

Új szempontok a bőrdaganatok sebészi kezelésében

Ph.D. Tézis összegzése

DR. KOCSIS ÁDÁM LÁSZLÓ

Témavezetők:

Prof. Dr. Oláh Judit dermato-onkológus

Dr. habil. Varga János plasztikai sebész



Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika
Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola
Szegedi Tudományegyetem

Szeged

2020

bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.11.301111>; this version posted August 11, 2020. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted bioRxiv a license to display the preprint in perpetuity. It is made available under aCC-BY 4.0 International license.

bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.11.301111>; this version posted August 11, 2020. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted bioRxiv a license to display the preprint in perpetuity. It is made available under aCC-BY 4.0 International license.



Közlemények jegyzéke

A tézis alapjául szolgáló teljes közlemények

- I. **Kocsis A**, Karsko L, Kurgyis Z, Besenyi Z, Pavics L, Dosa-Racz E, Kis E, Baltas E, Ocsai H, Varga E, Bende B, Varga A, Mohos G, Korom I, Varga J, Kemeny L, Nemeth IB, Olah J: Is it Necessary to Perform Sentinel Lymph Node Biopsy in Thin Melanoma? A Retrospective Single Center Analysis. Pathology and Oncology Research 2020; 26 (3): 1861-1868. doi: 10.1007/s12253-019-00769-z.

IF: 2,826

- II. Mohos G*, **Kocsis Á***, Erős G, Korponyai C, Varga Á, Bende B, Varga J: Reconstruction of alar-perialar defects with a combined subcutaneous and cutaneous pedicled rotation-advancement nasolabial flap. Journal of Investigative Surgery 2020; 33(7):666-672. doi: 10.1080/08941939.2018.1538397

*Mohos G and Kocsis Á contributed equally to the work

IF: 1,685

- III. **Kocsis Á***, Mezőlaki N*, Porkoláb D, Mohos G, Kis E, Varga J, Baltás E, Ócsai H, Korom I, Varga E, Németh IB, Kemény L, Oláh J: Órszemnyirokcsomó áttét kimutatása vastag melanomában esélyt ad ígéretes adjuváns kezelésre Orvosi Hetilap 2020 (közlésre elfogadva)

IF: 0,497

Egyéb teljes közlemények

- I. Varga J, Mohos G, Varga Á, Erős G, Bende B, Németh IB, **Kocsis Á**: A possible technique for the complex reconstruction of exposed breast implant: applicability and microcirculation of the capsule flap. Journal of Investigative Surgery 2019; 32(6):530-535. doi:10.1080/08941939.2018.1442532

IF: 1,685

- II. Varga J, Pintér S, Mohos G, Kis E, **Kocsis Á**, Nagy K, Kemény L: Kutyaharapás után kialakult felső ajak hiány rekonstrukciója Kazanjian lebennyel. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* 2009; 85(2):83-85.
- III. Vas K, Gaál M, Varga E, Kovács R, Bende B, **Kocsis A**, Kemény L: Effects of the combined PDL/Nd:YAG laser on surgical scars: vascularity and collagen changes evaluated by in vivo confocal microscopy. *Biomed Research International* 2014; 2014:204532. doi: 10.1155/2014/204532. Epub 2014 Sep 9.
IF: 2,276
- IV. Varga J, Bende B, Altmayer A, Gaál M, Kis E, **Kocsis Á**, Mohos G, Varga Á, Vas K, Veréb Z, Kemény L: Új terápiás lehetőségek a plasztikai sebészet és a dermatológia határterületén. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* 2019; 95(2):69–73. DOI 10.7188/bvsz.2019.95.2.7

1. BEVEZETÉS

1.1.A bőr rosszindulatú daganatainak epidemiológiája

A nem-melanoma bőr tumorok (NMBT) és a melanoma malignum (MM) együttesen a leggyakrabban előforduló rosszindulatú daganatok a kaukázusi bőrtípusú populációban. Bár a MM nem olyan gyakori, mint a NMBT, ám a rosszindulatú bőrdaganatokkal összefüggő halálesetek 90% -ért felelős, ezért a bőrdaganatok leghalálosabb formája.

Az NMBT minden olyan bőrdaganatra vonatkozik, amely nem melanocytákból származik. A laphám- (SCC) és bazálsejtes karcinómák (BCC) az esetek 99% -át teszik ki. A bazálsejtes karcinómák előfordulási gyakorisága 3-5-szerese a laphámsejtes karcinómák gyakoriságának. Ezen daganatok az epidermális sejtekből származnak, általában a napfénynek kitett területeken. Egy nemrégiben készült tanulmány szerint a BCC leggyakoribb előfordulási helye a fej és a nyak régió (80%). A BCC-k általában lassan, míg az SCC-k gyorsabban növekednek, ugyanakkor mindkét daganattípus jelentős lokális károsodást, aszimmetriát vagy deformációt okozhat. Különböző kezelési módok állnak rendelkezésre a daganat méretétől, helyétől, klinikai és szövettani jellemzőitől, a beteg életkorától és társbetegségeitől függően. Ennek ellenére a megfelelő biztonsági zónával történő sebészeti kimetszés továbbra is ezen daganatok arany-standard kezelésének számít. A daganat teljes eltávolítása elengedhetetlen a helyi kontrollhoz, és a betegek túlnyomó többségében gyógyulást eredményez. Egy nemrégiben készült tanulmány szerint a BCC-k leggyakoribb helye az orr-régió (31,82%), majd a periorbitalis (13,64%) és a nyaki (12,5%) régiók. Ebben a vizsgálatban az orr bazaliómák fele (50%) érintette az alaris régiót.

