

**A MODERN ONKOPLASZTIKUS EMLŐRÁK SEBÉSZET EMELT
SZINTŰ KLINIKOPATOLÓGIAI ÉS STRUKTURÁLIS KÉRDÉSEINEK
VIZSGÁLATA**

Ph.D. Tézis

Dr. Dorogi Bence

Témavezető:

Dr. habil. Mátrai Zoltán, Ph.D.

Emlő – és lágyszövetsebészeti Osztály

Országos Onkológiai Intézet

Interdiszciplináris Orvostudományok Doktori Iskola

Szegedi Tudományegyetem

Szeged

2022



A TÉZIS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA

I. Dorogi B, Bukovszky B, Mátrai T, Sávolt Á, Polgár Cs, Kelemen P, Kovács T, Rényi-Vámos F, Ivády G, Kovács E, Téglás T, Kásler M, Mátrai Z.

Mapping of the functional anatomy of lymphatic drainage to the axilla in early breast cancer: A cohort study of 933 cases.

Eur J Surg Oncol. 2019 Feb; 45(2):103-109. doi: 10.1016/j.ejso.2018.08.030. Epub 2018 Oct 7.

IF: 3.959

II. Dorogi B, Újhelyi M, Kenessey I, Ivády G, Mátrai Z.

Clinicopathological correlations of areola-sparing mastectomies versus nipple-sparing mastectomies: Analysis of the oncological and cosmetic importance of the components of the nipple-areola complex

Breast J. 2020 Oct; 26(10):2081-2086. doi: 10.1111/tbj.13957. Epub 2020 Jul 1.

IF: 0.000

III. Dorogi B, Mátrai T, Újhelyi M, Kenessey I, Kelemen P, Sávolt Á, Huszár O, Ping O, Pukancsik D, Mátrai Z.

Assessing the needs of Hungarian breast cancer patients for modern oncoplastic breast surgical treatment – questionnaire study of 500 patients.

Orv Hetil. 2020 Jul;161(29):1221-1228. doi: 10.1556/650.2020.31768.

IF: 0.540

Σ 4.499

A TÉZIS TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLÓDÓ EGYÉB KÖZLEMÉNYEK

I. Dorogi B, Gulyás G, Kunos Cs, Udvarhelyi N, Mátrai Z.

Contralateral axillary silicone lymphadenopathy after modified radical mastectomy and reconstruction.

Eur J Plast Surg. 2014 Jun; 37:505–508. doi: 10.1007/s00238-014-0970-4.

IF: 0.000

II. Mátrai Z, Tóth L, Saeki T, Sinkovics I, Godény M, Takeuchi H, Bidlek M, Bartal A, Sávolt A, **Dorogi B**, Kásler M.

The potential role of SPECT/CT in the preoperative detection of sentinel lymph nodes in breast cancer.

Orv Hetil. 2011 Apr;152(17):678-88. doi: 10.1556/OH.2011.29077.

IF: 0.000

III. Dorogi B, Pálházi P.

Az emlő és a regionális nyirokvezetés anatómiája

In: Mátrai Z, Gulyás G, Kásler M: Az emlőrák korszerű sebészete

Medicina, Budapest, 2015; 39-47.

IF: 0.000

Σ 0.000

1. Bevezetés

Az emlőrák a nők leggyakoribb rosszindulatú megbetegedése. A Nemzeti Rákregiszter alapján 2017-ben több mint 8400 új eset és közel 2200 haláleset került rögzítésre. Az emlőrák kezelése az elmúlt évtizedekben hosszú evolúciós folyamaton ment keresztül a Halsted-féle műtéttől a mai komplex multidiszciplináris megközelítésig és onkoplasztikus műtéti technikáig.

Napjainkra az emlőrák sebészet klinikai vizsgálatának fókuszpontja magasabb szintű kérdésekre irányul, a jelenlegi szakmai protokollok eszkalációjával vagy de-eszkalációjával történő optimalizálására helyezve át a hangsúlyt. Értekezésünkben az emlőrák sebészetének alábbi, még nem kellően tisztázott kérdéseit elemeztük: az emlő nyirokelvezetési mintázatát és az emlőtumor klinikopatológiai tulajdonságaival történő összefüggéseit, melyek jobb megértése az ACOSOG Z0011 és OTOASOR vizsgálatok alapján az axilla optimális kezelése és az axillaris blokkdisszekció (ALND) elhagyhatósága tekintetében nyújthat információkat; az emlőbimbó-bimbóudvar komplex (NAC) és elemeinek esztétikai és onkológiai jelentőségeit az emlőbimbó-megtartó masztektómia (NSM) és a bimbóudvar-megtartó masztektómia (ASM) kontextusában, melyek masztektómiát igénylő esetekben jelentenek hasznos tudományos igényű adatot a megfelelő sebésztechnika és rekonstrukció kiválasztásában; és az onkoplasztikus emlősebészet rendszerszintű kérdéseit, melyek az európai tendenciáknak megfelelően a magyar egészségügyi rendszer speciális, minőségbiztosított emlő osztályokon alapuló átalakításához jelentenek szintén tudományosan alátámasztott ismereteket.

