomponens nélkül, társult mikromeszesedéssel vagy anélkül: 11 elváltozás (4,4%)
- Nodularis eltérés – társult mikromeszesedéssel, vagy anélkül: 29 elváltozás (11,6%)

1 esetben (0,4%) CT vezérelt mintavétel történt, MR vizsgálattal talált – és egyéb módszerrel nem látható – elváltozás miatt.

Preoperatív vélemény:

A komplex emlővizsgálat eredménye alapján kialakított csoportok:

1. benignus
2. valószínűleg benignus
3. indeterminált
4. malignitás gyanúja
5. malignus
6. nincs diagnózis/értékelhetetlen anyag

A 4.-5.csoporton belül külön jeleztem, hogy a komplex vizsgálat invazív tumorra vagy DCIS-re utalt. Ezek preoperatív elkülönítése a műtéti típus megválasztása miatt nagy jelentőségű.

Értékelés:

Az eredményeket az alábbi csoportosítás szerint vizsgáltam.

- a biopsziás anyagok összefoglaló adatai (méret, elváltozás típusa)
- core biopszia – végleges szövettani lelet összehasonlítása
- invázió megítélése core biopsziás mintából
- képalkotó vélemény (mintavétel előtt) – core biopsziás szövettani lelet összehasonlítása
- cytologiai mintavétel – végleges szövettani lelet összehasonlítása
- cytologiai mintavétel értékelhetősége a képlet átmérője függvényében
- cytologia eredményessége mikromeszesedések és stereotaxiás célzás esetén
- a képalkotó és különböző mintavételi módszerek teljesítőképességének összehasonlítása a korábban malignus tumor miatt operált betegcsoportban

6.4 Eredmények

A betegek átlagéletkora: 50,7 év (tartomány: 19-89).

Az elváltozások átlagos mérete: 15,3 mm (tartomány: 3-110 mm)

A stereotaxiás biopsziáknál az átlagos méret: 13,3 mm (tartomány: 3-60 mm)

Az ultrahang vezérelt biopsziáknál az átlagos méret: 16,7 mm (tartomány: 4-110 mm)

Az izolált mikromeszesedések átlagos mérete: 12,8 mm (tartomány: 3-60 mm)

Műtétilag igazolt összes malignus emlődaganatok száma: 86

Szövettani megoszlás:

Invazív carcinoma : 57 (66,3%)

DCIS : 14 (16,3%) (egy fibroadenomában)

Invazív carcinoma+DCIS : 14 (16,3%)

T-sejtes lymphoma : 1 (1,1%)

3. Táblázat Az esetek megoszlása core biopsziás és excíziós szövettan szerint:

Pathol. szövettan	Követés alapján benignus	Benignus	DCIS	Invazív malignus tumor	Invazív malignus+ DCIS	Lymphoma	Összesen
<i>Core szövettan</i>							
Értékelhetetlen	0	2	0	0	0	0	2
Benignus	70	90	1	3	1	0	165
Vs.malignus	0	0	2	0	1	0	3
DCIS	0	2	11	1	2	0	16
Invazív malignus tumor	0	0	0	53	1	0	54
Invazív malignus+ DCIS	0	0	0	0	9	0	9
Lymphoma	0	0	0	0	0	1	1
Összesen	70	94	14	57	14	1	250

Részletes értelmezés:

Értékelhetetlen volt 2/250 core biopsziás minta (0,8%). Egyik egy 4 mm átmérőjű mikromészcsoport, másik egy 10 mm-es körülírt hangárnyék. Mindkét eset végleges szövettani feldolgozással benignusnak bizonyult.

Valós pozitívak: Malignus tumort igazoló (80 eset) és malignitás gyanúját felvető (3 eset) core biopsziás lelet 96,5%-ban (83/86 esetben) egyezett a végleges szövettani diagnózissal.

Valós negatívak: 165 benignusnak ítélt core biopsziából 160 eset a végleges szövettani feldolgozással és követéssel is benignus folyamatnak bizonyult (97%).

Téves pozitív: 2 eset (0,8%). A core biopszia mindkettőnél DCIS-t vetett fel, ehelyett ADH lett a végleges szövettani lelet. Irodalmi adatok szerint az ADH és a DCIS közötti hisztológiai differenciáldiagnózis core biopsziás anyagból nem megbízható (lásd 6.2.3.2 fejezet).

Téves negatív: 5 eset (2%) Megoszlásuk: 1 DCIS, 3 invazív ductalis carcinoma, 1 DCIS+invazív carcinoma. Az 5-ből 4 stereotaxiás célzással készült. csoportos mikromeszesedésből. 1 esetben (19 mm-es lágyszövetképlet, UH vezérelt célzás) a tumor konzisztenciája miatt a core tüvel csak igen kis mintát sikerült venni, a tumor melletti ép emlőszövetből. A célzott képletek mérete és a téves negatív eredmény között nem volt összefüggés. A téves negatív esetekben az elváltozás mérete 80%-ban (4/5 eset) 10 mm-nél nagyobb volt.

A core biopsziát összességében jellemző számszerű adataink

Érzékenység: 94,3%

Specificitás: 98,8%

Pozitív prediktív érték (PPÉ): 97,6%.

Negatív prediktív érték (NPÉ): 97,0%

Az invazivitás/in situ carcinoma differenciálása core biopszia alapján:

- Az invázió megítélése az **invazív tumorok esetén** valamennyi (54/54) esetben helyes volt. Ezek közül egynél társult intraductalis komponens is jelen volt, mely a végleges szövettannal került felismerésre.
- **DCIS-ek esetén:** 13/14 esetben (92,8%) helyes volt a core biopsziás diagnózis, 1 (7,1%) téves negatívnak bizonyult (15 mm átmérőjű mikromészcsoport).
- **Invazív tumor + társult DCIS esetén:** a malignitás megítélése 13/14 esetben (92,8%) helyes volt. Emellett 9/14 esetből (64,3%) szövettanilag pontos volt a core diagnózis. Preoperatív még 1/14 (7,1%) malignitásra gyanús, 2/14 (14,2%) DCIS, 1/14 (7,1%) invazív tumor, 1/14 (7,1%) benignus eredmény született.

Összegezve:

- a core biopsziás diagnózis az invazivitást/in situ carcinomát a végleges szövettani eredménnyel megegyezve 76/82 esetben (92,7%) **helyesen** ítélte meg.
- az invazivitást **alulbecsülte**: 2/68 esetben (2,9%)
- az invazivitást **túlbecsülte**: 0/14 esetben (0%)

4. Táblázat Képalpalkotó eljárások, és a core biopszia összehasonlítása

Képalpalkotó vélemény →	Benignus	Vs. Benignus	Indeterminált	Malig-nitásra gyanús	Malig-nus (DCIS)	Malig-nus (invazív)	Malig-nus (nem pontosítható)	Össze-sen
<i>Core szövettan</i>								
Értékelhetetlen	0	0	2	0	0	0	0	2
Benignus	56	20	64	21	0	0	4	165
Vs.malignus	0	0	1	1	0	0	1	3
DCIS	2	1	3	2	6	0	2	16
Invazív malignus tumor	0	0	6	15	2	16	15	54
Invazív malignus+ DCIS	0	0	1	1	2	1	4	9
Lymphoma	0	1	0	0	0	0	0	1
Összesen	58	22	77	40	10	17	26	250

Részletes értékelés:

Képkalkotó módszerekkel **biztosan benignusnak** tartott folyamatok 56/58 arányban (96,5%-ban) igazolódtak a core biopsziával. 2 esetben (3,4%) benignus radiológiai morfológia mellett a core biopszia DCIS-t igazolt.

A **valószínűleg benignusnak** tartott folyamatok közül 20/22 (90,1%) core biopsziával is benignusnak bizonyult. Ebből a csoportból malignus folyamat lett a végleges szövettani eredmény szerint 1 DCIS (4,5%) és 1 lymphoma (4,5%).

Igen nagyszámú, 77/250 (30,8%) **indeterminált** képkalkotó lelet született. Ezek közül 64/77 (83,1%) benignus, 11/77 (14,3%) malignus szövettani eredményt adott core biopsziával.

A **malignitásra gyanús** képkalkotó leletek közül 21/40 (52,5%) benignus szövettani eredményű lett, 19/40 (47,5%) malignusnak bizonyult.

Az összes, **biztosan malignusnak** tartott képkalkotó eredményből a core biopszia 4/53 esetben (7,5%) benignus, 49/53 esetben (92,4%) valóban malignus elváltozást igazolt.

Ezekben belül képkalkotókkal **invazív** malignus tumornak tartott elváltozások közül 17/17 esetben (100%) core biopsziával is egyezett a diagnózis. Egy tumor társult kiterjedt intraductalis komponenssel, mely a végleges szövettannal került felismerésre.

Képkalkotókkal **DCIS-nek** tartott folyamatok 6/10 esetben (60%) igazolódtak a biopsziával. 2 esetben (20%) invazív, 2 esetben (20%) invazív+in situ ductalis tumor igazolódott. Tehát az inváziót képkalkotókkal 40%-ban nem sikerült preoperatív kimutatni.

Képkalkotókkal **malignusnak** tartott, de az invazivitás szempontjából pontosan nem megítélhető elváltozásoknál 4/26 esetben (15,4%) benignus folyamat, 22/26 esetben (84,6%) malignus tumor igazolódott.

A képkalkotó módszereket jellemző számszerű adatok

(az "indeterminált" és "valószínűleg benignus" eredményű leleteket malignitás szempontjából negatívnak értékeltük)

Érzékenység: 81,9%

Specificitás: 85%

Pozitív prediktív érték: 73,1%.

Negatív prediktív érték: 90,4%

A képkalkotó vélemény és a core biopszia utáni komplex vélemény összehasonlítása

A számadatok összehasonlításából kiolvasható, hogy alapvető különbség van a csak képkalkotó módszerrel, vagy a core biopszia kiegészítő használatával felállított diagnózisok között.

- Az érzékenység különbsége 12,4% a komplex módszer javára
- A specificitás különbsége 13,8% a komplex módszer javára
- A PPÉ különbsége 24,5% a komplex módszer javára
- A NPÉ 6,6%-ban különbözik a két módszer között a komplex módszer javára.

Ez azt jelenti, hogy a core biopszia lényegesen biztonságosabbá teszi az emlő elváltozásainak diagnosztikáját.

5. Táblázat Cytologia és végleges szövettan összehasonlítása

Pathol. Szövettan	Követés alapján benignus	Benignus	DCIS	Invazív malignus tumor	Invazív malignus+ DCIS	Összesen
<i>Cytologia lelete</i>						
Értékel- hetetlen	12	18	0	1	1	32
Benignus	8	18	5	7	3	41
Vs.benignus	0	2	0	0	0	2
Indetermi- nált	0	1	0	0	1	2
Vs.malig- nus	0	0	0	3	3	6
Malignus	0	0	0	6	1	7
Invazív malignus tumor	0	0	0	1	0	1
Invazív malignus+ DCIS	0	0	1	0	0	1
Összesen	20	39	6	18	9	92

Részletes értelmezés:

Értékelhetetlen volt 32/92 cytologiai minta (34,8%). Ezek közül 2/32 invazív malignus tumor volt (6,2%), a többi 30/32 benignus (93,7%).

Valós pozitívak: Malignus tumort igazoló (9 eset) és malignitás gyanúját felvető (6 eset) cytologiai lelet csupán a szövettanilag igazolt malignus tumorok 45,4%-ban (15/33) született.

Valós negatívak: 41 benignusnak ítélt cytológiából 26 eset a végleges szövettani feldolgozással és követéssel is benignus folyamatnak bizonyult (63,4%).

Téves pozitív: nem volt ilyen eset.

Téves negatív: 15/92 eset (16,3%). Megoszlásuk: 5 DCIS, 7 invazív carcinoma, 3 invazív+DCIS.

A cytologiai mintavételt jellemző számszerű adataink

Érzékenység: 50%

Specifitás: 100%

Pozitív prediktív érték: 100%.

Negatív prediktív érték: 63,4%

Tehát negatív cytologiai eredmény esetén 36,6%-ban nem zárható ki a carcinoma lehetősége.

Megvizsgáltuk, hogy mérettől függően hogyan alakulnak a cytologiai adatok. Megállapítható, hogy 10 mm alatt tovább romlanak a diagnosztika mutatói. A PPÉ cytologia esetén mindig 100% volt, ezért a táblázatokban nem szerepeltetjük.

Az elváltozások méretének hatását (10 mm felett vs. 10 mm alatt) a cytológiai vizsgálat értékelhetőségére és megbízhatóságára Fisher-exact teszttel vizsgáltuk.

(BMDP programcsomag, Dept. of Biostatistics, University of California, Los Angeles, USA)

6. Táblázat A cytologiai leletek értékelhetősége a képlet átmérőjének függvényében

Méret →	10 mm alatt	10 mm felett	p-érték	Összesen
Cytologiai lelet ↓				
Értékelhetetlen	16	16	0.6566 (NS*)	32
Téves negatív	10	5	0,1496 (NS*)	15
Valós pozitív	9	6	0.3213 (NS*)	15
Valós negatív	7	19	0.0027 (szignifikáns)	26
Érzékenység	47%	54%	-	50%
Negatív prediktív érték	41%	79%	-	63,4%

*nem szignifikáns

7. Táblázat Cytologia eredményessége mikromeszesedések és stereotaxia esetén

Morfológia →	Mikromeszesedés	Stereotaxia	Összes cytologia
Cytologiai lelet ↓			
Értékelhetetlen	11	13	32
Téves negatív	8	7	15
Valós pozitív	7	3	15
Valós negatív	8	7	26
Érzékenység	46,6%	30%	50%
Negatív prediktív érték	50%	50%	63,4%

Recidíva keresés

42/250 esetben (18%) a core biopszia indikációja recidíva keresés/kizárás volt. Ebben a csoportban 31 betegnél műtét, 11-nél követés történt.

A biopszia stereotaxiás célzással 21 esetben, ultrahanggal 20, MR-rel célozva 1 esetben készült.

Szövetteni leletek: 4 DCIS, 9 invazív tumor, 1 invazív tumor+DCIS, 17 műtéttel-11 követéssel igazolt benignus folyamat. Mikromeszesedés formájában jelentkezett 18/42 folyamat.

8. Táblázat A különböző módszerek teljesítőképességének összehasonlítása a korábban malignus tumor miatt operált betegcsoportban

	Képzőlelet	Core biopszia	Cytologia
Értékelhetetlen	0	1	17
Téves pozitív	5	0	0
Téves negatív	2	1	10
Valós pozitív	14	13	4
Valós negatív	21	27	11
Érzékenység	87,5%	92,9%	28,6%
Specifitás	80,8%	100%	100%
Pozitív prediktív érték	73,6%	100%	100%
Negatív prediktív érték	91,3%	96,4%	52,3%

Szövődmények: a teljes beteganyagban 9 esetben tapasztaltunk vagotóniát (3,6%), mely fektetésre néhány perc alatt rendeződött. Drainálásra szoruló hematomát, fertőzést, allergiás reakciót, tumorsejt szóródást, PTX-et nem észleltünk.

6.5 Diszkusszió

A számadatokból jól látható, hogy a core biopszia igen nagy biztonsággal diagnosztizálja a malignus tumorokat. Benignus eredménye esetén a malignitás igen kis valószínűségű. Az inváziót, vagy hiányát is nagy biztonsággal képes megítélni.

Téves pozitívnak számít 2 ADH, amelyet DCIS-nek diagnosztizáltunk core biopsziával. Ismert módon pathológiailag ez a két entitás nem különíthető el core biopsziás mintából (6.2.3.2 fejezet), ezért egyes szerzők manapság ezt a fajta tévedést nem számítják a téves negatív/pozitív esetek közé.

Téves negatív eredményeket nagyrészt mikromeszesedéseknél és stereotaxiás célzásnál tapasztaltunk. Egy esetben a tumor konzisztenciája miatt a mintavétel nem volt

megfelelően elvégezhető. A téves negativitás a képletek esetleges kis méretével (<10 mm) nem mutatott összefüggést.

Követéses vizsgálatokkal a core biopsziák néhány százalékában kiadott téves negatív eredmény okait a szakirodalom a következőkben adja meg: 1.) rossz kalibráció, 2.) pontatlan célzás és 3.) a mikromeszesedés nem került a vizsgálati anyagba. Ehhez saját tapasztalataink alapján 4.) pontként a nem megfelelő indikációjú biopsziát, 5.) pontként pedig az elégtelen klinikai/radiológiai adatközlést tehetjük hozzá.

Tekintve, hogy a core biopszia (a sebészi excísióhoz mérten) kis megterheléssel jár, az 1.)-3.) esetekre utaló ellentmondás esetén érdemes újabb mintát venni.

A core biopszia leletének értékelését mindig a képalkotó és klinikai adatokkal együtt kell elvégezni. Így sikerült saját anyagunkban valamennyi téves negatív esetet késlekedés nélkül diagnosztizálni.

Saját korábbi munkacsoportunk (Párizs) eredményei alapján a core biopszia érzékenysége a mikromeszesedések megítélésében 90,9%, specificitása 97,6%. PPÉ¹: 97,6%. NPÉ²: 91,1%. Valamennyi téves negatív eset DCIS volt, többségük 5 mm átmérő alatt. Értékelhetetlen minta 1-4%. Ezek az eredmények 3 év anyagát összehasonlítva értékelhetően nem változtak (138,139,140). Az invázió alulértékelése 21%, túlértékelése 4,6%-ban fordult elő. Kísérletek történtek 41 esetben a szövethenger imprint cytologiai vizsgálatára is, de a gyakorlatban a kisméretű szövet sérülésveszélye miatt ezt már nem alkalmazzuk (141)

Cytologiai mintavételek között igen nagy volt az értékelhetetlen kenetek száma (34,8%). Korábbi tanulmányunkban (142) kimutattunk, hogy célszerű, ha helyben van a cytologus, és gyors festéssel eldönti, hogy van-e értékelhető sejtes elem a tárgylemezen. Így az értékelhetetlen cytologiai minták számát 14%-ra sikerült leszorítani. Sejtszegény kenetet így is 33%-ban észleltünk.

A cytologia érzékenysége elfogadhatatlanul alacsony – 50% – amely mikromeszesedések (46,6%) és stereotaxiás célzás során (30%) még ennél is alacsonyabb.

A NPÉ is túl alacsony (63,4%) ahhoz, hogy cytológiával megbízhatóan ki lehessen zárni carcinomát – ez a biopsziákkal szemben támasztott alavető igény. A NPÉ mikromeszesedések és stereotaxia esetén 50%.

¹ Pozitív prediktív érték

² Negatív prediktív érték

Alavetően különböztek a 10 mm alatti és feletti csoport jellemzői. 10 mm alatt a téves negatív esetek száma kétszeres, azaz a NPÉ fele a 10 mm-nél nagyobb elváltozásoknál észlelhető képest. Az értékelhetetlen esetek száma nem függött a mérettől.

A PPÉ valamennyi esetben 100% volt. Tehát amennyiben cytologailag malignitás gyanúja merült fel, anyagunkban nem találtunk olyan esetet, ahol ez ne bizonyosodott volna be szövettanilag is.

Összefoglalóan: a cytologiai módszert megfelelőnek találtuk malignitás egyszerű igazolására mindazokban az esetekben, amikor cytologailag malignus lelet született. Invázióra ilyenkor sem adott információt, így messzemenő terápiás döntés (mastectomia, axillaris dissectio) indikálására nem alkalmas.

Nem találtuk azonban megbízhatónak az emlő elváltozásainak rutin diagnosztikájában, mert elfogadhatatlan, hogy a malignitást csak 63,4%-ban lehetett kizárni, viszont 16,3%-ban (minden hatodik ilyen képletnél) később igazolt malignus tumor esetén benignus cytologiai lelet született. Különösen gyenge a cytologia teljesítőképessége mikromeszesedések és stereotaxiás célzással szűrt elváltozások esetében.

Amennyiben a team rendszer megfelelően működik, és a preoperatív szövettani leletre is támaszkodva születik a terápiás döntés, úgy minden esetben indokoltnak tartjuk a core biopszia rutinszerű alkalmazását az emlő körülírt elváltozásainak diagnosztikájában.

Recidíva keresés:

A korábban malignus tumor miatt már operált betegcsoport külön történő feldolgozása alapján megállapítottuk, hogy a képalkotó módszerek és a core biopszia teljesítőképessége nem tér el a még nem operált betegcsoporttól.

A cytologia azonban jelentősen eltérően gyengébb teljesítőképességű: érzékenysége a fele, negatív prediktív értéke szintén 10%-kal alacsonyabb a primer diagnosztikus betegcsoportnál számoltaknál.

Műtétek száma:

Ebben az anyagban 180 műtét történt. A képletek mérete, természete (mikromeszesedés) alapján 152 esetben lett volna szükség preoperatív drótjelölésre és specimen mammográfiára. A core biopsziával szövettanilag igazolt benignitás miatt 70 esetben nem került sor műtetre. Ebből 41 lett volna jelölt műtét. Ha a core biopsziával igazolt összes benignus folyamat közül egy műtét se történt volna, 160 műtétet takarítottunk volna meg.

Összegezve:

- Core biopszia benignus eredménye miatt el nem végzett műtétek: 70/250 (28%)
- Core biopszia benignus eredménye miatt elvileg megtakarítható lett volna: 160/250 műtét (64%)
- Core biopszia benignus eredménye miatt el nem végzett preoperatív drótjelölés, specimen mammográfia: 41/152 (27%)

Műtétek típusa:

Kétlépcsős műtét akkor indikált, ha nem áll rendelkezésre preoperatív szövettani igazolás, ha a core biopszia alulbecsülte az invazivitást vagy a képalkotók a tumor kiterjedését. Így a kiterjesztett műtét (mastectomia, axillaris dissectio) második lépcsőben történik. Anyagunkban a malignitás preoperatív szövettani igazolásával a betegek nagy részénél (62/86, 72,1%) a terápias tervbe egylépcsős műtét került, így azoknál is, akiknél fagyasztás nem jött volna szóba. Második műtétet csak a fenti okok miatt végeztünk, de ezek számát – az értékelhetetlen, alulbecsült invazivitású és téves negatív core-okon kívül (összesen 9 eset) – nem befolyásolja az, hogy az első szövettant milyen módon nyerjük.

Tapasztalataink megfelelnek a szakirodalomnak, amely szerint a core biopszia használatával a műtétek 21-34% kerülhető el (143, 144). Kaufman számításai szerint 80%-ról 20%-ra csökkent a kétlépcsős műtétek száma (145).

Ennél azonban elméletileg több lenne megtakarítható (64%), ha a core biopsziával negatívnak tartott, és képalkotókkal sem gyanús folyamatoknál egyáltalán nem végeznének emlőműtétet. Ezt a számot nyilván korlátozzák bizonyos pszichés tényezők: a betegek egy részét csak a műtéti excisio nyugtatja meg.

Szövődmények:

Anyagunkban technikai okokból nem rendelkezünk a fellépett műtéti és egyéb szövődmények adataival. De az irodalomban fellelhető statisztikai tények alapján ebben a 250-es beteganyagban 28%-ban megtakarított műtét, és 27%-kal kevesebb preoperatív jelölés során a várható összes 13-59 szövődmény helyett 9-42 szövődmény adódhatott (4-17-tel kevesebb). Tovább növelné ezt a különbséget, ha a core biopsziára támaszkodva a további 90 "felesleges" műtét nem történt volna meg. Ebben az elméleti esetben csupán 5-21 szövődmény adódott volna (megtakarítás: 8-38 szövődmény). A kétlépcsős műtétek számának leszorításával ez a szám tovább csökken.

Természetesen emellett nem lehet eltekinteni a számos feleslegesen kórházban töltött nap, a költségek, a munkaráfordítás és a pszichés terhek mérséklődésétől sem.

6.5.1 A core biopszia indikációi

A fenti megfigyelések alapján a core biopszia indikációs köre jól meghatározható.

Általánosságban két fő indikációs csoportot különíthetünk el:

1. A core biopszia elvégezhető minden olyan tapintható vagy nem tapintható elváltozásnál, amelynek mammográfiás, ultrahang, vagy MR képe vagy a fizikális vizsgálat alapján a malignitás alapos gyanúja merül fel, azaz sebészi excisio lenne indokolt. Malignus esetben a preoperatív szövettani eredmény (szövettani típus, differenciáltság, prognosztikai faktorok, hormonreceptor státusz, proliferációs aktivitás) a terápia tervezés része (műtét típusának megválasztása, sugárterápia, kemoterápia, ezek kombinációja, sorrendjének meghatározása).
2. A másik fontos indikáció a benignitás bizonyítása, a felesleges műtét elkerülése érdekében (pl. zsírnecrosis, fibrosis, stb.)

