

Az őrszemnyirokcsomó-biopszia jelentősége a daganatsebészetben

Péley Gábor, Köves István, Sinkovics István, Farkas Emil, Dubecz Sándor, Kovács Tibor, Keresztes Sándor, Vámosi-Nagy István

THE ROLE OF SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY IN SURGICAL ONCOLOGY

Regional lymphadenectomy (or lymph node dissection) is the integral part of the surgical treatment for most solid malignant tumors. The purpose of this procedure is twofold: firstly, to achieve locoregional control of the disease and secondly, the staging of the disease. The subsequent complication and morbidity rate of regional lymphadenectomy can be significant: the tumor can disseminate after surgery in a number of patients conventionally staged as node negative (pN0).

In the 90's, a new and minimally invasive surgical regional staging method, the sentinel lymph node biopsy has been developed and introduced into clinical practice. Based on the theory of the sentinel lymph node concept, the lymphatic drainage of the tumor is mapped, and the first tumor-draining lymph node, the sentinel lymph node is localized and removed. The detailed histological examination of this lymph node determines the regional tumor status more sensitively than routinely used staging methods and is more cost effective. This technique may allow the use of selective surgical or radiation treatment of tumors draining to superficial lymph node basins.

The history and theoretical background of sentinel lymph node biopsy are also reviewed with the feasibility, technique and role of this new method in different tumor locations discussed.

A legtöbb rosszindulatú daganat sebészi kezelésének szerves része az elvezető nyirokcsomó régiójának műtéti eltávolítása, az úgynevezett regionális blokkdisszekció. A beavatkozás célja egyrészt a betegség lokoregionális kontrollja, másrészt a regionális stádiummeghatározás. A regionális blokkdisszekció szövődményekkel, illetve kedvezőtlen következményekkel járhat, és az ennek alapján végzett regionális staging sem megfelelő: a betegség olykor olyan betegeknél is disszeminálódik, akiket a regionális nyirokcsomók vizsgálata alapján a negatív (pN0) kategóriába soroltak.

Az 1990-es években kidolgozott és a klinikai gyakorlat számára is elérhetővé vált új, regionális stádiummeghatározási eljárásnak, az őrszemnyirokcsomó-biopsziának az a lényege, hogy a műtét előtt vagy közben feltérképezik a daganat nyirokelvezetését, és eltávolítják az elvezetés első állomását, az őrszemnyirokcsomót. Ennek az egy vagy néhány nyirokcsomónak a részletes patológiai vizsgálata pontosabban jelzi a régió daganatos statusát, mint a korábban alkalmazott rutin eljárás, s emellett költségkímélőnek tekinthető. A módszer ugyanakkor a felületes nyirokcsomó-régióba elvezető daganatok esetén lehetőséget biztosíthat a régió szelektív sebészi, illetve sugárkezelésére is.

A közleményben a szerzők áttekintik a módszer történetét és elméleti hátterét, illetve daganatlokaliszáció szerint röviden tárgyalják a módszer alkalmazhatóságát, technikáját és jelentőségét.

malignant tumor, surgical treatment, regional lymphadenectomy, sentinel lymph node biopsy, regional staging

rosszindulatú daganat, sebészi kezelés, regionális blokkdisszekció, őrszemnyirokcsomó-biopszia, regionális staging

dr. Péley Gábor, dr. Köves István (levelező szerző/correspondent), dr. Farkas Emil, dr. Dubecz Sándor, dr. Kovács Tibor, dr. Vámosi-Nagy István: Országos Onkológiai Intézet, Általános és Mellkassebészeti Osztály/National Institute of Oncology, Department of Surgery; dr. Sinkovics István, dr. Keresztes Sándor: Országos Onkológiai Intézet, Nukleáris Medicina Osztály/National Institute of Oncology, Department of Nuclear Medicine; H-1122 Budapest, Ráth György u. 7–9.

Érkezett: 2001. május 9. Elfogadva: 2001. november 21.

A rosszindulatú daganatok nagy többségében a sebészi kezelés része az elvezető nyirokcsomó-régió műtéti eltávolítása, az úgynevezett regionális blokkdisszekció. A beavatkozás célja kettős, egyrészt a betegség lokoregionális kontrolljának elérése, másrészt az elvezető nyirokcsomó-régió daganatos statusának ismerete a legtöbb daganat esetén a betegség egyik legfontosabb független prognosztikai tényezője, és az adjuváns szisztémás kezelés szükségességének egyik meghatározója (1). A regionális blokkdisszekciónak a régiótól és a disszekció mértékétől függően különböző súlyosságú szövődményei, illetve a betegre nézve kedvezőtlen következményei lehetnek. Az eltávolított nyirokcsomók rutin szövettani feldolgozása során a környéki nyirokcsomó negatív (pN0) kategóriába sorolt betegek nem elhanyagolható részénél a betegség később disszeminálódik. Ennek a jelenségnek egyik lehetséges oka a patológiai regionális staging (stádiummegállapítás) elégtelensége. A blokkdisszekció során eltávolított nagyszámú nyirokcsomó részletes patológiai vizsgálata munka- és költségigényessége miatt megoldhatatlan feladat.

Az őrszemnyirokcsomó elmélete

Gould (2) 1960-ban közölte 28, parotisdaganatos beteg műtétével kapcsolatos eredményeit, és megállapította, hogy az elülső és a hátsó vena facialis közötti szögletben található, úgynevezett angularis nyirokcsomó szövettani lelete a regionális nyirokcsomók daganatos állapotát jelzi. Ezt a nyirokcsomót őrszemnyirokcsomónak (sentinel node) nevezte, és ennek a nyirokcsomónak az intraoperatív szövettani vizsgálatát javasolta a radikális nyaki blokkdisszekció szükségességének eldöntéséhez. Cabanas (3) 1977-ben közölte peniscarcinomás betegein végzett limfangiográfiás vizsgálatainak eredményeit, és megállapította, hogy létezik egy meghatározható nyirokcsomó, az őrszemnyirokcsomó, amely a regionális áttétképződés első helye. Javasolta, hogy az ilioinguinalis blokkdisszekció elvégzése előtt ezt a nyirokcsomót távolítsák el és vizsgálják szövettanilag. Morton melanomás betegeken végzett limfoszcintigráfia és kék festékkel végzett intraoperatív nyirokrendszer-feltérképezés és -biopszia eredményeit ismertette 1992-ben (4). Kísérletes (5) és klinikai vizsgálatai alapján pontosan definiálta az őrszemnyirokcsomó fogalmát.

Az őrszemnyirokcsomó-elmélet lényege tehát az, hogy a daganat nyirokelvezetése nem véletlenszerű, hanem szekvenciális és előre meghatározható. A daganat nyirokelvezetésének első állomását nevezzük őrszemnyirokcsomónak. Az őrszemnyirokcsomó részletes patológiai feldolgozásának eredménye érzékeny meghatározója a regionális nyirokcsomóstatusnak. Ennek a nyirokcsomónak az áttétmentessége nagy pontossággal jelzi a régió többi nyirokcsomójának daganatmentességét.

