

Emlőrákok funkcionális genomikái

Emlőkarcinómák kezelése a desmoplasztikus módosulások tükrében

Dr. Papp István¹, dr. Szinetár László¹, dr. Dévai Judit¹,
dr. Oláh Lajos¹, dr. Tasnádi Balázs², dr. Romhányi Csaba³,
dr. Horváth László⁴, Papp Sión Hunor⁵

¹ Háziiorvosi Rendelő, 1153 Budapest, Hubay tér 8., ² Dr. Romics László Eü. Intézmény, 2030 Érd, Felső u. 39-41., ³ STEPS, Budapest ⁴ MH, Általános Sebészet, 1134 Bp., Róbert K körút 44., ⁵ Semmelweis Egyetem, ÁOK

BI-RADS = mammográfia véleményezési kódrendszer, DCIS = ductal carcinoma in situ, DBT = digitális emlő tomosztézis, HBOC = Hereditary Breast and Ovarian Cancer syndrome, HER2 = EGF receptor, IBC NST = nem-specifikus típusú invazív emlőkarcinoma, Ki67 = daganat proliferációs rátája, LCIS = lobularis carcinoma in situ, MMTV = Mouse Mammary Tumor Virus, Nottingham-grade = szövettani differenciáltság, Sorgius-féle nyirokcsomó = első, direkt mammalimfográfiával meghatározott nyirokcsomó, ROLL-jelölés = Radionuclid Occult Lesion Localisation

Összefoglalás: Az egyénre szabott kezelések küszöbén állunk, de az emlőrákok mortalitása csak csekély csökkenést mutatott a XX. század folyamán, az incidencia pedig lassan emelkedik. A képalkotó eljárások fejlődésével azonban ma már az invazív karcinómák több mint háromnegyedét diagnosztizálni tudjuk, és egyre több emlőmegtartó műtetre vagyunk képesek. Mind kisebb, korábban nem látott, milliméter-nagyságrendű tumorok kerülnek detektálásra. A molekuláris markerek révén pedig célzott és egyénre szabott kezelések váltak lehetségessé. A mikroarray technikák pedig több mint 10 000 génexpressziót képesek kiértékelni, és a kezelések hatása lemérhető. Tradicionálisan azonban még a régi prognosztikai faktorokat figyeljük: a beteg életkorát, posztmenopauzális státuszát, a tumor nagyságát, axilláris nyirokcsomó meglétét, a daganat szövettani típusát, patológiai osztályozását, hormonreceptor dinamikáját (i.e., ösztrogén vagy progesztogén, HER2). A radiológusnak kiemelt szerepe van a kezdeti diagnózisban és a kezelési stratégia meghatározásában.

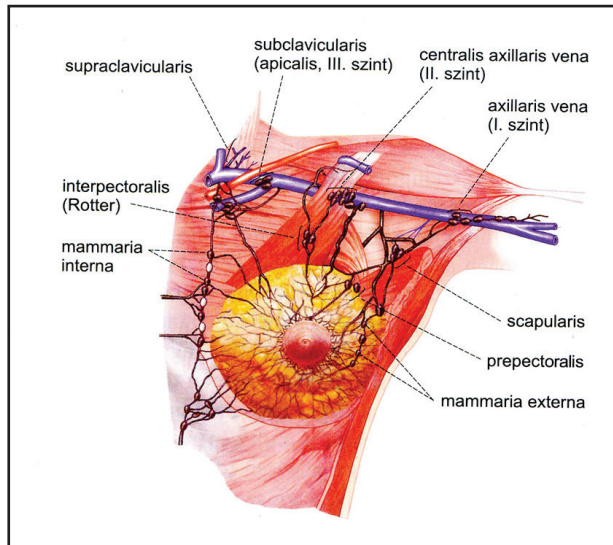
Az emlőben önvizsgálat során tapintott csomó egy 30 évesnél fiatalabb nőben: elsőként ultrahangot rendelünk el; ciszta, abscessus, lipóma, esetleg nyirokcsomó ábrázolódhat. Ezt bizonyítalan esetben 10-12 menstruációs ciklus után megismételjük. Idősebb hölgyeknél (> 30 éves): cisztát, nyirokcsomót vagy malignitást találhatunk, tudva, hogy az életkor emelkedésével a rákok előfordulása gyakoribb. Komplex emlővizsgálat szükséges. A beteget kellő felvilágosítás (anamnézis, felmenőknél előfordult-e emlőtumor) után radiológushoz (emlőcentrum) küldjük. A radiológusnak kitüntetett szerepe van a beteg kivizsgálásában, menedzselésében. Ő eldönti, milyen vizsgálatokat kell elvégezni. UH, mammographia, core biopsia, esetleg MR. Amennyiben a tumor kicsi, nem tapintható, a műtéthez drótjelölés szükséges, azt is elvégzi a sebésszel való konzultációt követően (műtét ideje).

