

AZ EMLŐRÁK PROGNÓZISA ÉS PREDIKCIÓJA, A JAVÍTÁS LEHETŐSÉGEI

DR. DROZGYIK ANDRÁS

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar
2024



Témavezető

Prof. Dr. Molnár F. Tamás

PTE ÁOK - Műveleti Medicina Tanszék

PTE ÁOK Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola (D94)

Doktori Iskola vezetője: Dr. Bogár Lajos

B-2/2013 Parenchymás szervek akut és krónikus sérülései,

következmények: a diagnosztika és a terápia eszköztára

Programvezető: Prof. Dr. Molnár F. Tamás 2022-2023, Dr. habil. Szántó Zsolt (2023-)

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	3
1. BEVEZETÉS	4
2. CÉLKITŰZÉSEK	4
3. ALAPVETÉS: A MÁIG VEZETŐ ÚT	5
4. A NEM TAPINTHATÓ EMLŐRÁK LOKALIZÁCIÓS NEHÉZSÉGEI – A ROLL ÉS A DRÓTHOROG LOKALIZÁCIÓS TECHNIKÁK ÖSSZEHASONLÍTÁSA	6
5. AZ EMLŐ RESZEKÁTUMOK ORIENTÁCIÓJÁNAK ÚJ MEGKÖZELÍTÉSE	10
6. AZ ELŐREHALADOTT EMLŐRÁK OKOZTA MALIGNUS PLEURÁLIS FOLYADÉKGYÜLEM	13
7. MEGÁLLAPÍTÁSOK	15
8. AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁBA TARTOZÓ PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE	16
9. EGYÉB PUBLIKÁCIÓK	17

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ABD	Axilláris Blokk Dissectio
BRCA	BReast CAncer gene (Emlőrák Gén)
CRP	C-reaktív Protein
CT	Komputertomográfia
ER	Ösztrogén Receptor
HER2:	Humán Epidermális Növekedési Faktor Receptor 2
HITHOC	Hipertermiás Intrathoracalis Kemoterápia
ILC	Invasive Lobuláris Carcinoma
MPF	Malignus Pleurális Folyadékgyülem
NST	Nem Specifikus Típus
PR	Progeszteron Receptor
RATS	Robot Asszisztált Thoracoscopya
ROLL:	Rádio-vezérelt Okkult Lézió Lokalizáció
SLN	Őrszem Nyirokcsomó
SLNB	Őrszem Nyirokcsomó Biopszia
TNM:	Tumor, Nyirokcsomó, Metasztázis
TRAM:	Transversalis Rectus Abdominis Myocutan (lebeny)
VAS	Vizuális Analóg Skála
VATS	Video Asszisztált Thoracoscopya
WGL	Dróthorog Vezérelt Lokalizáció

1. BEVEZETÉS

Az emlőrák a rákos megbetegedések 11,7%-át teszi ki, 2020-ra a leggyakoribb rosszindulatú betegséggé vált, 2,3 millió új esettel világszerte. Bár előfordulása nőtt, a halálozási arány csökkent, az öt éves túlélés elérheti a 90%-ot. Az emlőrák kezelésének története hosszú múltra tekint vissza: a masztektómiától a tumorbiológiai, radiológiai és gyógyszeres kezelésekig. A sebészet fejlődése a XX. században radikalizálódott, majd az ezredfordulótól a minimális invazivitás vált hangsúlyossá, a komplex onkológiai szemlélet bevezetésével.

A modern képalkotás, patológiai és immunhisztológiai ismeretek, valamint célzott sebészeti eljárások alapvetően megváltoztatták a kezelést. A nem tapintható daganatok gyakorisága a szűrések és neoadjuváns kezelések miatt nőtt, ezek preoperatív lokalizációja új kihívásokat jelent. Az 1960-as években bevezetett dróthorog vezérelt lokalizáció (WGL – Wire Guided Localization) hosszú ideig standard volt, hátrányai azonban, mint a drót elmozdulása, új módszerek, például a ROLL (Radioguided Occult Lesion Localization, rádióizotóp-vezérelt okkult lézió lokalizáció) technika fejlesztésére ösztönöztek. Az összehasonlító vizsgálatok szerint mindkét eljárás hatékony, de az optimális indikációk még tisztázásra szorulnak.

Az emlőrák sebészetében a daganat radikális eltávolítása mellett elengedhetetlen a reszekátum helyes orientációja a pontos patológiai diagnózis érdekében. Magyarországon a jelölési módszerek változatosak, bár az Emlő Konszenzus Konferenciák előrelépést hoztak az eljárások írásos rögzítésével, de további fejlesztések szükségesek.

Értekezésem három fő témát vizsgál: a nem tapintható daganatok lokalizációját, a reszekátumok orientációs hibáit és a malignus pleurális folyadékgyülemeket előrehaladott emlőrákban. Célunk, hogy új módszerekkel hozzájáruljunk a diagnózis pontosságához, a sebészeti beavatkozások hatékonyságához és a betegek életminőségének javításához.