Részletesen:

Preoperatív, diagnosztikus pathológiai feldolgozás a terápia tervezéshez:

- Radiológiailag malignus morfológiájú képlet esetén: a malignitás preoperatív szövettani igazolása. A CB alkalmas az intraoperatív fagyasztás kiváltására, így a műtét előre tervezhető, ideje csökken.
- Solid, nodularis elváltozások diagnosztikája.
- Radiológiailag „be nem sorolható”, izolált (lágyrészkomponens nélküli) mikromeszesedés diagnosztikája.
- Szerkezeti torzulás esetén a desmoplasticus reakció okának meghatározása – fibrosis, vagy desmoplasiával járó invazív carcinoma (pl. ILC) elkülönítése.
- Chronikus gyulladós folyamat (TBC, stb.) és infiltratív tumor elkülönítése.
- Körülírt – izolált – hangárnyék diagnosztikája: fibrosis, vagy invazív carcinoma elkülönítése.
- Negatív radiológiai kép ellenére a fizikálisan malignitásra gyanús eseteknél.
- Bizonyított carcinoma esetén multifokális és/vagy ellenoldali manifestatio kizárására/igazolására.

- Mastitis carcinomatosa: a terápia tervezéséhez pathológiai minta biztosítása, ha azonosítható a solid, tumoros „mag”.
- Mastectomia/axillaris dissectio tervezésekor intraoperatív fagyasztásos szövettani vizsgálat kiváltására. Nem tapintható elváltozások és mikromeszesedések esetén fagyasztás nem végezhető, itt a kétlépcsős műtét elkerülésére alkalmas.
- Pszichés tényezők: esetenként a beteg (és néha a kezelőorvos) meggyőzése a malignitásról, a kezelés szükségességéről. Preoperatív tisztázható a beteggel a műtét típusa.

Benignitás bizonyítása – „biztonsági” műtét elkerülésére:

- Radiológiaiilag „valószínűleg benignus” kategóriájú nodularis képletek esetén, ha sejtzegénység miatt a cytológiától nem várható eredmény.
- Mikromeszesedéssel járó, radiológiaiilag „valószínűleg benignus” kategóriájú solid képletek.
- Benignitás bizonyítása, ha az izolált mikromészcsoport radiológiai képe „valószínűleg benignus” kategóriájú elváltozást (pl. epitheliosis) jelez.
- Jogi tényezők: a műtéti indikáció preoperatív igazolásával elkerülhető, hogy műtéti/anesthesiológiai szövődmény lépjen fel olyan esetben, amikor a folyamat benignus eredetű, és így műtét nélkül is tisztázható lett volna (tehát a műtét „felesleges” volt) (146).

Kezelt emlőben, posttraumás állapotban:

- Csillag alakú, szerkezeti torzulást okozó benignus elváltozások (postoperatív heg) igazolása.
- Recidíva, fibrosis, zsírnecrosis vagy granuloma elkülönítése
- Korábbi mammográfia során nem észlelt, újonnan megjelent solid képlet vagy mikromeszesedés: malignitás kizárására

6.5.2 A core biopszia kontraindikációi

Mint minden biopsziánál, intervenció beavatkozásnál érvényes az elvi szabály:

„ha a biopszia eredménye nem befolyásolja a terápiát, akkor elvégzése nem indikált”

Ezen kívül néhány – részben technikai, részben szakmai – kontraindikáció ismert:

- Túl vékony emlőállományánál nehéz vagy nem lehetséges az ülő stereotaxiás célzás

- Túl felületes (bőr alatti), túl lateralis, vagy túl mélyen fekvő (mellkasfalhoz közeli) elváltozás a stereotaxiával néha nem hozható látótérbe
- A biopszia sikere bizonytalan (nyugtalan, nem kooperáló beteg)
- Radiológiaiilag biztosan benignus elváltozás (szabályos cysta, típusosan meszesedő fibroadenoma)
- Csillag alakú „be nem sorolható” elváltozás (pl. radial scar) preoperatív diagnosztikája: a core nem alkalmas az egész elváltozás jellemzésére. Az esetleg társult kis tumor (tubularis carcinoma, DCIS) nem feltétlenül kerül a biopszia útjába. Mindenképpen sebészi excisio és teljes pathologiai feldolgozás szükséges.
- Nyirokcsomó: nyirokfistula kialakulásának veszélye (relatív kontraindikáció)
- Rosszul körülírt eltérés (nem célozható)
- Diffúz microcalcificatio vagy macrocalcificatio
- Heterogén elváltozások (nem biztosítható, hogy a minta reprezentatív legyen)

A közelmúltban felmerült a gondolat, hogy – főként a porszerű (Le Gal III.), multiplex csoportos – indeterminált mikromeszesedéseknél téves negatív lehet a core biopszia, mivel a meszesedés nagyrészt hyperplasiás folyamatok jele (pl. sclerotizáló adenosis, mikroglandularis adenosis), és az esetlegesen társult DCIS vagy invazív tumor mammográfiával okkult lenne. Másrészt a DCIS meszes területe kevésbé tartalmazna vitális tumorszövetet (147). Ez a hipotézis nem szerepel tudományos módon alátámasztva a szakirodalomban, és speciálisan DCIS-el foglalkozó pathologus (Prof. Roland Holland, Univ. Hosp. Nijmegen) sem erősítette meg ezt a megfigyelést (148).

Tény, hogy hyperplasiás folyamatokhoz emelkedett gyakorisággal (1,7x) társulhat DCIS (149). Ilyenkor az esetlegesen okkult, nem meszesedő DCIS fel nem ismerése véleményem szerint nem írható a core biopszia rovására, mivel a biopszia a meszesedésből történik, aminek hátterét helyesen diagnosztizálja. A képkötő módszerrel nem látható esetleges tumor veszélye miatt a sebészi excisio szükségességét fel lehet vetni, bár a rizikó ilyen csekély mértékű emelkedését ennek megindoklásához viszonylag gyenge érvnek tartjuk.

Természetesen nagy kiterjedésű, heterogénnek látszó, és megfelelően körülírt célpont nélküli mikromeszesedéseknél célzott biopszia helyett mi is a nagyobb, reprezentatívabb anyagot biztosító sebészi excisiót tartjuk alkalmasabbnak. Ugyanígy praecancerosisok esetén (pl. radial scar) szintén ezt tekintjük választandó útnak.

6.5.3 Szövődmények, hátrányok, pszichés megfontolások

A core biopszia gyakorlott kézben megbízható diagnosztikus módszer, aminek előnyeihez viszonyítva igen kevés hátránya, mellékhatása ismert. Ezek ismerete ennek ellenére fontos tudnivaló.

6.5.3.1 Szövődmények:

1. Haematoma

A biopszia helyén haematoma jöhet létre. Kis – egy-két centiméter – átmérő esetén borogatás szükséges. Az eddig elvégzett vizsgálatok során, még nagyobb ér érintése esetén sem tapasztaltuk nagyobb haematoma keletkezését. Drainage-ra soha nem volt szükség. Core biopszia után egy-két napig nem javasolt a vérárvadásra ható gyógyszer (pl. aszpirin) szedése. A beavatkozás előtt tudakozódni kell esetleges vérárvadási zavarról, vagy antikoaguláns szedésről, bár ez nem kontraindikálja a mintavételt. Ilyen esetben hosszabb kompressziós idő, gondos observatio javasolt.

2. Vagotónia

Stereotaxiás célzásnál a beteg emlője a vizsgálat alatt erősen komprimált és a pszichés terhelés is nagy, ezért a pulzus csökkenhet, vérnyomásesés, eszméletvesztés következhet be. Ilyenkor a teendő a páciens mellét kiszabadítani, őt kemény alapra fektetni, lábait magasra emelni (Trendelenburg helyzet). Anyagunkban 250 beavatkozásból 9 alkalommal fordul elő ilyen szövődmény (3,6%). Kórházi kezelésre egyik beteg sem szorult.

3. Lidocain „érzékenység”

Ha az anamnesisből korábbi – általában fogászati – kezelés során észlelt rosszullét ismert, egyéb helyi érzéstelenítőt, pl. Ultracaint használhatunk. E rosszullétek döntő többsége azonban a Lidocainnal együtt adott Tonogen hatásának tulajdonítható, nem valódi allergiás reakciónak. Ilyen reakciót anyagunkban nem tapasztaltunk.

4. Fertőzés

Anyagunkban nem fordult elő fertőzés miatti mastitis vagy abscessus képződés. Az irodalmi adatok szerint sem kell ezzel számolni.

6.5.3.2 Hátrányok

- Az esetleges kis haematoma egy ideig zavarhatja a további vizsgálatokat (pl. MR). Teendő: a szükséges képalkotó vizsgálatokat a biopszia előtt kell elvégezni.
- A mellkasfalhoz közel sérülésveszély áll fenn szabadkezű UH vezérelt mintavételnél. Megfelelő gyakorlattal és elővigyázatossággal ennek valószínűsége minimális.
- A biopsziás pisztoly és tű viszonylag drága.
- A szövettani feldolgozás tovább tart, mint a cytologia. Szövettani feldolgozás során a mintavételt követő második napon, míg cytologiai vizsgátnál akár fél órán belül adható vélemény. A kapott többletinformáció azonban ezt a (nem jelentős) idővesztéséget ellensúlyozza.
- Hosszabb tanulási időszak radiológusnak, pathologusnak egyaránt. A mintavétel elvégzése a radiológustól speciális jártasságot igényel, értékelése pedig a pathologustól a szokottnál is nagyobb odafigyelést és bizonyos alapvető mammográfiás ismereteket követel meg.
- A fentebb említett „rossz” lokalizációknál elvégzése nehézkes.
- A biopszia során teljesen eltávolíthatjuk a látott kis elváltozást (pl. mikromeszesedés) – főleg az újabb core technikáknál kell ezzel számolni. (részletesen lásd a 6.2.2.7 fejezetet)

6.5.3.3 Tumorsejt szóródás

Onkológiai szempontból rizikóként vetődött fel, hogy a széles szűrőcsatorna miatt elméletileg fokozott a daganatsejtek migrációjának valószínűsége. Elvileg lehetséges lenne az implantációs, vagy hematogén jellegű szórás a biopszia során megnyíló hajszálereken keresztül is. Invazív carcinomák, vagy high grade DCIS egyaránt hypervascularizáltak lehetnek, ezekben az esetekben lehetne ezzel számolni. Emlő core biopsziát a világon kb. 10 éve végeznek, de a szakirodalomban csupán egy dokumentált eset található. Ebben mucinosus emlőcarcinoma sejtei voltak felfedezhetők a szűrőcsatornában (150).

A tumorsejt szóródás veszély tehát lényegében elméleti, de biztonsági szempontból indokolt a szűrés vonalát minden esetben úgy vezetni, hogy az (malignitás esetén) a műtéti területbe essen. Anyagunkban nem tapasztaltuk tumorsejt szóródás sem direkt, sem indirekt jelét.

6.5.3.4 Az emlőben létrejövő maradványok core biopszia után

Radiológiaiilag: 14G átmérőjű tűvel végzett core biopszia után közvetlenül levegőbuborékokat, kisebb haematomát láthatunk, a későbbiekben már nem található képalkotó módszerrel kimutatható lényeges maradvány (151,152). Elméletileg kisebb

hegesedés, zsírnecrosis több hónappal a biopszia után felléphet, de anyagunkban ilyen nem találtunk.

Pathologiailag: kisebb vérzés, majd ennek következtében apró granulatio (histiocyták, capillaris proliferatio, fibroblast szaporulat) később hegesedés alakulhat ki.

6.5.3.5 *Pszichés megfontolások*

Az emlő core biopszia élménye – bár csak minimálisan invazív beavatkozásnak számít – időtartama, a mintavétel körülményessége, és főleg a szövettani eredménytől való félelem miatt a beteg számára felérhet egy kisebb sebészeti műtét élményével. Így fokozott stressz állapotban van, érzékeny, néha fél is. A személyzet (asszisztens, orvos) feladata a beavatkozás során a beteg pszichés támogatása, a vele való törődés, állapotának folyamatos figyelemmel kísérése. Ügyelni kell rá; a helyiségben ne legyen túl meleg, vagy fülledt levegő, mert a beteg rosszulléte ettől is függhet. Természetesen a személyzetnek is kellemetlen lehet, a biopszia eredményességét ronthatja. A beavatkozás bonyolultsága, a sterilitás igénye és a pszichés okok miatt sem célszerű, ha emlő intervenciók végzése alatt a helyiségen bárki keresztüljár, vagy telefonon ügyeket intéz.

6.5.4 **Core biopszia és vékonytű aspirációs cytologia összehasonlítása**

Mottó: „a core biopsziával nyert anyag a cytologusnak sok, a histopathologusnak kevés”

6.5.4.1 *Áttekintés*

A világ különböző részein eltérőek a vizsgálati protokollok, ezt az adott országban részben a cytologusok felkészültsége, részben jogi okok határozzák meg. Egyes szabályozások minden radiológiailag talált – elméletileg suspect – kóros elváltozásból szövettani feldolgozást tesznek kötelezővé. Ennek szorgalmazását részben az USA-ban igen elterjedt műhiba perek is elősegítik. Másrészt bebizonyosodott – a mi tapasztalatunk is ezzel egyezik – hogy számos álnegatív cytologiai eredmény mellett megengedhetetlenül magas a száma a tökéletes mintavételi technika ellenére cytologiaiilag értékelhetetlen, sejteket nem, vagy alig tartalmazó vizsgálatoknak. Nagy sorozatok alapján – az értékelhető mintákból is – a módszer szenzitivitása csupán 74-78% (lásd 4.2.1.2 fejezet).

Csökkenthetőnek találtuk az értékelhetetlen és álnegatív minták arányát, ha a cytologus helyben van, és gyors festéssel a beavatkozás közben eldönti, hogy elégséges anyag van-e a tárgylemezen, vagy további, esetleg más technikájú mintavétel szükséges.

Tapasztalataink szerint a korábbi magas számú, ismétlésre szoruló beavatkozások arányát 14 %-ra sikerült csökkenteni a cytologus közvetlen segítségével (142).

6.5.4.2 Különböző morfológiájú elváltozások mintavétele

A cytologia – saját gyakorlatunkban – igen megbízható az általában *sejtdús invazív malignus tumorok*, *cystosus* folyamatok és az *axillaris nyirokcsomók* megítélésére. *Intraductalis növedékek*, váladék célzott mintavételéhez is ez a módszer javasolt.

Izolált (lágyszövetkomponens nem tartalmazó) *mikromeszesedések* (18-22. Ábra) vizsgálatánál azonban igen magas a cytologiailag nem értékelhető, vagy téves negatív minták aránya. Ennek oka nyilvánvalóan a sejtszegénység lehet. Korábbi tanulmányokban csupán 59-64%-nak bizonyult a cytológiával diagnosztizálható esetek száma, saját anyagunkban ez a szám még alacsonyabb, 46,6% (102,103,104,153,154).

Hegesedés, szerkezeti torzulás (24, 25. Ábra) igazolása a kemény terület, a sejtszegénység miatt általában cytologiailag nem sikeres. Fibrotikus területen belül feltételezett recidíva kizárása ugyanezen ok miatt nem biztonságos. Irodalmi adatok szerint ebben az indikációban a cytologia igen ritkán, csupán 25%-ban jelezte a kialakult recidívát (155). Saját anyagunk is ezt támasztja alá (6.4 fejezet).

Solid, „valószínűleg benignus” képlet (23, 26. ábra) a szakirodalom szerint is nagy valószínűséggel sejtszegény, ezért cytológiát nem ajánlanak (87).

Az egyik legnagyobb gyakorlati problémát a *fibroadenomák (FA)* jelentik. Ezeket a gyakran előforduló solid teriméket – ha nem tartalmazznak mammográfián típusos makromeszesedést – radiológiailag nem lehet teljes biztonsággal elkülöníteni malignus tumoroktól. A fiatalabb nők fibroadenomája azonban ritkán tartalmaz meszesedést, ugyanakkor ezekben lehet kifejezett, cytologiailag nehezen megítélhető hámproliferatio. Medullaris, colloid carcinoma ultrahanggal a megtévesztésig hasonló képet adhat. A radiológia szabályai szerint ezért valamennyi 25 év feletti nőnél mintavétellel szükséges alátámasztani a FA diagnózist, még típusosan benignus rtg/UH kép esetén is. Cytológiával sokszor nem kapunk diagnózist, mivel e daganatok gyakran igen kemények, és nem sikerül megfelelő anyagot nyerni a legtökéletesebb technika ellenére, ismételten sem. Egyes iskolák régebben elfogadták a radiológiailag típusos FA-ból két alkalommal ismételt, nem reprezentatív kenetet, mint a diagnózis megerősítését. De ezek a csoportok is manapság a core biopszia felé fordultak, ahol egy ülésben végzett – kissé invazívabb – mintavételből csaknem

100%-ban szövettani igazolást kapnak (92,130). A fibroadenomák igen elterjedt – diagnosztikus célú – sebészi rezekciója nem javasolt.

Anyagunkban egy fibroadenomán belüli in situ carcinomát találtunk, amit preoperatív cytologia nem, de core biopszia helyesen diagnosztizált (156).

A fenti morfológiai csoportokat áttekintve megállapítható, hogy olyan esetekben, ahol nem használható ultrahang vezérlés, pathologiai és technikai okok miatt csak core biopszia jön szóba. *Tehát stereotaxiás célzással nem találtunk olyan indikációt, amelyben a cytologia használata elfogadható lenne.*

6.5.4.3 Gyakorlati probléma a napi betegellátásban

Az emlőben bármilyen kóros képlet felfedezése rendkívül nagy nyugtalanságot kelt a betegekben. Megnyugtatójukra gyors, pontos diagnózis szükséges. A diagnózisig minden óra számít, és a mintavétel megismétlésének szükségessége, vagy csak „valószínűségi” diagnózis a betegben, a klinikus kollégában is bizalmatlanságot szül, és sokszor a beteg elpártolását eredményezi. Van olyan beteg is, aki a többszörös beavatkozáshoz, ellenőrző vizsgálatokhoz nem elég kitartó, vagy nincs rá több ideje-energiája, és a kivizsgálás folyamatát abbahagyja. Mivel nagy számokról van szó (átlagos mammográfiás részleg havonta kb. 30, biopsziát indikáló fibroadenomával találkozik), a mintavételek megismétlése, a pathologiai osztállyal való kapcsolattartás, a leletek értékelése, a betegek tájékoztatása, lelki vezetése is nagy szervezési terhet és munkatöbbletet ró az ott dolgozókra – vonatkozik ez a pathologiai többletmunkára is.

Emiatt a *definitív eredményű, szövettani leletet adó* core biopszia használata általánosságban korábbi diagnózisokat, határozottabb terápiás döntéseket és betegvezetést eredményez, mint a cytologia alkalmazása.

6.5.4.4 Technikai különbségek

Stereotaxiás célzás során a nagy átmérőjű core tűvel kevésbé fordul elő a vékonytűvel végzett cytologia során észlelt dislocatio. A hajlékonyabb cytologiai tűt fibrotikus kötegek, vagy maga a tumor eltérítheti. Előfordul, hogy az elváltozást a cytologiai mintavétel során a tű dislocalja, nem is hatol bele, így az eredmény téves negatív lesz. Az ilyen dislocatiót igen nehéz stereotaxia során észrevenni (157). Ez core biopsziánál a nagy sebességű és lényegesen nagyobb tömegű tű miatt gyakorlatilag nem fordul elő (részletesebben lásd: 5.fejezet). Core biopsziás anyagunkban egy ilyen eset szerepel (6.4 fejezet).

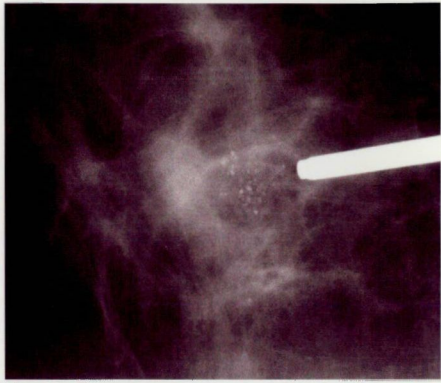
Akár ultrahang vezérelt, akár stereotaxiás célzást végzünk, egyaránt megállapítható, hogy a cytologiai mintavétel olcsóbb. A kapott anyag feldolgozása egyszerűbb, gyorsabb. A mintavétel időtartama és a beavatkozás invazivitásának foka között nincs lényeges különbség. Cytologiailag a regionalis nyirokcsomók is vizsgálhatók, core biopsziával kevésbé.

6.5.4.5 Következtetések

A mintavételi módszer megválasztásánál arra kell törekedni, hogy a lehető leggyorsabb, legegyszerűbb módon a legnagyobb valószínűséggel végleges diagnózishoz jussunk, és a beteg további kezeléséről az egyértelmű döntés ennek alapján megszülethessen. A döntés kialakítását célszerű a team formájában meghozni, a diagnosztikus és klinikus szakemberek részvételével, figyelembe véve a minden oldalról rendelkezésre álló ismereteket.

Cystosus képletek, intraductalis elváltozások, valamint regionalis nyirokcsomók megítélésére a cytológiát, a többi elváltozásnál a core biopsziát tartjuk célszerűnek első módszerként választani. Pontosabb terápiás tervezéshez a „valószínűleg”, vagy „biztosan” malignus morfológiájú képletekből is core biopszia szükséges a részletesebb szövettani diagnózis felállítására. Ettől függhet például a műtét típusa, és elkerülhetővé válhat a kétlépcsős műtét. Tehát nem csak a malignitás általánosságban történő alátámasztása a cél.

A core biopszia szövettani eredményét mindig együttesen kell értékelni a klinikai/képalkotó eredményekkel. Ellentmondás esetén a biopszia megismétlése, vagy sebészi excisio szükséges.

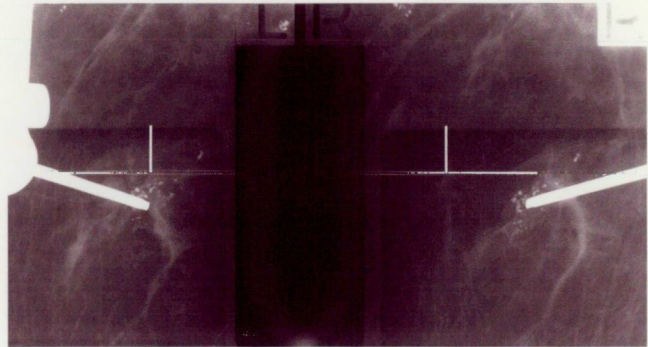


18. ábra
Malignitásra gyanús mikromészecsoport,
stereotaxiás core biopszia.
Szövettan: high grade DCIS

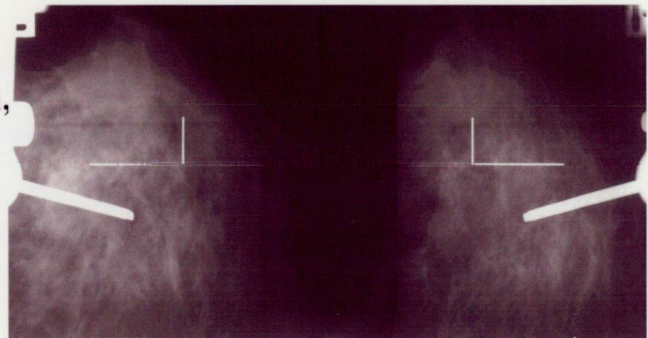


19. ábra
Malignitásra gyanús mikromészecsoport,
stereotaxiás core biopszia.
Szövettan: meszes zsír necrosis

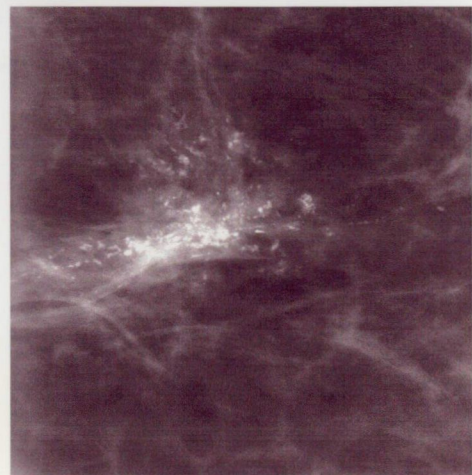
20. ábra
Malignitásra gyanús mikromészecsoport,
stereotaxiás core biopszia.
Szövettan: meszes fibroadenoma



21. ábra
“Valószínűleg benignus” kategóriájú,
alacsony számú mikromészecsodés.
Stereotaxiás core biopszia.
Szövettan: high grade DCIS



22. ábra
Malignitásra gyanús mikromészecsoport
stereotaxiás core biopszia.
Szövettan: high grade DCIS és invazív
ductalis carcinoma



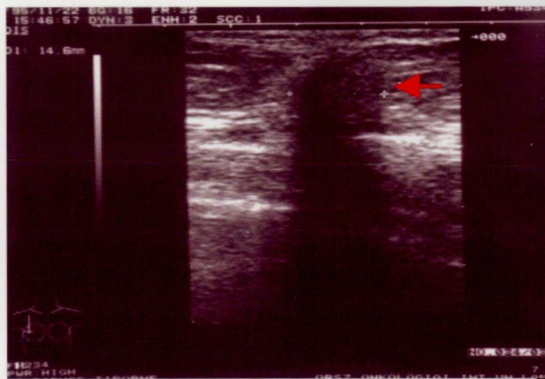
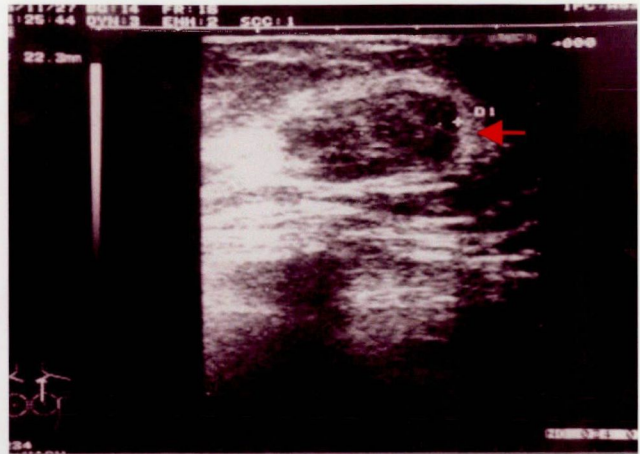
23. ábra

„Valószínűleg benignus” kategóriájú
solid képlet, radiológiailag atípusos
fibroadenoma.