2. Cékitűzések

1. A sentinel nyirokcsomók (SLN) axillaris szubrégiók szerinti vizsgálata, valamint az emlőtumor klinikopatológiai tulajdonságai, molekuláris-genetikai szubtípusa, valamint negyedek szerinti lokalizációja és az axillaris szubrégiók közötti összefüggések vizsgálata, ezáltal az emlő funkcionális és morfológiai nyirokelvezetésének elemzése
2. Az axillaris szubrégiók standard és magas tangenciális mezők (STgF és HTgF) általi lefedettségének vizsgálata teljes emlő besugárzás esetén

3. A vizsgált anatómiai szubrégiók SLN pozitivitási arányának összehasonlítása az ARM technikával nyert szubregionális elvezetődések szakirodalmi adataival
4. Az ASM és NSM onkológiai és kozmetikai eredményeinek összehasonlítása
5. A magyar emlőrákos populáció korszerű onkoplasztikus emlőrekonstrukciós ellátással szemben támasztott igényeinek és véleményének felmérése

3. Betegek és módszerek

3.1. Korai emlőrákok axillaris őrszemnyirokcsomó elvezetésének axillaris szubrégiók szerinti elemzése: retrospektív kohorsz vizsgálat

2013. március és 2015. február között végzett retrospektív kohorsz vizsgálatba primer, egyoldali, klinikailag negatív axillaris nyirokcsomóstátusszal (cT0-2N0M0) rendelkező 18 évesnél idősebb emlőrákos nőbeteg került bevonásra. Kizárási kritériumok az alábbiak voltak: ALND, cN1-2, terhesség, laktáció és neoadjuváns kezelés szükségessége.

A betegek komplex onkológiai ellátása az Országos Onkológiai Intézet által adaptált aktuális nemzetközi irányelvek szerint történt, és nem különbözött a vizsgálatban nem résztvevő betegektől.

Az SLN jelölése radiofarmakon (80 Mbq ^{99m}Tc-mal jelzett nanokolloid, részecskeméret: 50-800 nm) intratumorális vagy periareolaris injekciójának alkalmazásával történt. Amennyiben a limfoszcintigráfia nem volt sikeres, műtét előtt 10 perccel periareolarisan 2-3 ml Patent blue 25 mg/ml® festéket adtunk be.

Az emlőtumor műtétje (széles kimetszés vagy masztektómia) során axillaris őrszemnyirokcsomó-biopsziát (SLNB) végeztünk. Intraoperatív imprint citológia pozitív eredménye esetén együlésben, végleges szövettani vizsgálat által igazolt nyirokcsomóáttét esetén második ülésben végeztünk ALND-t. Izolált tumorsejtek vagy mikrometasztázisok esetén ALND nem történt.

Az eltávolított SLN-ek szubregionális elhelyezkedését műtét közben meghatároztuk és külön adatlapon regisztráltuk.

Minden beteg 3D-konform sugárterápiában részesült: az emlő besugárzása STgF mezőből történt. Nyirokcsomó pozitív, emlőmegtartó műtéten átesett betegek esetén, amennyiben az SLN az anterior vagy posterior szubrégióban (Level I) helyezkedett el, 61 véletlenszerűen kiválasztott esetben ugyanazon CT képanyag felhasználásával HTgF szimulálása is történt. Sugárterápia (RT) tervezése előtt az axilláris nyirokcsomószinteket Radiation Therapy Oncology Group atlasz alkalmazásával kontúroztuk és az axillaris szubrégiók STgF és HTgF általi lefedettségét vizsgáltuk.

Számos tanulmány készült az ARM technika alkalmazhatóságának és onkológiai biztonságosságának elemzésére, azonban az ARM nyirokcsomók axilláris elhelyezkedését csak néhány közlemény vizsgálta részletesen. A szakirodalom áttekintését követően két tanulmányt választottunk ki, hogy elemezzük és összehasonlítsuk vizsgálatunk SLN-jeinek szubregionális lokalizációját és pozitivitási arányát az ARM nyirokcsomók szubregionális elhelyezkedésével és pozitivitási arányaival.