2. CÉLKITŰZÉSEK

A doktori értekezésben az alábbi kérdésekre kívántam választ kapni:

1. Milyen klinikai és műtéti körülmények teszik az egyik lokalizációs technikát (ROLL vagy WGL) előnyösebbé a nem tapintható emlőrákok esetében és mikor javasolt az egyes technikák alkalmazása?
2. Milyen hatással van a ROLL esetén alkalmazott peritumorális, illetve a dróthorog-vezérelt lokalizáció során alkalmazott periareoláris izotóp beadás az axilláris őrszem

nyirokcsomó jelölésének hatékonyságára a daganat elhelyezkedésétől, az emlő méretétől és denzitásától függően.

3. Milyen hibalehetőségeket rejtenek a nem tapintható emlőrákok intraoperatív specimen mammográfiás vizsgálata és patológiai feldolgozása során alkalmazott tumor orientációs technikák?
4. Milyen módszertannal, technikával növelhető az emlő reszekátumok pontosabb és félreérthetlenebb orientálása, növeleve a sebészi és diagnosztikai pontosságot és a megbízhatóságot?
5. Milyen kórjóslati súlya van az előrehaladott emlőrák okozta mellűri folyadékgyülemeknek?

3. ALAPVETÉS: A MÁIG VEZETŐ ÚT

Az ókori Egyiptomtól napjainkig az emlőrák diagnózisának és a kezelésének fejlődése rögzös és kanyargós utat járt be. A sebészeti kezelés, bár ez volt az egyetlen lehetőség a gyógyulásra, valamilyen fajta maszpektómiára korlátozódott. A középkori és újkori orvostudomány elsősorban a leírásban, jellemzésben lépett tovább. Az anesztézia és az aszepszis megszületésével kezdődött, és a XX. század második feléig tartott a sebészet dominanciája, a műtéti technikák radikalizálódásával. A radioterápia kezdetben akár önálló szerepben is fellépett, később a neoadjuváns és adjuváns kezelésben találta meg helyét. Végül az emlőrák patológiai alapjainak ismerete és az adjuváns sugárkezelés gyökeresen megváltoztatták a kiterjedt csonkításokkal járó sebészeti gyakorlatot. Napjainkra pedig eljutottunk a precíz, célzott, minimális roncsolással járó, sokszor az esztétikai és rekonstrukciós sebészetből merítő műtéti technikákig, amelyek az onkoteamek által előírt multimodális kezelés egy részét jelentik. Az emlődaganatok egyre nagyobb hányadát korai, akár nem tapintható stádiumban ismerjük fel. Nő a neoadjuváns kezelések utáni műtét tervezése során fellépő célzási igény. Az olyan preoperatív jelölési technikák, mint a Kopans és DeLuca által bevezetett dróthorog jelölés és a Zurrida által kifejlesztett ROLL, alapvetővé váltak a nem tapintható daganatok sikeres eltávolításában, és egyre újabbak jelentkeznek, mint a mágneses, radar- vagy rádiófrekvenciás módszerek.

4. A NEM TAPINTHATÓ EMLŐRÁK LOKALIZÁCIÓS NEHÉZSÉGEI – A ROLL ÉS A DRÓTHOROG LOKALIZÁCIÓS TECHNIKÁK ÖSSZEHASONLÍTÁSA

4.1 BEVEZETÉS

Az emlőrák szűrés és a neoadjuváns kezelések révén egyre több korai stádiumú vagy klinikailag regrediált daganat kerül műtetre. Nem tapintható elváltozások esetén a pontos preoperatív lokalizáció elengedhetetlen a biztonságos kimetszéshez.

A dróthorog-vezérelt lokalizáció (WGL) korlátai közé tartozik a dróthorog behelyezés nehézsége és a túlzott mértékű ép szövet eltávolítás. Standard módszer, különösen olyan esetekben, amikor őrszem nyirokcsomó-jelölés nem szükséges, vagy más jelölési lehetőség nem áll rendelkezésre. A WGL peri-areolarisan adott izotópot alkalmaz. A ROLL technika radioaktív kolloidot használ a tumor és az őrszem nyirokcsomó egyidejű jelölésére, csökkenti a kimetszett térfogatot, javítja a kozmetikai eredményeket. A lokalizáció sikerességében nincs szignifikáns különbség a két technika között.

A két jelölési eljárás részleteinek összehasonlítása randomizált prospektív módon még nem történt meg.

CÉLKITŰZÉSEK

- Elsődleges cél a ROLL és a WGL technikák hatékonyságának összehasonlítása volt az axilláris őrszem nyirokcsomók izotópos jelölődése szempontjából.
- A másodlagos cél a ROLL és WGL technika pontosságának, hatékonyságának és ergonómiájának értékelése volt.

4.2 BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

4.2.1 Tanulmányterv és betegkiválasztás

Egyközpontú, prospektív, randomizált vizsgálatot végeztünk a győri Petz Aladár Egyetemi Oktató Kórházban. A vizsgálatba 110, nem tapintható emlőelváltozással rendelkező nőt vontunk be, akiket ROLL (n=56) és WGL (n=54) csoportba randomizáltunk véletlenszám-generátorral. A csoportok életkor és BMI megoszlása között nem volt szignifikáns különbség.