Ultrahang vezérelt core biopszia.

Szövetten:

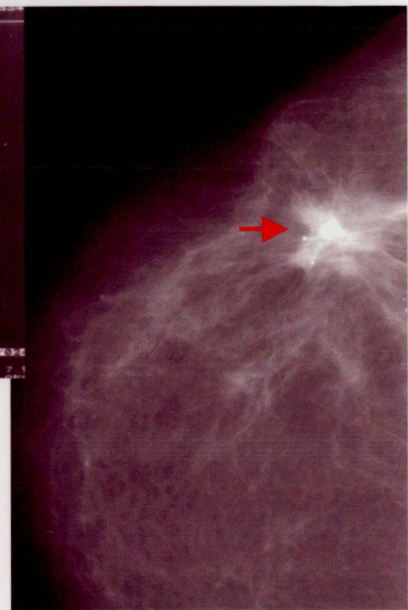
In situ carcinoma a fibroadenomában.



24. ábra

Recidívára gyanús spikulált képlet, ultrahang vezérelt
core biopszia.

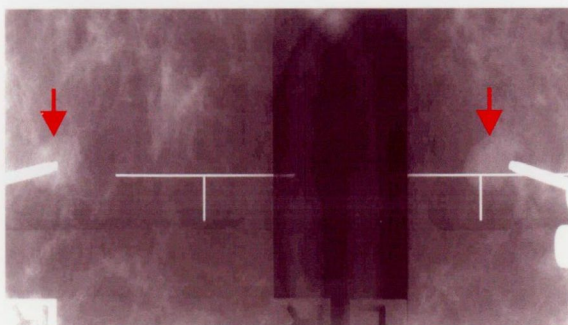
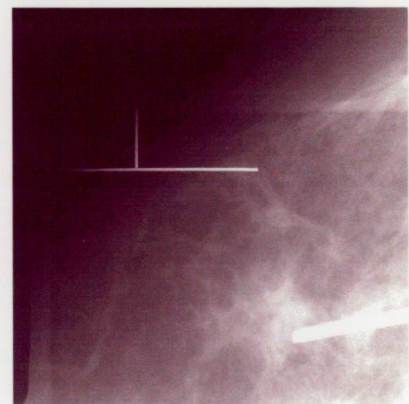
Szövetten: idegentest granuloma.



25. ábra

Malignitásra gyanús szerkezeti torzulás,
stereotaxiás core biopszia.

Szövetten: invazív lobularis carcinoma.



26. ábra

Benignus morfológiájú solid képlet.
stereotaxiás core biopszia.

Szövetten: T sejtés malignus lymphoma.



6.5.5 A két eltérő diagnosztikus megközelítés összehasonlítása: célzott biopszia vagy lokalizáció és sebészi excisio? Eredmények, sebészi és anesthesiológiai szövődmények.

6.5.5.1 Irodalmi és saját adatok

A nem tapintható emlőelváltozások biopsziás tisztázása nagy körültekintést igénylő feladat. Mint, ahogy a 6.4 és 6.5 fejezetekben leírt adatokból látható, a biopsziás megoldás téves negatív aránya igen alacsony, de nem nulla. (Megjegyezzük, hogy a sebészi excisio téves negatív aránya is megegyező nagyságrendű). A biopsziák végzésekor többlet eszközigeny is felmerül, amely jelentős költségű is lehet: stereotaxiás egység ára igen magas, és nem is áll rendelkezésre minden munkahelyen. Az intervenciók emellett gyakorlást és kezűgyességet is kívánnak, az időráfordítás is lényeges tényező. A régebbi mammográfiás szemléletű szakemberek is csak nehezen állnak át a biopsziás megoldásra. Főleg igaz ez a mikromeszesedések diagnosztikájára.

A tisztázatlan képletek megoldására a másik lehetőség a preoperatív jelölést követő sebészi excisio és szövettani feldolgozás. A 70-80-as években ez volt az általános gyakorlat, mivel a célzott mintavételekre nem volt még technikai háttér. Ilyenkor a radiológusra többletmunkaként vár a preoperatív drótlokalizáció elvégzése, a peroperatív specimen mammográfia értékelése, a megfelelő járulékos költségekkel. A beteggel szembeni felelősség természetesen kisebb, mivel nem kell felvállalni a műtét elmaradásából eredő esetleges kockázatot – ha a képlet az utólagos követéssel mégis malignusnak bizonyulna.

Defenzív megoldásként tehát biopszia helyett a sebészi excisio választása minden kétes esetben kézenfekvő lenne.

A drótlokalizációnak és sebészi excisionak azonban az irodalomból ismert mértékű szövődményei vannak (9. Táblázat) (158,159,160,161,162,163,164,165,166,167,168). Emellett 1-4 napos kórházi bentfekvést is igényel. A szövődményeken kívül az inkomplett, ismétlésre szoruló excisiók száma a szakirodalom adatai szerint 3,4-6,4%. Vagyis a szövődmény-adatokat még ennyivel magasabbnak kell számolni, hiszen ezek újabb műtétet generálnak. 70 éves kor felett már 22%-os szövődményarányral, és 1,3%-os mortalitással kell számolni (169). Tehát ez a beavatkozás egyáltalán nem veszélytelen.

A preoperatív szövettan hiányában kétlépcsősen végzett sebészi excisio, axillaris dissectio vagy mastectomia szintén emeli a szövődmények előfordulási arányát.

Onkológiai beteganyagon a műtéti és anesthesiológiai komplikációk létrejöttéhez további tényezők járulnak hozzá:

- nutricionális
- neurológiai
- endokrin
- elektrolit
- metabolikus
- hematológiai rendellenességek, valamint
- kemoterápia, sugárterápia másodlagos hatásaiból eredő szív, máj, vese, tüdő működési zavarok.

Emlőműtétek alatt – nagyrészt a rossz altatási pozicionálás szövődményeként – perifériás idegsérülések is felléphetnek. Jellemző, hogy az American Society of Anesthesiologists adatbázisa szerint a műhibaperek 15%-a ilyen károsodás miatt zajlik (170).

Mindezekkel szemben a biopsziás megközelítések az irodalom szerint – és saját tapasztalatok alapján is – minimális kockázatúak. Még stereotaxiás célzás és core tű használatakor sem kell múló vagus reakción kívül egyébre számítani. PTX, komolyabb vérzés irodalmi ritkaságnak számít (171,172).

9. Táblázat A lokalizáció+excisio, emlőmegtartó műtét és mastectomia szövődményei

	Lokalizáció + Excisio	Emlőmegtartó műtét	Mastectomia
Összes szövődmény	5,3-23,6%	8-35%	31-49%
Hematoma	1,4%		
Sebfertőzés	0,5-7,6	12,2	1,9
Cardio- vascularis esemény	2,7-10%	2,7-10%	2,7-10%
Thrombo- embóliás szövődmény		0,7% <i>(0,6%premenopausa 2% postmenopausa)</i>	2,3%
Vérzés	0,25%		
Vagus reakció	7%		
Syncope	1%		
Fájdalom	1%		
Kauter okozta égés	4,9%		
Jelölődrót törés	2%		
Jelölődrót dislocatio	0,7%		
Seroma	3-18%	3-18%	19-29%

6.5.5.2 Következtetések

A napjainkban mindenhol elérhető diagnosztikai lehetőségek birtokában a nem tapintható emlőelváltozások első megközelítése a célzott biopszia. Amennyiben ez nem végezhető el (pl. nem célozható lokalizáció), csak akkor van létjogosultsága a diagnosztikus jellegű sebészi excisionak. Ha nem történik preoperatív szövettani mintavétel, és a sebészi excisio benignus szövettani eredményű, az esetleges szövődmények fellépése jogi következményekkel is járhat, mivel a műtéti indikáció utólagosan megkérdőjelezhető. Az

irodalomban is szereplő eset egy fiatal nő benignus emlőelváltozása sebészi excisiójának szövödményeként csaknem halállal végződő toxikus sokk szindróma (146).

Ugyanígy a beteget feleslegesen terheli és veszélyezteti, ha preoperatív szövettani tisztázást követő egylépcsős műtét helyett rutinszerűen kétlépcsős műtét történik, hiszen megfelelő terápiás tervezéssel elkerülhető lenne a második műtétek nagy része – többletszövödményeikkel együtt. Kétlépcsős műtétnek véleményem szerint ma csak akkor van létjogosultsága, ha preoperatív szövettan nem vehető, vagy ha a végleges szövettani feldolgozás eredménye indokolja (nem ép a rezekátum széle, vagy a preoperatívhoz képest magasabb tumor-stádium, invazivitás igazolódik).

6.6 Összefoglalás

Vizsgálatsorozatunkkal az emlő core biopsziát megfelelő módszernek találtuk az emlő primer és terápia után létrejött elváltozásainak diagnosztikájában és differenciáldiagnosztikájában. Segítségével számos – csupán diagnosztikus célú – műtét elvégzése feleslegessé válik, viszont korábban diagnosztizálhatók és kezelhetők a kis, nem tapintható, esetenként benignus morfológiájú carcinomák. A műtét nélküli szövettan biztosítása a benignitás megerősítésének is fontos eszköze, így nagyszámú felesleges képalkotó vizsgálat, követés, szövödmény és pszichés teher kerülhető el.

A cytologiai mintavétel eredménye elfogadható, ha egyértelműen malignitást igazol, de a cytologiai benignitás minden esetben megkérdőjelezendő. Különösen gyenge teljesítőképességű a cytologia mikromeszesedések, stereotaxiás célzás során és recidíva keresés/kizárás indikációiban.

A core biopszia pontos indikációit a 6.5.1, korlátait a 6.5.2, cytologiai mintavétellel kombinált használatát a 6.5.4 fejezetekben részleteztem.

7 Emlő MRI

7.1 *Posztoperatív sugárkezelés okozta mellékhatások radiológiai követése emlőmegtartó műtét után: az emlő MRI-vizsgálatának értéke*

7.1.1 Bevezetés

A korai emlőrák primér kezelésében az emlőmegtartó műtét és posztoperatív sugárkezelés az utóbbi 2 évtizedben általánosan elfogadottá vált. Előnye a mastectomiával szemben, hogy – azonos túlélés mellett – nem csonkoló beavatkozás (20,173). A kombinált (sebészi és irradiációs) kezelés célja a lokoregionális daganatmentesség biztosítása – megfelelő kozmetikai eredménnyel (174,175). Az eredmények értékelésénél így figyelembe kell venni a késői posztoperatív-posztirradiációs mellékhatásokat is. Különböző sugárterápiás kezeléseket használunk: teljes emlő teleterápiát, esetenként kiegészítő elektron vagy interstitialis boost-al, valamint alacsony rizikójú betegeknél egyedüli brachyterápiát (176,177,178,211).

A betegkövetés során alkalmazott fizikális vizsgálat és a hagyományos képképző eljárások (mammográfia, UH) az esetek jelentős részében alkalmasak a helyi daganatkiújulás korai felismerésére (179,180), a posztirradiációs mellékhatások elemzésére, osztályozására azonban csak kevés szerző használta őket (181,182). A RTOG/EORTC³ csoportosítás egyedül fizikális vizsgálaton alapul (183).

Az emlő MR-vizsgálat értéke a lokális recidívák illetve a posztirradiációs elváltozások (fibrózis, hegszövet, zsírnekrozis) differenciáldiagnosztikájában bizonyított (184,185,201,205,206).

Tanulmányunkban az emlő MR-vizsgálatával – mint a sebészi és sugárkezelés okozta benignus elváltozások szenzitív megítélésére alkalmas módszerrel – szerzett tapasztalatainkról számolunk be. Értékeljük a különböző sugárterápiás eljárások által okozott parenchymás és börmellékhatásokat a dózis és az irradiált céltérfogat függvényében.

³ Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)

Ajánlást adunk a posztirradiációs mellékhatások mammográfiás- és MR-morfológián alapuló új, objektív osztályozási rendszerére. A tanulmány célja az eltérő besugárzási formák következményeinek összehasonlítására használható, korrekt módszer létrehozása.

7.1.2 Beteganyag és módszer

1997. január 1. és 2000. június 1. között 40 korai (St I-II), invazív emlőrák miatt konzervatívan operált és posztoperatív sugárkezelésben részesített betegnél 49 esetben végeztünk emlő MR-vizsgálatot. Három betegnél bilaterális emlőrák miatt kétoldali műtét és sugárkezelés történt. 9 betegnél a vizsgálatot az első MR után 12-26 hónap között megismételtük, így összességében 53 irradiált emlőről készült MR vizsgálatot elemeztünk. A vizsgálatokat 43 esetben daganat és tünetmentes asszonyoknál prospektíven végeztük. Recidívára gyanús fizikális és/vagy mammográfiás és/vagy UH lelet miatt 6 ízben indikáltunk emlő MRI-t. A műtét és az MRI között eltelt átlagos időtartam 27,6 hónap volt (6-166). Egy kivételével valamennyi MR vizsgálat a besugárzás befejezése után 12 hónapnál hosszabb idő után történt. Egy betegnél (6 hónap) az MR vizsgálat indikációja subacut irradiációs mellékhatások (seroma, oedema, diffúz bőrmegvastagodás) ábrázolása volt. A műtét során titánium klippekkel jelöltük a tumorágy határait. A betegek megoszlását az alkalmazott sugárkezelési módszerek szerint az 10. Táblázatban foglaltuk össze. Az alkalmazott besugárzási módszerek indikációja, technikai kivitelezése tekintetében utalunk előző közleményünkre (186).

Az MR-vizsgálatokat Elscint Gyrex V-EP 0,5 Tesla térerejű berendezéssel, dupla emlőtekercsben végeztük. A vizsgálatokat axiális síkban, 3 mm-es rétegvastagsággal készítettük. T1 súlyozott spin echo (SE, 600/16), T2 súlyozott fast spin echo (FSE, 3600/104), T2 STIR (3000/90/180) és 3D T1 gradiens echo (GE 7/2/15) szekvenciákat alkalmaztunk. A 3D T1 GE dinamikus szekvenciát natívan, illetve 0 és 7 perc között 3-szor megismételve 0,2 mmol/testsúlykg Gadolinium-DTPA kontrasztanyag (Magnevist, Schering és Omniscan, Nycomed) intravénás beadását követően is elvégeztük. A dinamikus mérés időtartama 60-90s között volt, az emlő méretétől függően. Valamennyi posztkontrasztos sorozatnál subtractiot készítettünk. A vizsgálatok (post-processing-gel együtt) átlagosan 70 percet vettek igénybe. 26 esetben T2* gradiens echo (550/20/20) és erősen T2 súlyozott (3600/162) szekvenciák is készültek. A körülírt elváltozásokat más síkokban is ábrázoltuk.

A kapott felvételsorozatokon vizsgáltuk a bőrmegvastagodás és az emlőparenchyma szerkezeti változásainak mértékét, kiterjedését és lokalizációját – összehasonlítva az

ellenoldali, kezeletlen emlő képével. Az észlelt elváltozásokat összevetettük a fizikális vizsgálat, a mammográfiás és UH leletek eredményeivel is.

A fizikális vizsgálattal észlelhető késői mellékhatásokat (bőrmellékhatás, kötőszöveti fibrózis) az RTOG/EORTC ajánlásai (183) alapján osztályoztuk (11. Táblázat).

A hazai és nemzetközi referencia hiányában a mammográfiás- és MR-felvételeken látható posztirradiációs bőrmellékhatások és parenchymás elváltozások gradálására a saját tapasztalataink alapján kifejlesztett rendszert (207) használtuk, (12. Táblázat)

7.1.3 Eredmények

7.1.3.1 Fizikális vizsgálat

Fizikális vizsgálattal (inspekció, palpáció) mind a késői bőrmellékhatások, mind a parenchymás elváltozások megítélhetőek és nemzetközileg elfogadott „scoring”-rendszer alapján gradálhatóak.

Bőrmellékhatást 35/53 esetben (66,0%) nem észletünk (G0). G1, G2 és G3 fokú elváltozást 11 (20,8%), 5 (9,4%), 2 (3,8%) esetben találtunk. A bőrmellékhatások eloszlása a sugárterápia fajtája szerinta következő volt: 1. WBRT⁴ + elektron boost: 4/7 (57.1 %), 2. WBRT + BT⁵ boost: 6/20 (30.0 %), 3. WBRT boost nélkül: 7/15 (46.7 %), 4. Egyedüli BT: 1/11 (9.1 %).

G0, G1 illetve G2 fokú állományi fibrózist 18 (34.0 %), 21 (39.6 %) and 14 (26.4%) esetben írtunk le. A (\geq G1) tapintható állományi fibrózis megoszlása a sugárterápia fajtája szerint: 1. WBRT + elektron boost: 5/7 (71.4 %), 2. WBRT + BT boost: 12/20 (60.0 %), 3. WBRT boost nélkül: 10/15 (66.7 %), 4. Egyedüli BT: 6/11 (54.5 %).

Fizikális vizsgálattal \geq grade 3 mellékhatást (ulceráció, súlyos fibrosis, lágyrésznecrosis) nem találtunk.

7.1.3.2 Mammográfia

Mammográfia alapján a sugárkezelés okozta bőrmegvastagodás, illetve annak mértéke minden esetben megítélhető volt, kiterjedése és lokalizációja azonban nem határozható meg pontosan. A bőr vastagsága ugyanis mammográfiával csak az emlő bőrének a beeső

⁴ WBRT = teljes emlő radioterápia

⁵ BT = brachyterápia

sugárnyalábra merőleges, tangencionális vonalnak megfelelően mérhető meg. Tehát a kétirányú, standard mammográfiás felvételeken az emlő bőrfelületének csupán kb. 5-10%-a ítélhető meg biztonsággal. A többi terület nehezen ábrázolható, mivel ezeken a részekben az emlő mirigyállománya illetve a bőr – ezutóbbi be- és kilépéskor is – lapszerint egymásra vetül a szummációs röntgenfelvételen.

8/53 (15,1%) esetben nem volt mammográfián kimutatható bőrmegvastagodás (G0). A G1, G2 illetve G3 fokú bőrmegvastagodást rendre 8 (15.1 %), 32 (60.4 %) és 5 (9.4 %) esetben találtunk. A \geq G2 fokú bőrmellékhatások aránya a különböző kezeléseknél megfelelően: 1. WBRT + elektron boost: 6/7 (85.7 %), 2. WBRT + BT boost: 15/20 (75.0 %), 3. WBRT boost nélkül: 9/15 (60.0 %), 4. Egyedüli BT: 6/11 (54.5 %).

Mammográfia alapján a posztoperatív fibrózis objektív gradálása szintén nehezen megoldható. A felvételeken a mirigyállomány fibrózisa körülírt vagy diffúz kötegezetség és szerkezeti torzulás, illetve súlyosabb esetben fokális vagy diffúz denzitásfokozódás képében jelentkezik. Az objektivitást korlátozza, hogy nem csak a fibrózis, hanem az irradiáció következtében egyébként is vastosabb bőr, a masthopathiás mirigyállomány, illetve az esetleges lymphoedema szintén denzitásemelkedést okozhat. Mindezek a szummációs képen egymásra

vetülve bizonyos esetekben rendkívül megnehezíthetik a korrekt véleményalkotást.

A mammográfiás felvételek alapján G0, G1 illetve G2 fokú fibrosist 4/53 (7.5 %), 25/53 (47.2 %) és 18/53 (34.0 %) esetben írtunk le. 6/53 (11,3%) esetben a diffúzan fokozott denzitású, masthopathiás emlőállomány miatt a vizsgálat a fibrózis tekintetében nem bizonyult diagnosztikus értékűnek. Az értékelhető eseteknél a G2 fokú fibrózis incidenciája a következő volt: 1. WBRT + elektron boost: 2/7 (28.6 %), 2. WBRT + BT boost: 4/20 (20.0 %), 3. WBRT boost nélkül: 7/15 (46.7 %), 4. Egyedüli BT: 5/11 (45.5 %).

A későbbiekben UH-gal, MRI-vel és core-biopsziával igazolt zsírcrosisokat mammográfia alapján lokális recidíva lehetőségét felvető denzitásfokozódásként írtuk le.

7.1.3.3 Emlő ultrahang (UH)

Az emlő UH vizsgálatát a posztoperatív-posztirradiációs mellékhatások – bőrmellékhatás és fibrózis – követésére nem találtuk alkalmasnak.

Körülírt vagy diffúz fibrosis esetén az echoszegény zsírlobulusok hiánya miatt echodús területek, vagy körülírt képlet nélküli, izolált hangárnyékolás figyelhető meg. A bőrmegvastagodás ultrahanggal jól mérhető, de időigényes eljárás. Az UH-morfológia alapján a látható G1-3 parenchymás elváltozások nem objektivizálhatóak és nem gradálhatóak. Mivel

az MR vizsgálat egyszerre ad információt a bőrről és a parenchymáról, így az ultrahang járulékos használata – külön a bőrmegvastagodás megítélésére – felesleges.

Az UH-vizsgálat azonban a körülírt képletek (granuloma, zsírnekrózis, helyi daganatkiújulás) differenciáldiagnosztikájában igen hasznosnak bizonyult, egyben lehetőséget adva a célzott (cytológiai vagy szövettani) mintavételre is. Valamennyi MR-rel talált körülírt elváltozás célzott UH vizsgálatra került, további differenciálás és/vagy célzott biopszia elvégzése érdekében.

7.1.3.4 Emlő MR-vizsgálat

MR-vizsgálattal – T1 súlyozott GE szekvenciával – a bőrmegvastagodás mértékét, pontos kiterjedését és lokalizációját minden esetben meg tudtuk határozni. Azokban az esetekben, ahol az érintett régió tangenciálisan ábrázolódt a mammográfián, a bőrmegvastagodás 100%-os egyezést mutatott az MR-rel mérttel. A 12. Táblázatban megadott kritériumaink a bőr vastagságának mm-ben történő mérésén alapulnak (G0-3). Sugárfekély a G4 csoportba tartozik.

Az egyedüli brachyterápiával kezelt csoportban 3 esetben nem volt bőrmegvastagodás kimutatható. Körülírt megvastagodás 8 esetben volt észlelhető.

Teleterápia használatakor a diffúz bőrmegvastagodás volt jellemző. G0, G1, G2 illetve G3 fokú bőrmegvastagodás 8 (15.1 %), 8 (15.1 %), 28 (52.8 %) and 9 (17.0 %) esetben fordult elő. Az MR-el kimutatott \geq G2 bőrmellékhatások megoszlását az alkalmazott sugárkezelés szerint a 13. Táblázat tartalmazza.

Az emlőállomány morfológiája, anatómiája és a mirigyállomány fibrózisának mértéke, kiterjedése és a tumorágyhoz viszonyított lokalizációja legjobban a T1 SE szekvencián volt megítélhető. Az enyhe fibrózis az emlő zsíros állományán keresztülhatoló, különböző vastagságú kötegezetség formájában látható, mely a harmonikus emlőstruktúra változó mértékű torzulását is létrehozza. Súlyosabb formában lágyrészszerű körülírt, csökkent T1 jeladású homogén képlet formájában ábrázolódt.

A mammográfiával szemben az MR döntő előnye, hogy a parenchymás elváltozásokat metszetekben képes ábrázolni, így elkerülhetővé válik az emlőállomány más részeinek és a felette-alatta megvastagodott bőr összevetülése.