1.2. A bőr rosszindulatú daganatainak sebészi kezelése

Az elmúlt néhány évtizedben, a mellrákos betegekhez hasonlóan, a melanoma műtéti kezelésében a mechanikai megközelítést a biológiai szemlélet váltotta fel. Az American Joint Committee on Cancer (AJCC) Tumor Node and Metastases (TNM) melanoma stádiumrendszerének 1. kiadása a profilaktikus radikális szelektív regionális blokkdisszekció tekintetében más műtéti megközelítést javasolt. A Multicenter Sentinel Lymphadenectomy Trial – I (MSLT–I) vizsgálat alapján a sentinel nyirokcsomó biopsziát (SLNB) biológiailag relevánsnak találták közepes vastagságú melanomában, és a sentinel nyirokcsomó pozitívitasát találták az egyetlen, legfontosabb prognosztikai tényezőnek az össztúlélés tekintetében. A terápia legújabb és legfontosabb előrelépése a 2010-es években a checkpoint inhibitor immunterápia FDA általi jóváhagyása, majd néhány évvel később a metasztatikus

melanoma célzott terápiájának bevezetése volt. Adjuváns kezelésként a magas kockázatú melanomás betegek esetében az immun checkpoint inhibitor-terápia, mint például a PD-1 inhibitorok a választandó kezelés. Multimetasztatikus (>3 pozitív nyirokcsomó) blokkdisszekciót vagy tokot infiltráló nyirokcsomó áttétet követően a posztoperatív besugárzás megfontolandó.

Az SLNB indikációja évtizedek óta többször megváltozott, mivel az ösztülélésre gyakorolt kedvező hatását leginkább közepes kockázatú primer melanomában mutatták ki (abszolút tumor vastagság 1–4 mm). Ugyanakkor a szakirodalomban vita folyik a sentinel nyirokcsomó biopsziának szükségességéről vékony (<1 mm) és vastag (> 4 mm) melanomák esetén. A legtöbb szerző egyetért abban, hogy ezekben az esetekben az SLNB ajánlható a lehetséges előnyök és káros kockázatok alapos megbeszélését követően.

A sentinel nyirokcsomók pozitívításának prediktív szerepét vékony melanomában számos szerző vizsgálta és közölte. Az irodalomban egyetértés van abban, hogy a regionális nyirokcsomóáttét továbbra is a vastag és vékony bőr melanomák egyik legfontosabb prognosztikai tényezője. Az SLNB indikációi azonban vékony melanomák esetében az irodalomban nem teljesen konzisztensek, és az eredmények ellentmondásosak és következetlenek.

Az AJCC hetedik ajánlása (2009) szerint az SLNB elvégzését mérlegelni kell ≤ 1 mm vastag ulcerált melanomák, vagy akár egyetlen dermális mitotikus alak jelenléte esetén. A vékony melanomákra vonatkozó helyi irányelveket ezen ajánlás szerint 2011 elején módosítottuk klinikánkon, így az SLNB-t nemcsak ulceráció esetén, hanem akkor is felajánlottuk a betegeknek, ha a daganat mitotikus aktivitása $\geq 1/\text{mm}^2$. A 2017-ben közzétett új AJCC 8. ajánlás szerint a daganatok vastagságának mérését 0,1 mm pontossággal, nem pedig 0,01 mm pontossággal kell meghatározni. A T1a és T1b daganatok meghatározásait felülvizsgálták (T1a <0,8 mm ulceráció nélkül, T1b 0,8–1,0 mm ulcerációval vagy anélkül, vagy <0,8 mm ulcerációval), és a dermális mitózist nem veszik figyelembe a pT1b esetében, azonban a mitotikus aktivitást, mint független prognosztikai tényezőt figyelembe veszi. Az N és az M osztályozásban is más, fontos változások történtek.

A közelmúltban egyre többen azt is megkérdőjelezték, hogy szövettanilag pozitív sentinel nyirokcsomók esetén szükség van-e a radikális blokkdisszekcióra. Manapság egyre több magas szintű bizonyíték támasztja alá azt a tényt, hogy a radikális nyirokcsomó blokkdisszekció, amely megnövekedett morbiditással jár, nem javítja sem az ösztülélést, sem a progresszió mentes túlélést, és a nyirokcsomók radikális műtéti kezelése helyett a szisztémás terápiák egyre relevánsabbak.

A melanoma modern adjuváns terápiájának indikációja nem állítható fel azonban a sentinel nyirokcsomó biopszia szövettani értékelése nélkül; így ezt a stádium meghatározó módszert egyre inkább ajánlják az irányelvek. Napjainkban a III. stádiumú melanoma (vagyis a regionális nyirokcsomók metasztatikus érintettségével járó melanoma) igazolása mind a célzott, mind az immunológiai onkológiai adjuváns kezelés előfeltétele.

A műtéti kezelés célja az NMBT-k esetében a daganat teljes reszekciója a funkció megőrzésével és a lehető legjobb kozmetikai eredmény elérésével. Alacsony kockázatú daganatok esetén a BCC-k és az SCC-k ajánlott biztonsági zónája 4, illetve 6 mm. Magas kockázatú NMBT-k esetén Mohs-surgery vagy szélesebb biztonsági zónával történő eltávolítás ajánlott. Ezt a szélesebb biztonsági zónát azonban az irányelvek általában nem határozzák meg, többnyire egyéni és a daganat pontos altípusától függ.

Gyakorlatunkban olyan daganatok esetén, ahol a defektus primer zárása nem lehetséges, ún. slow Mohs-műtétet vagyis többlépcsős műtétet végzünk. A daganat eltávolítását követően kialakult defektust véglegesen ebben az eljárásban csak akkor lehet befedni, ha a tumormentes sebszélek szövettanilag bizonyítottak. Ez a halasztott fedéses technika megbízható sebészeti ellátást biztosít szövétkimélő módon, elfogadható gyorsasággal és kiemelkedő költséghatékonysággal. Az epidemiológiai adatok szerint az orr alaris részében a daganatok viszonylag gyakoriak, és a 2018. évi NCCN-iránymutatások szerint ezeket magas kockázatúnak kell tekinteni, ezért ajánlott szélesebb műtéti reszekciós margó vagy Mohs (vagy slow-Mohs) műtét.