4.2.2 A neoadjuváns kezelés aránya a vizsgált betegek között

A ROLL csoportban 43 beteg (77%), míg a WGL csoportban 44 beteg (79%) emlőrák szűrés révén került műtetre, nem tapintható daganattal. Neoadjuváns terápia miatti teljes klinikai regresszió a ROLL csoport 13 beteg (23%) és a WGL csoport 10 beteg (18%) esetében volt. Nincs szignifikáns különbség a rákszűrés és a neoadjuváns terápia szerepét tekintve ($p=0.5449$).

4.2.3 Az emlő méretek és típusok, illetve a daganatok elhelyezkedése

Az emlő méretét és típusát kategorizáltuk: kicsi (A), közepes (B, C) és nagy (D vagy nagyobb) méretekre, illetve mirigyes, zsíros involutio, retro-mamilláris fibrózis, adenotikus és fibrotikus szövettípusokra. Az elváltozásokat anatómiai orientációs pontok (bimbó, bőr felszíne, pectoralis fascia) és az emlő kvadránsai alapján osztályoztuk. Különbség csak a ROLL csoportban gyakoribb nagyobb emlőkben, míg a WGL csoportban több közepes méretű emlőben volt.

4.2.4 Jelölési technikák és eredmények

A daganatok jelölése ultrahangvezérléssel történt a ROLL (93%) és WGL (93%) csoportban is. Négy esetben (7%) sztereotaxiás vezérlést alkalmaztunk mindkét csoportban. A ROLL technikánál az izotóp beadása és a műtét között 16–32 óra telt el, míg a WGL esetében a műtétet még aznap elvégeztük.

4.2.5 Nyirokcsomó jelölés

Mindenkinél kettős nyirokcsomó jelölést végeztünk: izotópinjekciót 16-32 órával a műtét előtt, majd patent kék festéket körülbelül 10 perccel az őrszem nyirokcsomó eltávolítása előtt.

4.2.6 Az eljárások értékelése, statisztikai elemzés

A ROLL és WGL technikákat sebészek, radiológusok és betegek véleménye alapján értékeltük. A sebészek is rögzítették a lokalizációs eljárások időtartamát, nehézségeit (VAS: 1–5). A preoperatív jelölések után minden betegnél eltávolítottuk az primer tumort és az axilláris őrszem nyirokcsomót. A Specimen Plate rendszer alkalmazása pontos orientációt biztosított a patológiai feldolgozáshozuk.

Mann-Whitney teszt alapján értékeltük a technikák közötti különbségeket (szignifikanciahatár: $p<0,05$).

4.3 EREDMÉNYEK

4.3.1 A preoperatív jelölés nehézsége – radiológiai megítélés

A radiológusok a ROLL technikát preferálták a WGL-lel szemben. A ROLL nehézségi pontszám átlaga 1,75 ($\pm 0,96$) volt, míg a WGL csoporté 2,31 ($\pm 0,97$), a különbség statisztikailag szignifikáns ($p=0,00022$).

4.3.2 A preoperatív jelölés időtartama

A preoperatív tumorjelöléshez szükséges idő a ROLL csoportban átlagosan 2,93 perc ($\pm 3,71$), míg a WGL csoportban 3,92 perc ($\pm 3,16$) volt. A különbség szignifikáns ($p=0,001$).

4.3.3 A preoperatív tumor jelölés által okozott fájdalom

A betegek szubjektív fájdalomérzése (VAS skála) szignifikánsan alacsonyabb volt a ROLL technika alkalmazásakor ($1,41 \pm 1,42$), mint a WGL-nél ($3,78 \pm 2,03$) ($p=0,0000000007$).

4.3.4 A műtéti tumorlokalizáció nehézsége – sebészeti megítélés

A sebészi megítélés a műtéti tumor lokalizáció nehézségről (VAS skála, 0-5), szintén a ROLL technika szignifikáns fölényét mutatta ($1,91 \pm 0,96$ vs. $2,29 \pm 1,04$; $p=0,0197$).

4.3.5 A műtéti időtartam a két csoportban

A műtéti időtartam nem mutatott szignifikáns különbséget (ROLL: $71,05 \pm 18,92$ perc; WGL: $69,26 \pm 14,51$ perc; $p=0,9593$).

4.3.6 Az eltávolított emlő specimének súlyának összehasonlítása

A ROLL technikával eltávolított specimének átlagos súlya 88,48 g ($\pm 45,25$), míg a WGL technikánál 72,43 g ($\pm 33,55$) volt. Mann-Whitney teszt: a különbség szignifikáns ($p=0,019$).

Mind a 110 betegnél sikeres volt a daganat lokalizációja. A tumormentes reszekciós szélek függetlenek voltak attól, hogy ROLL vagy WGL jelölést alkalmaztunk.