Módszer

A nyirokcsomók megkeresése

Az őrszemnyirokcsomó meghatározásának alapja, hogy a vizsgálandó területbe olyan anyagot fecskendezünk, amely döntően a nyirokrendszeren keresztül vándorol, és műtét közben a nyirokutakban és/vagy a nyirokcsomókban kimutatható. Az egyik lehetőség a Morton által leírt vitális festékes eljárás (4). Ebben az esetben a daganatos szervbe kék festéket fecskendezünk, amely a nyirokutakat és a nyirokcsomókat kékre festi. A festék beadása után 5-10 perccel feltárjuk a régiót, megkeressük az egy vagy több kékre festődő nyirokutakat, és követjük az első nyirokcsomóig. Ezt az egy vagy több nyirokcsomót távolítjuk el. Kék festékként a patentkék, illetve az izosulfánkék használható. Hazánkban az előbbi szerezhető meg.

A kimutatás másik lehetősége az Alex és Krag által 1993-ban ismertett, radioizotóppal jelzett mikroaggregátum és intraoperatív gamma-szonda által vezérelt módszer (6). Az eljárás lényege, hogy a daganatos szervbe gamma-sugárzó izotóppal jelölt mikroaggregátumot fecskendezünk, amely a nyirokutakon keresztül vándorolva eljut az első őrszemnyirokcsomóig, ott fagocitálódik, majd hosszabb ideig tárolódik. Jelölőanyagként a ^{99m}Tc technécium (^{99m}Tc) lágy gamma-sugárzó (140 keV), hatórás felezési idejű izotópot használjuk, amelyet kolloidhoz kötünk. Többféle kolloid alkalmazásáról beszámoltak már, de leginkább a kolloidális humán szérumalbumint, illetve a kénkolloido-

Az őrszemnyirokcsomó áttétmentessége nagy pontossággal jelzi a régió többi nyirokcsomójának daganatmentességét.

kat alkalmazzák. Hazánkban a kolloidális humán szérumalbumin az elérhető anyag, ezért mi ezt használjuk. A módszer technikai feltétele a műtét közben is igénybe vehető, kézi, gamma-sugárzást észlelő műszer, az úgynevezett gamma-szonda. A szonda az előre beállított sugárzásienergia-tartományban érzékeli a sugárzás erősségét, és azt egy előre meghatározott időtartamra vonatkoztatva digitálisan kijelzi, illetve az újabb készülékek az intenzitás irányának és mértékének változását a kiadott hangjelzés frekvenciájának változtatásával is jelzik. A szondák típusainak és fizikai paramétereinek ismertetése nem célja e közleménynek.

Albertini 1996-ban közölte az úgynevezett kettős jelöléses eljárást (7). A módszer az előbb említett két technikát egyesíti, és az eddigi vizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy ez a metodika a leginkább célravezető. A kék festék használata jelentősen megkönnyíti a preparálást (a hagyományos sebészi gondolkodásmódhoz közelíti), az izotóp alkalmazása pedig pontosabbá és ellenőrizhetőbbé teszi a beavatkozást, illetve ezáltal

azokban az esetekben is vehető biopszia, amikor a kék festék áramlását nem észleljük. Az izotóp használata célzott, kis feltárást tesz lehetővé, így a szövetek műtéti károsodása is jelentősen csökkenthető.

A biopszia technikája

A biopszia technikája és indikációja még nem egységes. Számos technikai kérdés tisztázatlan, például a jelölőanyag szemcsenagysága, térfogata, a beadás helye, a beadott aktivitás mértéke, a műtét optimális időpontja a beadáshoz viszonyítva, illetve a megelőző limfoszcintigráfias vizsgálat szükségessége. Ezeknek a kérdéseknek a részletes kifejtése meghaladná a közlemény terjedelmét. Az egyes daganatlokalizációk tárgyalásakor – saját módszerünk ismertetése kapcsán – néhány technikai kérdést is érintünk, természetesen a teljesség igénye nélkül. Az eljárás azokban a korai esetekben tűnik igazán jelentősnek, amikor a regionális terjedés és a távoli mikrodisszemináció lehetősége még kicsi.

Patológiai elemzés

Az eltávolított őrszemnyirokcsomók patológiai feldolgozásának kérdése szintén nem egységes. Annyi bizonyos, hogy ezeket a nyirokcsomókat a rutin patológiai vizsgálatnál részletesebben kell feldolgozni. A sorozatmetszettel vizsgálandó szintek száma, távolsága, illetve az immunhisztokémiai vizsgálat szükségessége nem teljesen egyezményesek. Az eddigi vizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy az őrszemnyirokcsomókat 250 μm -es szinteken sorozatmetszetben (a teljes nyirokcsomót feldolgozva), esetleg immunhisztokémiával kiegészítve vizsgálva jelentősen fokozza a patológiai regionális stádiummeghatározás érzékenységét (8, 9). Az őrszemnyirokcsomók feldolgozhatók igen érzékeny molekuláris biológiai módszerekkel (RT-PCR) is, azonban a legtöbb daganat esetében még nem áll rendelkezésünkre megfelelően érzékeny és fajlagos mRNS-marker, így ezek a vizsgálatok csak prospektív tanulmányok keretében javasolhatók (9, 10). A részletes patológiai vizsgálattal felismert, úgynevezett mikrometasztázisok klinikai jelentősége sem teljesen ismert, bár a legtöbb tanulmány szerint ezek a metasztázisok kedvezőtlen prognosztikai tényezőnek tekinthetők, és módosíthatják az eddigi onkológiai kezelési gyakorlatot (11–13).

A sebészeket leginkább foglalkoztató kérdés az intraoperatív patológiai vizsgálat lehetősége, ugyanis ennek eredménye módosíthatja a műtéti tervet (14–16). Sajnos ez a kérdés sem tisztázott. A fagyasztásos gyors szövettani vizsgálat hátránya, hogy anyagvesztéssel jár, így befolyásolhatja a végleges szövettani eredményt. A definitív intraoperatív fagyasztásos gyors szövettani vizsgálat sorozatmetszettel és immunhisztokémiával rendkívül munka- (személyzet-) és költségigényes, ezért még a nagy nemzetközi daganatcentrumokban sem alkalmazzák. Az intraoperatív

imprint citológiai vizsgálat (a nyirokcsomó metszlapját tárgylemezre nyomják) érzékenysége ugyan nem túl nagy, azonban ez növelhető, ha a nyirokcsomót több szinten vizsgáljuk, és gyanús esetben fagyasztásos vizsgálattal egészítjük ki. A klinikai gyakorlat számára ez a módszer tűnik a leginkább alkalmazhatónak. A későbbiekben is számítani kell azonban arra, hogy a műtét során negatívnak értékelt őrszemnyirokcsomó a végleges, részletes patológiai feldolgozás során pozitívnak bizonyul, ami bizonyos esetekben újabb műtét szükségességét jelentheti.