Az alaris régióban lévő daganat eltávolítása után a fennmaradó hiány általában több kozmetikai egységet érint, roncsolva a supra-alaris, alar-facialis és a melolabialis redőt. Az ún. C alakú perialaris terület magában foglalja a felsőajak-régiót, a melolabialis redőt, az arc medialis részét, valamint az alaris redő feletti orr-részt is. Ha a defektus egyetlen esztétikai egységet érint, és egyszerű sebzárás nem lehetséges, mérettől függően a V-Y advancement lebeny a leggyakrabban választott módszer. Fontos elv, hogy ha a hiány egy esztétikai alegység több mint 50%-át érinti, akkor az egész alegységet tanácsos rekonstruálni a fennmaradó alegység kimetszésével. A helyreállítás során a természetes redők és az arcszimmetria fenntartása az orrlégzés funkciójának károsítása nélkül kiemelkedő fontosságú az alaris régióban. Az orrszárnyakra és a C alakú régióra lokalizált hiányok általában többszörös kombinált lebenyplasztikákkal és további kiegészítő műtétekkel járhatnak.

1.2.Célok

1. Célul tűztük ki T1b melanomás betegek esetében a mitotikus aktivitás prediktív szerepének vizsgálatát, valamint az SLNB pozitivitás további klinikopatológiai prediktor faktorainak elemzését, ezen metasztázisos esetek közös vonásainak vizsgálatával annak érdekében, hogy a T1b melanomás betegek egy része elkerülhesse a jövőben a felesleges SLNB elvégzését. Az eseteket az AJCC 8. iránymutatás szerint újraértékeljük, és további statisztikai elemzéseket végeztünk az ismert szövettani paraméterek prognosztikai értékének újraértékelése céljából.

2. Magyarországon a betegség kezelése rendeletileg meghatározott bőronkológiai központokhoz kötött, ennek ellenére a melanoma sebészi ellátása sajnos nem tekinthető standardizáltnak, ugyanis a melanoma ellátására kijelölt központok sebészi szemlélete sem teljesen egységes. Vannak olyan centrumok, ahol a 4 mm-nél vastagabb melanomák kezelésében zömmel mellőzték az őrszemnyirokcsomó biopszia elvégzését. Mivel ebben a betegcsoportban igen magas a távoli metasztázisképződés esélye, így felértékelődik ezeknél a betegekénél a mihamarabbi szisztémás kezelés alkalmazása. A jelenleg rendelkezésre álló klinikai adatok alapján a hatékony adjuváns célzott és immunkezelések indikációjának felállítására a klinikailag okkult nyirokcsomó metasztázisok kimutatása az egyedüli lehetőség, így az őrszemnyirokcsomó biopszia elmaradása a beteg túlélési esélyét jelentősen csökkenti. A hazai helyzet ismeretében érdemesnek tartottuk retrospektív módon értékelni, az őrszemnyirokcsomó(k) pozitivitásának arányát ebben a magas kockázatú betegcsoportban, illetve felmerült bennünk a kérdés, hogy az őrszemnyirokcsomó biopszia elmaradása a magas metasztatikus kockázatú, vastag melanomában szenvedő betegek körében vajon hány betegnél okozhatja a modern adjuváns kezelés lehetőségének elvesztését?

3. Mivel a BCC-k gyakran előfordulnak az alaris és a perialaris régióban, célunk volt, hogy bemutassunk egy új, kombinált bőr-szubkután nyelű rotációs-advancement lebenyt a vékony alaris és a szomszédos mély perialaris defektusok helyreállítására, mely egylépéses eljárással megfelelő kozmetikai eredményt nyújt.

2. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

2.1. Melanoma

2.1.1. Vékony melanomás betegek

2011. január és 2014. december között vékony melanomával (<1 mm) az osztályunkon kezelt betegekkel retrospektív vizsgálatot végeztünk. E négy év alatt 625 primer melanomát diagnosztizáltak klinikánkon. Négyezer pT1 melanomás beteg vett részt vizsgálatunkban; ezek közül 152 beteg szenvedett az AJCC7. stádiumrendszer szerint pT1b (ulcerált vagy ≥ 1 / mm² mitózis indexű) melanomától. Az SLNB-t klinikailag kimutatható nyirokcsomóáttét vagy ismert távoli áttétek hiányában javasoltuk a pT1b melanomával rendelkező betegek számára műtéti kezelésként. Az SLNB-t nem javasoltuk disszemináció, magas biológiai életkor, súlyos társbetegségek vagy terhesség esetén. Néhány beteg elutasította a műtétet. Hetvennyolc esetben végeztünk SLNB-t.

2.1.2. Vastag melanomás betegek

Retrospektív vizsgálatunkat a Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikáján 2007-2011 között újonnan diagnosztizált, 4 mm-nél nagyobb vastagságú melanomás betegekkel végeztük. Esetükben különféle prognosztikai tényezőket vizsgáltunk, mint például nem, életkor, Breslow vastagság, a primer tumor lokalizációja és a sentinel nyirokcsomó szövettani eredménye.

2.2. Alaris-perialaris lágyrészhiánnyal rendelkező betegek

Tíz beteget vontunk be a vizsgálatba, az átlagéletkor 77 év volt. A defektus a daganat eltávolítását követően az alaris régiót, az alar-facialis redőt, a felsőajak területét és a nasolabialis redő cranialis részét érintette. A daganatok eltávolítását követően a defektusok mérete 1,8 x 1,8 cm és 2,6 x 2,9 cm között változott. A szövettani vizsgálat minden esetben épben eltávolított bazálsejtes karcinómát igazolt. A rekonstrukció csak a végleges szövettani eredmény birtokában történt meg. A szövettani vizsgálat 2-3 napot vett igénybe, ez idő alatt átmeneti fedést (Epigard) alkalmaztunk. Az átlagos utánkövetés 7,5 hónap volt (5-15 hónap).