Az a helyes, ha a radiológus kezelési tervvel küldi a beteget a sebészhez. Minden vizsgálati eredmény ismeretében a beteg további kezelési tervét, sorsát az OnkoTeam, EmlőTeam dönti el.

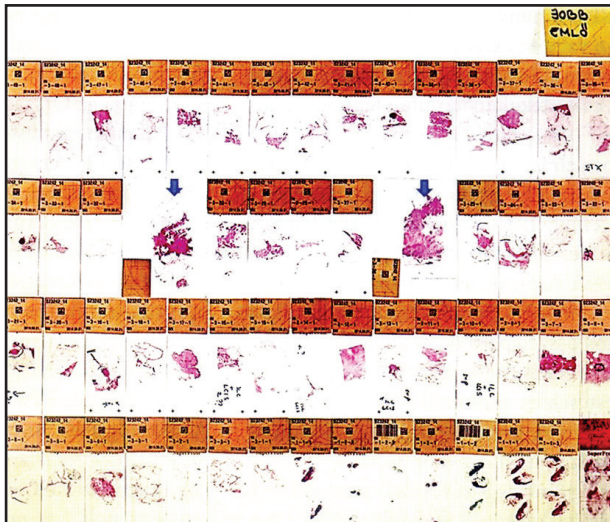
Az emlő rosszindulatú sejtjei: epitheliálisak, glandulárisak, vagy stróma eredetűek. Típusukat illetően: DCIS, infiltráló ductalis karcinoma, infiltráló lobuláris karcinoma, Paget-kór, phylloidealis tumor, gyulladásos emlőrák, angiosarcoma. A molekuláris altípusok: *luminális A* (HR+/HER2-), *tripla negatív* (HR-/HER2-), *luminális B* (HR+/HER2+), vagy *HER2 felerősödött* (HR-/HER2+).

ETIOLÓGIA

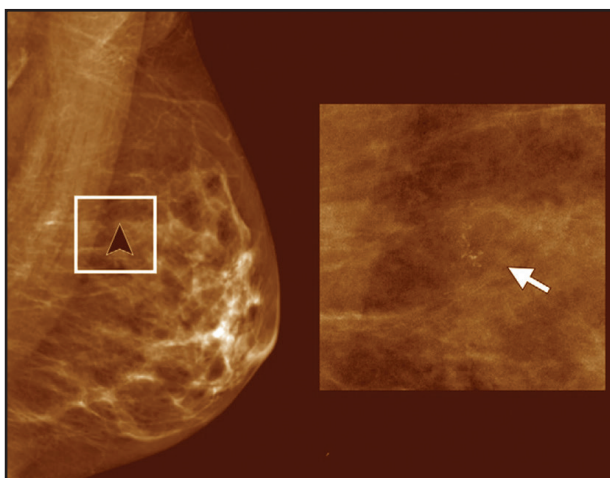
Onkogén homológ vírusszekvenciák (MMTV vírus) előfordulnak a humán emlőrákokban (30-40%), de vírusok



1. ábra. Az emlő nyirokrendszere



2. ábra. Szövettani makroblokk elemzések



3. ábra. Asszimptomatikus nőbeteg – grade 2 ductalis in situ carcinoma igazolódott.