Eredményesség

A módszer alkalmazhatóságának és megbízhatóságának két legfontosabb jellemzője a sikerességi és a téves negatív arány (17). Sikerességi arányon a sikeres biopsziák arányát értjük az összes biopsziakísérlethez viszonyítva. Téves negatív arány a biopsziával tévesen negatívnak minősített esetek aránya, az összes nyirokcsomó-pozitív betegre vonatkoztatva. Ez az utóbbi arány természetesen csak akkor adható meg pontosan, amikor elvégezzük a komplettáló blokkdisszekciót, minden esetben a megbízhatósági tanulmány keretén belül (például emlőrák), illetve a későbbiekben sem tervezzük annak elhagyását (például tápcsatornai daganatok). Azokban az esetekben, amikor negatív őrszemnyirokcsomó miatt nem végzünk komplettáló blokkdisszekciót (például melanoma malignum, pajzsmirigyrák, anusdaganatok), csak a klinikai követés adataiból (regionális recidíva) következtethetünk erre az arányra. A biopsziák eredményének téves negativitása több okból bekövetkezhet: jelölés- vagy sebésztechnikai hibából, a patológiai feldolgozás hibája következtében, illetve valódi átugró (skip) metasztázis miatt. Saját tapasztalataink szerint a leggyakoribb ok azonban a daganatos nyirokelzáródás jelensége (18, 19). Ez azt jelenti, hogy a daganatos nyirokcsomó elzáródik, a nyirokkeringés iránya megváltozik, és a biopszia során tévesen egy másik, még nem érintett nyirokcsomót azonosítunk őrszemnyirokcsomóként. Ennek a lehetőségét a megfelelően kritikus indikáció alkalmazásával a minimálisra csökkenthetjük. A téves negatív eredményű biopsziákkal az érzékenyebb staging lehetősége állítható szembe a módszer értékére vonatkozóan.

Az alkalmazás területei

Az őrszemnyirokcsomó-biopsziát alkalmazták már fejnyak sebészeti, tüdő-, urológiai és nőgyógyászati daganatok esetén is, jelen közleményben azonban ezekkel a lokalizációkkal nem foglalkozunk.

Melanoma malignum

Morton közleményét követően (4) a melanoma malignummal kezdődött az őrszemnyirokcsomó-biopszia

kiterjedt klinikai alkalmazása; ez a daganattípus a módszer már-már klasszikus alkalmazási területének számít. A technika és az indikáció is ennél a daganattípusnál a legegységesebb.

E betegségben korábban nem volt egységes a régió kezelése. Klinikailag negatív régió esetén az elektív – a primer daganat eltávolításával egy időben végzett – blokkdisszekciót soha nem fogadták el általánosan. A terápiás – klinikailag pozitív régió esetén végzett – blokkdisszekció létjogosultságát természetesen senki nem vitatta (20). A kérdést bonyolítja, hogy a törzsi (21, 22) és fej-nyaki (23) elhelyezkedésű elváltozások esetén a régiót előre nem tudták biztosan meghatározni, illetve melanoma malignum esetén viszonylag gyakoriak az úgynevezett in-transit metasztázisok (24). A korábbi prospektív, randomizált tanulmányok (25) nem igazolták, hogy a betegek túlélését kedvezően befolyásolná az elektív blokkdisszekcióval, viszont sok beteget feleslegesen tettek ki a beavatkozás szövődményeinek és kellemetlen, az életminőséget jelentősen rontó következményeinek. Az utóbbi időben közölt egyik tanulmány szerint azonban az elektív blokkdisszekciónál nyirokcsomó-pozitív eredményű betegek túlélése jelentősen jobbnak bizonyult, mint az obszervált csoportban azoké, akiknél később regionális metasztázis manifesztálódott (26). Egy másik tanulmány eredményei szerint azoknak a 60 évnél fiatalabb betegeknek, akiknek melanómája 1-2 mm vastagságú és exulceratio nélküli volt, elektív blokkdisszekció esetén lényegesen jobbnak bizonyult a túlélése, mint terápiás blokkdisszekció után (27). Mivel a melanoma malignumnak korábban nem létezett hatékony adjuváns kezelése, ezért a regionális staging jelentősége is háttérbe szorult. Az utóbbi időben – az immunkezelési lehetőségek bevezetésével – ez jelentősen megváltozott.

Az őrszemnyirokcsomó-biopszia feloldhatja az eddigi vitát. Érzékeny stádiummeghatározási lehetőséget jelent, és lehetővé teszi a szelektív, az őrszemnyirokcsomó-pozitív esetekben végzett, korai terápiás blokkdisszekció elvégzését. Az őrszemnyirokcsomó szövettani statusa az utóbbi évek vizsgálatai alapján a melanoma malignum független prognosztikai tényezője, egyben az adjuváns szisztémás kezelés egyik meghatározója.

A technikára vonatkozóan (4, 7, 18, 28, 29) a kettős jelöléses módszer alkalmazása terjedt el. A radioizotóp alkalmazása és a limfoszcintigráfia elvégzése melanoma malignumban elengedhetetlen, különösen a nem végtáji lokalizációjú elváltozások esetén. A jelölőanyagokat a daganat vagy az előzetes excisio hege köré (a beavatkozás ebben az esetben is elvégezhető) adjuk intracutan. Több régiós elvezetés esetén minden elvezető régióból eltávolítjuk az őrszemnyirokcsomót. Ha a limfoszcintigráfiai vizsgálat in-transit elváltozást is jelez, akkor azokat is eltávolítjuk.

Intraoperatív szövettani vizsgálat melanómában nem javasolt. A végleges patológiai feldolgozás intenzitása nem egyezményes (30), azonban a molekuláris biológiai módszernek (RT-PCR) melanoma esetén lehet a leg-

nagyobb létjogosultsága, ugyanis ennek a daganatnak létezik egy érzékeny, minden melanómában kimutatható és fajlagos markere, a tirozináz-mRNS, amely a normális nyirokcsomókban nem mutatható ki (31). Az indikáció még nem tekinthető teljesen egységesnek. A módszer a közepes kockázatú (1–4 mm vastag) melanómák esetén tűnik a leghasznosabbnak, azonban az utóbbi években a javallati kör kezd kiterjedni mind a vékony, mind a vastag melanómák irányába is. Úgy tűnik, hogy a patológiai regionális staging (32–34), az emlőrákhoz hasonlóan, melanoma malignum esetén is elengedhetlenné válik; az sem eldöntött még, hogy pozitív őrszemnyirokcsomó esetén feltétlenül szükséges-e a komplettáló blokkdisszekció, vagy léteznek más kezelési lehetőségek is (irradiatio vagy szisztémás kezelés mellett a régió obszervációja).

Az őrszemnyirokcsomó-biopszia elvileg alkalmazható egyéb invazív bőrdaganatok (Merkel-sejtes tumor, laphámrák) (35) esetén is regionális staging eljárásként, azonban erre vonatkozóan eddig még csak nagyon kevés adat ismert.

A limfoszcintigráfiával kiegészített, kettős jelöléses őrszemnyirokcsomó-biopszia melanoma malignumban lehetőség a minimálisan invazív, érzékeny sebészi regionális stagingre, amelynek eredménye lehetőséget nyújt a régió szelektív, sebészi vagy sugárkezelésére, illetve módosíthatja a szisztémás onkológiai kezelést is.

Melanoma malignumban a biopszia lehetőséget nyújt a régió szelektív, sebészi vagy sugárkezelésére, illetve módosíthatja a szisztémás onkológiai kezelést is.