Az MR-leletek alapján G0, G1, G2, illetve G3 fokú állományi fibrózist 2/53 (3.75 %), 30/53 (56.6 %), 18/53 (34.0 %) és 1/53 (1.9 %) esetben diagnosztizáltunk. G4 mellékhatást 2/53 esetben (3.75 %) találtunk: 10 és 20 mm átmérőjű zsírnekrózisok alakultak ki a

tumorágban a sugárkezelés után 12 és 14 hónappal. Mindkét esetben korábban WBRT után a tumorág boost kezelése történt (egy elektronnal, egy BT-val).

A \geq G2 fokú parenchymás elváltozások előfordulását sugárkezelési módok szerint a 13. Táblázat tartalmazza. Megjegyezzük, hogy az egyedüli brachyterápiával kezelt betegeknél a fibrózis minden esetben a tumorágra és annak közvetlen környezetére korlátozódott, szemben a másik három – teleterápiával is kezelt – betegcsoporttal, ahol a fibrózis diffúz, a teljes mirigyállományt érintő formában jelent meg.

7.1.3.5 MR diagnosztikus értéke tumoros elváltozásoknál – pathologiai korrelációval

Dinamikus T1 GE szekvenciát használtunk – utólagos subtractióval – a localis recidívák és multifokális tumorgócok kimutatására.

Az emlő MRI magas érzékenységének köszönhetően 15 kis, kontrasztanyagot halmozó körülírt elváltozást találtunk ebben a betegcsoportban. Az elváltozások karakterizálásában a többi képalkotó módszerrel (mammográfia, UH) való összehasonlítás és célzott mintavétel segített. 4 localis recidívát mutattunk ki, ebből 2 csak MR-el volt ábrázolható (34. Ábra). 6 téves pozitív elváltozás igazolódott: fibroadenoma, intramammalis nyirokcsomó follicularis hyperplasiával, zsír necrosis, gyulladásos cysta, atípusos ductalis hyperplasia (valamennyi sebészi vagy core biopsziával szövettanilag igazolt) (35. Ábra). Egy téves negatív localis recidívát 4 hónappal később diagnosztizáltunk: ez 4 mm átmérőjű, csak a késői fázisban halmozó képlet formájában jelentkezett.

A képalkotó módszerek nem elég specifikusak a kisméretű emlőelváltozások differenciálásában, különösen terápia utáni állapotban. Anyagunkban az MR-el talált körülírt elváltozások átlagos mérete 9.1 mm (5-19 mm) volt. Vékonytűvel (6 eset) és core technikával (7 eset) végzett biopszia adott diagnózist ultrahang vezérléssel (7 eset), stereotaxiával (4 eset), tapintás alapján (1 eset), CT vezérléssel (1 eset). Sebészi biopszia 2 esetben történt. A részletes pathologiai korrelációt a 14. Táblázat és 15. Táblázat mutatja be.

7.1.3.6 Alkalmazott MR-szekvenciák érzékenysége

Az alkalmazott T1 SE szekvencia bizonyult a legérzékenyebbnek az emlőállomány fibrózisának megítélésében. A mastopathiás (denz) emlők mirigyállománya és a bennük kialakult fibrózis megkülönböztetése esetenként nehezített volt (27. Ábra). A körülírt fibrosis jeladása általában alacsonyabb a T1 és T2 SE szekvenciákon, mint a parenchymáé (31. Ábra). Az ellenoldallal való összehasonlítás (aszimmetria), a kontraszthalmozás hiánya, magasabb jeladás a STIR, vagy alacsonyabb jeladás a T2, T2*, vagy erősen T2 súlyozott szekvenciákon

szintén alátámasztják a iatrogen fibrosis diagnózisát. Az egyetlen, műtét után fél évvel (subacut fázisban), diffúz induratio miatt indikált vizsgálatnál nem tudunk a T1 súlyozott képeken differenciálni a mirigyállomány, fibrózis és folyadék (seroma) között.

T1 SE felvételeken a tumorágyba helyezett titánium klippek 1-3 mm-es jelmentes területként ábrázolódtak, sőt néhány esetben nem is okoztak műterméket (28. Ábra). A börmegvastagodás szintén megfelelő minőségben ábrázolódott, mérhető volt.

Az emlődiagnosztikában egyébként rutinszerűen ritkán alkalmazott T2 SE szekvencia a kezelések okozta késői mellékhatások megítélésére alkalmatlan volt. Folyadékra érzékeny szekvenciaként azonban hasznosnak bizonyult a zsírnecrosis (32. Ábra) és a posztirradiációs „acut” fázisban a korai mellékhatások (oedema, seroma) diagnosztizálásában (30. Ábra). Ebben a betegcsoportban 2 olyan beteget találtunk, akiknél 18 hónappal a sugárterápia befejezése után is jelentős jeladásfokozódás volt kimutatható a T2 súlyozott szekvencián, elhúzódó oedema jeleként.

A zsírelnyomásos STIR szekvencia részletes értékelését lásd a 7.2 fejezetben.

A T1 GE szekvencia a börmegvastagodás megítélésére alkalmasabb volt, mint a SE szekvenciák (33. Ábra). A parenchymás késői elváltozások szintén jó minőségben ábrázolódtak, de a fémklipek valamivel nagyobb (2-3 mm-es) jelkiesést okoztak. A dinamikus (kontrasztos) vizsgálat és a subtractió képek azokban az esetekben nyújtottak fontos többletinformációt, amikor a vizsgálat célja a helyi daganatkiújulás kizárása volt. Benignus elváltozások (fibrózis, granuloma, zsírnecrosis) a kontrasztanyagot nem vagy csak késői fázisban halmozzák, szemben a tumorszövettel, amely korai fázisban is csaknem mindig magas jelet ad.

A beteg elmozdulásával kapcsolatos eltolódásos műtermékek 15/53 esetben (28%) ábrázolódtak a subtrahált sorozatokon, de ez megfelelő képmanipuláló software alkalmazásával utólagosan elkerülhető ún. pixel-shift technikával, amennyiben a vizsgálat során a beteg elmozdulása csak a test hossz tengelyére merőleges síkban (X-Y vektoroknak megfelelően) következett be.

7.1.3.7 Emlő MRI versus fizikális vizsgálat szenzitivitása

A börmellékhatások megítélésében az MR-vizsgálat 47/53 (88.7 %) esetben 1-3 fokozattal magasabb elváltozást jelzett, mint a fizikális vizsgálat. Az állományi fibrózis tekintetében pedig 25/53 (47.2 %) esetben bizonyult érzékenyebbnek a tapintási leletnél.

7.1.3.8 Emlő MRI versus mammográfia szenzitivitása

A bőrmegvastagodás MR-vizsgálattal és mammográfiával mért értéke az esetek jelentős részében – 45/53 (84.9 %) esetben – azonos volt, azonban a bőrelváltozás kiterjedését és pontos lokalizációját csak az MR-képek alapján tudtuk meghatározni. A fibrózis osztályozásában az MR-vizsgálat 6/53 (11.3 %) esetben magasabb fokozatot mutatott, további 5 esetben (11,3%) mammográfia alapján – a fokozott denzitású emlők miatt – az állományi fibrózis nem volt megítélhető.

10. Táblázat. Betegek megoszlása a sugárkezelési módszer szerint

Módszer	n (%)
50 Gy WBRT ⁶ + 10-16 Gy elektron boost	7 (13.2)
50 Gy WBRT + 10-16 Gy BT ⁷ boost	20 (37.7)
46-50 Gy WBRT	15 (28.3)
7 x 5.2 Gy egyedüli BT	11 (20.8)
Összes	53 (100)

11. Táblázat. RTOG/EORTC⁸ „scoring”-rendszer a késői irradiációs mellékhatások megítélésére

Grade	Bőr	Bőr alatti kötőszövet
0	nincs mellékhatás	
1	enyhe atrófia, pigmentáció	enyhe fibrózis
2	kp. fokú atrófia, apró teleangiectasia	kp. fokú fibrózis
3	kifejezett atrófia, kitejedt teleangiectasia	erős fibrózis
4	radiogén fekély	szöveti nekrozis
5	irradiáció okozta halálhoz vezető mellékhatás	

⁶ WBRT = teljes emlő radioterápia

⁷ BT = brachyterápia

⁸ RTOG/EORTC: Radiation Therapy Oncology Group/European Organisation for Research and Treatment of Cancer

12. Táblázat. Ajánlás a posztirradiációs mellékhatások mammográfiás- és MR-morfológián alapuló osztályozására

Grade*	Bőr	Emlőparenchyma
0	bőrmegvastagodás nincs	elváltozás nincs
1	bőrmegvastagodás ≤ 2 mm	enyhe kötegezetség és szerkezeti torzulás
2	bőrmegvastagodás >2 mm, ≤ 4 mm	kifejezett kötegezetség és szerkezeti torzulás
3	bőrmegvastagodás > 4 mm	MRI: lágyrész-szerű körülírt, homogén képlet Mgr.: körülírt vagy diffúz, homogén denzitásfokozódás
4	radiogén fekély (hámhiány)	zsírnekrozis

* Grade 5 mellékhatás radiológiai morfológia alapján nem értelmezhető

13. Táblázat. MR-vizsgálattal detektált \geq G2 mellékhatások az alkalmazott besugárzási módszer szerint

Besugárzási módszer	Bőrmellékhatás % (n)	Fibrózis % (n)
46-50 Gy WBRT + 10-16 Gy elektron boost	85.7 (6/7)	57.1 (4/7)
46-50 Gy WBRT + 10-15 Gy BT boost	85.0 (17/20)	25.0 (5/20)
46-50 Gy WBRT	60.0 (9/15)	53.3 (8/15)
7 x 5.2 Gy egyedüli BT	45.5 (5/11)*	36.4 (4/11)**
Összes	69.8 (37/53)	39.6 (21/53)

* Minden esetben körülírt, a szúrponatok területére korlátozott bőrmegvastagodások

**Minden esetben körülírt, a tumorágyra korlátozott fibrotikus területek

14. Táblázat. A 15 biopsziára került eset pathologiai - MRI korrelációja

Elváltozások száma	15
Átlagos átmérő, (tartomány)	9.1 mm (5-19)
MR lelet: malignitásragyanús/benignus	9/6
Célzás módja UH/stereotaxia/CT/tapintás/sebészi biopszia	7/4/1/1/2
Hisztológiailag igazolt malignitás: pozitív/negatív	4/11

15. Táblázat. A 13 célzott biopsziás eset pathológiai-MRI korrelációja

Szövetteni lelet	(n)	MRI lelet (n)	Megjegyzés
Fibroadenoma	3	Malignitásra gyanús (3)	2 téves pozitív MRI
Invazív carcinoma recidíva	4	Malignitásra gyanús (3) Benignus (1)	1 téves negatív MRI 3 valós pozitív MRI
Zsírnecrosis	1	Benignus (1)	1 valós negatív MRI
Intramammalis nyirokcsomó follicularis hyperplasiával	1	Malignitásra gyanús (1)	1 téves pozitív MRI
Fibrosis	2	Benignus (2)	2 valós negatív MRI
Gyulladásos cysta	1	Malignitásra gyanús (1)	1 téves pozitív MRI
ADH ⁹	1	Malignitásra gyanús (1)	1 téves pozitív MRI
Összes	13		

7.1.4 Megbeszélés

Számos tanulmány bizonyította, hogy a korai, invazív emlőrák kezelésében az emlőmege tartó műtét és sugárkezelés a helyi daganatmentesség és túlélés vonatkozásában is hasonló eredményt biztosít, mint a mastectomia (187,188,189,190,173). A szervmege tartó kezelés értékelésekor a kozmetikai eredményt illetve a szükségszerűen jelentkező mellékhatásokat is figyelembe kell venni (174,175). A késői irradiációs mellékhatásokról szóló publikációk eredményei azonban gyakran nem hasonlíthatók össze, mivel az egyes tanulmányokban más-más szubjektív osztályozási rendszert (scoring system) használnak (199,191,197,174,192,193). Az utóbbi években az RTOG és EORTC nemzetközi együttműködésével létrehoztak egy, a késői irradiációs mellékhatások egységes osztályozására alkalmas rendszert (SOMA-LENT), de ennek alkalmazhatósági vizsgálata (validálása) még folyamatban van és a klinikai gyakorlatban nem terjedt el általánosan (194,195).

A dinamikus MR-mammográfia szenzitivitása 95-97 %-os a primer emlőtumorok és a helyi daganatkiújulások diagnosztikájában (213,215). A nemzetközi irodalomban eddig

⁹ Atípusos ductalis hyperplasia

egyedül Johansen és mtsai. vizsgálták a módszer alkalmasságát a posztirradiációs fibrosis osztályozására (196). Kis számú (14 beteg), radikálisan operált esetüknél a mellkasfali fibrosis fokát kvantitatív módszerrel elemezték. Tapasztalataik szerint a besugárzott subcutis kiszámított T2 relaxációs ideje a kezeletlen oldalhoz képest szignifikánsan csökkent ugyan, de a csökkenés numerikus értéke nem függött össze a klinikailag észlelhető elváltozás fokával, így a módszert az irradiációs fibrosis követésére nem találták alkalmasnak.

Jelen tanulmányban emlőmegtartás után elsőként teszteltük az emlő MR-vizsgálatát a sugárkezelés okozta mellékhatások osztályozására. Johansen és mtsai.-val szemben dupla emlőtekerccsel a maradék emlőt vizsgáltuk, többfajta és más szekvenciákat is alkalmazva. A kezelt és kezeletlen emlőről nyert MRI képeket, a többi képalkotó módszert (mammográfia, ultrahang) és a fizikális vizsgálatot összehasonlítva, a morfológiai különbségek kvalitatív elemzése segítségével mind a bőrmegvastagodás, mind az állományi fibrosis-zsírnekrosis osztályozására alkalmas rendszert dolgoztunk ki (12. Táblázat).

A különböző vizsgálati módszerek összehasonlítása alapján az emlő UH-t a késői mellékhatások osztályozására alkalmatlannak találtuk. Természetesen a primer emlődaganatok és lokális recidívák diagnosztikájában és célzott, invazív beavatkozásokban az UH-vizsgálat értéke vitathatatlan.

A fizikális vizsgálat és a mammográfia az emlő MRI-nél gyengébb szenzitivitású és kevésbé objektivizálható módszerek a bőr és az emlőparenchyma károsodási fokának megállapítására.

A fizikális vizsgálat elérhetősége, egyszerűsége és általános elfogadottsága miatt továbbra is a sugárkezelés okozta mellékhatások követésének alapja. Ráadásul egyes korai (erythema, pigmentáció) és késői (teleangiectasia) elváltozások képalkotó eljárásokkal nehezen vagy egyáltalán nem ábrázolódnak (212,197,198).

Mammográfián jól ismertek a műtét és az irradiáció képi következményei: létrejöhet szerkezeti torzulás a fibrosis miatt, mikro-és makromeszesedések, utóbbi a zsírnekrosisok miatt (179,182,180).

Carlotti és mtsai. 79 betegnél az évente végzett mammográfiás felvételeket elemezve a következőket állapította meg: a sugárkezelés után fél éven belül a bőrmegvastagodás incidenciája 100 %, ami a követés negyedik évére 50 %-ra csökkent. Körülírt irradiációs fibrózis 74 %-os, a diffúz forma pedig 14 %-os gyakorisággal fordult elő a negyedik évben (181). A mi tanulmányunkban az átlagosan 27,6 hónapos követési idővel készített mammográfiás felvétel 37/53 (69.8 %) esetben jelzett > 2 mm-es bőrmegvastagodást, a \geq G1 fibrózis incidenciája 81,1 % volt. A két vizsgálat eredményei közötti különbség egyik oka a

követési idők különbözősége lehet. A másik ok az általunk ajánlott, objektív osztályozási rendszer (12. Táblázat) konzekvens alkalmazása, ami a minor (G1) elváltozásokat is figyelembe veszi.

Az MR-vizsgálattal praeklinikai, tünetmentes szakaszban is mérhetőek és osztályozhatóak a besugárzás okozta bőr- és parenchymás elváltozások. A T1 GE szekvenciával az epidermis és dermis együttes megvastagodása milliméter pontossággal mérhető. Az ép, kezeletlen emlőbőr említett két rétege összesen 1-2 mm vastagságú (212). Tapasztalataink szerint az operált és irradiált emlő bőre 45/53 (84.9 %), esetben 2 mm-nél vastagabbnak (2,5-7 mm) bizonyult. Ez az adat 50%-al alacsonyabb a 24 hónapnál hosszabb ideig követett betegeinknél (20 eset).

MRI-vel eseteink 96,2 %-ában (51/53 esetben) észleltünk a subcutan zsírszövet és mirigyállomány fibrózisára utaló (\geq G1) morfológiai jeleket. A MR-vizsgálat szenzitivitása jelentősen felülmúlja a fizikális és egyéb képalkotó eljárások érzékenységét az irradiációs parenchymás mellékhatások kimutatásában.

Borger és mtsai. szerint emlőmegtartó műtét után a kozmetikai eredményeket befolyásoló két legfontosabb, sugárkezeléssel összefüggő tényező az összdózis és a besugárzott térfogat nagysága (199).

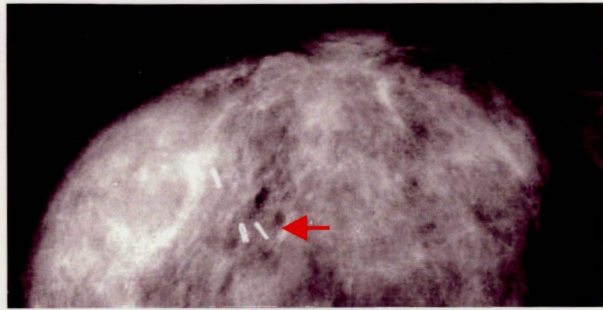
Jelen tanulmány alapján a különböző besugárzási módszerek által okozott késői mellékhatások vonatkozásában az alábbi következtetéseket lehet levonni: MR-morfológia alapján az elektron boost-tal is kezelt betegeknél mind bőrmellékhatás, mind fibrózis gyakrabban fordult elő, mint szövetközi boost esetén (13. Táblázat). Wazer és mtsai. nagy beteganyagban hasonló tapasztalatokról számolt be (178). Az egyedüli brachyterápiával kezelt betegeknél kevesebb közepes és súlyos mellékhatás volt megfigyelhető, mint teljes emlő teleterápia eseteiben (13. Táblázat). Ezeknél a betegeknél az is igazolódott, hogy a mellékhatások mindig körülírt területet, limitált térfogatot érintenek.

Oedemát általában a kezelések befejezése után 12 hónapig lehet kimutatni (204). Két betegnél elkülöníthető volt egy lassabban csökkenő forma, amely 18 hónap után is még fennmarad. Ezt a megfigyelést a szakirodalomban már mások is jelezték (181).

A téves pozitív elváltozások ebben a betegcsoportban nagyobb számban voltak jelen, mint nem kezelt eseteknél. Ezért több képalkotó vizsgálmódszer és célzott biopszia komplex, gondos használata szükséges, a felesleges műtétek elkerülése érdekében (218).

27. ábra

Mammográfia (CC): denz emlő,
műtét és külső sugárkezelés után.
Klipek a tumorágyban.
Nem ábrázolhatók
a kezelések mellékhatásai.



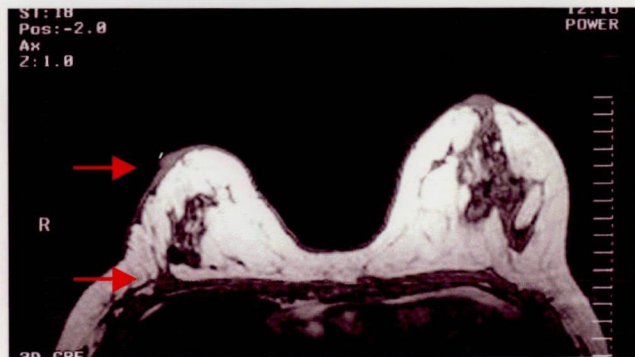
28. ábra

MR: T1 súlyozott 3D gradiens echo.
Egyedüli brachytherapia utáni állapot.
Klipek a tumorágyban.
Nincs mellékhatás (G0).



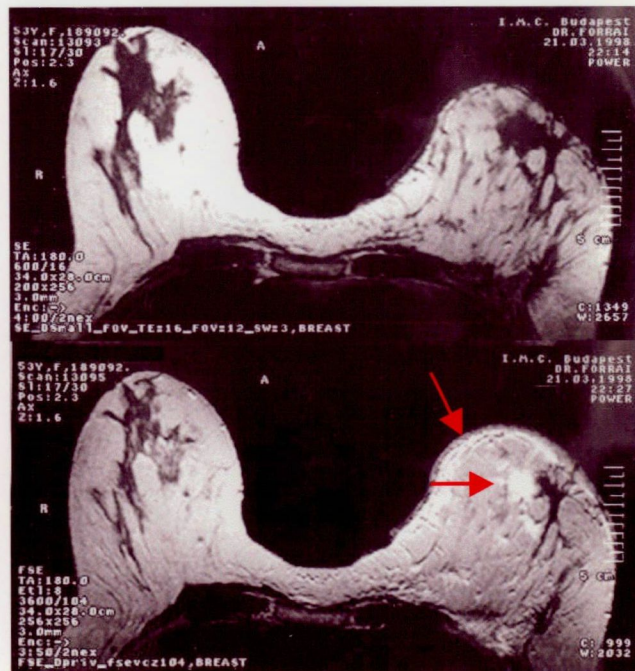
29. ábra

MR: T1 súlyozott 3D gradiens echo.
Külső sugárkezelés utáni állapot.
Enyhe szerkezeti torzulás (G1) és
körülírt bőrmegvastagodás.



30. ábra

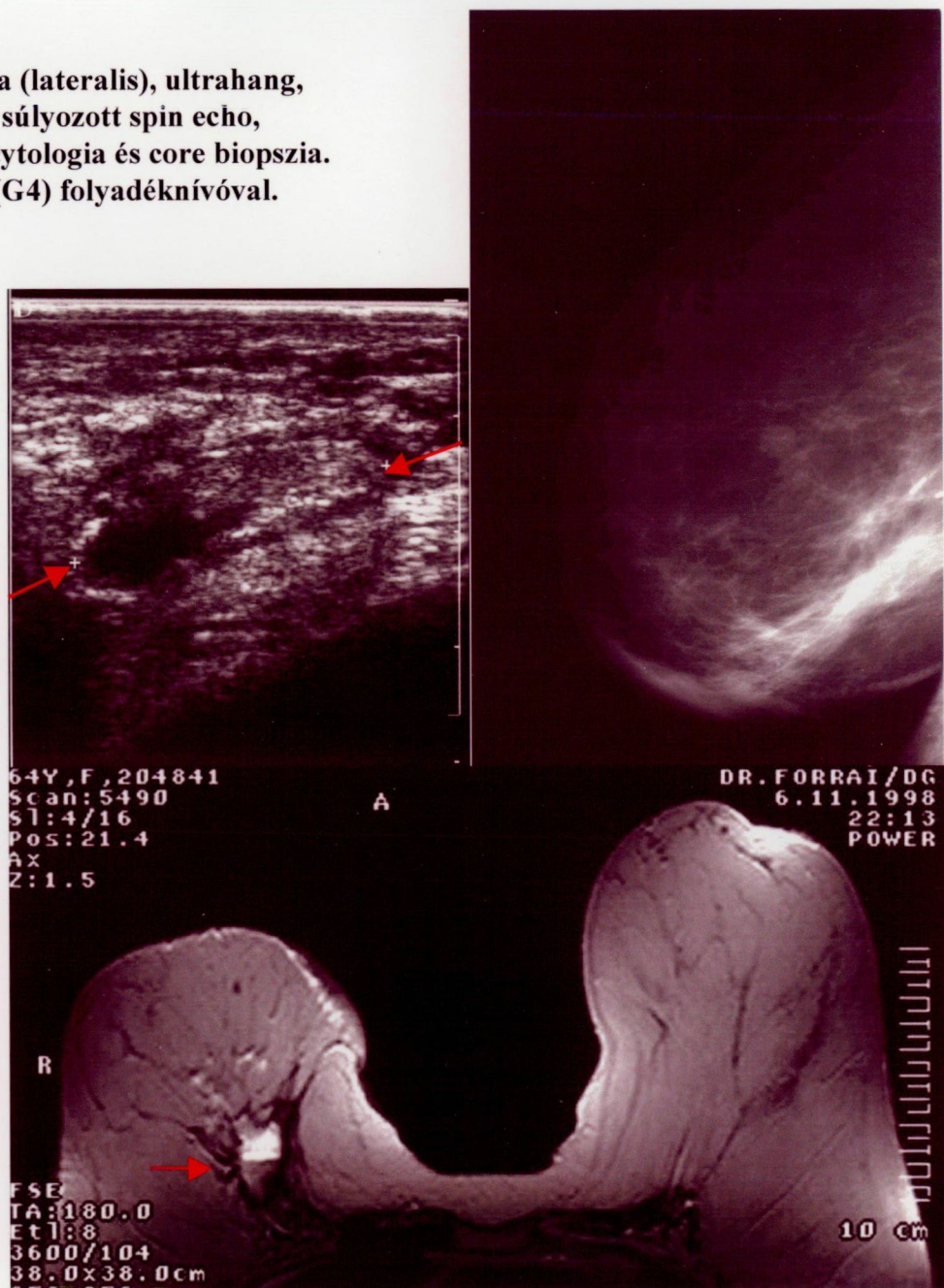
MR: T1 és T2 súlyozott spin echo
Tele- és brachyterapia utáni mellék-
hatások: bőrmegvastagodás,
közepes fibrosis (G2), korai subcutan
és állományi oedema (nyíl).