4.4 AZ AXILLÁRIS ŐRSZEM NYIROKCSOMÓ JELÖLÉS EREDMÉNYEI

A sikertelen izotópos sentinel nyirokcsomó (SLN) jelölés arányát a tumorok különböző kvadránsai szerint hasonlítottuk össze. A ROLL technikánál magasabb hibaarányt figyeltünk

meg, különösen a belső-alsó kvadránsban (ROLL: 67%, WGL: 14%; $p=0,0265$) és a belső-felső kvadránsban (ROLL: 40%, WGL: 10%; $p=0,0607$).

A WGL technika a peri-areoláris izotóp beadásnak köszönhetően alacsonyabb hibaarányt eredményezett az emlő különböző kvadránsaiban, még kedvezőtlen anatómiai körülmények között is. Szignifikáns eltéréseket figyeltünk meg (pl. $p<0,05$ a belső-alsó kvadránsban), amelyek következetesen a WGL technika előnyét mutatták.

A statisztikai elemzések megerősítették, hogy a WGL technika általában stabilabb eredményeket ad az SLN jelölés szempontjából. A vizsgálat korlátja az alacsony mintaszám. Sikertelen sentinel nyirokcsomó jelölés legtöbbször nagy méretű és zsíros involúcióban lévő emlők esetében, a ROLL technika alkalmazásakor fordult elő.

4.5 MEGBESZÉLÉS

A nem tapintható emlődaganatok kezelése során a preoperatív jelölési technikák és az axilláris sentinel nyirokcsomó (SLN) azonosítása kiemelt kihívást jelent. Bár a ROLL technika egyszerűsége, kisebb fájdalomérzet és kedvezőbb kozmetikai eredményei előnyt jelentenek, a WGL technika peri-areoláris izotóp beadással megbízhatóbb SLN detektálást biztosít, különösen nagy méretű vagy zsíros involúciójú emlők esetén. A ROLL technika gyorsabb és egyszerűbb, egyetlen izotóp injekcióval megoldja a tumor és az axilláris nyirokcsomó jelölését. Ez a betegek számára kevésbé fájdalmas alternatíva, részben az egyidejű SLN jelölés miatt. A WGL technika pontosabb SLN detektálást biztosított peri-areoláris izotóp beadás esetén, különösen a neoadjuváns kezelés után nem tapinthatóvá vált tumoroknál.

A technika ajánlott továbbá kiterjedt mikrokalcifikációk, radiál scar és komplex szklerotizáló elváltozások esetén, ahol izotóp használata felesleges. A peri-areoláris és peritumorális izotóp beadás kombinációja, valamint újabb technológiák – például szuperparamágneses vas-oxid nanorészecskék és indocianin-zöld – ígéretes alternatívát nyújthatnak az SLN hatékonyabb azonosításában. Ezek csökkenthetik a sugárterhelést és javíthatják az SLN vizualizációt.

4.6 KONKLÚZIÓ

A ROLL technika a betegek komfortérzetben és egyszerűbb műtéti ergonómiában mérve egyszerűbb. Ugyanakkor a WGL technika, a peri-areoláris izotóp beadással, nagyobb hatékonyságot mutatott az SLN jelölés terén, különösen nagy méretű emlők és belső kvadránsokban elhelyezkedő daganatok esetén. A nem tapintható emlőrákok jelölése során személyre szabott megközelítés javasolt az optimális eredmények elérése érdekében.

4.7 JAVASOLT PROTOKOLL A NEM TAPINTHATÓ EMLŐDAGANATOK JELÖLÉSÉRE

A ROLL és WGL technikák hatékonysága alapján az egyénre szabott megközelítés célja az SLN sikeres jelölése és a szükségtelen axilláris műtétek elkerülése.

- **Betegek felmérése:** A daganat helyét, az emlő méretét és sűrűségét figyelembe véve a belső kvadránsban lévő daganatok esetén a WGL vagy peri-areoláris radiokolloid injekció előnyben részesítendő.
- **Előnyben részesített technika:** A ROLL az egyszerűség és jobb betegkomfort miatt elsődleges választás, míg a WGL hatékonyabb a belső kvadráns tumorainál, különösen neoadjuváns kezelés után.
- **Intraoperatív kontingencia:** Sikertelen ROLL esetén Patent kék festék alkalmazandó, vagy szükség esetén axilláris nyirokcsomó-disszekció végzendő.

5. AZ EMLŐ RESZEKÁTUMOK ORIENTÁCIÓJÁNAK ÚJ MEGKÖZELÍTÉSE

5.1 BEVEZETÉS

Az emlőmegtartó műtétek célja a daganat teljes eltávolítása tumormentes reszekciós szélekkel (R0) és kielégítő kozmetikai eredménnyel. A nem tapintható daganatok számának növekedése miatt a pontos preoperatív jelölés és a reszekátum precíz orientációja kulcsfontosságú a radiológiai és patológiai vizsgálatokhoz.