Emlőrák

Az emlődaganatok előfordulása világszerte növekszik. A felvilágosítás és a mammográfiás szűrés eredményeként jelentősen nő az úgynevezett korai emlőcarcinomák aránya. A korai emlőrákban szenvedő betegek kétharmadánál a hónalji nyirokcsomók a rutin szövettani feldolgozás során áttétmentesnek bizonyulnak. A daganatos hónalji nyirokcsomók eltávolítása a betegség lokoregionális kontrolljának leghatékonyabb módszere (36, 37). Daganatmentes nyirokcsomók esetén viszont terápiás (lokoregionális kontroll) szempontból szűkített a hónalji blokkdisszekció. Ugyanakkor a hónalji nyirokcsomók daganatos érintettsége a betegség legjelentősebb önálló prognosztikai faktora (36–38), és az esetek egy részében, különösen a 2 cm-nél kisebb és szövettanilag alacsony malignitású daganatok esetén döntő jelentőségű az adjuváns szisztémás onkológiai

kezelés javallatának felállításában (39). A jelenleg rendelkezésre álló nem invazív vizsgálómódszerek, illetve prediktív modellek érzékenysége és fajlagossága nem kielégítő (40, 41), ezért nem mondhatunk le a hónalji nyirokcsomók sebészi eltávolításáról és szövettani feldolgozásáról. A hónalji nyirokcsomó blokkdisszekciója azonban maga is morbiditás forrása lehet (42) (paraesthesia, mozgásbeszűkülés, fájdalom, elhúzódó seromaképződés, infekció, cellulitis a felső végtagon és az emlőben, lymphoedema, Stewart–Treves-szindróma). Irodalmi adatok szerint szinte az összes axillaris blokkdisszekción átesett betegnél enyhébb-súlyosabb panaszok jelentkeznek, több mint egyharmaduknál ez a mindennapi tevékenységet is jelentősen korlátozza.

Az őrszemnyirokcsomó emlőrákban alkalmazott biopsziájáról először *Giuliano* számolt be (43). Az eljárás lehetőséget teremt a nyirokcsomó-negatív esetekben – korai emlőrák esetén a betegek több mint kétharmadánál – a formális nyirokcsomó-blokkdisszekció elkerülésére, miközben a szövettani nyirokcsomóstatus meghatározásáról sem mondunk le (9, 16–19, 43–46).

A biopszia módja emlőrák esetén jelenleg még nem egységes, számos technikai kérdés még tisztázatlan. Az egyik legfontosabb jelöléstechnikai kérdés, a jelölőanyag beadásának helye sem megoldott még. Az anyagot adhatjuk a tumorba, a tumor köré, a daganat fölé sub- vagy intracutan, illetve az areola alá vagy köré. Az elért eredmények függetlenek a beadási helytől, miként ezt saját tanulmányunkban is igazoltuk (19); ez az emlő fejlődéstanával, illetve nyirokrendszerének anatómiai sajátosságaival magyarázható. Az általunk alkalmazott kettős jelöléses technika subareolaris jelölőanyag-beadással, kis volumenű, kis aktivitású, nagy szemcse nagyságú kolloid használatával, megelőző limfoszcintigráfia után másnap végzett műtéttel, jelöléstechnikai és sugárvédelmi szempontból egyaránt igen előnyös, könnyen reprodukálható módszer (19). Az őrszemnyirokcsomó-meghatározás elvégezhető megelőző diagnosztikus célú, excisióval végzett emlőbiopszia után is. Az alkalmazhatósági-megbízhatósági tanulmányunk során ezzel a módszerrel 100%-os sikerességi és 5% alatti téves negatív arányt értünk el (19).

A helyes indikáció kérdése, illetve az axillán kívüli (például parasternalis) nyirokelvezetés jelentősége sem tisztázott még. Megválaszolásra vár az a kérdés is, hogy őrszemnyirokcsomó-pozitív esetekben feltétlenül szükséges-e komplettáló blokkdisszekciót végezni, vagy elégséges a régió besugárzása, esetleg obszervációja (feltételezve, hogy a nyirokcsomó-pozitív betegek szisztémás onkológiai kezelésben részesülnek) (47).

Irodalmi adat, hogy az axillaris blokkdisszekció során eltávolított nyirokcsomók rutin szövettani feldolgozásával a negatívnak tartott esetek körülbelül 10–30%-a a nyirokcsomók részletes szövettani vizsgálata (sorozatmetszet és/vagy immunhisztokémia) során áttétesnek bizonyul (13). Az összes nyirokcsomó részletes patológiai feldolgozása azonban a rutin klinikai gyakorlatban nem alkalmazható. Az őrszemnyirokcsomó-biopszia megteremti a lehetőséget a pa-

tológus számára az áttétképződés szempontjából elsőnek tekinthető nyirokcsomó részletes feldolgozására (8, 48–50). Saját tanulmányunkban az őrszemnyirokcsomók részletes szövettani vizsgálata 21%-kal fokozta a regionális staging érzékenységét a blokkdisszekcióhoz viszonyítva (9).

Az őrszemnyirokcsomó-biopszia emlőrák esetén munka- és költséghatékony, minimálisan invazív sebészi módszer; lehetőséget nyújthat a szükségtelen hónalji blokkdisszekciók elkerülésére, a regionális staging érzékenységének javítása mellett.

Pajzsmirigyrák

E daganatok többsége jól differenciált pajzsmirigyrák. A betegség prognózisa általában jónak mondható, a mortalitás 1,2–17% között van. A betegek körülbelül 30–50%-ánál a primer tumor észlelésének pillanatában már tapintható nyaki nyirokcsomó-metasztázis. Ezekben az esetekben indokolt a terápiás nyaki blokkdisszekció elvégzése. Irodalmi adatok szerint klinikailag negatív nyaki régió esetén az elektív nyaki blokkdisszekció során a szövettani vizsgálat körülbelül a betegek 70%-ánál igazol metasztázist, ugyanakkor, ha elektív nyaki blokkdisszekciót nem végeztek, a hosszú követési idő alatt regionális propagációt csak a betegek 1,4%-ánál észleltek (51). Tehát a fenti adatok tükrében elektív nyaki blokkdisszekció – a beavatkozás szövődményeire és kellemetlen mellékhatásaira tekintettel – nem indokolt. Másrészt a régió kezelésének egy másik lehetősége – jódot felvevő pajzsmirigydaganatok esetén – a radiojód-kezelés. Jól differenciált pajzsmirigyrák esetén a nyirokcsomó-érintettség prognosztikai szerepe a túlélés tekintetében nem igazolt, azonban a lokális recidíva szempontjából mindenképpen kedvezőtlen tényező (52, 53). A medullaris pajzsmirigyrák vonatkozásában viszont a régió érintettsége mind a túlélés, mind a lokális recidíva szempontjából kedvezőtlen prognosztikai tényező.

Emlőrák esetén az őrszemnyirokcsomó-biopszia lehetőséget nyújthat a szükségtelen hónalji blokkdisszekciók elkerülésére.