2.2.1. Sebészi módszer

A lebeny tervezésénél megjelöltük a nasolabialis redőt és egy ívelt vonalat húztunk a defektus felső-laterális részétől az RSTL vonalak szerint. Ezek a vonalak egy távoli pontban metszették egymást, kijelölve a lebeny méretét és alakját. A bőrmetszést követően subcutan preparálást és a laterális sebszél mobilizálását végeztünk. A medial felől jövő bőrágakat és a lebeny alsó részéből származó subcutan perforáns ágakat megőriztük. A lebeny mobilizálását követően azt a defektus cranialis pontjára húztuk. Szükség esetén a nasolabialis redőben cutback-et végeztünk, hogy a lebeny feszülésmentesen illeszkedjen a defektusba. A proximális rész

ideiglenes rögzítése után az alar-facialis redőnek megfelelően jelölést végeztünk a lebenyen, melyet ettől a jelöléstől proximálisan elvékonyítottunk. Ezt a részt a defektus alaris részének fedésére használtuk. A jövőbeli redőt az alaris-facialis redő aljához egy vagy két, 5/0 felszívódó varrattal rögzítettük, elkerülendő a lebeny elemelkedését. A seb zárását 5/0 felszívódó és 5/0 bőrvarratokkal végeztük. Drainálás vagy kompresszió nem volt szükséges. Varratszedés a műtét követően 10 nappal történt, ezt követte kontroll a 3. posztoperatív héten, majd a betegeket háromhavonta megvizsgáltuk. A műtét utáni időszakban a különféle szövődményeket vizsgáltunk és értékeltük az alábbiak szerint. Szükség esetén per os antibiotikum-terápiát (napi 2x500 mg) indítottunk.

2.2.2. Eredmény értékelési módszerek

Laser-Doppler áramlásmérő

A mikrocirkuláció vizsgálatára az erre a célra elfogadott és megbízható Laser-Doppler áramlásmérőt választottuk. A lebenyek perfúzióját a PeriFlux System 5000 (Perimed, Jarfalla, Svédország) segítségével ellenőriztük, a korábbi vizsgálatokban leírtak szerint.

A szövődmények értékelése

A megfigyelt szempontok és tünetek: ödéma, bőrpír, hematóma, trapdoor-deformáció és reoperáció szükségessége.

Betegelégedettség

Minden beteget megkértünk a betegelégedettségre vonatkozó kérdőív kitöltésére a 6. posztoperatív hónapban.

3. EREDMÉNYEK

3.1. Őrszem nyirokcsomó biopszia szerepe vékony melanomában

A helyi széles kimetszés mellett 78 esetben az SLNB-t is történt. Az esetek többségében őrszem nyirokcsomó biopszia eredménye negatív volt ($n = 69$); kilenc esetben a regionális nyirokcsomókban (11,5%) metasztázis volt kimutatható. 7/9 pozitív SLN esetében radikális nyirokcsomó blokkdiszekciót (CLND) végeztünk, két esetben további metasztatikus nyirokcsomókat találtunk.

Az SLNB-n átesett betegek körében a primer daganatok leggyakrabban a háton helyezkedtek el (összességében 27/78, férfiaknál 14/34, nőknél 13/44); azonban nők esetében a daganatok egy jelentős hányada az alsó végtagokon volt található (16/44). Vizsgálatunkban a SLN pozitivitás független volt a primer daganat helyétől (Fisher exact teszt $p = 0,9312$).

A sentinel nyirokcsomók elhelyezkedését illetően 46 betegnél történt axilláris SNB, hét esetben mindkét oldalon. A 46 beteg közül hatnál a nyirokcsomókban áttétképződés volt jelen. Három beteg esetében mind az axillában, mind az inguinalis régióban voltak őrszemnyirokcsomók; ezen betegek egyikénél áttétes őrszemnyirokcsomó volt észlelhető. 22 esetben az inguinumban (1 pozitív), két esetben a poplitealis régióban (1 pozitív) volt őrszemnyirokcsomó kimutatható. Négy betegnél a nyakon, valamint egy beteg esetében atípusos őrszemnyirokcsomó (a lapocka felett) volt detektálható.

A teljes betegcsoportban a férfi / nő arány 1:1 volt. Az SLNB-ben átesett betegek 43,5% -a férfi volt, az átlagéletkor 48,5 év volt (20–77 év). A melanoma diagnózis idején nem volt szignifikáns különbség a SLNB negatív (48,8 év) és a SLNB-pozitív (46,3 év) csoportok között, ugyanakkor a pT1b SLNB pozitív betegek átlagéletkora 58,2 és 31,5 év volt a férfiak és a nők körében. Sőt, a fiatalabb korcsoportban (<35 év) az SLN pozitivitás mértéke 22,2% volt, amely jóval magasabb, mint az összbetegcsoport átlaga.

A többváltozós logisztikus regressziós modell az SLN pozitivitás és az életkor, a nem, a Breslow-vastagság, a Clark-szint és a regresszió közötti összefüggést mutatja. A regresszió jelenléte a primer daganatokban 5,796-szorosára növeli a sentinel pozitivitás valószínűségét. Szignifikáns összefüggést figyeltünk meg a szövettani regresszió és az sentinel nyirokcsomó pozitivitása között, azonban a vizsgált többi jellemző (életkor, nem, Breslow, Clark szint, mitózisindex; Nagelkerke R négyzet = 0,7) között nem volt szignifikáns kapcsolat. A pT stádiumnak az AJCC 8. ajánlás szerinti újraértékelése után 37 beteget osztályoztunk át a pT1b-ből a pT1a kategóriába. A statisztikai elemzéseket megismételve nem volt szignifikáns összefüggés az újraosztályozott stádium és az SLN pozitivitás között, jelezve, hogy a regresszió független prognosztikai szerepe lehet a melanoma nyirokcsomóérintettségének tekintetében.

3.2. A sentinel nyirokcsomó biopszia szerepe vastag melanomában

2007. január 1. és 2011. december 31. közötti periódust áttekintve 1133 betegnél diagnosztizáltunk melanomát intézetünkben, ebből 116 betegnél volt vastag (Breslow 4 mm feletti) a primer tumor (10%). A vastag melanomás betegek közül 9 esetben a hiányos adatok miatt (pl. a primer tumor eltávolítást követően a beteget elvesztettük a követés alól, a szövettani mintát konzultáltuk más intézetből, stb.) kényszerültünk a páciens az elemzésből törölni, így jelen kutatásunkban 107 beteg anyagát dolgoztuk fel. A vizsgálatból nyert adatainkat az 1. táblázatban foglaljuk össze. 78 esetben történt őrszemnyirokcsomó biopszia.