1. táblázat

Az emlődaganatok WHO (2012) felosztása

Invaszív emlőrakok (ductalis, lobularis, inflammatorikus)
Epithelialis-mesenchimalis tumorok
Prekurzor léziók (DCIS, LCIS, Paget)
Intraductalis proliferációk
Papillaris léziók
Benignus epithelialis proliferációk
Mesenchimalis tumorok

2. táblázat

Primer prevenció lehetőségei

normális testsúly (BMI)
hormonális kezelések kerülése
korai terhesség vállalása
kalória és zsírszegény étrend
alkoholfogyasztás kerülése
kemoprevenció: tamoxifen, aromatáz inhibitorok
profilaktikus bilaterális masztektómia

3. táblázat

Emlődaganatok molekuláris portréja

Normal like	nem alkalmazzuk
Triple negative (basal like)	ER -, PR -, HER2 -
Luminal A	ER +, HER2 -, low grade
Luminal B	ER +, HER2 +, magas hisztológia
HER2-enriched	ER-, PR -, HER2 +

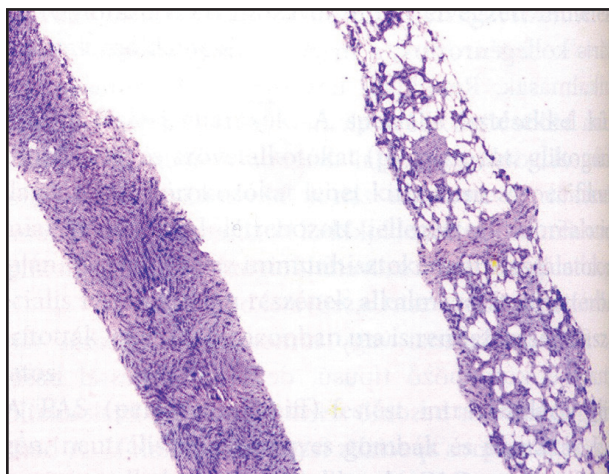
jelenlétét nem sikerült igazolni. Normál emlőszövetben ezek nem észlelhetők.

A BRCA1 és BRCA2 tumorszuppresszor gének *mutációi* felerősítik a sejtciklus progresszióját, és a DNS-javítás (repair) zavarait. Az ösztrogén (ER) és progesztogén (PR) gének mutációi indukálják a *cyclin D1* és *c-Myc* expressziót, melyek szintén gyorsítják a sejtciklus progresszióját. Ismert, hogy a párhuzamosan jelentkező tumorok (33%) szintén ösztrogénreceptor függőek és az epidermális növekedési faktorok receptorexpresszivitás-növekedése (EGFR) tovább fokozza a rizikót. Genetikai kivizsgálás az 50 év feletti nőkben családi érintettség esetén javasolt (emlő vagy petefészekrák), de

4. táblázat

BI-RADS kódolás

BI-RADS 1	negatív
BI-RADS 2	benignus
BI-RADS 3	vsz. benignus, utánkövetés javasolt
BI-RADS 4	vsz. malignus, biopszia szükséges
BI-RADS 5	95% malignus
BI-RADS 6	szövettanilag malignus

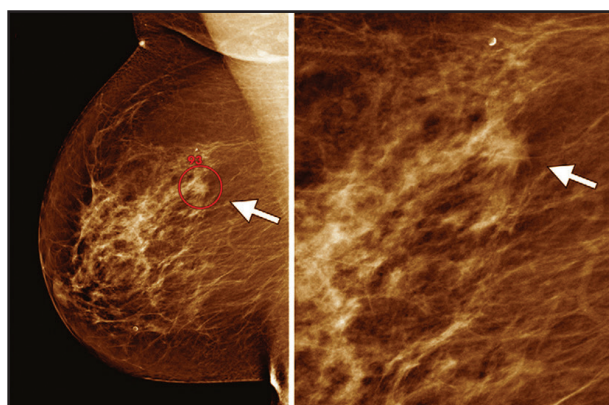


4. ábra. Core biopszia metszetek (desmoplasztikus, zsíros)

5. táblázat

Citológiai kategóriák (C1-C5)

C1	elégtelem mennyiség és minőség
C2	benignus
C3	atípusos, vsz. benignus
C4	malignitásra gyanús
C5	malignus



5. ábra. Biopsziával invazív ductalis carcinoma igazolódott.