A korábbi elmélet szerint a pajzsmirigydaganatok nyirokelvezetésének első állomása a centrális (paratrachealis) nyirokcsomó-regió. Későbbi tanulmányok kimutatták, hogy az esetek 22%-ában a metasztázisok nem a centrális, hanem a laterális nyirokcsomó-regióban (a vena jugularis interna mentén) alakulnak ki, tehát a centrális nyirokcsomóblokk eltávolítása az esetek egy jelentős részében elégtelen (54).

Pajzsmirigydaganatok őrszemnyirokcsomó-biopsziájával kapcsolatban eddig mindössze három közle-

mény jelent meg az irodalomban (55–57), ezek együttesen körülbelül 70 beteg vizsgálatát jelentik. Mind a három tanulmányban a kék festékes módszert alkalmazták. A beavatkozás sikerességi aránya igen jónak bizonyult, megközelíti a 100%-ot. Az esetek 30%-ában találtak őrszemnyirokcsomót a laterális, illetve az elülső mediastinalis nyirokcsomó-régióban is, sőt 13%-ban csak ezekben a régiókban találtak őrszemnyirokcsomót – azaz átugrotta a centrális régiót. Az egyik tanulmányban hét, nyirokcsomó-pozitív beteg közül három esetben az őrszemnyirokcsomó tévesen negatív volt. Egy másikban viszont az őrszemnyirokcsomó-biopszia 54%-ban jelzett regionális érintettséget (negatív esetekben nem végeztek posztoperatív izotópvizsgálatot vagy elektív blokkdisszekciót), ami a korábbi ismereteink alapján feltételezhető 70%-hoz képest alacsony. Sajnos, a fenti adatok alapján pajzsmirigyrák esetén egyelőre megkérdőjelezhető a módszer pontossága (58). A patológiai feldolgozásra és az intraoperatív vizsgálatra vonatkozó érdemi összehasonlító adatok még nem jelentek meg az irodalomban, így ez a kérdés teljesen nyitott.

A technikát mi annyiban módosítottuk, hogy pajzsmirigyrák esetén is limfoszcintigráfiával kombinált, kettős jelöléses módszert alkalmazunk. Ez az eljárás ígéretes, azonban eddigi tapasztalataink alapján még nem vonhatunk le következtetést.

Az őrszemnyirokcsomó-biopszia tehát lehetőséget teremthet pajzsmirigydaganatok esetén a régió szelektív kezelésére (sebészi vagy radiojód-kezelés) és reményeink szerint az eredmények javítására, miközben elkerülhetjük a beteget terhelő felesleges beavatkozásokat (szövettanilag negatív régió esetén). A módszer alkalmazhatóságának és klinikai jelentőségének meghatározása további prospektív tanulmányokat igényel.

Anusdaganat

E viszonylag ritka daganattípus nyirokelvezetése ilioinguinalis (uni- vagy bilaterális) vagy perirectalis irányú, illetve egyszerre mindkét régió felé is irányulhat. A perirectalis nyirokcsomóáttétek abdominoperinealis rectumexstirpációval és/vagy irradiációval kezelhetők. Az anustumoros betegek körülbelül 10–25%-ánál észlelhető klinikailag ilioinguinalis nyirokcsomó-metasztázis a primer tumor felfedezésének időpontjában, és a primeren klinikailag nyirokcsomó-negatív betegek 5–25%-ánál alakul ki a követés során regionális propagatio (59). Klinikailag észlelt regionális propagatio esetén terápiás blokkdisszekció javasolt (60). Az elektív blokkdisszekció vagy regionális irradiatio anusdaganatok esetén nem rutinszerűen alkalmazott eljárások. Az eddigi irodalmi adatok szerint azonban a regionális áttét az anustumor igen kedvezőtlen prognosztikai tényezője (61).

Az irodalomban eddig mindössze két közleményben (összesen 14 betegről) számoltak be anustumor esetén végzett őrszemnyirokcsomó-biopsziáról (62, 63). Az

Országos Onkológiai Intézetben eddig kilenc betegnél végeztük el a beavatkozást. Saját technikánk megegyezik az irodalomban közölt módszerrel. A limfoszcintigráfiával kombinált, kettős jelöléses technikát alkalmazzuk. Az eddigi kisszámú beavatkozás minden esetben sikerült. Mivel elektív blokkdisszekciót egyik tanulmányban sem végeztek, és mi sem végeztünk, a téves negatív arányról csak később, a követési adatok birtokában tudunk nyilatkozni. Saját tapasztalatunk szerint a beavatkozást akkor is érdemes elvégezni az ellenoldali régió szövettani megítélése céljából, ha az egyik oldalon klinikailag metasztázist észlelünk a betegnél. A patológiai feldolgozás és az intraoperatív vizsgálat kérdése még teljesen tisztázatlan. Az sem egyértelműen eldöntött, hogy pozitív ilioinguinalis őrszemnyirokcsomó esetén blokkdisszekciót végezzünk-e, vagy – mivel az anustumorkok sugárérzékenyek – inkább a régió irradiációját válasszuk (63). Mivel sem az irodalomban, sem saját anyagunkban nem észleltünk még perirectalis elvezetést, így az a kérdés, hogy ilyen esetben mi a teendő, tulajdonképpen még fel sem merült.

Összefoglalva, az őrszemnyirokcsomó-biopszia anusdaganatok esetén sikerrel alkalmazható; fontos prognosztikai információt nyújt, és lényegesen módosíthatja a kezelési taktikát. A módszer jelentőségének pontos meghatározása további prospektív tanulmányokat igényel.

Anusdaganatok esetén az őrszemnyirokcsomó-biopszia lényegesen módosíthatja a kezelési taktikát.

A tápcsatorna daganatai

E daganatok sebészetének egyik legfontosabb része, hogy a tumorról egy blokkban távolítsák el a tumornak megfelelő nyirokelvezetést és nyirokrégiót. A beavatkozás egyszerre kuratív és stádiummeghatározó jellegű. A tumornak megfelelő környéki nyirokcsomók eltávolítása megelőzi a lokoregionális recidíva kialakulását. Ugyanakkor a pontos stádiumbesoroláshoz elengedhetetlen egy bizonyos számú (colontumorok esetében 12-15, nyelőcsőnél, gyomornál 20-nál több) nyirokcsomó eltávolítása, hogy a betegséget ne soroljuk alacsonyabb szövettani/prognosztikai csoportba. Nem megfelelő számú nyirokcsomó feldolgozása esetében a betegséget tévesen egy jobb prognosztikai csoportba soroljuk, ezáltal elmaradhat a szükséges adjuváns kezelés.

Az őrszemnyirokcsomó elve és technikája alkalmazható e tumoroknál (64–72), és az őrszemnyirokcsomó szövettani statusa jelentős mértékben megváltoztathatja a patológiai besorolást, illetve a kezelést. Az őrszemnyirokcsomó lokalizációja megváltoztathatja a végzendő onkológiai műtét kiterjedtségét (nyirokelve-

zetési variáció), a lymphadenectomia mértékét, illetve irányát is. Irodalmi adatok szerint a téves negatív arány igen kicsi (1% alatti), bár technikai különbségek miatt és vélhetően nagy tumorméret mellett emelkedhet (66). Az őrszemnyirokcsomó szövettani statusa az esetek túlnyomó többségében a teljes nyirokrégió daganatos statusát jelzi. Tumormentes őrszemnyirokcsomó esetében – egyes tápcsatornai daganatoknál – a beteg elkerülheti a lényegesen nagyobb morbiditással járó, radikális, kiterjesztett lymphadenectomiát.