Tapintható metasztatikus nyirokcsomó jelenléte 19 páciensnél már eleve feleslegessé tette az őrszemnyirokcsomó biopszia vizsgálatát, továbbá 7 betegnél a társbetegségek/magas életkor miatt nem volt lehetőség a beavatkozás elvégzésére. 2 beteg esetében technikai okból sikertelen volt az őrszemnyirokcsomó biopszia, egy beteg pedig elutasította a beavatkozást. A vastag melanomában szenvedők (n=107) átlagos életkora a diagnózis idején 60,97 év volt, míg az őrszemnyirokcsomó biopsziára kerülőknél (n=78) ez valamivel kevesebb, 57,89 évnek bizonyult, mely korrelál azzal, hogy hét páciensnél a magas életkor (>80 év) miatt a beavatkozást nem végeztük el. Az őrszemnyirokcsomó vizsgálaton átesett betegeknél lényeges különbség nem volt a szövettanilag pozitív (57,64 év) illetve negatív (58,769 év) páciensek életkorában. Az őrszemnyirokcsomók (n=88) lokalizációja a következő eloszlást mutatta a vizsgált betegekben: a hónaljban 51 (57,9%), a lágyékhajlatban 24 (27,2%), a nyakon 6 (6,8%) esetben került azonosításra. Ettől eltérő, ún. atípusos őrszemnyirokcsomót 4 páciensnél a térdhajlatban és további 3 esetén egyéb ún. in tranzit lokalizációban a hátán detektáltunk.

A 78 őrszemnyirokcsomó biopszián átesett beteg közül 28 (36%) esetben melanoma metasztázis szövettanilag nem volt detektálható, míg 50 páciens (64%) esetében a szövettan igazolta a nyirokcsomó áttétet. Ez az esetek közel kétharmadát jelenti, mely igen magas arány. Az utóbbi 50 beteg az őrszemnyirokcsomó biopszia elvégzését követően a jelenleg érvényben lévő AJCC (American Joint Committee on Cancer) TNM 8. verziója alapján a stage III.C kategóriába sorolható. Az átlagos Breslow-féle tumorvastagság a magas kockázatú melanomában szenvedőknél (n=107) 6,79 mm, az őrszemnyirokcsomó műtetre kerülőknél (n=78) 6,40 mm, az őrszemnyirokcsomó biopszia pozitív esetekben 6,25 mm, míg a szövettanilag negatív pácienseknél 6,67 mm volt.

3.3. Sikeres alaris-perialaris rekonstrukció jó esztétikai eredményekkel

A korábban széles körben alkalmazott szubkután nyelű szigetlebennyel szemben egy új, kombinált, bőr- és szubkután nyelű rotációs-advancement lebnyplasztikát végeztünk. Ezzel a módszerrel nincs (vagy rövid) metszés a nasolabialis redőben, így jobban megőrzi a vérellátást, és kedvezőbb kozmetikai eredményeket nyújt kevesebb heggel. Ami a lebnyek perfúzióját illeti, a Laser-Doppler áramlásmérés a véráramlás szignifikáns csökkenését mutatta a lebny kipreparálását követően a kiindulási értékhez képest, ugyanakkor a mikrocirkuláció jelentős javulást mutatott az első műtét utáni napon, és nem különböztek szignifikánsan a kiindulási értéktől. A későbbi időszakban is megfelelő vérellátás volt

észlelhető. A 3. hét értékei sem mutattak szignifikáns különbséget a kiindulási értékekhez képest.

Enyhe ödéma három esetben volt észlelhető a műtét utáni 2.-8. héten, melyet hegkezeléssel és a lebeny masszírozásával oldottunk meg. Két esetben enyhe bőrpír volt megfigyelhető, mely antibiotikus kezelés után megszűnt. Egy esetben enyhe trapdoor-effektus volt észlelhető. Hematóma nem volt, és egy esetben sem volt szükség újbóli műtétre.

A 6 hónapos posztoperatív kozmetikai eredmény kiemelkedő volt. Nem voltak további komplikációk, és nem volt szükség további korrekcióra. A betegek többsége csak enyhe vagy közepesen súlyos posztoperatív fájdalomról számolt be. Elégedettek voltak a beavatkozás esztétikai és funkcionális eredményeivel is.

4. MEGBESZÉLÉS

4.1. Sentinel nyirokcsomó biopszia és prognosztikai tényezők vékony melanómában

Az SLNB standard módszerré vált a regionális nyirokcsomók érintettségének megítélésében vékony melanómával kezelt betegek esetében, és továbbra is az egyik legfontosabb prediktív tényező ezen betegeknél. Számos szerző kísérelte meghatározni vékony melanómában a nyirokcsomó-áttétek prediktív kockázati tényezőit, ideértve a Breslow-vastagságot, ulcerációt, regressziót, Clark-szintet, a tumort infiltráló limfocitákat és a betegek életkorát, hogy megakadályozzák ezen betegek túlzott kezelését. Ugyanakkor továbbra sincs széles körben elfogadott konszenzus arról, hogy mely betegek esetében van nagyobb kockázata a nyirokcsomó áttétnek.

Kor és nem

Általánosságban a fiatalabb életkor a melanomás betegek körében gyakoribb nyirokcsomó áttétekkel jár; azonban a vékony melanómában rendelkezésre álló vizsgálatok e téren nem konzisztensek, és nincs széles körben elfogadott életkori küszöbérték, amely alatt az SLNB elvégzése javasolt. Vizsgálatunkban mi sem alkalmaztunk meghatározott életkori küszöbértéket az SLNB-re (20–77 év), hanem elsősorban a daganat tulajdonságaira, másodsorban a társbetegségekre és a biológiai életkorra helyeztük a hangsúlyt. Vizsgálatunkban az életkor tekintetében az SLN pozitív és a negatív csoportok között nem találtunk szignifikáns különbséget. Másrészt jelentős különbséget figyeltünk meg az áttétes őrszem nyirokcsomóval rendelkező férfi és női betegek között. Az SLN-pozitív férfiak

átlagéletkora 58,2 év volt, szemben a nők 31,5 évével. Ennek oka lehet a vizsgált betegek kis száma, és további vizsgálatra lehet szükség.

