



Ph.D. Tézis

**Az emlőrákos halálozást befolyásoló tényezők elemzése 2002 és
2014 között Magyarországon**

Dr. Újhelyi Mihály

Témavezetők:

Dr. Mátrai Zoltán, Ph.D.,

Országos Onkológiai Intézet, Emlő- és Lágyszövetsebészeti Osztály

Prof. Dr. Bak Mihály, Ph.D., D.Sc.,

Országos Onkológiai Intézet, Citopatológiai Osztály

Interdiszciplináris Orvostudományok Doktori Iskola

Szegedi Tudományegyetem

Szeged

2017

A TÉZIS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA

- I. Újhelyi, M., D. Pukancsik, P. Kelemen, E. Kovács, I. Kenessey, N. Udvarhelyi, M. Bak, T. Kovács and Z. Mátrai**
Does breast screening offer a survival benefit? A retrospective comparative study of oncological outcomes of screen-detected and symptomatic early stage breast cancer cases. *Eur J Surg Oncol.* 2016; (42):1814 – 1820 **IF: 3.522**
- II. Újhelyi M, Pukancsik D, Kelemen P, Kovács E, Kenessey I, Bak M, Kásler M, Kovács T, Mátrai Z**
Barriers to Organized Mammography Screening Programs in Hungary: A Questionnaire-based Study of 3 313 Women. *Anticancer Research* doi:10.21873/anticancerres.11xxx (in press) **IF: 1.937**
- III. Mátrai Z, Kenessey I, Sávolt Á, Újhelyi M, Bartal A, Kásler M**
Evaluation of patient knowledge, desire, and psychosocial background regarding postmastectomy breast reconstruction in Hungary: a questionnaire study of 500 cases. *Med Sci Monit.* 2014 Dec 12;(20):2633-42. **IF: 1,433**
- IV. Újhelyi M, Pukancsik D, Kelemen P, Sávolt Á, Gődény M, Kovács E, Udvarhelyi N, Bak M, Polgár C, Rubovszky G, Kásler M, Mátrai Z**
Breast cancer care quality analysis of the National Institute of Oncology in Hungary according to the requirements of European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Orv Hetil.* 2016 Oct;157(42):1674-1682. **IF: 0.349**

EGYÉBB TÉMÁHOZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK

- I. Pukancsik D, Kelemen P, Gulyás G, Újhelyi M, Kovács E, Éles K, Mészáros N, Kenessey I, Pálházi P, Kovács T, Kásler M, Mátrai Z.**
Clinical experiences with the use of ULTRAPRO® mesh in single-stage direct-to-implant immediate postmastectomy breast reconstruction in 102 patients: A retrospective cohort study. *Eur J Surg Oncol.* 2017 Jul;43(7):1244-1251 **IF: 3.522**
- II. Pukancsik D, Kelemen P, Újhelyi M, Kovács E, Udvarhelyi N, Mészáros N, Kenessey I, Kovács T, Kásler M, Mátrai Z.**
Objective decision making between conventional and oncoplastic breast-conserving surgery or mastectomy: An aesthetic and functional prospective cohort study. *Eur J Surg Oncol.* 2017 Feb;43(2):303-310. **IF: 3.522**
- III. Pukancsik D, Kelemen P, Sávolt Á, Újhelyi M, Kovács E, Zaka Z, Kásler M, Mátrai Z.**
Evaluation of clinicopathological findings and cosmetic outcome of 100 immediate postmastectomy breast reconstruction cases. *Orv Hetil.* 2016 Nov;157(46):1830-1838. **IF: 0.349**
- IV. Mátrai Z, Tóth L, Polgár C, Láng I, Gődény M, Sinkovics I, Horváth Z, Bidlek M, Udvarhelyi N, Bartal A, Sávolt A, Ujhelyi M, Kásler M.**
Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer *Magy Onkol.* 2011 Jun;55(2):73-84

1. BEVEZETÉS

1.1 Emlőrák előfordulás és halálozás

Magyarországon 2014-ben közel 7900 új emlőrákos megbetegedést diagnosztizálnak és több mint 2100 nő halt bele a betegségbe. Az emlőrák ezzel a magyar nők leggyakrabban előforduló rosszindulatú daganata.

1.2 Mammográfiás emlőrák szűrés

A szervezett lakossági mammográfiás szűrések halálozást csökkentő hatása bizonyított. A mammográfiás szervezett szűrések egyik legfontosabb feladata a rosszindulatú emlődaganatok korai felfedezése mellett az előrehaladott emlőrákok számának csökkentése. Több randomizált vizsgálat alapján az emlőrák szűréssel akár 32%-os mortalitás-csökkenés érhető el, ezért több országban is bevezetésre kerültek a szervezett mammográfiás szűrőprogramok. Magyarországon a Nemzeti Népegészségi Program alapján a panaszmentes, 45-65 éves nők szervezett behívásos szűrővizsgálata történik 2 évente, melynek fő célkitűzése a még nem tapintható elváltozások korai felismerése.