3.2. Bimbóudvar-megtartó masztektómia és emlőbimbó-megtartó masztektómia onkológiai és esztétikai eredményeinek összehasonlítása: prospektíven vezetett adatbázis elemzése

Egyközpontú, retrospektív összehasonlító vizsgálatunkba 2013. április és 2018. december között minden nőbeteg besorolásra került, akinél az emlőterápiás bizottság masztektómiát és halasztott-azonnali emlőrekonstrukciót javasolt implantátum beültetésével. Kizárási kritériumok az alábbiak voltak: emlőbimbó érintettség, gyulladással járó emlőrák, korábbi emlőműtét, terhesség és laktáció.

A betegek kivizsgálása, adjuváns kezelése és utánkövetése az Európai Orvosi Onkológiai Társaság (ESMO) és az Európai Sugárterápiás és Onkológiai Társaság (ESTRO) irányelvei alapján készült intézményi protokollok szerint történt.

A két betegcsoport összes műtétjét ugyanazon kvalifikált, European Board of Surgery Qualification (EBSQ) szakvizsgálóval rendelkező emlősebészek végezték. A posztoperatív szövödményeket Clavien-Dindo szerint osztályoztuk. Az esztétikai eredményeket 5 pontos Lickert skála alkalmazásával, három emlősebész bevonásával értékeltük. A betegek szubjektív elégedettségét BREAST-Q rekonstrukciós modul posztoperatív kérdőívei segítségével mértük fel.

3.3. A magyar emlőrákos betegek korszerű onkoplasztikus emlősebészeti ellátásra vonatkozó igényeit felmérő kérdőíves vizsgálat

A vizsgálatba 2015. január és 2017. december között 500 emlőrák miatt masztektómiára szoruló nőbeteg került bevonásra, akiknél vagy a daganatos emlő eltávolításával egy időben (azonnali) vagy egy időben megkezdett (pl. szövettágító expander beültetésével) és második lépésben befejezett (halasztott-azonnali emlőhelyreállítás) emlőrekonstrukció történt.

Az életkorra, a legmagasabb iskolai végzettségre és a családi állapotra irányuló kérdéseket követően a kérdőív további tizenegy strukturált kérdést tartalmazott. A kérdések a betegeknek az emlő elvesztésével kapcsolatos érzelmi és pszichés állapotát és viszonyulását illetve az emlő helyreállításával kapcsolatos ismereteiket és akaratukat, valamint, a rekonstruált emlők esztétikai végeredményével és az operáló orvos szakképzettségével kapcsolatos elvárásaikat, továbbá az emlősebészeti ellátással szemben rendszerszinten támasztott igényekkel és azok feltételrendszerével (pl. finanszírozás) voltak kapcsolatosak.

3.4 Statisztikai analízis

Az SLN elvezetésének axillaris szubrégiók szerinti vizsgálata során az összegyűjtött adatokat az intézeti adatbázisba regisztráltuk és az SLN szubregionális elhelyezkedése, az emlőtumor elhelyezkedése, az emlőtumor klinikopatológiai paraméterei, a radiofarmakon beadási helye és RT mezők lefedettsége közötti összefüggéseket Fisher-egzakt teszt és Khí-négyzet próba segítségével elemeztük.

Az ASM és NSM összehasonlító vizsgálata során a két betegcsoport műtéti, szövettani és onkológiai paramétereit, valamint a műtétek szövődményeit, objektív esztétikai eredményét továbbá a betegek posztoperatív szubjektív elégedettségét mértük fel és Mann–Whitney-próba, Fisher-egzakt teszt, Khí-négyzet próba és Kaplan-Meier módszer alkalmazásával elemeztük.

A magyar emlőrákos betegek igényeit felmérő kérdőíves vizsgálatunk során kapott válaszokat, valamint azok szociális összefüggéseit Fisher-egzakt teszt és Khí-négyzet próba alkalmazásával elemeztük.

4. Eredmények

4.1. Korai emlőrákok axillaris őrszemnyirokcsomó elvezetésének axillaris szubrégiók szerinti elemzése: retrospektív kohorsz vizsgálat

A vizsgálatba összesen 933 nőbeteg került bevonásra, kizárásra 63 esetben került sor 5cm-nél nagyobb tumorméret (n=3), újonnan felfedezett lymphoproliferatív betegség (n=2) és hiányos adatok miatt (n=58), így összesen 870 beteg adatait elemeztük.