Breslow-vastagság

A vékony melanómában szenvedő betegeknél általában a melanoma vastagságát tekintik a leghasznosabb prognosztikai tényezőnek. Egy 121 vékony melanomás eset vizsgálatában Hinz és mtsai. megállapították, hogy az összes SLN-pozitív beteg a 0,9–0,99 mm tumorvastagságú alcsoportba tartozik. Han és mtsai. arról számoltak be, hogy a $\geq 0,76$ mm Breslow-vastagság 4,9–12,8% -os SLN metasztázis gyakorisággal jár. E tanulmányok szerint azonban a $< 0,76$ mm-es melanomák csak 0–2,3% -a jár nyirokcsomóáttétekkel. Eredményeink hasonlóak az 1 mm-nél vékonyabb melanomák nyirokcsomóáttéteinek gyakoriságának tekintetében (11,5%), ugyanakkor viszonylag magas pozitív sentinel nyirokcsomó arányt (8%) találtunk $< 0,8$ mm primer melanomák esetén. Míg Murali és mtsai. arról számoltak be, hogy a vékony, 0,50 mm-nél vékonyabb melanomával rendelkező betegek negatív SLN státuszúak, Bagaria és mtsai. a 0,50 mm-nél vékonyabb melanomákat az SLN metasztázisok tekintetében rosszabb prognosztikai faktorként azonosították. Vizsgálatunkban a $< 0,50$ mm-es primer melanomák esetében 1/9 esetben volt jelen nyirokcsomó metasztázis. Érdekes módon nem találtunk szignifikáns különbséget a sentinel nyirokcsomó metasztázisokban a $< 0,76$ mm és a 0,76–1,00 mm csoportok között.

Ulceráció

A legutóbbi két AJCC melanoma stádium- és osztályozási séma szerint az ulcerált vékony melanomák továbbra is T1b besorolásúak. Számos tanulmány szerint az ulceráció ritka jelenség (1–15%) vékony melanomák esetén. Vizsgálatunkban csak 12 melanoma volt ulcerált a 152 pT1b daganat között (7,9%). Az SLNB-en átesett betegek csoportjában 8/78 primer daganat (10%) volt ulcerált. 147 vékony melanomás beteg vizsgálatában Yonick és mtsai. megállapították, hogy az ulceráció (és Breslow-vastagság) a nyirokcsomóérintettség független prognosztikai tényezője. A legtöbb tanulmány azonban nem mutatta ki, hogy az ulceráció jelentős prognosztikai faktor lenne. Kesmodel és mtsai. vizsgálatában 181 vékony melanomás, SLN áttétes beteg esetében nem volt észlelhető ulceráció a primer daganatban. Eredményeink összhangban állnak ezekkel a megállapításokkal. Az ulcerált primer vékony melanomák egyikében sem volt nyirokcsomó áttét.

Mitotikus arány

A mitotikus arány (MR) a dermális mitózisok maximális száma/mm². Az AJCC 7. kiadásában a melanomák stádiumbeosztással kapcsolatos rendszere szerint egy kis dermális tumorrészletben akár egyetlen mitózis jelenléte esetén is T1b kategóriába kell sorolni, így a SLB-t is mérlegelni kell. Mivel azonban csak egy mitotikus alak képezi a küszöböt, ez a módszer még speciális immunhisztokémiai vizsgálat esetén is megbízhatatlan lehet. Számos szerző beszámolt arról, hogy a primer melanoma dermális mitózis indexe előre jelzi az SLN státuszt. Így Sondak és mtsai. fiatal betegek (<35 év) esetében találtak korrelációt a MR és a pozitív SLN között. Érdekes módon a Breslow-vastagság esetén ez nem volt észlelhető. Más tanulmányok nem mutattak ilyen összefüggést, sőt a SLN-pozitív vékony melanomák akár egyharmadánál nulla dermális mitózist találtak. Vizsgálatunkban nem volt megfigyelhető szignifikancia a mitotikus arány és a sentinel-pozitív és -negatív csoport között (Student t-teszt; $t = -0,688$; $df = 76$; $p = 0,494$).

Regresszió

A melanoma klinikai és szövettani regressziójának jelentősége mindmáig vitatott, számos tanulmány beszámol arról, hogy a vékony, regresszív melanomák esetén nagyobb a metasztázis gyakorisága. Korábbi vizsgálatunkban 134 <2,0 mm vastag primer melanomás beteg esetében mi is megállapítottuk, hogy a regresszió megnöveli a sentinel nyirokcsomók érintettségének gyakoriságát. Más szerzők nem mutattak összefüggést a kiújulással vagy a túléléssel. Ez részben magyarázható a regresszió egységes meghatározásának hiányával, mivel az egységes kritériumok nélkül nehéz az eredmények reprodukálhatósága. Intézetünkben a regresszió meghatározására a WHO Melanoma Program Patológiai Csoportja által javasolt kritériumokat alkalmaztuk. Ide tartozik olyan tumormentes epidermisz és dermisz zóna, amelyben fibrózis van, gyakran gyulladással és kitágult erekkel együtt, melyeket az egyik vagy mindkét oldalán egy tumorsejt határol. Ezeket a regressziós kritériumokat alkalmazza Botella-Estrada és mtsai., így (i) a melanoma sejtek csökkenése vagy hiánya a daganat dermális komponensében, (ii) fibrózis, (iii) gyulladással infiltráció, (iv) melanofágok, (v) neovaszkularizáció, (vi) epidermisz ellapulása és (vii) keratinocita / melanocita károsodás. Az (i – v) tulajdonságok együttesen kötelező elemnek tekinthetők a regresszió diagnosztizálásához. A regresszió kiterjedését vízszintesen értékeltük és részleges vagy kiterjedt kategóriákba osztottuk; a küszöbérték 75% volt az elsődleges melanoma vízszintes kiterjedésében.