6. táblázat

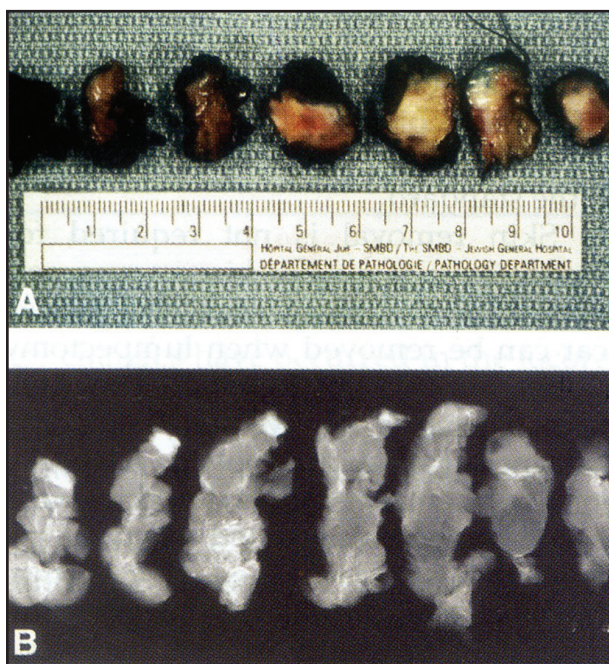
Hengerbiopsziás kategóriák (B1-B5)

B1	normál/elégtelem
B2	benignus
B3	atípusos, vsz. benignus
B4	malignitásra gyanús
B5	malignus B5a = in situ carcinoma B5b = invazív emlőkarcinóma B5c = in situ vagy invazív B5d = egyéb malignus

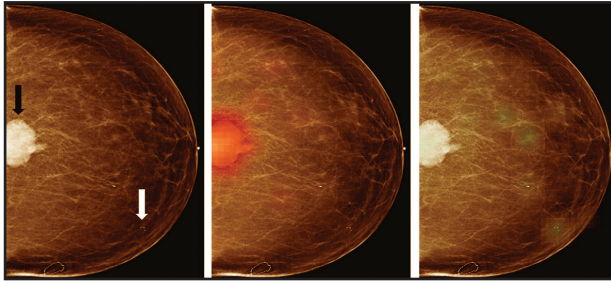
ez más tumorok (pajzsmirigy, mellékvese, pancreas, prosztata (Gleason >7), leukémiák, limfómák) megléte esetén is indokolt lehet.

A rizikófaktorokkal kapcsolatban folynak a kutatások: így az életkor, a BRCA mutációk, DCIS, LCIS, a radiáció, az emlősrűség (> 50%), az elhízás, az inaktivitás, a magas zsírtartalmú étkezés. Differenciál diagnosztikailag: fibrociszták, fibroadenómák, intraduktális papillómák (véres folyás), ductus ectasia, ciszta, sclerotizáló adenózis, zsírnekrozis, trauma, infekció (abszcessus, cellulitis, mastitis) merülhet fel.

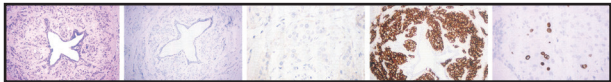
Kétségtelen, hogy a DNS-chippek alkalmazásával megállapítható egyes emlőrákok „genetikai ujjlenyoma-



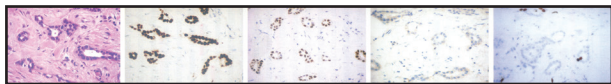
6. ábra. Eltávolított specimenek



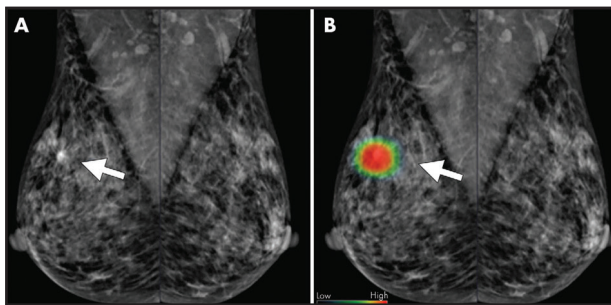
7. ábra. Hőterképes mammográfia invazív ductalis carcinoma benignus kalcifikációkkal



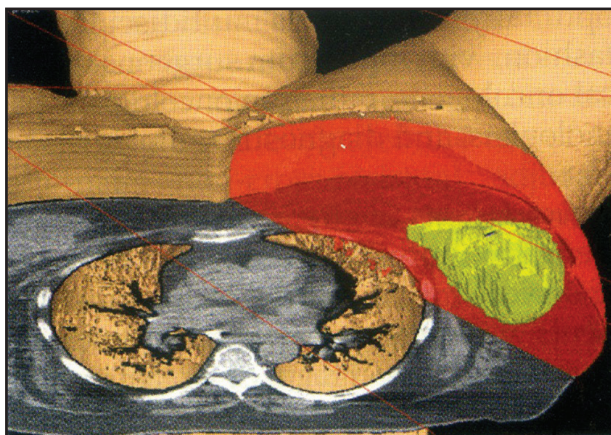
8. ábra. HE ER PR HER2 Ki67 hormonreceptor negatív