Az azonosított őrszemnyirokcsomó részletesebb (sorozatmetszet, immunhisztokémia) hisztológiai, esetleg molekuláris biológiai (RT-PCR) feldolgozása pontosíthatja a szövettani besorolást (upstaging) azáltal, hogy azonosíthatók a mikrometasztázisok – ezek legvalószínűbb helye ugyanis maga az őrszemnyirokcsomó (68, 69, 73). Így kiválasztható lenne az a betegcsoport (colorectalis carcinoma, regionális mikro-

*Tápcsatornai daganatok esetében
a nem várt nyirokelvezetés
azonosítása megváltoztathatja
a reszekció kiterjedtségét.*

metasztázisokkal, távoli áttét nélkül), amelyben a betegnél az előrehaladottabb stádiumra tekintettel adjuváns kezelést alkalmazhatunk. Az őrszemnyirokcsomók intraoperatív patológiai vizsgálatáról érdemi összehasonlító irodalmi adatok még nem ismertek.

A tápcsatorna daganatai esetében az őrszemnyirokcsomó-biopszia végezhető a festékes, a radioizotópos, illetve a kettős jelöléses technikával is. Az alkalmazandó módszert alapvetően a lokalizáció dönti el. A választandó eljárás még nem egységes az irodalomban.

Az általunk alkalmazott technika e daganatok esetén jelentősebben eltér az általános részben említett technikától, ezért részletesebben tárgyaljuk. Nyelőcső-, gyomor- és rectosigmoidealisan szenvedő betegeknél a műtétet megelőzően endoszkópos úton radioizotóppal jelölt kolloidot adunk a tumor mellé, a submucosába. Utána limfoszcintigráfias vizsgálatot végzünk. A fenti két folyamatot együttesen endoszkópos limfoszcintigráfiának nevezzük (74). Gyomortumoros betegeknél a hasüreg megnyitását és a primer el-

változás azonosítását követően a daganat közvetlen környezetébe 0,5–2 ml patentkék festéket is fecskendezünk a serosa alá (kettős jelölés), majd az ezt követő 1–2 perc során a feltárt nyirokrégióban követjük a festődő afferens nyirokereket, és azonosítjuk az elsőként festődő őrszemnyirokcsomó(ka)t. A régiót gamma-szondával is áttekintjük, és további aktív nyirokcsomókat keresünk. Az azonosított őrszemnyirokcsomókat fonalakkal jelölhetjük, vagy izoláltan eltávolíthatjuk. A klasszikus onkológiai elveknek megfelelő lymphadenectomiát mindig elvégezzük, utána a műtéti területet gamma-szondával ismételtelen ellenőrizzük; ha maradékaktivitást észlelünk, akkor ebben az irányban kiterjesztjük a blokkdiszekciót, és jelöljük az aktív nyirokcsomókat. Nyelőcső- és rectosigmoidealisan daganatok esetén a technika csak annyiban tér el ettől, hogy kék festéket nem alkalmazunk. Limfoszcintigráfiával meghatározzuk a nyirokelvezetés irányát (ez különösen nyelőcsődaganat esetén fontos), majd a műtét során elvégezzük a lymphadenectomiát. Az őrszemnyirokcsomó(ka)t a műtéti speciménben ex vivo azonosítjuk gamma-szondával, és izoláltan eltávolítjuk vagy fonallal jelöljük azokat. Colontumorok esetén a kék festékes módszert alkalmazzuk. A feltárás után a gyomordaganatoknál említett módon adjuk a kék festéket, majd figyeljük és követjük a kékre festődő nyirokutakat az első nyirokcsomó(k)ig, amelyeket fonallal jelölünk vagy izoláltan eltávolítunk. Ezután elvégezzük a reszekciót a megfelelő (esetleg a nyirokelvezetés meghatározása által módosított) lymphadenectomiával.

Tápcsatornai daganatok esetében is alkalmazható tehát ez a módszer, eredménye pontosíthatja a szövettani stádiumbesorolást, azonosíthatja a hagyományos szövettani módszerekkel fel nem ismert mikrometasztázisokat, és a nem várt nyirokelvezetés azonosítása révén megváltoztathatja a reszekció kiterjedtségét.

Összegzés

Az őrszemnyirokcsomó-biopszia a sebészi regionális staging érzékeny módszere. Az eddigi tanulmányok alapján alkalmazhatósága és jelentősége melanoma malignumban és emlőrákban már igazoltnak tekinthető. A többi tárgyalta daganatlokalizációban további tanulmányok szükségesek, mielőtt a rutin klinikai gyakorlat számára javasolhatnánk az eljárást.

IRODALOM

1. Gervasoni JE, Taneja C, Chung MA, Cady B. Biologic and clinical significance of lymphadenectomy. *Surg Clin North Am* 2000;80:1631-73.
2. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer* 1960;13:77-8.
3. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-66.
4. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm K, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-9.
5. Wong JH, Cagle LA, Morton DL. Lymphatic drainage of skin to a sentinel lymph node in a feline model. *Ann Surg* 1991;214:637-41.
6. Alex JC, Krag DN. Gamma-probe-guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol* 1993;2:137-47.
7. Albertini JJ, Wayne Cruse C, Rapaport D, Wells K, Ross M, DeConti R, et al. Intraoperative radiolymphoscintigraphy improves sentinel lymph node identification for patients with melanoma. *Ann Surg* 1996;223:217-24.
8. Dowlatsahi K, Fan M, Bloom KJ, Spitz DJ, Patel S, Snider HC.