31. ábra
MR: T1 súlyozott spin echo.
Teletherapia után.
Jelentős állományi fibrosis
(G3)



32. ábra
Mammográfia (lateralis), ultrahang,
MR T1 és T2 súlyozott spin echo,
UH vezérelt cytologia és core biopszia.
Zsír necrosis (G4) folyadéknívóval.



33. ábra

MR: 3D gradiens echo, iv. Gadoliniummal.

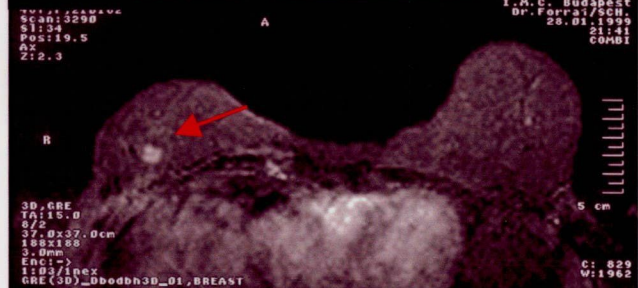
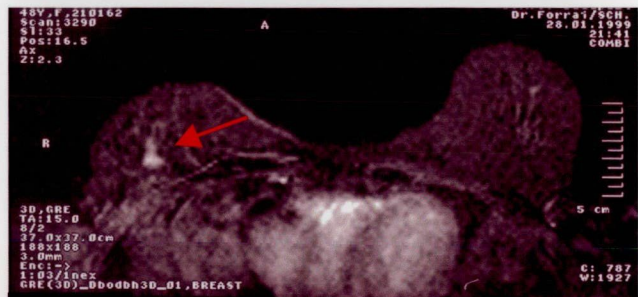
Kétoldali carcinoma, teletherapia után. Jelentős bőrmegvastagodás (G3).



34. ábra

MR: T1 súlyozott gradiens echo, iv. Gadoliniummal, subtractio után.

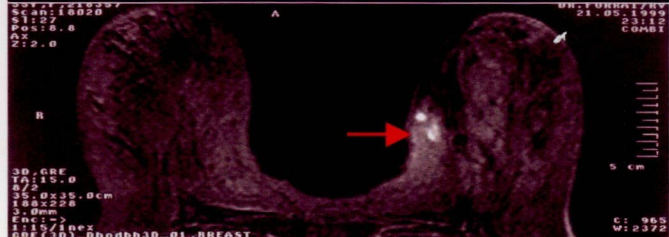
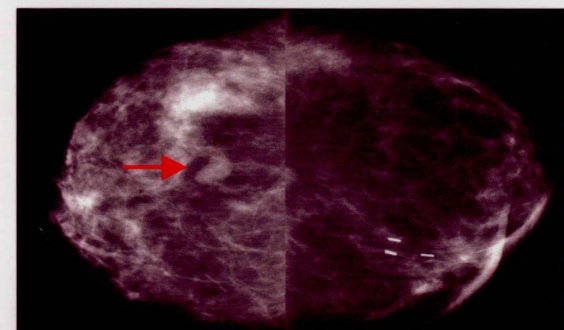
Igazolt localis recidíva (6mm) 3 évvel tele- és brachytherapia után.



35. ábra

Mammográfia és MR: T1 súlyozott gradiens echo, iv. Gadoliniummal, subtractio után.

Bal oldalon localis recidíva és egy közeli gócban második primer tumor. Jobb oldalon téves pozitív halmozás az MR-en: stereotaxiás core biopsziával igazolt fibroadenoma.



7.1.5 Összefoglalás

Az emlő MR vizsgálatát alkalmasabbnak találtuk a késői posztoperatív-posztirradiációs mellékhatások objektív diagnosztizálására és súlyosságuk osztályozására, mint a hagyományosan használt fizikális vizsgálatot. Mammográfia és ultrahang vizsgálat behatárolt értékű ezen a területen a technikai korlátok és a szummációs jelenség miatt. A 3D T1 GE szekvenciát a börmellékhatások, a T1 SE szekvenciát a parenchymás elváltozások ábrázolására javasoljuk. A tapasztalataink alapján kifejlesztett osztályozási rendszert kipróbálásra érdemesnek tartjuk. Segítségével objektíven mérhetőek a sugárkezelés következtében kialakult morfológiai eltérések. Természetesen figyelembe véve a magyarországi vizsgálati kapacitást és a módszer költségigényét az emlő MR-vizsgálat rutinszerű alkalmazása egyelőre korlátozott, azonban prospektív vizsgálatokban a klinikai gyakorlatban is közvetlenül felhasználható eredményeket nyerhetünk.

7.2 *A STIR szekvencia szerepe emlőmegtartó műtét és sugárterápia utáni MR vizsgálatokban*

7.2.1 Bevezetés

A prospektív tanulmány célja a zsírelnyomásos STIR szekvencia szerepének meghatározása konzervatív műtétet követő emlő MR vizsgálatoknál.

A dinamikus emlő MR vizsgálat széles körben elfogadott kiegészítő módszer a megtartott emlő vizsgálatában. E betegcsoportban fő szerepének a recidívák korai kimutatása és a fibrosis-tumorszövet elkülönítése tekinthető (185,200,201,202,203,204,205,206,207).

A fibroglandularis és zsírszövet aránya nagyfokú eltéréseket mutat a normális emlőállomány kialakításában. Ez az arány egyénenként is változik, de egy emlőn belül is jelentős variációk tapasztalhatók. Ennek következtében MR vizsgálatnál igen jelentős jeladásbeli különbségek a mirigyállományon belül. A Tabár szerinti beosztásban a 4. típus (adenosis) jelenti a legkomolyabb nehézségeket a kisebb, körülírt pathológiás kontraszthalmozások észlelésében, a foltos jellegű magas intenzitású háttéren belül (208).

E probléma megoldására több megoldás kínálkozik.

A subtractio egy általánosan használt postprocessing módszer, a posztkontrasztos sorozatok képeiből pixelenként kivonjuk a natív széria adatait. Így a jeladások különbsége csökken, viszont kiemelkedik a kontrasztanyagot halmozó terület. A módszer legfőbb korlátozó tényezője a betegek mozgása a vizsgálat alatt. Amennyiben ez a 2 mm-t meghaladja, jelentős műtermékek keletkezésével kell számolnunk, melyek az értékelést lehetetlenné teszik, sőt. téves pozitív, halmozást utánozó területek is megjelenhetnek.

Másik lehetőség a szelektív zsírelnyomás használata, például az általunk alkalmazott STIR (Short Tau Inversion Recovery) szekvencia segítségével (45,209,210). Ennek előnyeit és hátrányait elemezzük az 53 MR vizsgálatot feldolgozó prospektív tanulmányunkban.

7.2.2 Beteganyag és módszer

40, korai (Stage I-II) invazív emlőrák miatt konzervatívan operált beteg képezte a vizsgált csoportot. Műtét során a rezekciós üreg szélét Titanium klipekkel jelölték. Valamennyi beteg posztoperatív sugárkezelésben részesült (207,211). A sugárkezelés módja szerinti megoszlást az 16. Táblázat tartalmazza.

49 dinamikus emlő MR vizsgálatot végeztünk 6-166 (átlag 27.6) hónappal a kezelés után. Egy kivételével valamennyi betegnél legalább 12 hónappal a sugárterápia befejezése után végeztük el a vizsgálatot. Egy betegnél subacut mellékhatás (seroma, oedema, diffúz bőrmegvastagodás) miatt indikáltuk az MR vizsgálatot (212). 49-ből 43 esetben nem merült fel tumorra utaló gyanú az MR vizsgálat előtt. 6 esetben fizikális vizsgálat/mammográfia/ultrahang felvetette recidíva lehetőségét. 9 esetben az MR vizsgálatot 12-26 hónappal később megismételtük, a kimutatott radiogén mellékhatások követése érdekében. Összesen 53 pathológiás emlőről készült MR vizsgálatának adatai álltak rendelkezésre a feldolgozáshoz.

A mammográfiákat General Electric 600T készülékkel, Fuji/Kodak film/fólia kombinációval készítettük. Az emlő ultrahang vizsgálatokat Siemens Elegra, ATL9, Hitachi EUB-405 és 515 készülékekkel végeztük.

Az emlő MR vizsgálatok dupla emlőtekercsben, 0.5 Tesla térerejű (Elscent Gyrex V-EP, Haifa, Israel) berendezéssel készültek.

Alkalmazott szekvenciák: Axialis T1 súlyozott spin-echo (600/16), T2 fast spin echo (3600/104), STIR (3000/90/180), majd natívan és intravénás bolusban 0.2 mmol/tskg Gadolinium-DTPA (Magnevist, Schering) kontrasztanyag adása után dinamikus T1 jellegű 3D gradiens echo (7/2/15) szekvenciákat készítettünk, utóbbit 0 és 7 perc között háromszor megismételtük (200,201,213,214,215,216,217). A STIR szekvencia időtartama 3.5-6.5 perc, a dinamikus GE szekvencia 1-1.6 perc között volt. Átlagos vizsgálati idő – a postprocessinget is beleszámítva – 60 perc volt. 26 esetben T2* gradiens echo (550/20/20) és erősen T2 súlyozott (3600/162) szekvenciák is készültek. Esetenként a körülírt elváltozásokat egyéb kiegészítő síkokban is vizsgáltuk.

7.2.3 Eredmények

Az MR vizsgálatok 21%-ban (53-ból 11) a subtrahált szériák értékelése nehézségekbe ütközik a betegek elmozdulása miatt létrejött, elkerülhetetlen műtermékek miatt. Ez jelentősen korlátozza a kis, körülírt elváltozások észlelését, különösen vegyes alapállományú parenchymában. Az érzékenység növelésére zsírelnyomásos STIR szekvenciát használtunk, subtractio nélkül.

Csaknem valamennyi esetben (52/53, 98,1%) elfogadható minőségű képeket sikerült nyerni, még azoknál a betegeknél is, akiknél a dinamikus széria értékelését mozgási műtermékek gátolták. Nagyobb testméretű betegek és rövidített vizsgálati idő zajos képeket eredményez. Anyagunkban a STIR szekvenciával nyert képsorozatokat jónak 48/53 (90%), zajosnak 4/53 (8%), elfogadhatatlannak 1/53 (2%) értékeltük.

A zsírelnyomásos Short Tau Inversion Recovery (STIR) szekvencia a normális emlőszövet területén megfelelően alacsony jelintenzitású háttérrel ad, melyből nagy kontraszttal kiemelkednek a magas jeladású pathológiás elváltozások. Segítségével kis recidív carcinoma, második primer tumor, cysta, zsírnecrosis, fibroadenoma és folyadékgyülem egyaránt jól kimutatható volt.

Tanulmányunkban 28 olyan körülírt eltérést azonosítottunk, amely magas jeladású területként ábrázolódott a STIR szekvencián. A képletek magas jeladása független volt azok benignus, vagy malignus természetétől (36-38. Ábra). Átlagos méretük 17 mm (4-45) volt. Nem találtunk szignifikáns jelintenzitás különbséget cysták, fibroadenomák és recidívák között, ellenben az egészséges parenchyma és a körülírt elváltozások között markáns jeladásbeli különbséget tapasztaltunk.

Fokozott jeladást mutatott többek között egy intramammalis nyirokcsomó, amelyben follicularis hyperplasia volt kimutatható (39. Ábra). Ez az elváltozás téves pozitív korai intenzív kontraszthalmazásúnak bizonyult a hagyományos dinamikus szekvenciákon (218).

A kimutatott kóros jeladású területek differenciáldiagnosztikáját a rutin MR szekvenciákkal, és szokásos diagnosztikus módszerekkel végeztük, beleértve az ultrahang vezérelt és stereotaxiás core biopsziát. Az elváltozások szövettan szerinti eloszlását a 17. Táblázat tartalmazza.

Téves negatívnak egy low grade DCIS bizonyult (1.9%), mely MR-rel egyik szekvencián sem volt látható, a mammográfián csoportos, 20 mm átmérőjű mikromeszesedés formájában jelentkezett.

3 betegnél (5.6%) az egészséges emlőparenchyma mindkét oldalon egyenletes eloszlásban fokozott jeladást mutatott (46. Ábra).

Postoperatív és postirradiációs oedemát 34 esetben (64.1%), seromaképződést 2 betegnél (3.8%) észleltünk. Seroma mindkét szekvencián azonos módon elkülöníthető (41. Ábra).

A T2 súlyozott és STIR szekvencia összehasonlításánál a STIR szekvenciát az állományi oedema kimutatásában érzékenyebbnek ítéltük, mint a T2-t (40. Ábra). Az oedemát jelző diffúz jeladásfokozódás

- 18,7%-ban megegyezett
- 34,4%-ban a STIR szekvencián az oedema kiterjedtebb, vagy nagyobb fokú volt, mint a T2-n
- 46,9%-ban a STIR-en kimutatható oedema a T2 súlyozott szekvencián nem ábrázolódott.

Nagy átmérőjű erek pseudonodulusként jelentkezhetnek (45. Ábra). A hagyományos szekvenciákkal való összehasonlítás segít a téves pozitivitás kivédésében. Leghasznosabbnak a T1 spin-echo bizonyult, melyen az érképletekben látható típusos flow void igazolja a vascularis eredetet.

7.2.4 Megbeszélés

7.2.4.1 A STIR szekvencia előnyei

A STIR szekvencia nagyon hatásos zsírelnyomást hoz létre, nincs szükség kiegészítő subtractióra. Így ez a mérés egy „szűrő” jellegű, körülírt elváltozások kimutatására nagyon

érzékeny MR szekvenciának tekinthető. Természetesen nem használható a hagyományos képalkotó diagnosztikus módszerek (mammográfia, ultrahang) helyett, bizonyos esetekben alacsonyabb specificitása és szenzitivitása miatt. Utóbbi az MR-rel nem mindig detektálható ductalis in situ carcinomák miatt lényeges.

Valamennyi olyan körülírt elváltozás kimutatható volt ezen az egy szekvencián, amely a többi mérések valamelyikén ábrázolódott. Ez igazolja a STIR magas szenzitivitását. De természetesen ebből a szériából nem vonható le olyan következtetés, hogy a szokványos, kontrasztanyagot tartalmazó dinamikus MR szekvenciák elhagyhatók lennének az emlő rutin MR vizsgálatánál.

Azok a betegek is jól vizsgálhatók STIR-rel, akiknél nem lehet megfelelő minőségű, mozgási műtermékektől mentes subtractió képeket készíteni gyors gradiens echo szekvenciákkal.

Ezt a szekvenciát találtuk a legmagasabb szenzitivitásúnak a folyadéktartalmú struktúrák, főként parenchymás és subcutan oedema megítélésére. Letokolt seroma, implantátum is megbízhatóan ábrázolható (42. Ábra).

Intraoperatív behelyezett Titanium clipek minimális, (1-3 mm) kör alakú, void-jellegű műtermékeket képezhetnek főleg a gradiens echo szekvenciákon, de STIR-en ilyet nem észleltünk.

7.2.4.2 A STIR szekvencia hátrányai

Több szerző beszámolt róla, hogy – főként low grade – DCIS-ek semmilyen szekvencián nem ábrázolódtak MR-rel (216,217). Tanulmányunkban egy hasonló esetben mind STIR, mind kontrasztalthalmozásos dinamikus szekvenciák téves negatívnak bizonyultak.

Magas áramlású erek STIR-en pulzációs műtermékeket képezhetnek, melyek magas jeladású, a kódolás irányában gyengülő intenzitású, párhuzamos lineáris eltéréseként jelentkeznek (44. Ábra). Ezek azonban soha nem zavarták a diagnosztikus megítélhetőséget.

STIR egy nagyon érzékeny, de alacsony specificitású szekvencia, így nem alkalmas solid-cystosus és benignus-malignus jellegek elkülönítésére.

A kezeletlen emlők ép parenchymájának ritkán észlelt homogén jeladásfokozódása valószínűleg diffúz proliferatív mastopathia vagy hormonális eredetű oedema következménye. További kutatás – beleértve szövettani mintavételeket is – szükséges az okok pontos meghatározásához.

7.2.4.3 Irodalmi áttekintés

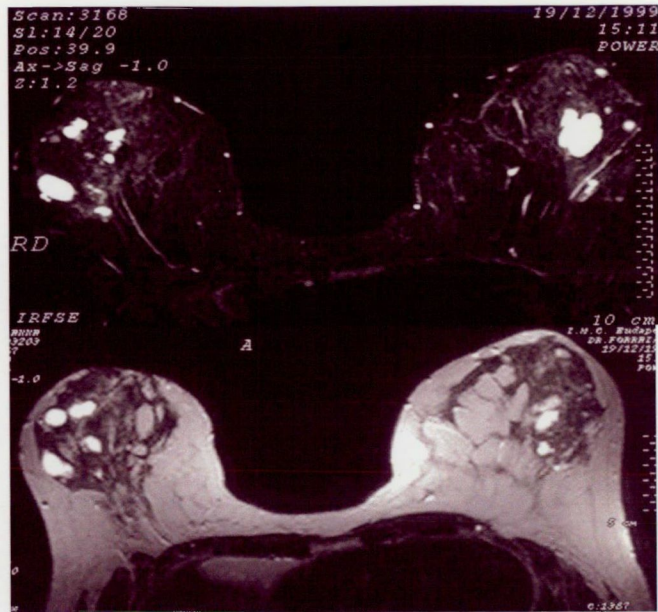
Az irodalomban csak néhány olyan közlés található, mely megemlíti a STIR szekvencia használatát az emlődiagnosztikában. Ezek szintén úgy értékelték, hogy a zsírelnyomásos szekvenciák igen hasznosak a háttér magas jelének és zajának elnyomásában, így optimalizálják a kontrasztviszonyokat (209). Másik közlés a zsírnecrosis és atípusos cysták elkülönítésére tartja alkalmasnak ezt a mérési módot (210).

Tudomásom szerint ez az első tanulmány, amely a STIR felhasználásával foglalkozik kezelés utáni állapotokban.

7.2.5 Összefoglalás

Vizsgálatainkkal alátámasztható, hogy a STIR egy nagyon érzékeny szekvencia, mellyel a legtöbb körülírt elváltozás és kezelés utáni szövődmény biztonsággal kimutathatók. Nem alkalmas azonban a jó- vagy rosszindulatú eredet elkülönítésére. Nyugtalan betegek vizsgálatára is lényegesen megbízhatóbb, mint a subtractiós technika. E tulajdonságai alapján hasznos eszköznek tartjuk a sugárterápiás kezelésben részesült, megtartott emlők követésében.

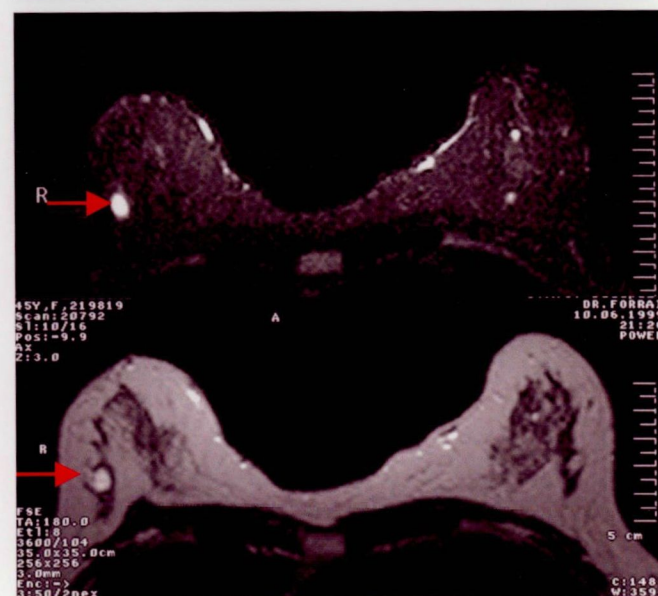
36. ábra
MR: STIR és T2 súlyozott.
Fibrocystás mastopathia.

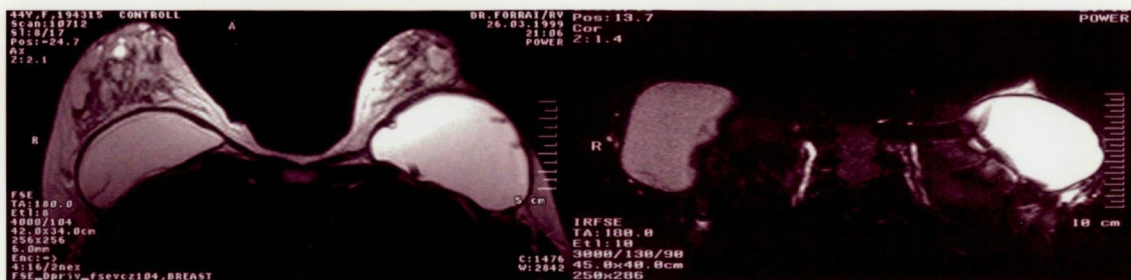


37. ábra
MR: STIR és 3D GE T1,
iv. Gadoliniummal,
subtractio után.
Kétfócu recidíva
2 évvel műtétet és
teletherapiát követően.



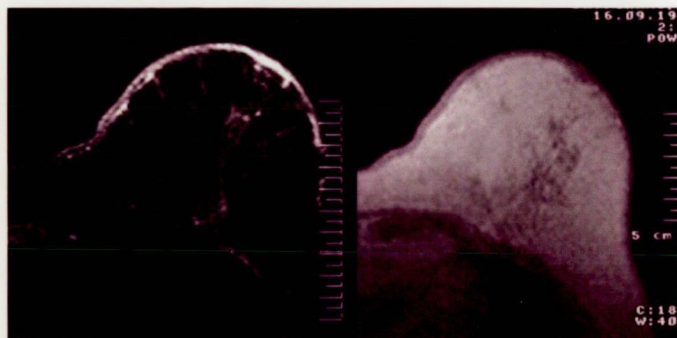
38. ábra
MR: STIR és T2 súlyozott.
Gyulladásos cysta



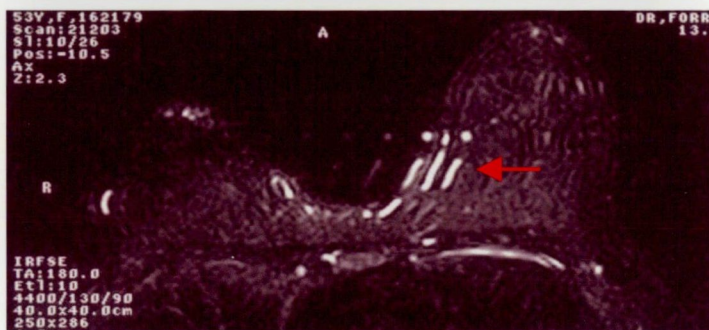


42. ábra MR: STIR és T2 súlyozott. Jobb intracapsularis implantátum ruptura. A bal implantátum 2 hónappal korábban került beültetésre, emiatt körülötte oedema van.

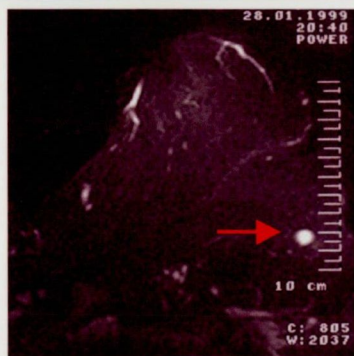
43. ábra
MR: 3D T1 gradiens echo,
iv. Gadoliniummal és STIR.
Korai diffúz bőrmegvastagodás
teletherapia után.



44. ábra
MR: STIR.
Pulzációs műtermék.



