

Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A fej-nyaki régió cutan melanomájának sebészi
kezelése: regionális stádiummeghatározás és
lokálisan előrehaladott esetek multidiszciplináris
ellátása

PhD disszertáció

Dr. Lázár Péter

Témavezetők:

Kis Erika Gabriella PhD, Habil., egyetemi docens

Prof. Piffkó József PhD, Habil., egyetemi tanár

Szeged

2026

1. Bevezetés

A melanoma malignum a bőr basalis membránjának melanocytaiból kiinduló rosszindulatú daganat. A melanoma incidenciája az elmúlt évtizedekben világszerte folyamatosan növekszik. Bár a melanoma az összes hámeredetű daganat kisebb hányadát teszi ki, a bőrrák okozta halálozás döntő többségéért felelős. A melanomák kb. egyötöde a fej-nyaki régióban alakul ki. A fej-nyaki melanomákat a régió speciális anatómiai viszonyai és sebészi, valamint biológiai aspektusai miatt önálló klinikai entitásnak tekintjük.

A fej-nyaki melanomák prognózisa általában kedvezőtlenebb, mint a törzsön vagy végtagokon elhelyezkedő daganatoké. Ennek hátterében a régió komplex nyirokelvezetése, a betegek magasabb életkora, az esetleges diagnosztikus késlekedés, valamint a sebészi és onkológiai ellátás technikai nehézségei állhatnak. A pontos stádium meghatározás és a gondosan megtervezett, egyénre szabott, multidiszciplináris kezelés különösen fontos ebben a régióban.

A fej-nyaki melanoma kezelése az elmúlt évtizedekben jelentősen átalakult. Korábban a terápia alapját elsősorban a sebészi ellátás képezte. A széles kimetszés és a nyaki blokkdisszekció jelentették a kezelés fő pilléreit. Az őrszem nyirokcsomó biopszia bevezetése jelentős változást hozott a kezelési algoritmusban, mivel lehetővé tette a klinikailag negatív nyakú betegek pontos patológiai stádiummeghatározását. Nagy randomizált vizsgálatok igazolták prognosztikai értékét és az őrszem nyirokcsomó státusza a melanoma egyik legfontosabb független prognosztikai tényezőjévé vált.

A melanoma kezelése azóta tovább fejlődött és a túlnyomórészt sebészi alapú terápiát komplex, multidiszciplináris megközelítés váltotta fel. A szisztémás kezelések is jelentős fejlődésen esetek át, ma már a molekulárisan célzott terápiák és az immunterápia is a kezelés szerves részét képezi. A modern terápiás szemlélet következtében a sebészet szerepe átalakult: ma már a cél nem csupán a loko-regionális kontroll, a hangsúly a pontos stádium meghatározásra és a szisztémás kezelésre alkalmas betegek kiválasztására helyeződött át. A

közelmúlt nagy randomizált vizsgálatai alapján a pozitív őrszem nyirokcsomó biopsziát követően nem szükséges rutinszerűen komplettáló nyaki nyirokcsomó disszekciót (CLND) végezni. Az őrszem nyirokcsomó biopszia elsősorban prognosztikai, kockázatbecsélési célt szolgál, valamint segít az adjuváns kezelést igénylő páciensek kiválasztásában.

A terápia jelentős fejlődésének ellenére a fej-nyaki melanoma kezelése továbbra is számos kihívást hordoz.

Az egyik ilyen kihívást a nagy kiterjedésű, elhanyagolt, lokálisan előrehaladott primer melanomák jelentik, mely esetekben a standard, szakmai irányelveken alapuló kezelési algoritmusok nem mindig alkalmazhatók maradéktalanul. Ilyen esetekben a terápiás döntések gyakran egyénre szabott tervezést igényelnek.