1.3 Magyar emlőrák halálozási adatokkal kapcsolatosan felmerült problémák

Annak ellenére, hogy Magyarországon 2002-ben indult a szervezett lakossági mammográfiás szűrés 2002 és 2014 között az emlőrákkal kapcsolatos halálozás érdemben nem változott. Jelenleg nem ismert a magyar emlőrákos lakosság stádiumfüggő keresztmetszeti elemzése, mely elengedhetetlen a konstans mortalitási adatok okainak feltárásában. Az említett keresztmetszeti vizsgálat választ adhat a korai és az előrehaladott emlőrákok előfordulásának arányairól összehasonlítva az Egyesült Királysággal vagy az Egyesült Államokkal.

Több randomizált vizsgálat is igazolta, hogy a mammográfiás szűréssel az emlőrákkal kapcsolatos mortalitás-csökkenés érhető el, de nincs egyértelmű konszenzus abban, hogy milyen arányban van szerepe a szűrésnek és milyen arányban van szerepe a korszerű személyre szabott kezeléseknél. Néhány vizsgálat azt sugallja, hogy a még nem tapintható korai emlőrákok esetében a mammográfiás szűrés nem jelent előnyt a korai, de már tapintható szimptomatikus emlőrákokkal szemben. Szükségessé vált a mammográfiás szűrések során diagnosztizált emlőrákos betegek és nem a szűrés során felfedezett, tünetekkel, panaszokkal jelentkező diagnosztizált szimptomatikus emlőrákos betegek klinikopatológiai adatfeldolgozása, utánkövetése és statisztikai összehasonlítása.

További népegészségügyi jelentőségű probléma, hogy Magyarországon a szervezett lakossági mammográfiás szűrés behívásos alapú és ingyenesen hozzáférhető, ennek ellenére a

hazai részvételi arány nem éri el a 70 %-ot. Szükségessé vált a szociális, gazdasági és iskolázottsági faktorok összefüggésében a távolmaradás okainak feltárása. A kapott információk segítséget nyújthatnak a magyarországi és a hasonlóan alacsony részvételi arányokat mutató közép-európai országok részvételi arányainak javításában.

2. CÉLKITŰZÉSEK

- 2.1 Az emlőrákos populáció stádiumfüggő keresztmetszeti elemzése elsőként Magyarországon.
- 2.2 A mammográfiás szűrések során diagnosztizált emlőrákos betegek és nem a szűrés során felfedezett, tünetekkel, panaszokkal jelentkező diagnosztizált szimptomatikus emlőrákos betegek klinikopatológiai adatfeldolgozása és statisztikai összehasonlítása elsőként Magyarországon.
- 2.3 A mammográfiás szűrések során diagnosztizált emlőrákos betegek és nem a szűrés során felfedezett, tünetekkel, panaszokkal jelentkező diagnosztizált szimptomatikus emlőrákos betegek teljes és betegségmentes túlélésének összehasonlító elemzése elsőként Magyarországon.
- 2.4 Kérdőíves vizsgálattal a szociális, gazdasági és iskolázottsági faktorok összefüggésében a lakossági mammográfiás szűrővizsgálattól való távolmaradás okainak vizsgálata elsőként Magyarországon.
- 2.5 A megfelelő információs csatornák meghatározása a mammográfiás célpopuláció elérésére.

3. BETEGEK ÉS MÓDSZER

A magyar emlőrák populáció keresztmetszeti vizsgálatához az Országos Onkológiai Intézetben (OOI) 2011.06.01. és 2012.05.31. között multidiszciplinárisan kezelt emlődaganatok részletes kliniko-patológiai retrospektív adatfeldolgozását végeztük az European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) egységes nemzetközi kritériumrendszere szerint.

A mammográfiás szűrések során diagnosztizált emlőrákos betegek és nem a szűrés során felfedezett, tünetekkel, panaszokkal jelentkező diagnosztizált szimptomatikus korai emlőrákos betegek klinikopatológiai adatfeldolgozásához az OOI adatbázisából 2002 és 2009 között a szervezett lakossági mammográfiás szűrésen kiemelt betegek adatait prospektíven vezetett adatbázisban gyűjtöttük. A kontroll csoportba random módon választottuk be a szimptomatikus nem a szűrésen kiemelt emlőrákos betegeket, melyeket szintén prospektíven vezetett adatbázisban gyűjtöttünk a fenti idő-intervallumra és korcsoportra vonatkoztatva. Az

utánkövetés retrospektív módon történt. A betegek az OOI-ben multidiszciplináris onkológiai kezelésben részesültek a mindig frissített ESMO protokoll alapján.