9. ábra. HE ER PR HER2 Ki67 hormonreceptor pozitív

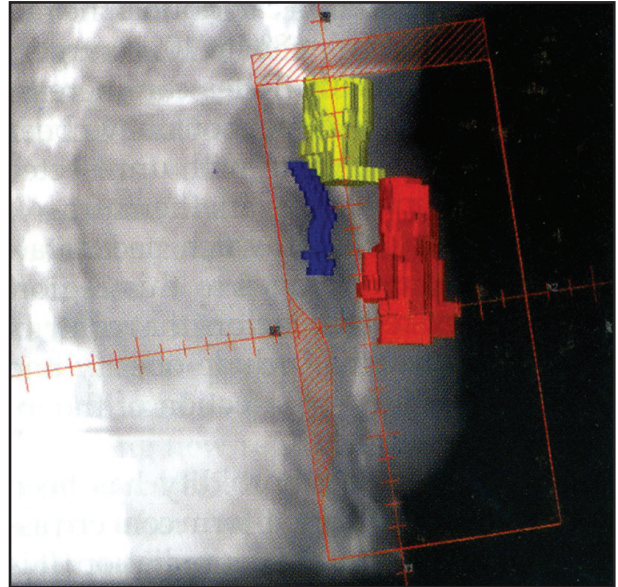


10. ábra. Hőterképes mammográfia invazív ductalis carcinoma

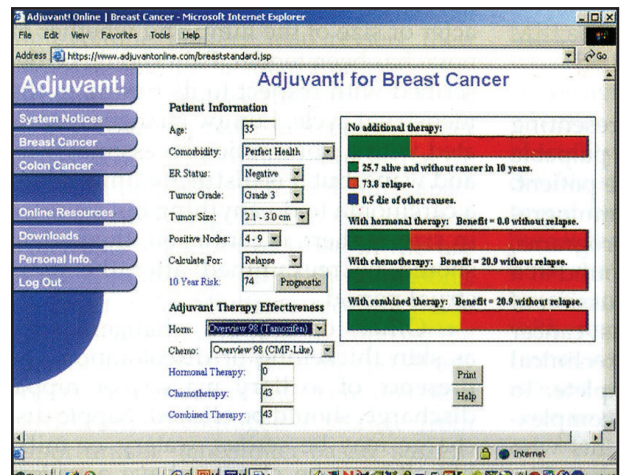


11. ábra. Radioterápia megtervezése

ta”, így lehetséges, hogy a jövőben a génmintázatok alapján egyénre szabott terápiákat állítsunk be. Alapvetően a hengerbiopsziás (core) mintavétel lehetővé teszi a „teljes tipizálást”, azaz a hormonreceptorokat, HER2-receptor differenciáltságot, és a proliferációs aktivitás megítélését.



12. ábra. Hónalji terület besugárzása



13. ábra. Postoperatív előrejelző

KÉPALKOTÓ VIZSGÁLATOK

Az említett emlőtípusok ismerete fontos, mert a denzitás (> 50%) elfedő hatása megnehezíti a diagnózist. Majdnem teljesen zsírszöveti, foltos jellegű fibroglanduláris, heterogén denz, kifejezetten denz jellegek mutakozhatnak. Akut vizsgálatot csak az akut gyulladás (mastitis) és tályoggyanú esetén rendelünk el, mely sebészi drenázst tehet szükségessé. A mammográfia 30-35 éves kor felett kötelező, szükség esetén kiegészítve célzott, nagyított felvételekkel, vezérelt mintavétellel.

A digitális tomoszténis (DBT) egy digitális mammográfia, mely köríven mozgó röntgenső, az emlőről 10-15 átfedő képet készít. Az érzékeny, rejtőzködő elváltozásokat könnyebben felfedezi. Olykor kiegészítik mesterséges intelligencia (AI) és CAD diagnosztikai programokkal (post-processing). Az ultrahangvizsgálat (US) 30 éves kor alatt önmagában is, de 30-35 éves kor felett

kiegészítő eljárás, elsősorban a hónalji nyirokcsomók megítélésében segít.