Legutóbbi, egyváltozós és többváltozós logisztikus regressziós elemzést használó tanulmányunkban a regresszió az SLN metasztázisok egyetlen szignifikáns független prediktorának bizonyult (OR = 5.123). Ezek az eredmények megerősítik korábbi megállapításainkat, miszerint a Breslow <2,0 mm-es, de regresszív melanomás betegek esetében négyszer nagyobb relatív kockázata van a nyirokcsomó áttét kialakulásának, mint a nem regresszív melanomák esetén. Ez igazolhatja korábbi hipotézisünket, miszerint a szövettani regresszió csökkent Breslow-vastagságmérést eredményezhet, és így egyes esetekben tévesen kedvezőbb prognosztikai becslést eredményezhet. Ezzel szemben a korai regressziós jelek túlértékelése hamis regressziós adatokat is eredményezhet a statisztikai elemzésekhez.

4.2. A sentinel nyirokcsomó biopsziája előnyei vastag melanomában

A vizsgált öt éves időszakban 1133 melanomában szenvedő beteget kórisméztünk és kezeltünk a Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán, mely a Nemzeti Rákregiszter adatai szerint ugyanebben a periódusban Magyarországon újonnan diagnosztizált 9862 melanomás beteg egytizede.

Intézetünk a dél-alföldi régió dermato-onkológiai betegeinek ellátásáért felelős központ. Fontos megjegyezni, hogy Bács-Kiskun megyében a melanomás betegek sebészeti ellátásában a Kecskeméti Megyei Kórház jelentős mértékben és a szakmai elvárásoknak maximálisan megfelelően veszi ki a részét. A szisztémás kezelések meghatározását az általuk kezelt betegek többségénél azonban klinikánk bőr-onkológiai multidiszciplináris teamje végzi.

A fenti időszakban, a három megyében (Bács-Kiskun, Csongrád és Békés) 1268 újonnan felismert melanomás beteget jelentettek a Nemzeti Rákregiszterbe, közülük a páciensek 90 százalékát klinikánkon kezeltünk, így elmondhatjuk, hogy adataink alkalmasak a régióink helyzetének értékelésére a melanoma sebészi ellátása terén. A klinikánkon kezelt melanomás betegek adataira támaszkodó becslés szerint évente akár száz olyan előrehaladott, 4 mm feletti abszolút vastagságú melanomában szenvedő beteg lehet az országban, akiknél az őrszemnyirokcsomó biopszia elvégzése alapján az adjuváns kezelés szükségessége megállapítható, illetve várhatóan magasabb hatékonysággal kezdhető meg innovatív szerekkel az adjuváns terápia.

A molekuláris ismeretek gyarapodása révén az ezredforduló után ismertté vált, hogy a melanomák nagyobb hányadában a RAF-MEK-ERK jelátviteli út alterációi játszanak szerepet a daganat kialakulásában.

A BRAF gén V600 mutációt hordozó metasztatikus melanomában szenvedő betegeknél, a BRAF-MEK inhibitorok számítanak manapság standard kezelésnek. A BRAF vad típusú áttétes tumorok esetén az immunterápia az elsődleges kezelés, ezen belül a PD1-gátló terápiák a preferáltak.

A fenti kezelések hatására jelentősen javultak a melanomás betegek túlélési esélyei, napjainkban minden harmadik metasztatikus melanomával kezelt beteg még öt év múlva is életben van, mely a korábbi igen szerény, átlagosan néhány hónapos túléléshez képest jelentős előrelépés.

Az utóbbi évek klinikai kutatásai a nem operálható áttétes betegek kezelésén túl megváltoztatták a melanoma adjuváns kezelését is. A magas kockázatú melanoma ipilimumab adjuváns kezelésére vonatkozó kedvező progressziómentes túlélési adatokról 2016-ban jelent meg az első közlemény, azonban a magas grade 3 vagy annál súlyosabb mellékhatás ráta (45,9%) miatt e kezelés nem terjedt el.

A CheckMate-238 III. fázisú vizsgálatban az adjuváns nivolumab hatékonyságát és biztonságosságát az ipilimumab adjuváns terápiával hasonlították össze III/B, III/C vagy IV stádiumú melanomás betegeknél. A III/B és III/C stádiumú betegségűnél a 12 hónapos kiújulástól mentes túlélés 72,3% volt nivolumab terápia mellett, míg 61,6%-nak bizonyult ipilimumabnál, mindez a IV. stádiumú betegcsoportban 63,0%, illetve 57,5%-os arányt mutatott.

A COMBI-AD volt az első olyan prospektív III. fázisú vizsgálat, ahol bizonyították, hogy a 12 hónapos adjuváns BRAF-MEK inhibitor kezelés szignifikánsan javította a kiújulás nélküli túlélést placebo kontroll mellett V600 mutációt mutató harmadik stádiumban lévő melanomás betegeknél teljes reszekciót követően. Az eredmények szerint a dabrafenib-trametinib kombinációs kezelésben részesülő betegcsoportban a becsült három éves kiújulástól mentes túlélés szignifikánsan magasabb, 58% volt a placebo kar 39%-ával szemben ($p < 0,001$) [13].

Eggermont és munkatársai 2018-ban közölték az EORTC 1325 számú (Keynote 054) randomizált, kettősvak III. fázisú klinikai vizsgálat eredményét, melyben a három hetenként alkalmazott 200 mg dózisos pembrolizumab terápiát placebo kontroll mellett értékelték magas kiújulási kockázattal bíró, hármastádiumú, reszekált melanoma kezelésében.