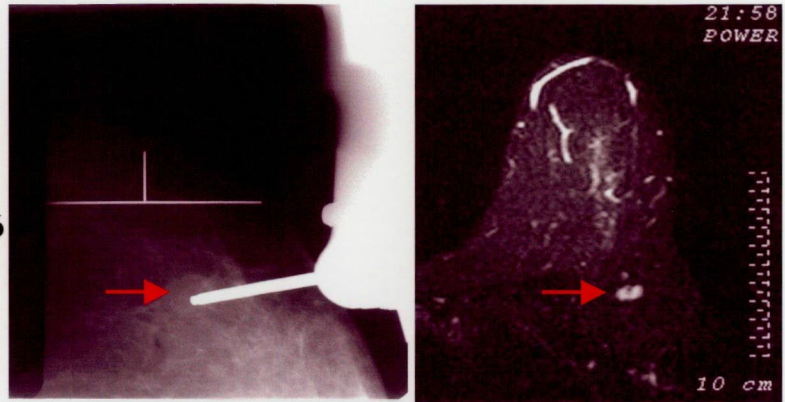
45. ábra
MR: STIR.
Pseudonodulus: nagy átmérőjű
vena.



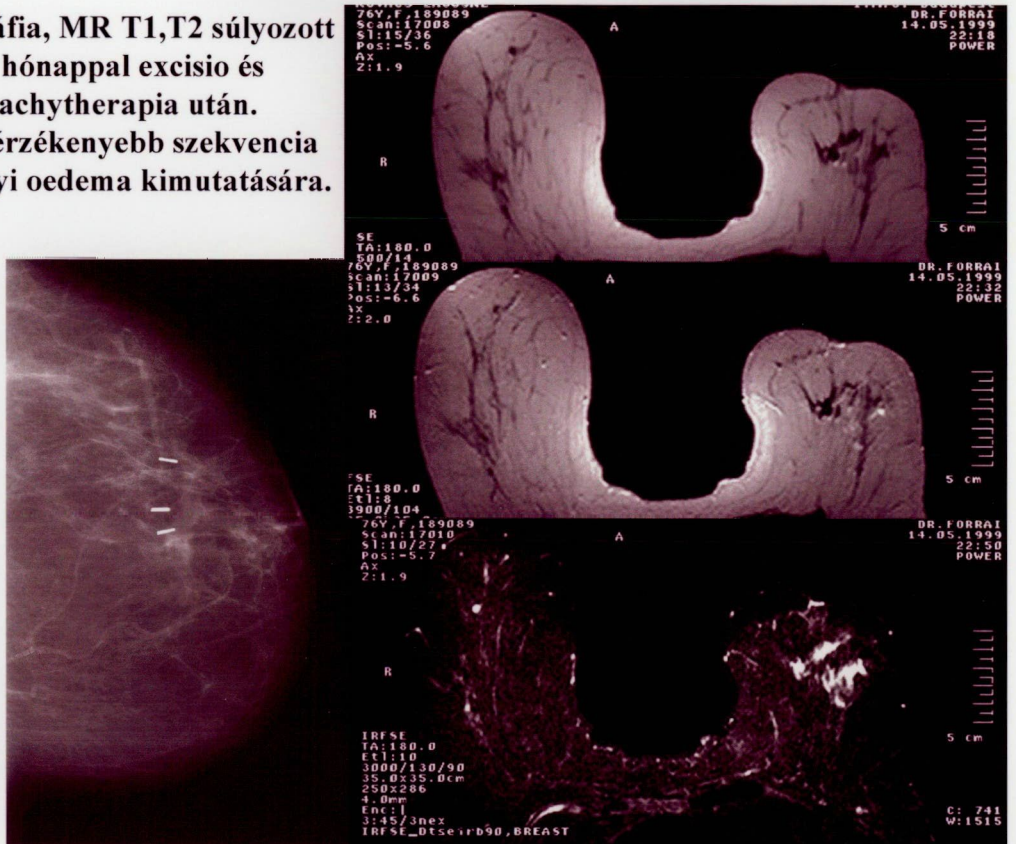
46. ábra
MR: STIR.
Diffúz jeladásfokozódás
mindkét emlőben.
Más módszerekkel nem
mutatható ki kóros eltérés.



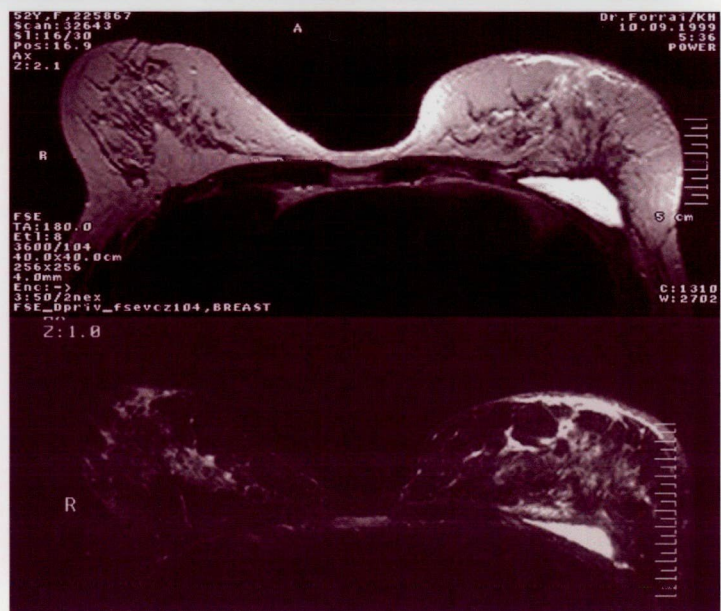
39. ábra
MR: STIR és stereotaxiás
core biopszia célzófelvétele.
Intramammarialis nyirokcsomó
follicularis hyperplasiával.



40. ábra
Mammográfia, MR T1,T2 súlyozott
és STIR 20 hónappal excizio és
egyedüli brachytherapia után.
STIR a legérzékenyebb szekvencia
az állományi oedema kimutatására.



41. ábra
MR: T2 súlyozott és STIR.
Seroma, állományi és subcutan
oedema 32 hónappal műtét
és teletherapia után.



16. Táblázat. Betegek megoszlása a sugárterápia fajtája szerint

Módszer	n (%)
50 Gy WBRT* + 10-16 Gy elektron boost	7 (13.2)
50 Gy WBRT + 10-16 Gy BT** boost	20 (37.7)
46-50 Gy WBRT	15 (28.3)
7 x 5.2 Gy egyedüli BT	11 (20.8)
Összesen	53 (100)

*WBRT = teljes emlő teleterápia

**BT = brachyterápia

17. Táblázat. A talált elváltozások megoszlása szövettani természetük szerint

Szövettan	n
Cysta	9
Gyulladásos cysta	1
Fibroadenoma	7
Második primer tumor	1
Localis recidíva	4
Zsír necrosis	2
ADH	1
Intramammalis nyirokcsomó follicularis hyperplasiával	1
Seroma	2
Összesen	28



8 Összefoglaló

1. Core biopszia

Bevezetés

Az emlőrák igen hosszú, 5-10 éves preklinikai szakasszal növekszik. Klinikai szakaszba akkor ér a carcinoma, amikor tapinthatóvá válik, vagy egyéb tüneteket okoz, pl. váladékozás. Technikailag kb. 3-5 mm az a mérethatár, ahol már képalkotó módszerekkel felfedezhető lehet. A preklinikai szakaszban fejlett radiológiai módszerekkel kimutatott carcinomák nagy része még nem metasztatizált, és szövettanilag is jobban differenciált, mint a klinikai tüneteket adó daganatok.

A jól differenciált, lassan növekvő tumorok morfológiai megjelenése közel áll a jóindulatú tumorokhoz, így differenciáldiagnosztikai nehézségeket okozhatnak. A fiatalabb életkorban létrejövő emlőrákok általában gyorsabban növekednek és szóródnak. Korábban a kivizsgálási algoritmusok megengedték a követéses módszer alkalmazását annak eldöntésére, hogy a talált kétes elváltozás malignus-e.

Az emlőrák elleni küzdelem legfontosabb eszköze, a korai diagnosztika célja, hogy az emlőrákokat a klinikai szakaszba kerülés előtt 1-4 évvel felfedezze. Így az alacsonyabb stádiumú betegségek gyógyulási aránya is lényegesen jobb. A fentiek miatt a fiatalabb korosztályban a felfedezés és a klinikai szakasz közötti „rés” értelemszerűen szűkebb. ezért a diagnózis késlekedése meredekebben rontja a gyógyulási esélyeket.

Ezek a felismerések már a 80-es években a „triplet diagnosztika” (fizikális vizsgálat, mammográfia, cytologia) elterjedéséhez vezettek. Ehhez később az ultrahang vizsgálat csatlakozott. Kezdetben a tapintható elváltozásokból vettek vékonytűvel mintát. Később a képen látható területből célzott mintavétel is lehetővé vált. Ez nagy előrelépésnek számított, mivel számos műtetet lehetett megtakarítani, illetve a műtéti indikáció biztosabb alapokra helyeződött. A triplet diagnosztika elve szerint a három módszer bármelyikével gyanúsnak talált területet sebészi excisioval kell kezelni. Ez lényegesen csökkentette a nem diagnosztizált malignus tumorok arányát, de még mindig nagyszámú emlőműtét hozott benignus eredményt.

A cytologiai mintavétel előnye, hogy gyorsan és olcsón nyújt fontos információt egy elváltozás természetéről. Komoly hátránya azonban, hogy igen nagy a téves negatív minták

aránya, mely in vivo kísérleti szériában is eléri a 9%-ot. Értékelhetetlen minta 33-54% közötti értékre adódik. Így a cytologiai módszer a klinikai gyakorlatban a malignitás kizárására nem tekinthető megfelelő eszköznek.

A klasszikus triplet diagnosztika hátrányát, amely tehát a felmerült malignitás kizárására – a sebészi excízió kivül – nem kínált megnyugtató megoldást, a 90-es években elterjedt percutan szövettani mintavétel, a core biopszia látszik feloldani.

Módszer

- Stereotaxiás és ultrahangos célzás eredményeinek összehasonlítása történt mammográfián és ultrahanggal egyaránt azonosítható körülírt elváltozásoknál (261 eset)
- Core biopsziás mintavételek sorozata (250 eset) készült annak megállapítására, hogy a core biopszia
 - mely esetekben indikált ill. kontraindikált
 - milyen arányban változtatja meg az eredeti terápiás tervet, és milyen irányban
 - alkalmazása milyen arányban csökkenti a nem terápiás célzatú műtétek számát
 - alkalmazásával milyen arányban lehet a nem tapintható elváltozásoknál a klasszikus kétlépcsős műtét helyett egylépcsős megoldást alkalmazni
 - ezáltal milyen arányban csökken a műtéti és anaesthesiologiai szövődmények száma
 - alkalmazásával milyen arányban csökkenthető a preoperatív jelölések, specimen mammográfiák/ultrahang vizsgálatok száma
 - alkalmazása milyen arányban csökkenti az intraoperatív fagyasztásos szövettani vizsgálatok számát
 - alkalmazásával milyen arányban változik a recidíva gyanúja miatt elvégzett műtétek száma
 - indikálása és végzése során milyen pathologiai szempontokat kell a radiológusnak figyelembe venni
 - helyett milyen indikációkban ajánlott a vékonytű cytológiát előnyben részesíteni, és fordítva
 - szövettani lelete mely esetekben nem validálható
 - milyen betegellátási, és pszichés kérdéseket vet fel

Eredmények

- Magyarországon elsőként vezetem be a napi gyakorlatba az emlő core biopsziát (1994) és elsőként használtam ehhez stereotaxiás célzást.
- A felvetett kérdésekre a vizsgálatsorozatok tapasztalatai alapján adtam részletes választ, emellett a core biopsziával kapcsolatos alábbi megállapításokat sikerült alátámasztani.

A core biopsziát összességében jellemző számszerű adatok:

Érzékenység: 94,3%

Specificitás: 98,8%

Pozitív prediktív érték: 97,6%.

Negatív prediktív érték: 97,0%

Következtetések

- A vizsgálsorozattal az emlő core biopszia megfelelően érzékeny és specifikus módszernek bizonyult az emlő primer és terápia után létrejött elváltozásainak diagnosztikájában és differenciáldiagnosztikájában. Segítségével számos – csupán diagnosztikus célú – műtét elvégzése feleslegessé válik, viszont korábban diagnosztizálhatók és kezelhetők a kis, nem tapintható, esetenként benignus morfológiájú carcinomák. A műtét nélküli szövettan biztosítása a benignitás megerősítésének is fontos eszköze, így nagyszámú felesleges képalkotó vizsgálat, követés, szövődmény és pszichés teher kerülhető el. Amennyiben ez nem végezhető el (pl. nem célozható lokalizáció), csak akkor van létjogosultsága a diagnosztikus jellegű sebészi excisionak.
- A core biopszia a legtöbb esetben alkalmas eszköz az invazív vagy in situ karakter preoperatív megállapítására, de a végleges szövettani feldolgozás ennek megítélésében megbízhatóbb.
- Igen nagy különbségek tapasztalhatók a biopszia előtti képalkotó vélemény és a core biopszia szövettani lelete között. Alapvető fontosságú, hogy a core biopszia eldönti a nagyszámú, képalkotókkal indetermináltnak tartott kérdést is. Ezért a terápia tervezést a core biopszia alapvetően megváltoztatja.
- A cytologia nem alkalmas módszer a solid képletek, és különösen a mikromeszesedések karakterizálására, a magas "téves negatív" és "értékelhetetlen" arány miatt. Negatív cytologiai eredmény esetén 36,6%-ban nem zárható ki a carcinoma lehetősége. A cytologiai módszer megfelelőnek bizonyult malignitás egyszerű igazolására mindazokban az esetekben, amikor cytologiailag egyértelműen malignus lelet született. Invázióra ilyenkor sem ad információt, így messzemenő terápia döntés (mastectomia, axillaris dissectio indikálására) nem alkalmas.

- A vizsgálatok alapján megállapítható, hogy a cytologia eredményei javíthatók, ha a cytologus a mintavétel helyszínén gyors festéssel visszajelzést ad a nyert anyagról. Így az értékelhetetlen anyagok száma csökkenthető.
- Stereotaxiás célzással nem található olyan indikáció, amelyben a cytologia használható lenne. Ultrahanggal nem látható képletek esetén technikai és pathológiai okokból mindig core biopsziát szükséges használni.
- A korábban malignus tumor miatt már operált betegcsoport külön történő feldolgozása alapján megállapítható, hogy a képkötő módszerek és a core biopszia teljesítőképessége nem tér el a még nem operált betegcsoporttól. A cytologia azonban jelentősen gyengébb teljesítőképességű: érzékenysége 50%-a, negatív prediktív értéke szintén 10%-kal alacsonyabb a primer diagnosztikus betegcsoportnál számoltaknál.
- A core biopszia benignus eredménye miatt 28%-ban a tervezett műtetre nem került sor. Ennek kapcsán megtakarított preoperatív drótjelölések, specimen mammográfiák aránya 27%. A core biopszia benignus eredménye miatt elvileg megtakarítható lett volna a műtétek 64%-a.
- A feldolgozott esetekben a malignitás preoperatív szövettani igazolásával a betegek nagy részénél (72,1%) a terápiás tervbe kétlépcsős helyett egylépcsős műtét került.
- A preoperatív jelölések, műtétek sebészi és anaesthesiológiai szövődményei is a fenti arányokban csökkenthetők a core biopszia használatával. Természetesen emellett nem lehet eltekinteni a számos feleslegesen kórházban töltött nap, a költségek, a munkaráfordítás és a pszichés terhek mérséklődésétől sem.

2. Emlő MRI

Bevezetés

A korai emlőrák primér kezelésében az emlőmegtartó műtét és posztoperatív sugárkezelés az utóbbi két évtizedben általánosan elfogadottá vált. Előnye a mastectomiával szemben, hogy – azonos túlélés mellett – nem csonkoló beavatkozás. A kombinált (sebészi és irradiációs) kezelés célja a lokoregionális daganatmentesség biztosítása – megfelelő kozmetikai eredménnyel. Az eredmények értékelésénél így figyelembe kell venni a késői posztoperatív-posztirradiációs mellékhatásokat is.

A betegkövetés során alkalmazott fizikális vizsgálat és a hagyományos képalkotó eljárások (mammográfia, UH) az esetek jelentős részében alkalmasak a helyi daganatkiújulás korai felismerésére, a posztirradiációs mellékhatások elemzésére, osztályozására azonban csak kevés szerző használta őket. A RTOG/EORTC csoportosítás egyedül fizikális vizsgálaton alapul.

Az emlő MR-vizsgálat értéke a lokális recidívák illetve a posztirradiációs elváltozások (fibrózis, hegszövet, zsírnekrózis) differenciáldiagnosztikájában már bizonyított.

Módszer

- A prospektív tanulmányban az emlő MR-vizsgálatával – mint a sebészi és sugárkezelés okozta benignus elváltozások szenzitív megítélésére alkalmas módszerrel – szerzett tapasztalatokról számoltam be. 53 irradiált emlő komplex, összehasonlító vizsgálatával (fizikális, mammográfia, ultrahang, MR) értékeltem a különböző sugárterápiás eljárások által okozott parenchymás és bőrmellékhatásokat a dózis és az irradiált céltérfogat függvényében.
- Prospektív tanulmány készült emellett a zsírelnyomásos STIR szekvencia szerepének meghatározására konzervatív műtétet követő emlő MR vizsgálatoknál.
- Kidolgozásra került egy ajánlás a posztirradiációs mellékhatások mammográfiás- és MR-morfológián alapuló új, objektív osztályozási rendszerére. Ennek célja az eltérő besugárzási formák következményeinek összehasonlítására használható, korrekt módszer létrehozása.

Eredmények

- A fizikális vizsgálat elérhetősége, egyszerűsége és általános elfogadottsága miatt továbbra is a sugárkezelés okozta mellékhatások követésének alapja. Ráadásul egyes korai (erythema, pigmentáció) és késői (teleangiectasia) elváltozások képalkotó eljárásokkal nehezen vagy egyáltalán nem ábrázolódnak.
- A fizikális vizsgálat és a mammográfia az emlő MRI-nél gyengébb szenzitivitású és kevésbé objektivizálható módszerek a bőr és az emlőparenchyma károsodási fokának megállapítására.
- A különböző vizsgálati módszerek összehasonlítása alapján az emlő UH a késői mellékhatások osztályozására alkalmatlannak bizonyult. Természetesen a primer

emlődaganatok és lokális recidívák diagnosztikájában és célzott, invazív beavatkozásokban az UH-vizsgálat értéke vitathatatlan.

- MR-vizsgálattal praeklinikai, tünetmentes szakaszban is mérhető és osztályozható a besugárzás okozta bőr- és parenchymás elváltozások. A T1 GE szekvenciával az epidermis és dermis együttes megvastagodása milliméter pontossággal adható meg. MRI-vel az esetek 96,2%-ában észlelhetők voltak a subcutan zsírszövet és mirigyállomány fibrózisára utaló morfológiai jelek.
- Az operált és irradiált emlő bőre az esetek 84,9%-ban 2 mm-nél vastagabbnak (2,5-7 mm) bizonyult. Ez az adat 50%-al alacsonyabb a 24 hónapnál hosszabb ideig követett betegeknél.
- Oedemát átlagosan a kezelések befejezése után 12 hónapig lehet kimutatni. Megfigyelhető volt egy – már mások által is leírt – lassabban csökkenő oedema forma, amely 18 hónap eltelte után is még fennmarad.
- A zsírelnyomásos Short Tau Inversion Recovery (STIR) szekvencia a normális emlőszövet területén megfelelően alacsony jelintenzitású háttérrel ad, melyből nagy kontraszttal kiemelkednek a magas jeladású pathológiás elváltozások. Segítségével valamennyi, a dinamikus szérián ábrázolódó recidív carcinoma, második primer tumor, cysta, zsír necrosis, fibroadenoma és folyadékgyülem egyaránt kimutatható volt, ez igazolja magas szenzitivitását.
- A T2 súlyozott és STIR szekvencia összehasonlításánál a STIR szekvencia magasabb szenzitivitású a folyadéktartalmú struktúrák, főként parenchymás és subcutan oedema megítélésére. Letokolt seroma is megbízhatóan ábrázolható.
- Azok a betegek is jól vizsgálhatók STIR-rel, akiknél nem lehet megfelelő minőségű, mozgási műtermékektől mentes subtractiós képeket készíteni gyors gradiens echo szekvenciákkal.

Következtetések

- Az emlő MR vizsgálat alkalmasabb a késői posztoperatív-posztirradiációs mellékhatások objektív diagnosztizálására és súlyosságuk osztályozására, mint a hagyományosan használt fizikális vizsgálat.

- A tapasztalatok alapján kifejlesztett osztályozási rendszer segítségével objektíven ítélhető meg a sugárkezelés következtében kialakult morfológiai eltérések.
- MR-morfológia alapján az elektron boost-tal is kezelt betegeknél mind börmellékhatás, mind fibrózis gyakrabban fordult elő, mint szövetségi boost esetén.
- Az egyedüli brachyterápiával kezelt betegeknél kevesebb közepes és súlyos mellékhatás volt megfigyelhető, mint teljes emlő teleterápia eseteiben. Ezeknél a betegeknél az is igazolódott, hogy a mellékhatások mindig körülírt területet, limitált térfogatot érintenek.
- Mammográfia és ultrahang vizsgálat behatárolt értékű ezen a területen a technikai korlátok és a szummációs jelenség miatt.
- A vizsgálatokhoz használt 0,5 Tesla térerejű berendezés megfelelő szekvenciák és tekercs használata esetén a szokásos magasabb térerejű készülékekkel megegyező módon alkalmazható emlővizsgálatokhoz.
- A 3D T1 GE szekvencia a börmellékhatások, a T1 SE szekvencia a parenchymás elváltozások ábrázolására javasolt.
- Kezelt emlőknél a T2 súlyozott szekvencia elvégzése minden esetben szükséges, a mellékhatások kimutatása és a differenciáldiagnosztika érdekében.
- A vizsgálatsorozattal alátámasztható, hogy a STIR magas szenzitivitású szekvencia, mellyel a legtöbb körülírt elváltozás és kezelés utáni szövődmény biztonsággal kimutatható. Nem alkalmas azonban a jó- vagy rosszindulatú eredet elkülönítésére. Nyugtalan betegek vizsgálatára is lényegesen megbízhatóbb, mint a subtractiós technika. E tulajdonságai alapján hasznos eszköz a sugárterápiás kezelésben részesült, megtartott emlők követésében.

9 Summary

1. Core biopsy

Introduction

Breast cancer evolution period is quite long, 5-10 years. Clinical phase is reached when symptoms e.g. palpable mass or nipple discharge occur. 3-5 mm diameter is the lower technical threshold of detection of the imaging methods. The majority of the cancers – diagnosed in the preclinical phase by refined radiological methods – are not metastasised, and histologically better differentiated than the cancers diagnosed by clinical symptoms.

Better differentiated, slow growing tumours are characterised by a morphological appearance close to the benign tumours, therefore differential diagnostic problems can be found. Breast cancers occurring in younger patients are growing more rapidly and have a higher tendency of dissemination. Formerly, the diagnostic algorithms allowed the use of the follow up method in order to decide whether the indeterminate lesion is malignant or not.

The main goal of the early diagnosis is to detect breast cancers 1-4 years before the clinical period. Lower clinical stage diseases result in better prognostic. At younger patients the time interval between detection and clinical phase is narrower, therefore the delay of the diagnosis result in much worse prognosis.

These observations lead to the general use of the "triple test" (clinical examination, mammography, cytology) in the 80's. Later it was supplemented by ultrasound examination. At the beginning of guided biopsy era, cytology sampling was only possible from palpable lesions. Later directed biopsy became also feasible from nonpalpable lesions. It was an important step because several surgical biopsy could be avoided, and also the indication of surgery became based on more objective data. By the rules of the triple test, surgery must have been performed of any lesions suspicious by any of the three methods. It decreased the number on non-diagnosed cancers, but still a large number of breast surgery was performed for benign lesions.

Advantage of the cytological method is the ability of giving quick information about a lesion, for reduced cost. Main disadvantage is the high percentage of false negative result, which reaches 9% in "in vivo" series. Non contributive samples are found in 0-54%, the data differ by authors. Therefore the cytological method is not a good choice for excluding

malignancy in clinical settings. So triple test is not reliable for replacing surgical excision when suspicion of malignancy was raised.

Core biopsy, a new sampling method came into general use in the 90's is investigated in order to overcome the disadvantages of the classical triple test.

Methods

- ◆ Stereotaxic and ultrasound guidance was compared in lesions detected on both mammography and ultrasound (261 cases)
- ◆ We investigated in a series (250 cases) of core biopsy
 - ◆ its indications and contraindications
 - ◆ the proportion and type of changing in therapy due to core biopsy
 - ◆ the ratio of reducing non therapeutic surgical procedures
 - ◆ the proportion of converting two step into one step surgery at nonpalpable lesions
 - ◆ the consecutive reduction of surgical and anaesthetic complications
 - ◆ the ratio of reducing pre/intraoperative localisations, specimen X-rays, specimen US and frozen sections
 - ◆ the proportion of reducing the number of surgeries indicated by suspicion of recurrence
 - ◆ which pathologic standpoints must be taken into consideration by the radiologist while performing core biopsy
 - ◆ which are the cases when fine needle aspiration is indicated before or after core biopsy
 - ◆ which are the cases when the histological result of core biopsy cannot be validated
 - ◆ which psychological and patient management questions are raised in connection with core biopsy

Conclusion

- ◆ I initiated core biopsy into the practice in Hungary at 1994. I used the first time stereotaxic guidance with core biopsy, as well.