Egy másik fontos kihívást a klinikailag nyirokcsomó metastasisal nem rendelkező, korai vagy intermedier stádiumú betegek jelentik. Ebben a betegcsoportban az őrszem nyirokcsomó biopszia kulcsszerepet játszik

kockázatbecslésben és az adjuváns szisztémás kezelés indikációjának meghatározásában.

A klinikai spektrum e két végpontja eltérő, mégis összefüggő sebészi problémát képvisel a fej-nyaki melanoma ellátásában. Az elhanyagolt daganatok komplex, individualizált sebészi döntéshozatalt igényelnek. Az őrszem nyirokcsomó biopszia pedig egy technika érzékeny beavatkozás, melyet nagy pontossággal szükséges kivitelezni a megfelelő stádium meghatározás érdekében.

Jelen disszertáció a két feni problémakört egy-egy vizsgálat keretében tárgyalja. A kutatásokat a Szegedi Tudományegyetem klinikai központjában végeztük, mely egy közepes volumenű egyetemi központ.

2. Célkitűzések

A doktori értekezés célja a fej-nyaki régió melanomájának sebészi ellátásának, annak kihívásainak vizsgálata volt, különös tekintettel a pontos stádium meghatározásra és az egyénre szabott sebészi stratégiákra.

Specifikus célkitűzések:

1. Az elhanyagolt és lokálisan előrehaladott fej-nyaki melanomák ellátásának elemzése
 - A későn jelentkező esetek klinikai jellemzőinek és sebészi kezelési aspektusainak bemutatása
 - Onkológiai, funkcionális és esztétikai eredmények értékelése
2. Az őrszem nyirokcsomó biopszia szerepének vizsgálata fej-nyaki melanomában
 - Az őrszem nyirokcsomó biopszia kivitelezhetőségének, biztonságosságának és prognosztikai jelentőségének vizsgálata egy közepes volumenű egyetemi centrumban
 - Az őrszemnyirok csomó azonosításának aránya, a fals negatív esetek és a hosszú távú onkológiai eredmények elemzése
3. A jelenlegi melanoma irányelvek alkalmazhatóságának vizsgálata komplex klinikai szituációkban

- Annak bemutatása, hogy megfelelő szakmai háttér mellett a szakmai irányelveken alapuló melanoma ellátás regionális centrumokban is biztonságosan megvalósítható

3. Anyag és módszer

3.1 Elhanyagolt, lokálisan előrehaladott fej-nyaki melanomák vizsgálata

Retrospektív vizsgálatunk során a Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikájának adatbázisát elemeztük 2008. január 1. és 2019. december 31. közötti időszakban. A vizsgálatba a 3 cm-nél nagyobb átmérőjű fej-nyaki melanomás betegeket válogattuk be.

A páciensek klinikai és demográfiai jellemzőit, a szövettani eredményeket és kezelési dokumentációt a MEDSOL elektronikus rendszeréből gyűjtöttük ki. A sebészi kezeléseket az adott időszakban érvényes NCCN szakmai irányelvek alapján értékeltük, különös tekintettel

a daganat eltávolítása során alkalmazott biztonsági zónákra, a rekonstrukció időzítésére és az őrszem nyirokcsomó biopszia indikációjára.

A funkcionális és esztétikai eredményeket a kontrollvizsgálatok során, szubjektív, négyfokozatú skálán (rossz, elfogadható, jó, kiváló) értékeltük.

3.2 Őrszemnyirokcsomó-biopszia fej-nyaki melanomában

Retrospektív vizsgálatunkban 2010 és 2022 között a Szegedi Tudományegyetem Arc-, Állcsont- és Szájsebészeti Klinikáján szentinel nyirokcsomó biopszián átesett fej-nyaki melanomás betegeket vizsgálatuk.

A páciensek demográfiai és klinikopatológiai adatait (életkor, nem, tumor lokalizáció, Breslow-vastagság, kifeléelyesedés, patológiai stádium) a MEDSOL rendszeréből gyűjtöttük. Az eseteket multidiszciplináris onkoteam vitatta meg, az őrszem nyirokcsomó biopszia indikációja az adott időszakban érvényes irányelvek szerint történt.