A helytelenül orientált specimen pontatlan diagnózishoz és elégtelen reexcízióhoz vezethet, növelve a tumor kiújulásának kockázatát. Az egyértelmű információcsere a sebészek, patológusok és radiológusok között, valamint a reszekciós szélek standardizált jelölése alapvető az onkológiai biztonság érdekében.

Kutatásunk célja a magyarországi emlőrák-kezelő központok specimen orientációs technikáinak felmérése volt. Eredményeink alapján új eszközt fejlesztettünk a daganat in vivo helyzetének pontos és félreérthetetlen rekonstruálására.

5.2 ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

Feltérképeztük a magyarországi emlőrákcentrumokban alkalmazott műtéti specimen-orientációs technikák jellemzőit, a sebészek, radiológusok, valamint patológusok véleményének megismerése révén.

Egy online kérdőív segítségével értékeltük az orientációs protokollokat és azok egyértelműségét, a nem tapintható daganatok specimen-orientációját, valamint az esetleges új reszekciók irányának meghatározását. A kérdések a jelölési típusokra, az intraoperatív képalkotásra, az orientációs gyakorlat egységességére és egy országos standard bevezetésének igényére is kitértek. Az adatokat minden központ egy emlősebésze, egy radiológusa és egy patológusa képviselte, anonim módon.

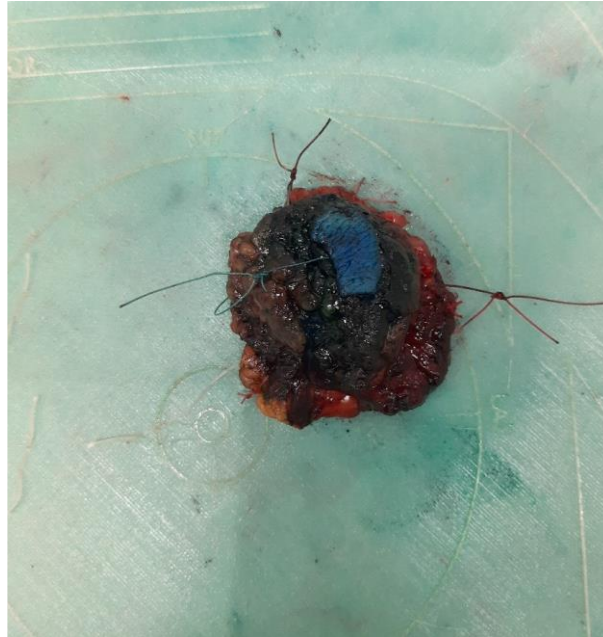
5.3 EREDMÉNYEK

Az anatómiai irányok szerinti fonaljelölés (cranialis, caudalis, lateralis, medialis) a leggyakrabban alkalmazott módszer az emlőszövet orientálására. A válaszadó központok háromnegyede egységes rendszert használ az intézményen belül, három vagy négy irányt jelölve.

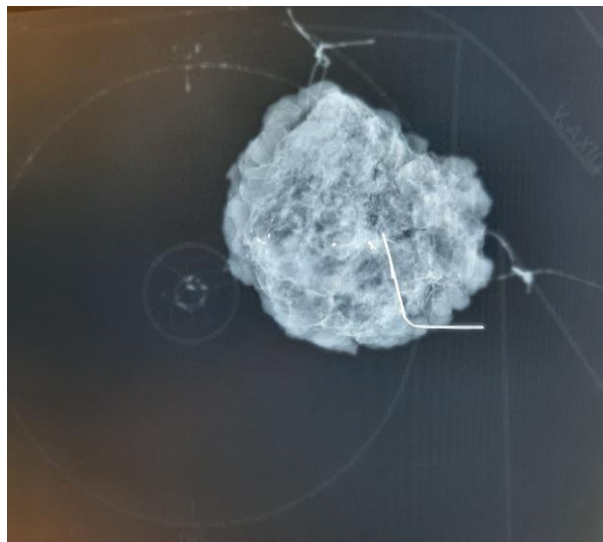
A specimen mammográfiás képek több mint a sebészek felének okoztak félreértést, míg a radiológusok számára egyértelműek voltak. Egyetlen központ sem készít coronalis síkú mammográfiás képeket. A patológiai osztályok 70%-a szerint az esetek 5–10%-ában merülnek fel orientációs problémák. A hibák fele a félreérthető jelölésre vezethető vissza. A válaszadók 75%-a szerint a coronalis síkú képek különösen hasznosak lennének nem tapintható tumorok eltávolításakor.

A sebészek kétharmada szerint egy intraoperatív fotó segítené a sebüreg és a reszekátum orientációját re-reszekció során. A háromirányú öltések vagy klipek elmozdulása, valamint a mammográfiás képek nem egyértelmű orientációja gyakori hibaforrásként jelent meg.

A felmérés alapján meghatároztuk az emlő reszekátum bemutatására szolgáló eszköz alapvető követelményeit: stabil rögzítés, az in vivo pozíció pontos visszaadása, jól reprodukálható használat, zavaró röntgenárnyék nélkül. Steril és intraoperatív használatra alkalmas eszközt terveztünk, amely egy 3D nyomtatott műanyag mintalemez formájában valósult meg. Ez biztosítja az emlőszövet anatómiai helyzetének pontos rögzítését, és megkönnyíti a műtéti és patológiai feldolgozást.