Az MR-vizsgálat során a kontrasztanyag időben követhető, implantátumvizsgálatra, kis biopsziákra és zsír elnyomására alkalmas. A biopsziás mintavétel általában UH-vezérelt, és az emlőből és a regionális nyirokcsomókból történik. Mammográfiával vezérelt (sztereotaxiás) mintavétel szükséges a nem tapintható, UH-val nem azonosítható elváltozásoknál, elsősorban mikrokalcifikációknál ($\pm$ ROLL-jelölés).

A vékonytű biopszia (FNA, citológia) általában csak kezdeti megítélésre és tájékozódásra alkalmas. A nyert anyag olykor még pozitív esetben sem elfogadható, holott nagy segítség lehet a hónalji nyirokcsomók megítélésében. A *core biopszia* (vastagtűs) azaz a *vákuum-aspirációs* biopszia a legpontosabb és legmegbízhatóbb, választ adva a szövettani típusok, receptorok, benignitás-malignitás definitív meghatározására. Maszektómiát, onkológiai terápiát és axiláris blokkdiszekciót csak erre alapozva lehet végezni.

Panaszmentes 45-65 éves, átlagos rizikójú nők szűrése 2 évente történik mammográfiával (40 éves kor alatt nem javasolt, csak rizikók esetében). A kettős orvosi leolvással, mindkét emlőről kétirányú felvételek készülnek. Implantátumok esetén Eklund-felvételek is készülhetnek, MR kiegészítéssel. Szükség esetén célzott, nagyított mammográfiás felvételek lehetnek szükségesek, post-processinggel, AI programokkal. Tudva, hogy emlőrák-génekkel és mutációkkal rendelkező nők 80%-ban megbetegedhetnek, ezért „*high risk*” csoportnak tekintjük: évente mammográfia, UH vizsgálat, kiegészítve MR-rel, BRCA1/2 hordozóknál 30 éves kortól, és TP53-mutációnál 20 éves kortól.

MEGTÉVESZTŐ MORFOLÓGIÁK

A mammogramon a benignus és malignus jelek átfedést mutathatnak, így a biopsziák mindenképp javasoltak. A noduláris csomók jól körülírtak, általában *fibroadenómák*, „popcorn” meszesedésekkel, így a biopsziától el lehet tekinteni. Zsirtartalmú hamartómák, olajciszták (zsírnekrózisok) hasonlóak. Az *invazív malignus tumorok*: magas denzitású, spikulált elváltozások, mikromeszesedésekkel (melyek in situ tumorkomponenseket jelezhetnek). Tisztázhatók az ultrahangvezérelt *core* biopsziával. Jellegzetes mögöttes hangárnyékot és környező echodús gyűrűt (halo) mutatnak.

A meszesedések az emlők minden részében előfordulnak (ductusok, lobulusok, erek, bőr), és a kor előrehaladásával számuk emelkedik. Legtöbbször benignus folyamatokat jeleznek (mésztejmikrociszták), de a *ductalis carcinoma in situ (DCIS)* is a legtöbbször csoportos mikromeszesedéseket mutat, és precancerosisnak tekinthető, (akárcsak az LCIS) mely nem ad metasztázist, de jelentős arányban invazív emlőrákká alakul. A gyanús meszesedések tisztázásának legjobb módszere a

sztereotaxiás vákuumasszisztált biopszia, melyekből *core* specimen elemzés készül.

Desmoplasztikus hatásokról beszélünk, amikor a daganatok invazivitása átrendezi a szöveti viszonyokat, azaz a torzulások utalnak a tumorra (fibrózis). Ilyen esetekben az ultrahang nem ad megbízható információt, így digitális mammográfiára vagy tomoszintézisre (DBT) lehet szükség, és ez a szövettan segítségével, igazolja az „*invazív*” *carcinomát* (*invazív ductalis, lobularis, inflammatorikus*).

Az egyoldali, egy járatú, véres vagy barnás váladékozás oka a *benignus intraductalis papilloma* lehet. Olykor galaktográfiára (duktográfiára) lehet szükség. A váladék citológiai vizsgálata eldönti a gyulladásos vagy daganatos jellegét. Desmoplasztikus hatásra utal a bimbóudvar megvastagodása, egyenetlensége, hámlása, torzulása, kifekélyesedése, és ilyen esetben *Paget-kórról* beszélünk, mely bimbóra ráterjedő rosszindulatú elváltozásnak minősül.