Az emlőtumor lokalizációja és molekuláris-genetikai szubtípusa között szignifikáns heterogenitás mutatkozott (p=0,035).

Az SLN axillaris szubrégiók szerinti eloszlását és pozitívítási arányát is vizsgáltuk. Az SLN leggyakrabban az anterior szubrégió felé vezetődött el (39,8%; n=346), míg a legritkább lokalizáció az apikális szubrégió (3,4%; n=30) volt. Ezzel szemben a pozitívítási arány magasabb volt az apikális szubrégióban (30,0%; n=9), mint az anterior szubrégióban (21,1%; n=73). Az esetek 96,6%-ban (n=840) az SLN az anterior, posterior vagy a centrális szubrégióban helyezkedett el.

A primer tumor vizsgált tulajdonságai, valamint az axillaris SLN között szignifikáns összefüggést kimutatni nem lehetett. Intratumorális jelölés esetén az emlőtumor elhelyezkedése és az SLN szubregionális elhelyezkedése között szignifikáns összefüggés volt (p=0,016).

548 (63,0%) esetben az SLN az anterior vagy posterior szubrégióban helyezkedett el (Level I.). Közülük 116 esetben (21,2%) észleltünk axillaris metasztázist, mely esetek közül 83 beteg (15,1%) részesült sugárterápiában intézetünkben. Level I. axillaris régió lefedettségében szignifikáns különbség mutatkozott STgF és HTgF között. A HTgF 0%-ról 65,6%-ra növelte a Level I. teljes lefedettségű esetek arányát (40/61; p<0,0001). HTgF esetén a Level II lefedettsége 6,6%-ban (4/61) volt teljes, míg STgF alkalmazásával egy esetben sem volt teljes fedés HTgF vs. STgF, p=0,1198).

Összehasonlítva vizsgálatunk SLN szubregionális elhelyezkedésének és pozitívítási arányának adatait a kiválasztott közlemények (Ikeda és mtsai. és Berdosian és mtsai.) adataival megállapítható, hogy a legritkább SLN szubrégiók a leggyakoribb ARM szubrégióknak felelnek meg. A pozitívítási tekintetében mindkét kiválasztott vizsgálat kizárólag a laterális és

az apikális szubrégióban talált áttétes nyirokcsomókat, ahol eredményeink szerint a legmagasabb SLN pozitivitási arányok (22,9%, illetve 30,0%) mutatkoztak.

4.2. Bimbóudvar-megtartó masztektómia és emlőbimbó-megtartó masztektómia onkológiai és esztétikai eredményeinek összehasonlítása: prospektíven vezetett adatbázis elemzése

147 ASM és 104 NSM műtétben részesített nőbeteget soroltunk be. 24 beteg kizárását követően összesen 134 ASM és 93 NSM műtéten átesett beteget adatai kerültek összehasonlításra.

Az ASM átlag műtéti ideje 80 perc (50-150) volt, míg az NSM műtétek átlagosan 76 percig (43-120) tartottak, közöttük szignifikáns különbség nem igazolódott ($p=0,431$). A két betegcsoport között a posztoperatív szövődmények (ASM: 13,4% ($n=18$); NSM: 12,9% ($n=12$)) tekintetében sem találtunk szignifikáns különbséget ($p=0,908$).

Az átlagos utánkövetési idő 45,0 hónap (20,1-82,7) volt. Ezen idő alatt három beteget veszítettünk el távoli áttétek miatt (ASM:2,2%, $n=2$; NSM:1,2%, $n=1$), öt esetben észleltünk lokális recidívát a megkímélt bimbóudvarban vagy emlőbimbóban (ASM:3,4%, $n=3$; NSM:2,4%, $n=2$), és összesen hat távoli áttétképződést észleltünk a két betegcsoportban (ASM:5,6%, $n=5$; NSM:1,2%, $n=1$). Az adjuváns terápia megkezdéséig eltelt idő 7,4 hét (4,6 – 11,9) volt ASM és 8,1 hét volt (4,1 – 12,0) NSM műtéten átesett nők esetén.

A két csoport objektív esztétikai (ASM median érték: 4,1 (2-5); NSM median érték: 4,3 (2-5)) és szubjektív elégedettsége között nem találtunk szignifikáns különbséget.

4.3. A magyar emlőrákos betegek korszerű onkoplasztikus emlősebészeti ellátásra vonatkozó igényeit felmérő kérdőíves vizsgálat

A betegek medián életkora 47 év (min.-max.: 26-73) volt, döntő részük (59%; $n=294$) házas volt és 52% ($n=260$) rendelkezett egyetemi végzettséggel.