1. Kép. Helyesen orientált emlő reszekátum a specimen tálcán (ROLL technikával jelölt tumor).



2. Kép. Az orientált reszekátumról készült mammográfiás felvétel, dróthorog lokalizációval, a specimen tálcán. A tálca segíti a specimen pontos emlőn belüli elhelyezkedésének meghatározását. A hagyományos fonaljelölést is alkalmaztuk (hosszú öltés = laterális, rövid öltés = superior), vastag fonallal, ami jól látható röntgenárnyékot képez.

Ez az emlő séma tisztán látható a mammográfiás képeken, de a műanyag lemez nem rendelkezik zavaró röntgenpozitív árnyékkal (1., 2. kép). Ez a lemez coronalis síkú mammográfiás képeket biztosít az emlő specimenekről, ami könnyebben érthető és megbízhatóbb a sebészek és patológusok számára.

5.4 DISZKUSSZIÓ

Az emlőmegtartó műtéteket követő reexcíziók aránya az irodalom szerint 4–30% között mozog. A reoperációk közel felében az eltávolított specimen reszekciós szélei tumormentesek, ami azt jelzi, hogy a reszekciós szélek értékelését számos tényező, például a szövettani metszetek száma és készítési technikája befolyásolja. A specimen orientációs hibák gyakran a jelölések félreérthetőségéből vagy a szállítás és mammográfia során fellépő torzulásból adódnak. A „no tumor on ink - ép szél” követelménye ellenére gyakran történik reexcízió a R0 státusz esetén is. A helyi kiújulást nemcsak a reszekciós szélek, hanem a daganat biológiai jellemzői is befolyásolják. Az orientációs protokollok hiánya és a multidiszciplináris kommunikáció nehézségei komoly problémát jelentenek. A felmérés rámutatott, hogy az eltávolított szövetek egyértelmű orientációját biztosító, anatómiai viszonyokkal összhangban lévő és a mammográfiát nem akadályozó eszközre van szükség. A coronalis síkban készült specimen mammográfia jelentős segítséget nyújt a patológiai és sebészeti orientációhoz. Az újonnan kifejlesztett 3D nyomtatott mintaorientációs lemez stabilan rögzíti az emlőspecimeneket, anatómiai helyzetét reprezentálva, ezáltal növelve a sebészeti és patológiai pontosságot. A specimen tálca célja az információvesztés minimalizálása és a betegbiztonság növelése, miközben támogatja a sebész-patológus-onkológus együttműködést.

5.5 KÖVETKEZTETÉSEK

Az országos felmérés és saját tapasztalataink alapján egyértelművé vált, hogy az emlőráksebészetben fejleszteni kell a specimen orientációs technikát a betegbiztonság és kezelési minőség javítása érdekében. Az általunk fejlesztett mintalemezzel emlő sémájával kiegészített, coronalis síkú specimen mammográfia pontosabb értelmezést biztosít a patológusoknak, és egyértelmű orientációs eszközt nyújt a sebészek számára.

6. AZ ELŐREHALADOTT EMLŐRÁK OKOZTA MALIGNUS PLEURÁLIS FOLYADÉKGYÜLEM

6.1 BEVEZETÉS

Az előrehaladott emlőrákhoz társuló malignus pleuralis folyadékgyülem (MPF) előfordulása 10–30%, és az MPF-es esetek 20–25%-áért felelős. Az MPF a késői stádiumú daganatok rossz prognózisának jele. Kezelése palliatív, zárt leszívástól pleurodesisig, ritkán VATS/RATS-alapú

sebészeti módszerekkel. Vizsgálatunk célja a prognózis pontosítása és a túlélési mintázatok elemzése volt az emlő eredetű MPF-ban.

6.2 BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Retrospektíven elemeztük a Petz Aladár Egyetemi Oktató Kórházban 2012. szeptember 1. és 2023. december 31. között kezelt emlő eredetű malignus pleurális folyadékgyülemmel (MPF) diagnosztizált nőbetegek adatait. Az átlagéletkor az emlőrák diagnózisakor 58 év volt (SD: 9,89 év). Vizsgáltuk a demográfiai adatokat, az emlőrák oldaliságát, TNM-stádiumát, hormonreceptor- és HER2-státuszát. Elemzéseinkhez univariáns és multivariáns statisztikai módszereket alkalmaztunk.

Az emlő eredetű MPF-es esetek 19%-ában (10 eset) kétoldali emlőrák állt a háttérben, amely jóval meghaladja a szinkrón bilaterális emlőrák általános előfordulási arányát (1–2%). Az 53 esetből 43 invazív NST (No Special Type), 5 lobuláris carcinoma, és 2 medulláris típusú emlőrák volt. A molekuláris altípusok a következőképp oszlottak meg: hormon pozitív, HER2 negatív (34 eset), tripla pozitív (6 eset), tripla negatív (8 eset), HER2 pozitív, hormon receptor negatív (5 eset). Az emlőrák T-státusza diagnóziskor: T1 (12 eset), T2 (12 eset), T3 (5 eset), T4 (6 eset).