A klasszikus kezelési séma: kemoterápia (neoadjuváns, primer szisztémás, tumor resecabilitás elérése) – műtét – sugárkezelés (RT) – endokrinterápia. Ugyanakkor adjuváns (postoperatív) kezelések is szükségessé válhatnak. A HR-negatív (ER -, PR -) tumorok prognózisa a legrosszabb. Az EGFR-overexpresszió szintén fokozott áttétképzésre utal. Hosszú távú monitorozásra a CA 15-3 és CA 27-29 a legalkalmasabb, a CA 125-öt az esetleg párhuzamosan jelentkező petefészekdaganatokra kérjük, bár szűrésre nem alkalmasak.

METASZTÁZISOK

A hormonpozitív daganatok a csontokba, pleurára, később a parenchimás szervekbe, a triplanegatívak az agyállományba, májba, tüdőbe adnak áttéteket. A HER2-pozitív metasztázisok szintén az agyban és a tömött szervekben jelenhetnek meg. Az áttétképzés homingja még nem tisztázott, de az új daganatok különböznek a primer-től (fenotípus-váltás), és szokatlan helyeken is feltűnhetnek (bélrendszer, meningseken, orbitában). Ismételt vékonytűs (FNA) vagy szövethengeres (*core*) biopsziát igényelhetnek, és szövettanilag újra kell őket definiálni. Nagy ritkán magában az emlőben is jelentkezhetnek metasztázisok (melanóma, ovarium, tüdő).

KÖVETKEZTETÉSEK

Az emlődaganatok preoperatív lokalizáció és szisztémás (neoadjuváns) kezelés után kerülnek műtetre. Preoperatív szisztémás kezelés kell a nagy emlőtumorok, gyulladásos emlőtumorok, inoperábilisnak tűnő, környezetéhez kapaszkodó emlőtumorok esetében. Az elváltozások ultrahang, mammográfiás, illetve MR-vezérléssel, dróthoroggal vagy izotópos jelöléssel, kivételesen festékkel (váladékozó ductus feltöltéssel) kerülnek pontos lokalizációra. A biopsziás specimen és az őrszemnyirokcsomó molekuláris elemzése, szövettani típusa, agresszivitása és receptorstátusza meghatározásra kerül. A neoadjuváns

terápia hatékonyságát meg kell ítélni (mammográfia, UH), a denz emlőszerkezet esetén MR-vizsgálattal. Jelenleg az MR mutatja a legrészletesebben a reziduális tumor kiterjedését és a kezelés hatékonyságát. Az emlődaganat jó regressziója emlőmegtartó műtétre ad lehetőséget. Minimálinvázíós tumorabláció lehetséges kisebb méretű, átmeneti tulajdonságú (B3) emlődaganatok esetén, vákumexcízióval, krioterápiával, rádiófrekvenciával, fókuszált ultrahang eljárásokkal. Előrehaladott esetben: hormon, citotoxikus (kemo), biszfoszfonát, desmosumab (csont), ill. különböző molekuláris célpontok elleni (pl. HER2, intravasculáris endothelialis növekedési faktor, VEGF) antitestek szükségesek, akár kombinációkban is.

REFERENCIÁK

1. Palkó A. (szerk).: A radiológia tankönyve. Medicina, 2020.
2. Weinberg R. A. (ed).: The biology of cancer. Garland Science, 2007.
3. Holland-Frei (ed).: Cancer Medicine. PMPH, 2010.
4. Domino F. J. (ed).: 5-Minute Clinical Consult. Wolters Kluwer, 2019.
5. Papp I. és mtsi.: Terápiás ablakok keresése a tumorok kezelésében. Hippokratesz. 2010/3.
6. Kásler M. (szerk).: Az onkológia alapjai. Medicina, 2018.



Az MRT-OS történetének előző részében írtunk a Szekció és Kaján Tibor grafikusművész kapcsolatáról. Kaján Klinika címmel egy kis kötetben kiadtuk a Mester egészséggel, betegséggel foglalkozó karikatúráit. Ezekből közlünk most néhányat.