◆ **Characteristic data of core biopsy in our series:**

Sensitivity 94,3%

Specificity 98,8%

Positive predictive value 97,6%

Negative predictive value 97.0%

- ◆ Core biopsy was found sensitive and specific enough for the diagnosis and differential diagnosis of primary and post-therapy lesions of the breast. With the use of core biopsy several – mainly diagnostic – surgery can be avoided, and small, nonpalpable, occasionally benign morphology cancers can be diagnosed earlier. The histological result provided by core biopsy is a reliable proof of benign character, therefore several unnecessary imaging study, follow-up and psychological charge can be abandoned. By my opinion diagnostic surgery is indicated only in the rare cases when preoperative sampling cannot be performed (e.g. “bad” localisation).
- ◆ Core biopsy is an appropriate way in most of the cases for the preoperative establishment of the invasion of breast tumours, but detailed histological workup is the gold standard.
- ◆ High disagreement is noted between the pre-biopsy imaging opinion and the histological result of the core sample. It is also very important that core biopsy helps to decide the management of those large number of cases when indeterminate findings are stated by imaging. For this reason core biopsy is essentially able to change the therapeutical approach.
- ◆ Fine needle aspiration biopsy was not found appropriate for characterising either solid lesions, or microcalcifications because of an elevated number of false negative and non contributive results. At negative cytological result carcinoma cannot be excluded in 36,6% of the cases. Cytology is found to be adequate for the simple confirmation of malignancy in the cases when cytology result was equivocally malignant. It did not provide any reliable information about invasive character, hence important therapeutic decisions e.g. mastectomy, axillary dissection can not be indicated.
- ◆ It was proven in our series that the results of cytology can be improved if the cytopathologist is present at the biopsy and evaluates the sample by quick staining. This is the way of reducing the number of non contributive samples.

- ◆ No indication is found for stereotaxic guidance in which fine needle aspiration would be appropriate to use. While diagnosing lesions not detected by ultrasound, core biopsy should always be the method of choice.
- ◆ By the evaluation of the patient group – formerly operated on for breast cancer – we proved that the results of imaging and core biopsy is similar to the non-operated group. On the other hand, cytology results are highly different. In this group, cytology sensitivity is only 50%, negative predictive value is 10% less compared to the non-operated group.
- ◆ Because of the benign result of core biopsy 28% of the planned surgical procedures were not realised. 27% of preoperative localisations, specimen mammographies were spared. 64% of the surgeries could have been avoided if the surgeons and patients had accepted the benign histological result of the core biopsy.
- ◆ In our series core biopsy allowed at most of the cases (72,1%) to perform one step surgery, by the preoperative proof of malignancy.
- ◆ The number of surgical and anaesthesiologic complications of surgeries and localisations can also be reduced in the same proportion by the use of core biopsy. Of course, additional hospital stay, costs, workload and psychological charges can also be diminished.

2. Breast MRI

Introduction

Breast conserving surgery (BCS) and radiotherapy is a widely accepted treatment for patients with early invasive breast cancer. The goal of combined treatment (surgery and radiotherapy) is to provide loco-regional control of the disease with acceptable cosmetic results. Hence, in the evaluation of overall results, late postoperative-postirradiation complications should also be taken into consideration.

Traditional follow-up methods, such as physical examination, mammography and ultrasound (US) are suitable for early recognition of local recurrence. However, these are quite subjective, low sensitivity and specificity modalities for the evaluation of radiotherapy related side effects. The RTOG/EORTC late radiation morbidity scoring scheme is based on

physically detected findings. Contrast enhanced breast MRI is proved to be useful to depict early local recurrence and to differentiate it from late postirradiation side effects.

Methods

- ◆ Prospective study was carried out in order to analyse the possibilities of breast MRI in the imaging of postoperative-postirradiation complications. In a comparative study of 53 irradiated breast (clinical examination, mammography, ultrasound and MRI) those parenchymal and skin changes were evaluated that were caused by different radiotherapy methods, taking into consideration the dose and the target volume, as well.
- ◆ A prospective study was performed for the evaluation of the role of the fat suppressed STIR sequence in the conserved and irradiated breast.
- ◆ A categorisation scheme was developed for the evaluation of postirradiation skin and parenchymal changes based on mammography and MRI findings. The purpose is to establish a correct, reproducible system for the comparison of sequelae caused by different radiotherapy methods.

Results

- ◆ Physical examination remains the basic tool for the follow-up of radiotherapy related side effects, because it is simple, available and widely accepted. In addition, some early (erythema, pigmentation change) and late (teleangiectasia) side effects are not depicted by diagnostic imaging.
- ◆ Physical examination and mammography were found to be less sensitive and objective methods to evaluate late skin and parenchymal damages than MRI.
- ◆ By comparing different methods, breast ultrasound was found to be very useful for the diagnostics of breast cancer and local recurrence, however, it was not suitable for the grading of late side effects.
- ◆ We were able to detect, measure and score late radiation side effects by MRI also during the pre-clinical phase. The overall thickening of the two anatomical layers (epidermis and dermis) of skin could be measured accurately by GE T1 sequence. Skin and parenchymal fibrosis were depicted by MRI in 96,2% of the cases.

- ◆ In our series irradiated skin was found to be thicker than 2 mm (2.5-7 mm) by MRI in 84.9 % of the cases, however the incidence of skin thickening decreased to 50% in case of the patients who were followed by MRI for more than 24 months.
- ◆ Postoperative and postirradiation oedema is usually seen till 12 months after therapy. We also observed the slowly decreasing form shows permanent oedema after 18 months, as reported by others.
- ◆ The fat suppressed Short Tau Inversion Recovery (STIR) sequence provided a low intensity background of the normal breast tissue, contrasting the high signal of the pathological regions. It was able to detect even small breast carcinomas, local recurrences, cysts, fat necrosis, fibroadenomas and fluid collections, as the proof of its high sensitivity.
- ◆ By comparing T2 weighted and STIR sequence, the later is found to be more sensitive in the detection of fluid containing structures as parenchymal and subcutaneous oedema and encapsulated seroma.
- ◆ Even those patients could be evaluated with STIR sequence, which were not calm enough for creating movement artefact-free subtracted images with fast gradient echo sequences.

Conclusions

- ◆ Breast MRI is more sensitive, specific and more objective tool to evaluate radiotherapy related skin and parenchymal side effects, than the traditionally used physical examination.
- ◆ Based on our series we established a new grading system, which is an objective tool to assist the evaluation of postoperative radiation side effects.
- ◆ According to MR morphology skin thickening and parenchymal fibrosis occurred more frequently at patients treated by electron boost, than by interstitial boost.
- ◆ Moderate-severe side effects were detected less frequently at patients treated with sole brachytherapy, than in case of patients receiving whole breast radiotherapy, as well. It is also to be noted that the extent of side effects was limited after brachytherapy alone in each case.
- ◆ Mammography and breast ultrasound are of limited value in this field because of technical limitations and summation effect.

- ◆ The 0,5 Tesla field strength unit with appropriate coil and sequences has been able to be used for breast diagnostics the same way as the traditional high field strength systems.
- ◆ Gradient echo T1 sequence is proposed to the assessment of skin lesions, spin echo T1 sequence is more suitable for the imaging of parenchymal sequelae.
- ◆ It is always recommended to perform T2 weighted sequence at the MRI examination of any treated breast, in order to demonstrate side effects and for differential diagnosis.
- ◆ By our experience, STIR sequence is found to be a very sensitive sequence for depicting circumscribed lesions and post-therapy complications, but not suitable alone for differentiation between benign and malignant character. It is more reliable for evaluating unquiet patients than the traditional sequences. It also seems to be a useful tool in the follow-up of the conserved breast after radiotherapy.

10 Irodalom

- 1 American Cancer Society. Breast Cancer: Cancer Facts and Figures. Atlanta: American Cancer Society, 1995.
- 2 Miller BA, Feuer EJ, Hankey BF. Trends in invasive breast cancer incidence among American women. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:678.
- 3 National Institutes of Health. National Cancer Institute Statistics Review 1975-1988. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 1991. NIH Publication no. 91-2789.
- 4 Tabar L. New Swedish breast cancer detection results for women aged 40-49. *Cancer* 1993;72:1437-1448.
- 5 Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63:181-187.
- 6 Collins VP, Loeffler RK, Tivey H. Observations on growth rates of human tumors. *Cancer* 1956;9:988.
- 7 Lundgren B. Observations on growth rate of breast carcinomas and its possible implications for lead time. *Cancer* 1977;40:1722.
- 8 Moskowitz M. Breast cancer: age-specific growth rates and screening strategies. *Radiology* 1986;161:37-41.
- 9 Tabar L, Duffy SW, Chen HH. Re: quantitative interpretation of age-specific mortality reductions from the Swedish breast cancer screening trials. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:52-53.
- 10 Tabar L, Gad A, Holmberg I, Ljungquist U. Significant reduction in advanced breast cancer. results of the first seven years of mammography screening in Kopparberg, Sweden. *Diagn Imag Clin Med* 1985;54:158-164.
- 11 Tabar L, Fagerberg G, Chen H, et al. Screening for breast cancer in women aged under 50: mode of detection, incidence, fatality, and histology. *J Med Screen* 1993;2:94-98.
- 12 Claus EB, Schildkraut JM, Thompson WD, Risch NJ. The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer. *Cancer* 1996;77:2318-2324.
- 13 Struewing JP, Hartage P, Wacholder S, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997;336:1401-1408.
- 14 Ford D, Easton DE, Bishop DT, et al. Breast Linkage Consortium. Risk of cancer in BRCA1-mutation carriers. *Lancet* 1994;343:692-695.
- 15 Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994;265:2088-2090.
- 16 Hall JM, Lee MK, Newman B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990;250:1684-1689.
- 17 Malkin D, Li FP, Strong LC, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 1990;250:1233-1238.
- 18 Baath, L.: Hereditary breast cancer. In: Syllabus. Erasmus Course on MR Imaging of the breast. Stockholm, 2000.
- 19 Page DL, Dupont WD, Rogers LW, et al. Intraductal carcinoma of the breast-follow-up after biopsy only. *CA Cancer J Clin* 1982;49:751.

-
- 20 Fisher B, Redmond C, Poisson R, et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1989;320:822-828.
- 21 Fisher B, Costantini J, Redmond C, et al. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med* 1993;328:1582-1586.
- 22 Tabar L, Fagerberg G, Day N, et al. Breast cancer treatment and natural history: new insights from results of screening. *Lancet* 1992; 339:412-414.
- 23 Smart CR, Hartmann WH, Beahrs OH, Garfinkel L. Insights into breast cancer screening of younger women. *Cancer* 1993;72:1449-1456.
- 24 McGuire WL. Prognostic Factors in primary breast cancer surveys 1986;5:527-536.
- 25 Rosen PP, Grosheti S, Saigo PE, et al. A long-term follow-up study of survival in stage I (T1 N0 M0) and stage II (T1 N1 M0) breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1989;7:355-366.
- 26 Tabar L., Duffy SW, Krusemo UB. Detection method, tumor size and node metastases in breast cancers diagnosed during a trial of breast cancer screening. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987;23:959-962.
- 27 Baker LH. Breast cancer detection demonstration project: five-year summary report. *CA Cancer J Clin* 1982;32:194-225.
- 28 Thomas DB, Dao LG, Self SG, et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: methodology and preliminary results. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:355-365.
- 29 Bassett LW, Liu TH, Giuliano AE, Gold RH. The prevalence of carcinoma in palpable vs impalpable mammographically detected lesions. *AJR* 1991;157:21-24.
- 30 Spivey GH, Perry BW, Clark VA, et al. Predicting the risk of cancer at the time of breast biopsy. *Am Surg* 1982;48:326-332.
- 31 Nystrom L, Rutqvist LE, Wall S, et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet* 1993;341:973-978.
- 32 Tabar L, Fagerberg CJG, Gad A, et al. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. *Lancet* 1985;1:829-832.
- 33 Tabar L, Duffy SW, Burhenne LW. New Swedish breast cancer detection results for women aged 40-49. *Cancer* 1993;72:1437-1448.
- 34 Döbrössy L (szerk.): Szervezett szűrés az onkológiában. Eü.Min.Budapest, 2000. 24.
- 35 Fonet B., Vargha Gy., Vadon G.: A magyar radiológia 100 éves története. Medicina Budapest, 1996.
- 36 Magyar Radiológusok Társasága Emlődiagnosztikai Szekció állásfoglalása: Szűrőmammográfiás munkahely minimumkövetelményei. *Magyar Radiológia* 1999.73.29-30.
- 37 Gaspard BS, Dilhuydy MH, Bonichon F, et al: ROC analysis comparing screen film mammography and digital mammography *J Radiol* 2000, 81, 133-9
- 38 S. Kheddache, A. Thilander-Klang, B.Lanhede et al: Storage phosphor and film-screen mammography: performance with different mammographic techniques *Eur Radiol* 1999,9, 591-7
- 39 Rusol MS, Boston MA, Niklason LT et al: Contrast-detail comparison of a full field digital mammography system and a film screen system. *Radiology* 2000,213 (suppl), 151,
- 40 Rainer, Otto: Interventional techniques. *International Breast Ultrasound School. Syllabus.* 1996.46-51.

-
- 41 El Yousef SJ, Duchesneau RH. Magnetic resonance imaging of the human breast: a phase I trial. *Radiol Clin North Am* 1984;22:859–868.
- 42 Heywang S, Hahn D, Schmidt H, et al. Magnetic resonance imaging of the breast using gadolinium-DTPA. *J Comput Assist Tomogr* 1986; 10:199–204.
- 43 Kaiser WA, Zeitler E. MR imaging of the breast: fast imaging sequences with and without Gd-DTPA. *Radiology* 1989;170:681–686.
- 44 Brezina A; Schwaighofer BW: Magnetresonanztomographie (MRT) der Mamma bei Problempatientinnen. *Wien Klin Wochenschr*, 1994, 106(18) p584-9
- 45 Dean KI; Komu M: Breast tumor imaging with ultra low field MRI. *Magn Reson Imaging*, 1994, 12(3) p395-401
- 46 Frankel S; Occhipinti K; Kaufman L; Kramer D; Carlson J; Mineyev M; Eshima I; Friedenthal R: MRI findings in subjects with breast implants. *Plast Reconstr Surg*, 1995, 96(4) p852-9
- 47 Frankel S; Occhipinti K; Kaufman L; Kramer D; Carlson J; Mineyev M; Friedenthal R: Characteristics of magnetic resonance sequences used for imaging silicone gel, saline, and gel-saline implants at low field strengths. *Invest Radiol*, 1994, 29(8) p781-6
- 48 Gorczyca DP, Schneider E, DeBruhl ND, et al. Silicone breast implant rupture: comparison between three-point Dixon and fast spin-echo MR imaging. *AJR* 1994;162:305–310.
- 49 Garrido L, Kwong KK, Pfleiderer B, et al. Echo-planar chemical shift imaging of silicone gel prostheses. *Magn Reson Imaging* 1993;11: 625–634.
- 50 Monticciolo DL, Nelson RC, Dixon WT, et al. MR detection of leakage from silicone breast implants: value of a silicone selective pulse sequence. *AJR* 1994;63:51–56.
- 51 Kastler B., Patay Z.: MRI orvosoknak. *Folia Neuroradiologica*. Budapest. 1993.104-108
- 52 Edelman RR, Zlatkin MB, Hesselink JR: *Clinical magnetic resonance imaging*. WB Saunders 1996, 33-39
- 53 G. Forrai, C. Polgar, K. Zana, E. Riedl, J. Fodor, G. Nemeth, B. Fornet: The role of STIR MRI sequence in the evaluation of the breast following conservative surgery and radiotherapy. *Neoplasma* 2001.48. 1. 7-11.
- 54 Ewans WP, Cade SH: Needle localisation and fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable breast lesions with use of standard and stereotactic equipment. *Radiology*, 1989, 173. 53-6
- 55 Lam WW; Yang WT; Chan YL; Stewart IE; King W; Metreweli C: Role of MIBI breast scintigraphy in evaluation of palpable breast lesions. *Br J Radiol*, 1996, 69:828, 1152-8
- 56 Marzetti L; Paolucci A; Porfiri LM; De Vincentis G; Ierardi M; Tiberio NS; Scopinaro F
Breast scintigraphy with ^{99m}Tc-MIBI in the study of breast cancer. *Minerva Ginecol*, 1998, 50:1-2, 15-8
- 57 Ambrus E; Ormándi K; Séra T; Tószegi A; Csernay L; Pávics L: The role of ^{99m}Tc-MIBI mammoscintigraphy in the diagnosis of breast cancer. *Orv Hetil*, 1998, 139:4, 183-7
- 58 Vanoli C; Antronaco R; Giovanella L; Ceriani L; Sessa F; Fugazzola C: ^{99m}Tc-MIBI characterization of breast microcalcifications. Correlations with scintigraphic and histopathologic findings. *Radiol Med* 1999, 98:1-2, 19-25
- 59 Waxman AD, Ramanna L, Memsie LD, et al. Thallium scintigraphy in the evaluation of mass abnormalities of the breast. *J Nucl Med* 1993;34:18–23.

-
- 60 Khalkhali I, Mena I, Jouanne E, et al. Prone scintimammography in patients with suspicion of breast cancer. *J Am Coll Surg* 1994;178: 491–497.
- 61 Diggles L, Mena I, Khalkhali I. Technical aspects of prone dependent-breast scintimammography. *J Nucl Med* 1994;22:165–170.
- 62 Perre CI; Rütter JE; Vos PA; de Hooge P: Technetium-99m-sestamibi uptake in axillary lymph node metastases in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol*, 1997, 23:2, 142-4
- 63 von Smitten K: Sentinel node biopsy in breast cancer. *Acta Oncol*, 1999, 38 Suppl 13:, 33-6
- 64 Maini CL; Tofani A; Sciuto R; Semprebene A; Cavaliere R; Mottolese M; Benevolo M; Ferranti F; Grandinetti ML; Vici P; Lopez M; Botti C: Technetium-99m-MIBI scintigraphy in the assessment of neoadjuvant chemotherapy in breast carcinoma. *J Nucl Med*, 1997, 38:10, 1546-51
- 65 Rajtár M; Esik O; Almási L; Csernay L: Bone scintigraphy in breast cancer: a ten-year follow up study *Orv Hetil*, 1990, 131:35, 1907-8, 1911-2
- 66 Pisano ED; Parham CA: Digital mammography, sestamibi breast scintigraphy, and positron emission tomography breast imaging. *Radiol Clin North Am*, 2000, 38:4, 861-9
- 67 M Jacobs, J Mantil, C Peterson et al : FDG-PET in breast cancer. *J Nucl Med*, 1994.35.142-7
- 68 Mann BD, Giuliano AE, Bassett LW, et al. Delayed diagnosis of breast cancer as a result of normal mammograms. *Arch Surg* 1983; 118:23–24.
- 69 Burns P, Grace MCA, Lees AW, May C. False negative mammograms causing delay in breast cancer diagnosis. *Can Assoc Radiol J* 1979; 30:74–76.
- 70 Holland R, Hendriks JHCL, Mravunac M. Mammographically occult breast cancer: a pathologic and radiologic study. *Cancer* 1983;52: 1810–1819
- 71 Schwartz, G.F., Carter, D.L., Conant, E.F. et al.: Mammographically detected breast cancer. Nonpalpable is not a synonym for inconsequential. *Cancer*.1994,73,1660-5.
- 72 Ueno, E., Tohno, E., Tsunoda-Shimizu H. et al.: Clinical diagnosis of early breast cancer. *Gan to Kagaku Ryoho*.1994,21 Suppl 2,140-7.
- 73 Hermansen C, Poulsen HS, Jensen J, et al. Diagnostic reliability of combined physical examination, mammography, and fine-needle puncture (“triple-test”) in breast tumors. *Cancer* 1987;60:1866–1871.
- 74 Gordon, PB: US for problem solving in breast imaging: tricks of the trade. In: *Syllabus: a categorical course in breast imaging*. RSNA 1995. 121-131
- 75 Gordon PB : Malignant masses detected only with US. *Radiology*,1994.193.177
- 76 Gordon PB, Goldenberg SL. Malignant breast masses detected only by ultrasound: a retrospective review. *Cancer* 1995;76:626–630.
- 77 Kolb TM; Lichy J; Newhouse JH. Occult cancer in women with dense breasts: detection with screening US--diagnostic yield and tumor characteristics. *Radiology*, 1998 Apr, 207:1, 191-9
- 78 Sickles EA. Nonpalpable, circumscribed, noncalcified solid breast masses: likelihood of malignancy based on lesion size and age of patient. *Radiology* 1994;192:439–442.
- 79 Sickles EA. Periodic mammographic follow-up of probably benign lesions: results of 3184 consecutive cases. *Radiology* 1991;179:463–468

-
- 80 Teixidor, H.S., Wojtasek, D.A., Reiches, E.M. et al.: Fine-needle aspiration of breast biopsy specimens: correlation of histologic and cytologic findings. *Radiology*.1992,184,55-8.
- 81 Jackson, VP. The status of mammographically guided fine needle aspiration biopsy of nonpalpable breast lesions. *Radiol Clin North Am* 1992.30.155-166
- 82 Pisano ED, Fajardo LL, Sneige N et al.: A Multicentre study of the diagnostic accuracy of sonographically and stereotactically-guided fine needle aspiration for nonpalpable breast lesions. *Radiology* 213 (Suppl).1999. 289
- 83 Azavedo, E., Svane G., Auer, G.: Stereotactic fine needle biopsy in 2594 mammographically detected non-palpable lesions. *Lancet* 1:1033, 1989
- 84 Lofgren, M, Andersson, I, Bondeson L, et al.: X-ray guided fine-needle aspiration for the cytologic diagnosis of nonpalpable breast lesions. *Cancer* 61:1032, 1988
- 85 Lofgren, M, Andersson, I, Lindholm, K : Stereotactic fine-needle aspiration for cytologic diagnosis of nonpalpable breast lesions. *AJR* 154: 1191, 1990
- 86 F. O'Malley, T. T. Casey, A.C. Winfield et al: Clinical correlates of false negative fine needle aspirations of the breast in a consecutive series of 1005 patients. *Surgery, Gynecology and Obstetrics* 176 (1993) 360-4
- 87 Tabar, L: Syllabus. Breast imaging and interventional procedures. ESDIR Turkum Finland, 1996 május 29-31
- 88 Salomon, A: Beitrage zur pathologie und klinik der mammarkarzinome. *Arch. Klin. Chir.* 1913, 101, 573-668
- 89 Leborgne, R.: Diagnosis of tumours of the breast by simple roentgenography: calcifications in carcinoma. *AJR* 1951, 65, 1-11
- 90 Feig, SA, Shaber GS, Patschefskey A.: Analysis of clinically occult and mammographically occult breast tumors. *AJR* 1977, 128, 403-408
- 91 Moskowitz M: The predictive value of certain mammographic signs in screening for breast cancer. *Cancer* 1983, 51. 1007-11
- 92 Blamey RW, Elston CW, Wilson ARM: Multi-disciplinary course on breast disease. Syllabus, Nottingham, 1997.
- 93 Stomper PC, D'Souza DJ, DiNitto PA, Arredondo MA. Analysis of parenchymal density on mammograms in 1353 women 25-79 years old. *AJR* 1996;167:1261-1265.
- 94 Lanyi M. *Diagnosis and Differential Diagnosis of Breast Calcifications*. Berlin: Springer-Verlag, 1986.
- 95 Le Gal, M., Chavanne, G., et al.: Valeur diagnostique de microcalcifications groupées découvertes par mammographie a propos de 227 cas avec vérification histologique et sans tumeur du sein palpable. *Bull. Cancer*. 1984,71,57-64.
- 96 Egan RL, McSweeney MB, Sewell CW. Intramammary calcifications without an associated mass in benign and malignant disease. *Radiology* 1980;137:1-7.
- 97 Lev-Toaff AS, Feig SA, Saitas VL et al: Stability of malignant breast microcalcifications. *Radiology* 1994. 192. 153-6
- 98 Meyer JE, Kopans DB, Stomper PC, Lindfors KK. Occult breast abnormalities: percutaneous preoperative needle localization. *Radiology* 1984;150:335.
- 99 Gisvold JJ, Martin JK. Prebiopsy localization of nonpalpable breast lesions. *AJR* 1984;143:477.