Minden betegnél preoperatív lymphoscintigraphia történt a műtét előtti napon. Az őrszem nyirokcsomó biopsziát kombinált technikával (gamma kamera és kék festék segítségével) végeztük. A szövettani feldolgozás standard módon történt: sorozatmetszést és Melan-A, illetve HMB-45 immunhisztokémiai festést tartalmazott.

Vizsgálatunk során elemeztük az őrszem nyirokcsomó identifikációs rátáját, a fals negatív eredmények arányát, illetve a páciensek relapsusmentes és teljes túlélését (RFS és OS). A túlélést Kaplan–Meier módszerrel elemeztük, univariáns Cox-regresszió alkalmazásával.

Eredményeink kontextusba helyezése érdekében irodalmi áttekintést végeztünk. Összegyűjtöttük a nagy esetszámú fej-nyaki melanoma őrszemnyirokcsomó biopsziával foglalkozó centrumok adatait.

4. Eredmények

4.1 Elhanyagolt, lokálisan előrehaladott fej-nyaki melanomák

A vizsgált időszakban 2793 malignus melanomát diagnosztizáltak intézetünkben, ezek közül 375-öt a fejnyaki régióban. Összesen öt beteg felelt meg a beválasztási kritériumoknak.

A betegek medián életkora 76 év volt. A daganatméret 3 cm és 29×15 cm között változott, utóbbi egy skalpon észlelt óriás melanoma volt. Az átlagos tumormélység 9,6 mm-nek bizonyult.

A sebészi ellátás során széles kimetszést végeztünk, 1–2 cm-es biztonsági zónával. A biztonsági zóna nagyságát a primer tumor stádiuma, illetve az anatómiai viszonyok határozták meg. Minden esetben egyénileg tervezett azonnali rekonstrukció mellett döntöttünk. Az alkalmazott technikák között szerepelt részvastag bőrgraft, cervicofacialis lebeny, transzpozíciós lebeny, illetve módosított Mustardé-lebeny is.

Őrszem nyirokcsomó biopsziát egyik esetben sem végeztünk, onkoteam döntése alapján. Ennek okai között szerepelt a tumor extrém mérete, a betegek előrehaladott életkora, társbetegségei, valamint az, hogy az eredmény

várhatóan nem befolyásolta volna érdemben a további terápiát.

A 52 hónapos medián utánkövetés során négy betegnél nem észleltünk lokális recidívát. Egy betegnél nyolc hónappal a primer tumor eltávolítását követően regionális nyirokcsomó áttét alakult ki. Emiatt a páciensnél radikális nyaki disszekció történt, majd szisztémás kezelés kezdődött.

A sebészi rekonstrukciók funkcionális szempontból kiváló eredményt mutattak, esztétikai oldalról pedig a legtöbb esetben jónak vagy kiválónak értékeltük őket.

A késői orvoshoz fordulás hátterében több tényező állt: a betegség természetével kapcsolatos hiányos ismeretek, a kezeléstől való félelem, az előrehaladott életkor, illetve egy esetben diagnosztikus tévedés is.

4.2 Őrszemnyirokcsomó-biopszia vizsgálat

A vizsgálati időszakban összesen 38 beteg esett át őrszem nyirokcsomó biopszián. A medián utánkövetési idő 6,8 év volt, a medián Breslow-vastagság 3,12 mm.

Az őrszemnyirokcsomó identifikációs ráta 100%-os volt. Pozitív őrszemnyirokcsomót 8 betegnél (21,1%) találtunk. Két fals negatív esetet észleltünk, amely 6,7%-os fals-negatív aránynak és 93,3%-os negatív prediktív értéknek felel meg.