6.3 EREDMÉNYEK

Az emlőrákhoz kapcsolódó MPF-esetekben (n=53) a diagnózistól az MPF kialakulásáig eltelt átlagos idő 116 hónap volt. Az emlőrák molekuláris altípusai alapján nem mutatkozott jelentős különbség az MPF kialakulásáig eltelt időben.

Az 5 éves túlélés 18,7% volt, az exitusig eltelt idő átlaga 114,5 hónap (min/max: 68–181 hónap). A teljes túlélési mintázatok összhangban álltak az emlőrák molekuláris szubtypusainak prognosztikai jellemzőivel. A hormonreceptor-pozitív, HER2-negatív daganatok teljes túlélése 125 hónap, míg a HER2-pozitív, hormonreceptor-negatív altípusoknál 141 hónap volt. A tripla negatív daganatoknál a teljes túlélés jelentősen alacsonyabb, mindössze 75 hónap volt. A HER2-pozitív státusz terápiás jelentőségét kiemeli, hogy adekvát kezelés esetén hormonérzékenység hiányában is jobb prognózist mutatott.

Az MPF megjelenésétől számított túlélés is a molekuláris altípusok szerint változott: a tripla negatív esetek átlagosan 6 hónapos túlélést mutattak, míg a hormonreceptor-negatív, HER2-pozitív altípusoknál ez 46 hónap volt. A hormonreceptor-pozitív, HER2-negatív csoportban az átlagos túlélés 36 hónap volt.

Az invazív NST típusú daganatok medián túlélése 33 hónap volt, míg az invazív lobuláris carcinomáké jelentősen rövidebb, mindössze 8 hónap.

A drenázs és pleurodézis (D&PD) után a betegek 50%-a egy éven túl, 25%-a három éven túl élt, 19%-uk pedig az MPF diagnózisa után több mint öt évig életben maradt (átlag: 114,5 hónap). A D&PD komplikációs rátája alacsony volt (7,1%), és 30 napon belüli halálozás nem fordult elő.

6.4 MEGBESZÉLÉS

A szakirodalmi adatokkal szemben az általunk vizsgált betegek 25%-a három éven túl, közel 20%-uk pedig öt éven túl is életben maradt, ami megkérdőjelezi a „palliatio” klasszikus definícióját. Bár a mellűri drainage inkább életminőséget javító és akut pulmonális veszélyeket elhárító beavatkozás, szupportív vagy minimális adjuváns hatása feltételezhető. Az alacsony esetszám ellenére egyértelmű klinikai mintázatok figyelhetők meg, amelyek összhangban állnak az emlőrák molekuláris szubtípusainak ismert prognosztikai jellemzőivel.

A tripla negatív emlőrákok és az invazív lobuláris carcinomák (ILC) a legrosszabb prognózissal társultak. Az ILC esetén a sejtkohézió-hiánya és gyakori multifokális megjelenése kedvez az MPF kialakulásának, különösen előrehaladott stádiumban. Diagnosztikai nehézségei kihívást jelentenek, de jellemzőinek ismerete pontosabb diagnózist és hatékonyabb terápiát tesz lehetővé.

Az MPF-es betegek prognózisa heterogén, de adataink szerint aktív kezelési stratégiák, mint a szádlás, pleurodesis vagy VATS, túlélési előnyöket kínálhatnak, amennyiben azok harmonizálnak a beteg terhelhetőségével. Az új terápiák, például a hipertermiás intrathoracalis kemoterápia (HITHOC), ígéretes alternatívát nyújthatnak, különösen célzott terápiákkal vagy immunterápiákkal kombinálva.

6.5 KÖVETKEZTETÉS

Eredményeink megkérdőjelezik az MPF kizárólag palliatív kezelésként való megközelítését. A hosszabb túlélés proaktív kezeléseket, például korai pleurális nyomáscsökkentést és sebészeti beavatkozásokat (D&PD, HITHOC) indokol. A szövettani és receptor státuszok meghatározóak a prognózisban, lehetőséget teremtve a személyre szabott terápiákra.