- Occult metastases in the sentinel lymph nodes of patients with early stage breast carcinoma. A preliminary study. *Cancer* 1999;86:990-6.
9. Péley G, Tóth J, Csuka O, Sinkovics I, Farkas E, Köves I. Immunohistochemistry and reverse transcriptase polymerase-chain reaction on sentinel lymph nodes can improve the accuracy of nodal staging in breast cancer patients. *Int J Biol Markers (in press)*.
 10. Ghossein RA, Bhattacharya S. Molecular detection and characterisation of circulating tumour cells and micrometastases in solid tumors. *Eur J Cancer* 2000;36:1681-94.
 11. Kell MR, Winter DC, O'Sullivan GC, Shanahan F, Redmond HP. Biological behaviour and clinical implications of micrometastases. *Br J Surg* 2000;87:1629-39.
 12. Hermanek P, Hutter RVP, Sobin LH, Wittekind C. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer* 1999;86:2668-73.
 13. Dowlatshahi K, Fan M, Snider HC, Habib FA. Lymph node micrometastases from breast carcinoma. Reviewing the dilemma. *Cancer* 1997;80:1188-97.
 14. Turner RR, Giuliano AE. Intraoperative pathologic examination of the sentinel lymph node. *Ann Surg Oncol* 1998;5:670-72.
 15. Ratanavichitrasin A, Biscotti CV, Levy L, Crowe JP. Touch imprint cytological analysis of sentinel lymph nodes for detecting axillary metastases in patients with breast cancer. *Br J Surg* 1999;86:1346-9.
 16. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Luini A, Zurrada S, et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:368-73.
 17. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, et al. The sentinel node in breast cancer. A multicentric validation study. *N Engl J Med* 1998;339:941-6.
 18. Péley G, Sinkovics I, Liszky G, Tóth J, Péter I, Farkas E, et al. Az intraoperatív gamma-próba által vezérelt őrszemnyirokcsomó-biopszia jelentősége a melanoma malignum és az emlőrák kezelésében. *Orv Hetil* 1999;140:2331-8.
 19. Péley G, Farkas E, Téglás M, Orosz Zs, Andócs G. A kettős jelölésű őrszemnyirokcsomó-biopszia sebészi alkalmazhatósága és pontossága emlőrákban. *Magyar Sebészet* 2000;53:241-6.
 20. Karakousis C. Therapeutic node dissection in malignant melanoma. *Ann Surg Oncol* 1988;5:473-82.
 21. Uren RF, Howman-Giles RB, Shaw HM, Thompson JF, McCarthy WH. Lymphoscintigraphy in high-risk melanoma of the trunk: predicting draining node groups, defining lymphatic channels and locating the sentinel node. *J Nucl Med* 1993;34:1435-40.
 22. Uren RF, Howman-Giles R, Thompson JF. Lymphatic drainage from the skin of the back to retroperitoneal and paravertebral lymph nodes in melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 1998;5:384-7.
 23. O'Brien CJ, Uren RF, Thompson JF, Howman-Giles RB, Petersen-Schaefer K, Shaw HM, et al. Prediction of potential metastatic sites in cutaneous head and neck melanoma using lymphoscintigraphy. *Am J Surg* 1995;170:461-6.
 24. Roozendaal GK, de Vries JDH, van Poll D, Jansen L, Schraffordt Koops H, Nieweg OE, et al. Sentinel nodes outside lymph node basins in patients with melanoma. *Br J Surg* 2001;88: 305-8.
 25. Veronesi U. Efficacy of immediate node dissection of stage II melanoma. *N Engl J Med* 1997;2:627-30.
 26. Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, MacKie RM, Belli F on behalf of the WHO Melanoma Programme. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. *Lancet* 1998;351:793-6.
 27. Balch CM, Soong SJ, Bartolucci AA, Urist MM, Karakousis CP, Smith TJ, et al. Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger. *Ann Surg* 1996;224:255-66.
 28. Bostick P, Essner R, Glass E, Kelley M, Sarantou T, Foshag LJ, et al. Comparison of blue dye and probe-assisted intraoperative lymphatic mapping in melanoma to identify sentinel nodes in 100 lymphatic basins. *Arch Surg* 1999;134:43-9.
 29. Farkas E, Liszky G, Péley G, Téglás M, Köves I. Melanoma malignum sentinel nyirokcsomójának eltávolításában szerzett kezdeti tapasztalataink. *Magyar Sebészet* 2000;53:61-6.
 30. Yu LL, Flotte TJ, Tanabe KK, Gadd MA, Cosimi AB, Sober AJ, et al. Detection of microscopic melanoma metastases in sentinel lymph nodes. *Cancer* 1999;86:617-27.
 31. Shivers SC, Wang X, Li W, Joseph E, Messina J, Glass F, et al. Molecular staging of malignant melanoma. Correlation with clinical outcome. *JAMA* 1998;280:1410-5.
 32. Balch CM, Buzaid AC, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, et al. A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *Cancer* 2000;88:1484-91.
 33. Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, Lee JE, Colome MI, Tseng C, et al. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol* 1999;17: 976-83.
 34. Starz H, Balda BR, Kramer KU, Büchels H, Wang H. A micromorphometry-based concept for routine classification of sentinel lymph node metastases and its clinical relevance for patients with melanoma. *Cancer* 2001;91:2110-20.
 35. Hill ADK, Brady MS, Coit DG. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy for Merkel cell carcinoma. *Br J Surg* 1999;86:518-521.
 36. Moore MP, Kinne DW. Axillary lymphadenectomy: A diagnostic and therapeutic procedure. *J Surg Oncol* 1997;66:2-6.
 37. Recht A, Houlihan MJ. Axillary lymph nodes and breast cancer. A review. *Cancer* 1995;76:1491-512.
 38. Fisher ER, Anderson S, Redmond C, Fisher B. Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast project protocol B-06: 10-year pathologic and clinical prognostic discriminants. *Cancer* 1993;71:2507-14.
 39. Claire Dees E, Shulman LN, Souba WW, Smith BL. Does information from axillary dissection change treatment in clinically node-negative patients with breast cancer? *Ann Surg* 1997;226:279-87.
 40. Smith IC, Ogston KN, Whitford P. Staging of the axilla in breast cancer. Accurate in vivo assessment using positron emission tomography with 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-d-glucose. *Ann Surg* 1998;228:220-27.
 41. Ravdin PM, De Laurentiis M, Vendely T, Clark GM. Prediction of axillary lymph node status in breast cancer patients by use of prognostic indicators. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1771-5.
 42. Hack TF, Cohen L, Katz J, Robson LS, Goss P. Physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:143-9.
 43. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-8.
 44. Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, van Diest PJ, Boom RP, Meijer S. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: Guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma-probe detection. *J Am Coll Surg* 1998;186:275-83.
 45. Cox CE, Pendas S, Cox JM, Joseph E, Shons AR, Yeatman T, et al. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg* 1998;227:645-51.
 46. Cserni G, Boross G, Baltás B. Value of axillary sentinel nodal status in breast cancer. *World J Surg* 2000;24:341-4.
 47. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Bilchik A, Giuliano AE. Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection? *Ann Surg* 1999;229:536-41.
 48. Giuliano AE, Dale PS, Durner RR, Morton DL, Evans SW, Krasne DL. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* 1995;222:394-9.
 49. Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, Giuliano AE. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann Surg* 1997;226:271-6.
 50. Cserni G. Metastases in axillary sentinel lymph nodes in breast cancer as detected by intensive histopathological work up. *J Clin Pathol* 1999;52:922-4.
 51. Noguchi S, Murakami N. The value of lymph-node dissection in patients with differentiated thyroid cancer. *Surg Clin North Am* 1987;67:251-61.
 52. Scheumann GF, Gimm O, Hundeshagen H, Dralle H. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *World J Surg* 1994;18:559-68.
 53. Sanders LE, Cady B. Differentiated thyroid cancer: reexamination of risk groups and outcome of treatment. *Arch Surg* 1998;133:419-25.
 54. Noguchi M, Kumaki T, Taniga T. Impact of neck dissection on survival in well-differentiated thyroid cancer: a multifactorial analysis of 218 cases. *Int Surg* 1990;75:220-24.
 55. Kelemen PS, Van Herle AJ, Giuliano AE. Sentinel lymphadenectomy in thyroid malignant neoplasms. *Arch Surg* 1998;133: 288-92.
 56. Dixon E, McKinnon JG, Pasiaka JL. Feasibility of sentinel lymph node biopsy and lymphatic mapping in nodular thyroid neoplasms. *World J Surg* 2000;24:1396-401.
 57. Haigh PI, Giuliano AE. Sentinel lymph node dissection for thyroid malignancy. *Recent Results Cancer Res* 2000;157:201-5.
 58. Pasiaka JL. Sentinel lymph node biopsy in the management of thyroid disease. *Br J Surg* 2001;88:321-2.
 59. Papillon J, Montbarbon JF. Epidermoid carcinoma of the anal canal. A series of 276 cases. *Dis Colon Rectum* 1987;30:324-33.
 60. Allal A, Laurence FM, Raymond MA, Kurtz JM, Marti MC. Effectiveness of surgical salvage therapy for patients with locally uncontrolled anal carcinoma after sphincter conserving treatment. *Cancer* 1999;86:405-9.