A betegek 70%-a ($n=348$) az emlőhelyreállítás eredményeként mezítelenül is nagyjából egyforma emlőket szeretett volna. Ehhez 43%-uk ($n=217$) maximum kettő, 37%-uk ($n=184$) maximum három-négy műtétet vállalna. A felmérésben részt vettek 44%-a ($n=220$) szerint az egészségbiztosítónak három-négy rekonstrukciós beavatkozást kellene támogatnia. A betegek

86%-a (n=430) a daganatos emlő korszerű sebészi kezelését speciálisan képzett emlősebészre bízna.

5. Következtetések

5.1. Vizsgálatunk alapján nincs szignifikáns összefüggés a primer emlődaganat elhelyezkedése vagy kórszövettani paraméterei és az SLN axillaris szubregionális lokalizációja között; az esetek jelentős részében az SLN az anterior vagy centrális szubrégióban helyezkedett el.

5.2. A konformális sugárterápia korszakában a sugárterápia kockázati státusz szerinti, egyénre szabott tervezésére van szükség az axilláris térfogatok megfelelő lefedettségének biztosításához.

5.3. További vizsgálatokra és körültekintésre van szükség az ARM technika ALND során történő alkalmazása esetén. Eredményeink felhívják a figyelmet arra, hogy az ALND + ARM technika gyakorlata az esetek jelentős részében az apikális, laterális vagy posterior axilláris szubrégiókban metasztatikus nyirokcsomók hátrahagyásának kockázatával járhat, ami downstaging-et és alulkezelést eredményezhet. Szelektív esetekben felmerül SLNB alkalmazása ALND + ARM beavatkozások együttes alkalmazása során.

5.4. Megfelelő indikációs körben nincs szignifikáns különbség onkológiai biztonság, szövődmények, esztétikai eredmények és betegelégedettség tekintetében ASM és NSM között. Eredményeink alapján a bimbóudvar természetesen pigmentált bőrének megtartása ugyanolyan jelentőséggel rendelkezik, mint a teljes NAC megkímélése, ezért az ASM hasonló kozmetikai eredménnyel és betegelégedettséggel bír, mint az NSM. Mindezek alapján az ASM egy megfelelő alternatíva lehet, ha NSM onkológiai szempontból nem kivitelezhető.

5.5. A magyar emlőrákos betegek szakképzett emlősebészek által speciális szakmai központokban végzett, korszerű műtéteket szeretnék, amelytől testi és lelki gyógyulásukat bizalommal remélhetik.

6. Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet fejezem ki:

- Dr. Mátrai Zoltánnak a témavezetésért, a tézisem szakmai felügyeletéért, a tudományos iránymutatásáért és a folyamatos támogatásáért
- Dr. Pukancsik Dávidnak, Dr. Mátrai Tamásnak és Dr. Újhelyi Mihálynak, az onkoplasztikus klinikai csapat oszlopos tagjainak a folyamatos támogatásért és a közlemények előkészítésében nyújtott segítségükért
- Prof. Dr. Kásler Miklós korábbi és Prof. Dr. Polgár Csaba jelenlegi főigazgatónak, hogy biztosították az Országos Onkológiai Intézet szakmai és tudományos háttérét tézisem elkészítéséhez
- Prof. Dr. Bak Mihálynak a tudományos iránymutatásáért és a folyamatos támogatásáért
- kollégáimnak és az Országos Onkológiai Intézet munkatársainak, különösen az Emlő- és lágyrészsebészeti Osztály dolgozóinak, hogy segítettek az adatgyűjtésben és támogattak munkámban
- Bukovszky Bencének, Prof. Dr. Fodor Jánosnak, Prof. Dr. Polgár Csabának és a Sugárterápiás Központ munkatársainak az adatok biztosításáért és a CT szimulációkban nyújtott segítségükért
- A Radiológiai Diagnosztikai Osztálynak a jelen tézisben felhasznált adatok biztosításáért
- A Sebészeti és Molekuláris Patológiai Osztálynak a jelen tézisben felhasznált adatok biztosításáért
- Dr. Kenessey Istvánnak a statisztikai elemzésekben nyújtott szakmai segítségéért
- Dr. Nemeskéri Ágnesnek a tudományos munkában kezdetektől történő támogatásáért és a kadáver preparációs munka feltételeinek biztosításáért a Semmelweis Egyetem Humánmorfológiai és Fejlődésbiológiai Intézetében
- családomnak a munkám során tanúsított megértésükért és támogatásukért