A negatív szentinel nyirokcsomó státuszú betegek recidívamentes és teljes túlélése hosszabb volt a pozitív státuszú betegekhez képest, azonban a különbség statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak, amelyet elsősorban a viszonylag alacsony esetszám magyaráz.

A köztes kockázatú (pT1b–pT3a) alcsoportban a betegek 18,5%-ánál igazolódott pozitív őrszemnyirokcsomó, ami jól mutatja a szentinel nyirokcsomó biopszia klinikai jelentőségét olyan betegek esetében, ahol a primer tumor szövettani jellemzői önmagukban nem elegendőek a pontos kockázatbecsléshez.

Az eredményeket nagy esetszámú nemzetközi közlemények adataival összevetve megállapítható, hogy mind az identifikációs ráta, mind a fals-negatív arány a publikált tartományokon belül helyezkedett el.

5. Megbeszélés

Az értekezés eredményei a fej-nyaki melanoma ellátásának két aspektusára hívják fel a figyelmet.

Az első vizsgálat azt mutatta meg, hogy a sebészi kezelés továbbra is központi szerepet tölt be a melanoma ellátásában, még a modern szisztémás terápiák korszakában is. Elhanyagolt, lokálisan előrehaladott esetekben a szigorú szakmai irányelvek gyakran nem alkalmazhatók maradéktalanul. Ilyenkor az egyénre szabott, gondosan megtervezett sebészi terápia a terápia kulcsa. Ezekben az esetekben a széles kimetszés és az azonnali rekonstrukció megfelelő onkológiai biztonságot és elfogadható funkcionális, illetve esztétikai eredményt biztosíthat. Eredményeink alapján az azonnali rekonstrukció jól megválogatott esetekben működő

alternatívát jelenthet, különösen idősebb, társbetegségekkel terhelt betegek esetében.

A második vizsgálat azt igazolta, hogy a fej-nyaki őrszem nyirokcsomó biopszia egy közepes volumenű központban is biztonságosan és megfelelő diagnosztikus pontossággal végezhető, amennyiben rendelkezésre áll a szükséges multidiszciplináris háttér. Az identifikációs ráta és a fals-negatív arány összevethető volt a nagy nemzetközi tanulmányok által közölt adatokkal, annak ellenére, hogy a vizsgálat hosszú utánkövetési időt ölelt fel.

Eredményeink azt mutatják, hogy nem kizárólag az intézményi esetszám határozza meg a fej-nyaki szentinel nyirokcsomó biopszia eredményességét. A standardizált műtéti technika, a megfelelő nukleáris medicinai háttér, valamint a gondos patológiai feldolgozás legalább ilyen meghatározó tényezők.

Összességében megállapítható, hogy a fej-nyaki melanoma ellátásában a sebészet továbbra is meghatározó szerepet játszik. A pontos stádiummeghatározás pedig

kulcsfontosságú a modern, személyre szabott szisztémás kezelések indikációjának meghatározásában.

6. Következtetések

A fej-nyaki melanoma önálló klinikai entitás, amely pontos stádiummeghatározást, gondos sebészi tervezést és szoros multidiszciplináris együttműködést igényel.

Elhanyagolt, lokálisan előrehaladott fej-nyaki melanomás esetekben a széles kimetszés és azonnali rekonstrukció megfelelő onkológiai kontrollt, valamint kielégítő funkcionális és esztétikai eredményt biztosíthat.

Az őrszem nyirokcsomó biopszia biztonságos és klinikailag fontos stádiummeghatározó eljárás fej-nyaki melanoma esetén, amely közepes volumenű regionális központokban is megbízhatóan kivitelezhető megfelelő szakmai háttér és infrastruktúra mellett.

Az irányelveken alapuló stádiummeghatározás és az egyénre szabott sebészi stratégia integrálása lehetővé teszi

az optimális onkológiai biztonság és a betegközpontú
ellátás megvalósítását a fej-nyaki melanoma kezelésében.