7. MEGÁLLAPÍTÁSOK

ad 1. A ROLL technika egyszerűsége, kevesebb fájdalommal járó mivolta és kozmetikai előnyei miatt elsődlegesen javasolt nem tapintható emlőrákok lokalizációjára, különösen kisebb,

nem zsíros emlők esetében. A WGL technika előnyösebb nagy méretű, zsíros emlők és belső kvadránsok tumorai esetében, valamint neoadjuváns kemoterápia után, amikor a sentinel nyirokcsomó jelölése kritikus.

ad 2. A ROLL technika hatékonysága csökken a belső kvadránsok daganatai és zsíros involúcióval jellemezhető emlők esetén, ahol a jelölési hibák négyszer gyakoribbak, mint a WGL technikánál (67% vs. 14%). A peri-areoláris izotóp beadással kombinált eljárások javíthatják az axilláris sentinel nyirokcsomó jelölésének pontosságát.

ad 3. A hagyományos fonaljelölés pontatlanságai és elmozdulásai, a kétirányú mammográfiás képek elégtelensége és a multidiszciplináris kommunikáció hiányosságai gyakran növelik a reexcíziók szükségességét. A specimen plate eszköz megoldást kínál, biztosítva a minta stabil rögzítését és egyértelmű orientációját, minimalizálva a diagnosztikai és sebészi hibákat.

ad 4. A 3D nyomtatással készült, röntgentranszparens specimen plate lehetővé teszi a reszekátum pontos rögzítését és coronalis síkú mammográfiás képalkotást, ezáltal javítva a sebészeti és patológiai feldolgozás pontosságát.

ad 5. Eredményeink megkérdőjelezik az MPE kizárólag palliatív kezelését, hangsúlyozva a proaktív beavatkozások, például a korai nyomáscsökkentés és a műtétek jelentőségét. A hisztológiai és receptorstátusz alapvető a prognózisban és a személyre szabott terápiákban. Az új eljárások, mint a HITHOC, ígéretes túlélési előnyöket kínálnak, rámutatva a célzott kezelések és diagnosztikai fejlesztések fontosságára.

8. AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁBA TARTOZÓ PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE: (IF:11,339)

1. Komplex onkológiai kezelés lokoregionálisan előrehaladott emlődaganatos betegeknél, hosszan tartó SARS-CoV-2 PCR pozitivitás mellett

Folyóirat: Orvosi Hetilap, 2021; 162(16): 611-614. **(IF: 0.707)**

Szerzők: Drozgyik A., Kollár D., Knausz M., Sipőcz I., Molnár FT., Kullmann T.

2. Emlőrák hasüregi áttétei – Egy szokatlan entitás klinikopatológiai jellemzői

Folyóirat: Magyar Sebészet, 2022; 75(4): 265-269.

Szerzők: Drozgyik A., Molnár FT., Tokodi Zs.

3. A New Approach to Breast Specimen Orientation: Avoiding Pitfalls with the Specimen Plate Concept

Folyóirat: *Current Oncology*, 2024 Aug 10; 31(8): 4589-4598. (IF: 2.8)

Szerzők: *Drozgyik A., Szabó T., Kovács G., Kollár D., Molnár TF.*

4. **Non-Palpable Breast Cancer: A Targeting Challenge - Comparison of Radio-Guided vs Wire Wire-Guided Localization Techniques**

Folyóirat: *Biomedicines*, 2024 Oct 27;12(11):2466. (IF: 3.9)

Szerzők: *Drozgyik A.; Kollár D.; Dankházi L., Harmati I., Szalay K.; Molnár TF.*

5. **Narrative Review of Theoretical Considerations Regarding HITHOC Between Past and Future**

Folyóirat: *Annals of Translational Medicine*, 2021 Jun; 9(11): 954. (IF: 3.932)

Szerzők: *Molnár TF., Drozgyik A.*

9. EGYÉB PUBLIKÁCIÓK (IF: 9,741)

6. **Cardiac SERCA2A Function Is Impaired in Type 2 Diabetes**

Folyóirat: *Acta Physiologica Hungarica*, 2010; 97(1): 99. (IF: 0.453)

Szerzők: *Drozgyik A., Benis É., Kemecei P., Miklós Zs., Ivanics T.*

7. **SERCA2A Dysfunction Enhances the Susceptibility of the Diabetic Heart to Hypoxia**

Folyóirat: *Acta Physiologica Hungarica*, 2010; 97(4): 436. (IF: 0.453)

Szerzők: *Drozgyik A., Benis É., Kemecei P., Ivanics T., Miklós Zs.*

8. **Early Cardiac Dysfunction is Rescued by Upregulation of SERCA2A Pump Activity in a Rat Model of Metabolic Syndrome**

Folyóirat: *Acta Physiol (Oxf)*, 2012 Jul; 205(3): 381-93. (IF: 5.97)

Szerzők: *Miklós Z., Kemecei P., Bíró T., Marincsák R., Tóth BI., Op den Buijs J., Benis É., Drozgyik A., Ivanics T.*

9. **A perioperatív tápláltsági állapot, mint kockázati tényező az onkológiai sebészetben**

Folyóirat: *Orvosi Hetilap*, 2021; 162(13): 504-513. (IF: 0.497)

Szerzők: *Kollár D., Benedek-Tóth Z., Drozgyik A., Molnár FT., Oláh A.*

10. **To Feed or Not to Feed - Nutritional Risk Assessment and Support in Elective Colorectal Surgery. A Prospective Study on the Effect of Screening**

Folyóirat: *Nutrition and Cancer*, 2022 May 18: 1-9. (IF: 2.364)

Authors: *Kollár D., Benedek-Tóth Z., Drozgyik A., Molnár TF., Oláh A.*