A lakossági mammográfiás szűrővizsgálattól való távolmaradás okainak vizsgálatához 2015 és 2016 között névtelenül 15 kérdést tartalmazó strukturált internet alapú és nyomtatott kérdőívet töltöttünk ki 45 és 65 év közötti nőkkel. A kérdések az iskolázottságra, családi állapotra, lakhelyre, szűrésen való részvételi gyakoriságra és a távolmaradás okaira irányultak. Minden választ statisztikailag elemeztünk.

Az megfelelő információs csatornák vizsgálatához az OOI-ben 2010. január és 2011. október az emlőműtetet megelőző napon egy kérdőívet töltöttünk ki a betegekkel, ami 15 célzott kérdést tartalmazott. A kérdések a rosszindulatú daganatos megbetegedéssel és az emlő elvesztésével kapcsolatos érzelmi állapotot, a környezeti hatások szerepét, az emlő rekonstrukciós igényt, a betegek rekonstrukciós ismereteit és az **információszerzés forrásait célozták**. A válaszokat statisztikailag elemeztük a betegek életkorával, családi állapotával, iskolázottságával, foglalkozásával és lakóhelyével összefüggésben.

4. KÖVETKEZTETÉSEK

A rosszindulatú emlődaganatok korai felfedezése jelentősen befolyásolja az onkológiai kezelést és a túlélést. A korai stádiumban, még tünetmentesen felfedezett emlőrások esetében kedvezőbb az onkológiai kimenetel, ellentétben a lokálisan előrehaladott vagy már távoli áttétet adó esetekkel. Mortalitást csökkentő célja ellenére a szervezett lakossági mammográfiás szűrés érdekében nem csökkentette a halálozást Magyarországon.

Válasz az első célkitűzésre: A magyar emlőrák populáció EUSOMA egységes nemzetközi kritériumrendszere szerint végzett keresztmetszeti vizsgálata alapján a korai emlőrások aránya kisebb volt összehasonlítva az Egyesült Államokkal vagy Svédországgal. A kapott eredmények azt sugallják, hogy a kisebb számú korai emlőrások kedvezőtlenebb halálozási mutatókkal párosulnak.

Válasz a második és a harmadik célkitűzésre: A vizsgáltunk alapján a mammográfiás emlőrák szűrés nem csökkentette a mortalitást a korai emlőrások betegek esetében összehasonlítva a szimptomatikus korai emlőrások esetekkel. A szimptomatikus emlőrások betegek túlélését növelő faktorok között szerepe lehet a korszerű személyre szabott adjuváns terápiának és diagnosztikus modalitásoknak, melyek képesek kiegyenlíteni a későbbi diagnózis miatt kialakult különbségeket. Hogy választ kapjunk arra, hogy miért nem volt különbség a teljes és a betegségmentes túlélésben a két csoport között további vizsgálatokra van szükség. Vélhetően hosszabb utánkövetéssel a szűrésen kiemelt és a szimptomatikus

csoporthoz a teljes és/vagy betegségmentes túlélésben különbség adódhat a szűrési csoport javára. A kérdés megválaszolására további vizsgálatok szükségesek.

Válasz a negyedik célkitűzésre: A mammográfiás szűréstől való távolmaradás leggyakoribb okaként a munkahelyi hiányzást jelölték meg, továbbiakban gyakori okként a félelem a fájdalmas vizsgálatról és károsnak tartott mammográfiás vizsgálat került megnevezésre. A részvételi arányok növeléséhez elengedhetetlen a megfelelő információ biztosítása és oktatás az emlőrák szűrés fontosságáról és elérhetőségéről. Továbbá egy szervezett betegirányító rendszer, könnyen elérhető szűréssel kapcsolatos információs felületek, szabadnap biztosítása, elérhető távolságban lévő szűrőközpontok kialakítása a vidéki lakosság számára és a szűrésre ingyenes tömegközlekedés biztosítása javíthatja a mammográfiás szűréseken való részvételt.

Válasz az ötödik célkitűzésre: Az aktuális szűrésre behívott célcsoport az egészségügyi személyzettől, illetve kezelőorvosától szerzi a legtöbb információt, a jelenleg fiatalabb a jövőbeli szűrésre behívásra kerülő célcsoport pedig az internetről gyűjti azt. A megfelelő információs csatornák célzott alkalmazásával javítható a szervezett lakossági mammográfiás szűréseken való részvételi arány.