-
- 100 Rosenberg AL, Schwartz GF, Feig SA, Patchefsky AS. Clinically occult breast lesions: localization and significance. *Radiology* 1987;162:167.
- 101 Egan RL: Fundamentals of mammographic diagnoses of benign and malignant diseases. *Oncology*, 1969, 23:2, 126-48
- 102 Forrai G, Szabó É, Böcs K, Orosz Zs: Emlőszűrés során talált mikromeszesedéseknél használt diagnosztikai és intervencionális radiológiai algoritmusok. *Magyar Onkológia* 1997.41:224
- 103 Forrai G., Orosz Zs: A stereotaxiás core biopszia szerepe az emlő be nem sorolható mikromeszesedéseinek diagnosztikájában és terápiájában I. Pécsi Intervenciós Radiológiai Symposium és Továbbképző Tanfolyam, 1997
- 104 Forrai G.: Conduite a tenir devant les microcalcifications. 2ieme Congres Est-Europeen Francophone. Budapest, 1998
- 105 Holland R, Peterse JL, Millis RR, et al. Ductal carcinoma in situ: a proposal for a new classification. *Semin Diagn Pathol* 1994;11:167–180.
- 106 Holland R, Hendricks JHCL. Microcalcifications associated with ductal carcinoma in situ: mammographic-pathologic correlation. *Semin Diagn Pathol* 1994;11:181–192.
- 107 Holland R, Hendriks JH, Vebeek AL, et al. Extent, distribution, and mammographic/histological correlations of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet* 1990;335:519–522.
- 108 Ikeda DM, Anderson I. Ductal carcinoma in situ: atypical mammographic appearances. *Radiology* 1989;172:661–666.
- 109 Lagios MD, Westdahl PR, Margolin FR, Rose MR. Duct carcinoma in situ: relationship of extent of noninvasive disease to frequency of occult invasion, multicentricity, lymph node metastases, and short term treatment failures. *Cancer* 1982, 50, 1309-1314
- 110 Holland R, Connolly JL, Gelman R et al.: The presence of an extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast. *J Clin Oncol* 1990, 8, 113-8
- 111 Gallardo X., Castaner E, Sentis M et al.: Preoperative MR mammography in breast cancer: Evaluation of impact in clinical management. *Radiology* 213. (suppl.)1999. 453
- 112 Therapeutic impact if preoperative contrast-enhanced MR imaging of the breast
Castillo E, Rodenwaldt J, Fischer U, Grabbe EH: *Radiology* 213. (suppl.)1999. 453
- 113 Sickles EA, Herzog KA. Mammography of the postsurgical breast. *AJR* 1981;136:585–588.
- 114 Kopans DB: *Breast Imaging*. Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
- 115 Libshitz HI, Montague ED, Paulus DO. Calcifications and the therapeutically irradiated breast. *AJR* 1977;128: 1021–1025.
- 116 Stacey-Clear A, McCarthy KA, Hall DA, et al. Calcified suture material in the breast after radiation therapy. *Radiology* 1992;183:207–208.
- 117 Stomper PC, Recht A, Berenberg AL, et al. Mammographic detection of recurrent cancer in the irradiated breast. *AJR* 1987;148:39–43.
- 118 Harris JR, Schnitt SJ, Connolly JL. Conservative surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Arch Surg* 1987;122:754–755.

-
- 119 Mendelson EB. Evaluation of the postoperative breast. *Radiol Clin North Am* 1992;30:107–138.
- 120 Solin LJ, Fowble BL, Troupin RH, Goodman RL. Biopsy results of new calcifications in the postirradiated breast. *Cancer* 1989;63: 1956–1961.
- 121 Rebner M, Pennes DR, Adler DD, et al. Breast microcalcifications after lumpectomy and radiation therapy. *Radiology* 1989;170:691–693.
- 122 Greenstein S, Troupin R, Patterson EA, Fowble BL. Breast cancer recurrence after lumpectomy and irradiation: role of mammography in detection. *Radiology* 1992;183:201–206.
- 123 Parker SH, Lovin JD, Jobe WE, et al. Nonpalpable breast lesions: stereotactic automated large-core biopsies. *Radiology* 1991;180:403–407.
- 124 Forrai G., Zana K., Orosz Zs.: Advantage of large core breast biopsy over the fine needle aspiration cytology. *Magyar Radiológia* 1996.1 (Suppl) 42.
- 125 Forrai G, Chopier-Richaud J, Zana K, és Böcs K: A korai emlőrák legújabb szemléletű, fokozottan invazív radiológiai diagnosztikája. *Orvosi Hetilap* 1996.137. 30. 1627-31,
- 126 Mikhail RA; Nathan RC; Weiss M; Tummala RM; Mullangi UR; Lawrence L; Mukkamala A: Stereotactic core needle biopsy of mammographic breast lesions as a viable alternative to surgical biopsy. *Ann Surg Oncol* 1994, 1(5) p363-7
- 127 Parker SH; Burbank F; Jackman RJ; Aucreman CJ; Cardenosa G; Cink TM; Coscia JL Jr; Eklund GW; Evans WP 3rd; Garver PR; et al: Percutaneous large-core breast biopsy: a multi-institutional study. *Radiology* 1994, 193(2) p359-64
- 128 Orosz Zs., Forrai G.: Core biopszia: indikációk, előnyök-hátrányok. Korai daganatos emlőelváltozások, továbbképző kurzus. *Patológus Találkozó, Lillafüred, 1997.*
- 129 Zs. Orosz, G. Forrai: Stereotactically guided core needle biopsy. Lecture. Hammersmith Hospital, London, 1999. júl. 15
- 130 Professor Robin Wilson, Nottingham National Breast Training Centre, personal communication, Nottingham, UK, 1999
- 131 Berg, WA, Krebs, TL, et al.: Evaluation of 14- and 11-gauge directional, vacuum-assisted biopsy probes and 14-gauge biopsy guns in a breast parenchymal model. *Radiology* 1997.205:203-8;
- 132 Meyer JE, Smith DN, DiPiro PJ, Denison CM, Frenna TH, Harvey SC, Ko WD: Stereotactic breast biopsy of clustered microcalcifications with a directional, vacuum-assisted device. *Radiology*, 1997, 204. 575-6
- 133 Kuhler C., Heywand-Kobrunner SH., et al.: Vacuum punch biopsy of the breast with a stereotaxic guide. A new procedure for percutaneous diagnostic biopsy based on 120 cases. *Radiologe*, 1997.37:621-8;
- 134 Jackman, RJ, Burbank F., et al.: Atypical ductal hyperplasia diagnosed at stereotactic breast biopsy: improved reliability with 14-gauge, directional, vacuum-assisted biopsy. *Radiology* 1997.204:485-8;
- 135 Ferzli, GS., Hurwitz, JB.: Initial experience with breast biopsy utilizing the advanced breast biopsy instrumentation (ABBI). *Surgical Endoscopy* 1997.11:393-396;
- 136 Nath ME, Robinson TM, Tobon H. et al.: Automated large-core needle biopsy of surgically removed breast lesions: comparison of samples obtained with 14-, 16, and 18 gauge needles. *Radiology*, 1995 197:3,739-42
- 137 Liberman L, Evans W, Dershaw D et al: Radiography of microcalcifications in stereotaxic mammary core biopsy specimens. *Radiology* 1994, 190. 223-5

-
- 138 Chopier J, Seror J-Y, Antoine M, Amram S, Maurin N, Bigot J-M, Uzan S: Interet des microbiopsies de foyers de microcalcifications mammaires. *J.Radiol* 1995 076/10 S
- 139 Chopier J, Nizard J, Antoine M, Seror J-Y, Amram S, Uzan S, Bigot J-M: Microbiopsies des microcalcifications mammaires: evolution des performances et des indications. *J Radiol* 1998. 10. 1036.
- 140 JY Séror, J Chopier, F Scetbon, M Antoine, S Sananes, JM Bigot, S Uzan J: Microbiopsies des microcalcifications : place dans la strategie diagnostique et therapeutique du cancer du sein : a propos de 169 cas. *J radiol* 1996.10. 821
- 141 Zana K, Chopier J, Maurin N, Hamant V, Antoine M, Languille-Mimoune O, Bigot J-M, Uzan S, Interet de l'etude cytologique par application du prelevement au cours des microbiopsies du sein. *J. Radiol* 1995 076/10 S
- 142 Chopier J, Maurin N, Wallays C, Tassart M, Forrai G, Antoine M, Languille-Mimoune O, Uzan S, Bigot J-M: Interet de l'etude cytologique extemporanee au cours des ponctions mammaires. *J. Radiol* 1995 076/10 S
- 143 Dowlatshahi K; Yaremko ML; Kluskens LF; Jokich PM: Nonpalpable breast lesions: findings of stereotaxic needle-core biopsy and fine-needle aspiration cytology. *Radiology* 1991, 181(3) p745-50
- 144 Lifrange E, Krifelka F, Collin C: Stereotaxic needle-core biopsy and fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of nonpalpable breast lesions: controversies and future prospects. *Eur J Radiol* 1997.24. 39-47
- 145 Kaufman, C.S. et al.: Excising the reexcision: stereotactic core-needle biopsy decreases need for reexcision of breast cancer. *World J Surg* 22. 1998. 1023-8
- 146 Landercasper J; Miller CH 3d; Boyer DD Toxic shock syndrome and multiple-system organ failure after breast biopsy. *Surgery* 1987, 102(1) p96-8
- 147 Tabár L, Tot T: Syllabus. Interdisciplinary conference, Szeged, 1999. Szeptember 24-26., Vol.2., p G55
- 148 R. Holland, personal communication. EUSOBI Meeting, Salzburg 2000. október 5-7.
- 149 Jensen RA, Page DL, DuPont WD et al.: Invasive breast cancer risk in women with sclerosing adenosis. *Cancer* 1989.64.1977
- 150 Harter, L.P., Curtis, J.S., Ponto, G. et al.: Malignant seeding of the needle track during stereotaxic core needle breast biopsy. *Radiology*.1992,185,713-4.
- 151 Kaye MD; Vicinanza-Adami CA; Sullivan ML: Mammographic findings after stereotaxic biopsy of the breast performed with large-core needles. *Radiology* 1994, 192(1) p149-51
- 152 Liberman, L. et al.: Mammographic findings after stereotactic 14-gauge vacuum biopsy. *Radiology* 1997.203:343-347;
- 153 Ringberg A; Andersson I; Aspegren K; Linell F :Breast carcinoma in situ in 167 women--incidence, mode of presentation, therapy and follow-up. *Eur J Surg Oncol* 1991, 17(5) p466-76
- 154 Ciatto S; Catarzi S; Morrone D; Rosselli Del Turco M: The differential diagnostic criteria of breast microcalcifications. *Radiol Med* 1992, 83(4) p390-4
- 155 Solin LJ; Fowble BL; Schultz DJ; Rubenstein JR; Goodman RL: The detection of local recurrence after definitive irradiation for early stage carcinoma of the breast. An analysis of the results of breast biopsies performed in previously irradiated breasts. *Cancer* 1990, 65(11) p2497-502
- 156 Forrai, G, Orosz, Zs, Szerjan, E, Svastics E: Cancer du sein in situ dans un adenofibrome - diagnostic preoperatoire par microbiopsie. *Journal de Radiologie* 1998. 79. 1271.

-
- 157 Forrai G, Zana K: Mammographically obvious lesions: why the ultrasound guidance for biopsy is still preferable? EUROSON – 9th Congress of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology, Budapest, 1996. *European Journal of Ultrasound* 1996.4 (Suppl. 1)
- 158 Watt-Boolsen S; Jacobsen K; Blichert-Toft M :Total mastectomy with special reference to surgical technique, extent of axillary dissection and complications. *Acta Oncol*, 1988, 27(6A) p663-5
- 159 Helvie MA; Ikeda DM; Adler DD: Localization and needle aspiration of breast lesions: complications in 370 cases. *AJR* 1991, 157(4) p711-4
- 160 Meloni GB; Becchere MP; Soro D; Profili S; Canalis GC: Localization of non-palpable lesions of the breast using a metallic guide. Potential complications. *Radiol Med* 1995, 89(5) p619-22
- 161 Platt R; Zaleznik DF; Hopkins CC; Dellinger EP; Karchmer AW; Bryan CS; Burke JF; Wikler MA; Marino SK; Holbrook KF; et al: Perioperative antibiotic prophylaxis for herniorrhaphy and breast surgery. *N Engl J Med* 1990, 322(3) p153-60
- 162 Clahsen PC; van de Velde CJ; Julien JP; Floiras JL; Mignolet FY: Thromboembolic complications after perioperative chemotherapy in women with early breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group study. *J Clin Oncol* 1994, 12(6) p1266-71
- 163 Hasselgren PO; Hummel RP; Georgian-Smith D; Fieler M: Breast biopsy with needle localization: accuracy of specimen x-ray and management of missed lesions. *Surgery* 1993, 114(4) p836-40
- 164 O'Brien W; Hasselgren PO; Hummel RP; Coith R; Hyams D; Kurtzman L; Neale HW: Comparison of postoperative wound complications and early cancer recurrence between patients undergoing mastectomy with or without immediate breast reconstruction. *Am J Surg* 1993, 166(1) p1-5
- 165 Ball AB; Waters R; Fish S; Thomas JM: Radical axillary dissection in the staging and treatment of breast cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 1992, 74(2) p126-9
- 166 Vinton AL; Traverso LW; Jolly PC: Wound complications after modified radical mastectomy compared with tylectomy with axillary lymph node dissection. *Am J Surg* 1991, 161(5) p584-8
- 167 Rappaport W; Thompson S; Wong R; Leong S; Villar H: Complications associated with needle localization biopsy of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1991, 172(4) p303-6
- 168 Snell MJ; Ostrow LB; Du Bois JJ; Boyle LM; Calfee LW: Needle-localized biopsy of occult breast lesions: an update. *Mil Med* 1992, 157(2) p61-4
- 169 Kirschner CV; De Serto TM; Isaacs JH: Surgical treatment of the elderly patient with gynecologic cancer. *Surg Gynecol Obstet* 1990, 170(5) p379-84
- 170 Miller, RD: Anesthesia. Churchill Livingstone, 1996. 805.
- 171 Parker SH; Jobe WE; Dennis MA; Stavros AT; Johnson KK; Yakes WF; Truell JE; Price JG; Kortz AB; Clark DG: US-guided automated large-core breast biopsy. *Radiology*, 1993, 187(2) p507-11
- 172 Gateley CA; Maddox PR; Mansel RE: Pneumothorax: a complication of fine needle aspiration of the breast *BMJ* 1991, 303(6803) p627-8
- 173 Veronesi U, Banfi A, Del Vecchio M et al.: Comparison of Halsted mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in early breast cancer. *Eu J Cancer Clin Oncol* 1986. 22: 1085-1089
- 174 Rochefordiere A, Abner AL, Silver B et al.: Are cosmetic results following conservative surgery and radiation therapy for early breast cancer dependent on technique? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992.23: 925-931

-
- 175 Sacchini V, Luini A, Agresti R et al.: The influence of radiotherapy on cosmetic outcome after breast conservative surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995.33: 59-64
- 176 Kuske R, Bolton J, McKinnon W et al.: 5-year results of a prospective phase II trial of wide-volume brachytherapy as the sole method of breast irradiation in Tis, T1, T2, N0-1 breast cancer. Abstract in: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998.42 (Suppl.): 181
- 177 Vicini F, Kini VR, Chen P et al.: Irradiation of the tumor bed alone after lumpectomy in selected patients with early-stage breast cancer treated with breast conserving therapy. *J Surg Oncol* 1999.70: 33-40
- 178 Wazer DE, Kramer B, Schmid C et al.: Factors determining outcome in patients treated with interstitial implantation as a radiation boost for breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997.39: 381-393
- 179 Dershaw DD.: Evaluation of the breast undergoing lumpectomy and radiation therapy. *Radiol Clin North Am* 1995.33: 1147-60
- 180 Schneider G, Steindorfer P, Fotter R: The place of mammography following breast-conserving therapy of breast cancer. *Röfo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1992.156: 582-6
- 181 Carlotti GA, Siragusa A, Grillo RF et al.: The mammographic images of the irradiated breast after conservative therapy for carcinoma. *Radiol Med* 1993.86: 101-105
- 182 Proske H, Kotitschke CC, Pfab R: Do an operation and radiotherapy in the breast-preserving therapy of breast carcinoma modify the meaningfulness of subsequent mammographies? *Strahlenther Onkol* 1996.172: 455-9
- 183 Cox JD, Stetz J, Pajak TF: Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995.31: 1341-1346
- 184 Dao TH, Rahmouni A, Campana F et al.: Tumor recurrence versus fibrosis in the irradiated breast: differentiation with dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 1993.187: 751-755
- 185 Heywang-Köbrunner SH, Schlegel A, Beck R et al.: Contrast-enhanced MRI of the breast after limited surgery and radiation therapy. *J Comp Ass Tomogr* 1993.17: 891-900
- 186 Polgár, Cs., Sulyok, Z., Somogyi, A. és mtsai.: Az intraoperatív tumorágyjelölés jelentősége az emlőmegtartó műtét utáni sugárkezelésben: Új irányzatok az intersticiális brachyterápiában. *Magyar Onkológia*. 1998, 42, 25-29
- 187 Fisher, B., Redmond, C., Poisson, R. és mtsai.: Eight year results of a randomised trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 1989, 320, 822-828
- 188 Fodor, J.: A sugárterápia szerepe az operábilis emlőrák kezelésében. *Orvosi Hetilap*. 1996, 24, 1303-1307
- 189 . Fodor, J., Major, T., Polgár, Cs. és mtsa.: Az emlőrák lokális kiújulása emlőmegtartó műtét után: a sugárterápia értékelése. *Magyar Onkológia*. 1998, 42, 225-228
- 190 Németh, Gy.: A sugárterápia indikációja a korai emlőrák konzervatív műtétje után. *LAM*, 1993, 3, 234-235.
- 191 Habibollahi, F., Phil, M., Mayles, H.M.O. és mtsai.: Assessment of skin dose and its relation to cosmesis in the conservative treatment of early breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1988, 14, 91-296.

-
- 192 Sarin, R., Dinshaw, K.A., Shrivastava, S.K. és mtsai.: Therapeutic factors influencing the cosmetic outcome and late complications in the conservative management of early breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993, 27, 285-292
- 193 Taylor, M.E., Perez, C.A., Halverson, K.J. és mtsai.: Factors influencing cosmetic results after conservation therapy for breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995, 31, 753-764
- 194 Pavy JJ, Denekamp J, Letschert J et al.: Late effects toxicity scoring: the SOMA scale. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995.31: 1043-1047
- 195 Rubin P, Constone LS, Fajardo LF et al.: Overview: late effects of normal tissues (LENT) scoring system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995.31: 1041-1042
- 196 Johansen J, Taagehoj F, Christensen T et al.: Quantitative magnetic resonance for assessment of radiation fibrosis after post-mastectomy radiotherapy. *Br J Radiol* 1994.67: 1238-1242
- 197 Moody AM, Mayles WPM, Bliss JM et al.: The influence of breast size on late radiation effects and association with radiotherapy dose inhomogeneity. *Radiother Oncol* 1994.33: 106-112
- 198 Dubray B, Delanian S, Lefaix JL: Late effects of mammary radiotherapy on skin and subcutaneous tissues. *Cancer Radiother* 1997.1: 744-752
- 199 Borger JH, Kemperman H, Smitt HS et al.: Dose and volume effects on fibrosis after breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994.30: 1073-1081
- 200 Buckley, D.L., Mussurakis, S., Horsman, A.: Effect of temporal resolution on the diagnostic efficiency of contrast-enhanced MRI in the conservatively treated breast. *J. Comp. Ass. Tomogr.* 1998, 22, 47-51
- 201 Drew, P.J., Kerin, M.J., Turnbull, L.W., Imrie M., Carleton, P.J., Fox, J.N., Monson, J.R.: Routine screening for local recurrence following breast-conservation therapy for cancer with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast. *Ann. Surg. Oncol.* 1998, 5, 265-270
- 202 Gilles, R., Guinebretière, J.M., Shapeero, L.G. Lesnik, A.; Contesso, G.; Sarrazin, D.; Masselot, J.; Vanel, D.: Assessment of breast cancer recurrence with contrast-enhanced subtraction MR imaging: Preliminary results in 26 patients. *Radiology*, 1993,188, 473-478
- 203 Gilles, R., Thiollier, S., Guinebretiere, J.M., Petit, J.Y., Contesso, G., Rochard, F., Tardivon, A.A., Bittoun, J., Arriagada, R., Vanel, D.: *Diagnosis of local breast cancer recurrences by magnetic resonance imaging.* *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 1995, 24, 788-93
- 204 Heywang-Köbrunner, S.H., Beck, R.: *Contrast-enhanced MRI of the breast.* Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1996
- 205 Murray, A.D., Redpath, T.W., Needham, G., Gilbert F.J., Brookes, J.A., Eremin, O.: Dynamic magnetic resonance mammography of both breasts following local excision and radiotherapy for breast carcinoma. *Brit. J. Radiol.* 1996, 69, 594-600
- 206 Müller, R.D., Barkhausen, J., Sauerwein, W., Langer, R.: Assessment of local recurrence after breast-conserving therapy with MRI. *J. Comp. Ass. Tomogr.* 1998, 22, 408-412
- 207 Polgar, C., Forrai, G., Szabo, E., Riedl, E., Fodor, J., Fornet, B., Nemeth, Gy.: Radiological follow-up of side effects of postoperative radiotherapy after breast conserving surgery: the value of breast MRI. *Orv. Hetil.*, 1999, 47, 2619-25
- 208 Tabar, L.: *Teaching Atlas of Mammography.* Thieme, New York, 1985.

-
- 209 Bradley, W.G.jr.: Optimizing lesion contrast without using contrast agents. *J.Magn.Reson.Imaging* 1999, 3, 442-9
- 210 Kurtz, B., Achten, C., Audretsch, W., Rezai, M., Zocholl, G.: MR mammography of fatty tissue necrosis. *Rofo. Fortschr. Geb. Rontgenstr. Neuen. Bildgeb. Verfahr.* 1996, 4, 359-63
- 211 Polgar, C., Major, T., Somogyi, A., Fodor, J., Tóth, J., Sulyok, Z., Forrai, G., Takácsy-Nagy, Z., Mangel, L.C., Németh, Gy.: Sole brachytherapy of the tumor bed after breast conserving surgery: A new radiotherapeutic strategy for patients at low risk of local relapse. *Neoplasma*, 1999, 3, 182-189
- 212 Archambeau, J.O., Pezner, R., Wasserman, T.: Pathophysiology of irradiated skin and breast. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995, 31, 1171-1185
- 213 Boné, B: Contrast medium enhanced magnetic resonance imaging in diagnosis of breast diseases. Thesis. Stockholm, Sweden, 1997
- 214 Friedrich, M.: MRI of the breast: state of the art. *Eur. Radiol.* 1998, 8, 707-25
- 215 Gilles, R., Meunier, M., Trouffléau, P., Divano, L., Tardivon, A., Vanel, D., Hacourt, A., Neuenschwander, S., Stinčs, J.: Diagnosis of infraclinical lesions of the breast with dynamic MRI: results of a prospective and multicenter study. *J. Radiol.* 1997, 78, 293-7
- 216 Heywang-Köbrunner, S.H., Viehweg, P., Heinig, A., Küchler, C.: Contrast-enhanced MRI of the breast: accuracy, value, controversies, solutions. *Eur. J. Radiol.* 1997, 24, 94-108
- 217 Kuhl, C.K.: MRI of breast tumors. *Eur. Radiol.* 2000, 10, 46-58
- 218 Gallardo, X., Sentís, M., Castañer, E., Andreu, X., Darnell, A., Canalías, J.: Enhancement of intramammary lymph nodes with lymphoid hyperplasia: a potential pitfall in breast MRI. *Eur. Radiol.* 1998, 9, 1662-5

Köszönetnyilvánítás

K ö s z ö n ö m

- *Két fiamnak és feleségemnek* – akik lemondtak sok együttesen eltöltött időről
- *Szüleimnek és családomnak* – akik elindítottak
- *Összes szerzőtársamnak*, különösen Orosz Zsoltnak és Polgár Csabának, akikkel a tudományos munkáim legnagyobb része közösen született
- Néhai *Liszka György* professzornak, aki megtanította a radiológia és onkológia alapjait
- *Fornet Béla* Tanár Úrnak – közvetlen főnökömnek,
Csernay László, Palkó András Professzor Uraknak,
akik mindenben segítettek, támogattak és biztattak
- Az Országos Onkológiai Intézetben, a Szent Imre kórházban és a párizsi Hôpital Tenonban egykori –,
a Semmelweis Egyetem ETK Radiológiai Klinikáján és a Nemzetközi Egészségügyi Központban jelenlegi *orvoskollégáimnak és asszisztenseimnek* az eddigi munkámhoz nyújtott segítségüket.