61. Stearns MV, Quan SH. Epidermoid carcinomas of the anorectum. *Surg Gynecol Obstet* 1970;131:953-7.
62. Keshitgar MR, Amin A, Taylor I, Ell PJ. The sentinel node in anal carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2001;27:113-4.
63. Gerard JP, Chapet O, Samiei F, Morignat E, Isaac S, Paulin C, et al. Management of inguinal lymph node metastases in patients with carcinoma of the anal canal. Experience in a series of 270 patients treated in Lyon and review of the literature. *Cancer* 2001;92:77-84.
64. Siewert JR, Sendler A. Potential and utility of sentinel node detection for gastric cancer. *Recent Results Cancer Res* 2000;157:259-69.
65. Hiratsuka M, Miyashiro I, Ishikawa O, Furukawa H, Motomura K, Ohigashi H, et al. Application of sentinel node biopsy to gastric cancer surgery. *Surgery* 2001;129:335-40.
66. Joosten JJ, Strobbe LJ, Wauters CA, Pruszczynski M, Wobbes T, Ruers TJ. Intraoperative lymphatic mapping and the sentinel node concept in colon carcinoma. *Br J Surg* 1999;86:482-6.
67. Keshitgar MR, Amin A, Taylor I. Intraoperative lymphatic mapping and the sentinel node concept in colon carcinoma. *Br J Surg* 1999;86:1225-6.
68. Tsioulis GJ, Wood TF, Morton DL, Bilchik AJ. Lymphatic mapping and focused analysis of sentinel lymph nodes upstage gastrointestinal neoplasms. *Arch Surg* 2000;135:926-32.
69. Saha S, Wiese D, Badin J, Beutler T, Nora D, Ganatra BK, et al. Technical details of sentinel lymph node mapping in colorectal cancer and its impact on staging. *Ann Surg Oncol* 2000;7:120-24.
70. Esser S, Reilly WT, Riley LB, Eyvazzadeh C, Arcona S. The role of sentinel lymph node mapping in staging of colon and rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001;44:850-56.
71. Wong JH, Steineman S, Calderia C, Bowles J, Namiki T. Ex vivo sentinel node mapping in carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 2001;223:515-21.
72. Merrie AE, van Rij AM, Phillips LV, Rossaak JL, Yun JL, Mccall JL. Diagnostic use of the sentinel node in colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2001;44:410-17.
73. Bilchik AJ, Saha S, Wiese D, Stonecypher JA, Wood TF, Sostrin S, et al. Molecular staging of early colon cancer on the basis of sentinel node analysis: multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2001;15:1128-36.
74. Drinkwater DC, Wittnich C, Bethune DC, Chiu RCJ. Endoscopic gastrointestinal lymphoscintigraphy. *Current Surgery* 1981;67-71.

Az EGIS Gyógyszergyár Rt. Orvostudományi Főosztályára



**KLINIKAI FARMAKOLÓGIAI
OSZTÁLYVEZETŐ**
munkatársat keres.

Feladatok:

- a Társaság törzskönyvezési célú klinikai vizsgálatának és a területéhez kapcsolódó szakértői tevékenységnek a megszervezése, szakmai irányítása.

Követelmények:

- klinikai farmakológus szakorvosi végzettség,
- tárgyalókéses angol nyelvismeret,
- ICH GCP ismeret,
- fázis I-III és bioekvivalencia vizsgálatok terén szerzett tapasztalat.

Előny:

- további szakvizsga pszichiátriából vagy belgyógyászatból,
- pszichofarmakológiai ismeretek,
- vizsgálattervezésben szerzett gyakorlat,
- klinikai farmakológiai területen szerzett tudományos fokozat (PhD),
- a gyógyszerfejlesztés folyamatának ismerete,
- vezetői gyakorlat.

A sikeres pályázónak versenyképes jövedelmet, magas szintű szociális ellátást és hosszú távra szóló foglalkoztatást kínálunk.

Jelentkezni angol és magyar nyelvű szakmai önéletrajz megküldésével, a hirdetés megjelenésétől számított 15 napon belül az alábbi címen lehet:

EGIS Gyógyszergyár Rt., Személyzeti és Oktatási Osztály
1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.
Fax: 265-5794. E-mail: hr2@egis.hu

FELHÍVÁS AZ SZJA 1%-ÁNAK FELAJÁNLÁSÁRA

az 1996. évi CXXXVI. törvény, valamint
a közhasznú szervezetekről szóló 1997. évi
CLVI. törvény rendelkezéseinek megfelelően
létesített közhasznú alapítvány támogatására.

„ORVOSTUDOMÁNYI KUTATÁSOKÉRT”

Az alapítvány célja támogatást nyújtani az idegrendszeri megbetegedések gyógyítását szolgáló alap kutatásokhoz, különös tekintettel a szelektív gyógyszerek kutatását szolgáló kísérletekre, ezen belül az MTA Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézetének a magyar egészségügyi ellátás érdekében kifejtett tudományos és szolgáltatótevékenységét segíteni.

Az alapítvány tevékenysége:

- egészségmegőrzés, betegségmegelőzés, gyógyító-, egészségügyi rehabilitációs tevékenység;
- tudományos kutatás;
- nevelés és oktatás, képességfejlesztés, ismeretterjesztés;
- az euroatlanti integráció elősegítése.

A Fővárosi Bíróság nyilvántartási sorszáma: 6861
Az alapítvány adószáma: 18162981-1-42 Az alapítvány OTP-nél vezetett számlaszáma: 11705008-20461964

Az alapítvány székhelye:
Magyar Tudományos Akadémia
Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet
1083 Budapest, Szigony u. 43.

Kérjük, hogy személyi jövedelemadójuk 1%-ának felajánlásával járuljanak hozzá célkitűzéseink megvalósításához.

Minden támogatónknek köszönetünket fejezzük ki.

prof. dr. Vizi E. Szilveszter
alapító,

az MTA Kísérleti Orvostudományi
Kutatóintézet igazgatója

VII. DEBRECENI KARDIOLÓGIAI NAPOK

2002. március 7-9.

Debreceni Egyetem, központi épület

A program fő témái:

Cardiovascularis prevenció
A cardiovascularis protekciónak gyógyszeres lehetőségei az evidenciák tükrében
Új eredmények a szívelégtelenség kezelésében
Elméleti kardiológia: főbb irányvonalak, legújabb eredmények
Aktualitások a kardiológiában

Információ: dr. Szendrey Sándorné,
Tél./fax: 06(52) 537-537, e-mail: ekho94@matavnet.hu