SUMMARY: Early tumour detection is very important in breast cancer treatment and in clinical outcomes. As breast cancer mortality depends on the stage of the diagnosis and oncological outcomes are generally more favourable during early stages of disease before symptoms appear in symptomatic diseases. Despite mammography screening, with the aim of mortality reduction, the breast cancer mortality rate in Hungary has not changed significantly since 2002.

Answering question 2.1. of the thesis: According to the evaluation of institutional breast cancer care based on EUSOMA quality indicators Hungarian women with breast cancer represented higher tumour stage compared to western countries. The percentage of early stage breast cancer cases was lower compared to US and Sweden. This quality representative cross-sectional view of stage based breast cancer cases suggests that the relatively higher mortality rate in Hungary could be associated to higher tumour stages at the diagnosis.

Answering questions 2.2. and 2.3. of the thesis: According to the comparison of SCR and SYM groups patients with non-palpable early stage breast cancers diagnosed via

population-based breast screening did not have better survival rates than those with symptomatic cancers. The reason why there were no differences in OS and DFS remains unclear. The potential drawback of symptomatic early stage tumours compared to non-palpable early stage tumours could be equalized by modern breast cancer molecular subtype-based personalized multimodality oncology treatments. There is a trend of the DFS in favour of the SCR group but it has not reached the statistical significance. The amount of distant metastases was higher in SYM group compared to SCR group and as the metastatic breast cancer is an incurable disease, probably, a longer follow-up period might show the statistical significance of DFS and/or OS in favour of the SCR group. Further investigations and longer follow-up are needed to answer these questions.

The thesis does not suggest that mammography screening does not reduce breast cancer mortality, but supports the evidence that mammography screening reduces the rate of advanced breast cancers. As breast cancer deaths are caused mostly by an advanced disease that has already spread to the lymph nodes or distant organs, an important public health goal is to increase adherence rate on mammography screening. Increased knowledge regarding the barriers to mammography screening provides information to extend our knowledge on breast cancer screening and effective treatment in Central-Eastern European countries.

Answering question 2.4. of the thesis: Our findings highlight that the main reasons for women to not attend OMSP included work absenteeism, fear of painful examination, lack of information, and false beliefs regarding mammography screenings. Reducing barriers such as work absenteeism, a paid day off may increase women's willingness to attend the OMSP. In order to increase screening compliance, environment and facility staff are very important factors associated with the women's satisfaction and therefore their participation in future screenings. A patient navigator system employing prevention nurses could help to organize an effective screening programme by offering education on breast awareness, screening invitations, and managing appointments for biennial mammograms. Married women more regularly receive breast screening compared to single women; marital status seems to be a protective factor against barriers like embarrassment and financial difficulties that may prevent travelling to the DSC. Single women and rural female residents require special attention because of their lower participation rates in mammography exams. In these populations, patient navigation, free public transportation, specialized round-trip bus lines, or mobile breast screening units may help to decrease these screening barriers.

Answering question 2.5. of the thesis: In the following, using applicable information channels as the internet for the future screening target population and the patient navigation system, employing prevention nurses, general practitioners or other specialties could provide feasible breast cancer awareness for the current screening target population in conclusion of increased breast screening participation.

KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

- Dr. Mátrai Zoltánnak Ph.D, a témavezetésért, a tézisem szakmai felügyeletéért, a tudományos iránymutatásáért és a folyamatos támogatásáért
- Prof. Dr. Bak Mihálynak MTA doktora, Ph.D. D.Sc. a témavezetésért, a tudományos iránymutatásáért és a folyamatos támogatásáért
- Prof. Dr. Kásler Miklósnak MTA doktora Ph.D., D.Sc., Dr.h.c., FRCS, hogy biztosította az Országos Onkológiai Intézet szakmai és tudományos háttérét tézisem elkészítéséhez
- kollégáimnak és az Országos Onkológiai Intézet munkatársainak, különösen az Emlő- és Lágyszövetsebészeti Osztály dolgozóinak, hogy inspiráltak és támogattak munkámban
- A Radiológiai Diagnosztikai Osztálynak és a Molekuláris Daganatpatológiai Centrumnak, különös tekintettel az adatszolgáltatásban nyújtott segítségben
- Az AVON Magyarországi képviselőjének és a Mellrákinfo egyesületnek a tézishez szükséges kérdőívek gyűjtésében
- Dr. Kenessey Istvánnak a statisztikai elemzésekben nyújtott szakmai segítségéért
- családomnak a munkám során tanúsított megértésükért és támogatásukért.