A fenti klinikai vizsgálatban a betegek TNM besorolásához az AJCC 7. kiadását vették alapul. Ennek megfelelően értékelt szövettani eredmények szerint a III. A, B és C stádiumba sorolható, R0 reszekción, valamint őrszemnyirokcsomó pozitivitást követően komplett regionális blokkdiszekción átesett 1019 páciens került randomizáltan 1:1 arányban beválasztásra a vizsgálatba. A III/A stádiumú betegek közül csak azokat vonták be a

kezelésbe, akiknél az őrszemnyirokcsomóban kimutatott melanoma áttét mérete meghaladta legnagyobb átmérőjében az 1 mm nagyságot. 18 alkalommal, közel egy éven át kaptak a betegek pembrolizumab vagy placebo kezelést, illetve mindaddig, amíg nem jelentkezett kiújulás vagy nem tolerálható mellékhatás. 15 hónap átlagos követési idő után értékelve az adatokat azt találták, hogy a pembrolizumab szignifikánsan megnövelte a kiújulásmentes túlélést (RFS) a placebo kezeléssel szemben. Az 1-éves RFS pembrolizumab mellett 75,4% [95% konfidencia intervallum {CI}, 71.3-78.9] volt, míg 61,0%-nak bizonyult a placebóval kezelt csoportban ([95% CI, 56.5-65.1]. A betegség kiújulására és/vagy halálra vonatkozó kockázatot (HR) 0,57-nak találták (98.4% CI, 0.43 0.74; P<0.001). Alcsoport analízisben annál a 853 páciensnél, akiknek PD-L1–pozitív tumora volt, az 1 éves RFS némileg magasabbnak bizonyult (77,1% [95% CI, 72.7-80.9]), mint a teljes pembrolizumabbal kezelt csoportban. A pembrolizumab progresszió mentes túlélésre gyakorolt kedvező hatása mind a BRAF vad, mind a BRAF mutáns csoportban egyaránt megfigyelhető volt. Súlyos mellékhatásokat (grade 3-5) a pembrolizumabbal kezelt csoportban 14,7%-ban, míg placebo mellett 3,4%-ban észleltek.

Vizsgálatunkban a vastag melanomában szenvedő betegeink átlagos életkora 60 év körül van, mely jelzi, hogy ebben a betegcsoportban várhatóan magas az elvesztett életévek száma, azaz a hatékony adjuváns kezelések létjogosultsága jelentős nemcsak az egyén érdekében, hanem gazdasági szempontból is.

A melanomában szenvedő betegeink egytizedénél észlelhető 4 mm-nél nagyobb tumorvastagság, melynek átlaga 6,79 mm-nek adódott a vizsgált betegcsoportban. Az egyik legfrissebb publikációban argentin szerzők értékelték vastag melanomában szenvedő betegeiknél őrszemnyirokcsomó biopsziás eredményeiket. Vizsgálataikban a melanomás páciensek 6,7%-ban észleltek vastag tumort, mely alacsonyabb arány a klinikánkon kezelt vastag melanomás betegek 10%-hoz képest.

A vastag tumorok aránya régióinkban változatlanul magas. Mivel a melanoma klinikai jelei szabad szemmel felismerhetők, a bőrdaganatok gyanújeleiről a laikusok széleskörű felvilágosítása nélkülözhetetlen a jövőben is.

Vizsgálatunkban betegeink közel kétharmadában (64%), igen magas arányban észleltünk pozitív őrszemnyirokcsomót, mely a különböző irodalmi adatok szerint 22-64% között, széles skálán mozog.

A fent említett vizsgálatban Otero és munkatársai 56%-ban észleltek vastag melanomában őrszemnyirokcsomó pozitivitást.

Kachare és munkatársai 2746 vastag melanomás beteg SNB eredményének vizsgálatakor 32,2%-os pozitivitást találtak, Ribero és munkatársai 47,1%-os arányról számolnak be, míg Vermeeren és munkatársai kisebb esetszámú vizsgálatánál a mi eredményeinkhez hasonló, 64,5%-os pozitív SNB arányt írtak le.

Mindazonáltal számos tanulmány megerősíti a SNB szerepét a vastag melanomák kezelésében, melynek szignifikáns szerepe van a betegség-specifikus túlélés, a relapsusmentes időszak hossza, valamint az össztúlélés tekintetében.

A vastag melanomák esetén a legfőbb kifogás, mely az őrszemnyirokcsomó biopszia elhagyását támogatja, hogy ezeknél a tumoroknál főleg a betegség hematogén terjedése a kórlefolyás meghatározója, és ezen kutatók szerint a SNB elvégzése nem befolyásolja sem a rekurrenciát, sem a mortalitást.

4.3. Alaris-perialáris defektusok rekonstrukciója és új módszerünk alkalmazása

Az alaris és perialáris régiók együttes rekonstrukciója összetett és nehéz feladat. Az alaris régió merev szerkezetű és alacsony mobilitással rendelkezik, míg a perialáris lágy szövetek ettől eltérőek. Fontos az alaris régió természetes kontúrjainak helyreállítása, a légzésfunkció, valamint a kontralaterális oldallal való szimmetria megőrzése. A primer sebzés csak kis hiányok esetén lehetséges, mivel ez könnyedén torzíthatja az alaris ívet. A mélyebb alaris hiányok helyreállításakor a különféle bőrátültetések besüppedt hegeket és akár légzésfunkciós károsodást is okozhatnak. Szinte az összes helyi és regionális lebentípusnak jelentős hátránya is van. Az egylépes nasolabialis transzpozíciós lebent az alaris redő deformitásához vagy megszűnéséhez vezet, nyilvánvaló aszimmetriát okozva az ellenoldallal. A hagyományos szubkután nyelű szigetlebent deformitáshoz, és még gyakrabban trapdoor-effekthoz vezethet a lebent teljes körbemetzése miatt. Ezen eljárások kombinációja vagy a többszörös korrekciós műtétek elvégzése fárasztó és költséges lehet. Célunk egy egylépcsős műtéti eljárás kifejlesztése volt, amely a fent említett követelmények mindegyikét teljesíti a legkevesebb szövődménnyel. Esetünkben a lebent vérellátása kettős. Az eljárás tekinthető az egynyelű melolabialis advancement lebent és a Baker által leírt melolabialis szigetlebent kombinációjának. A fentiekkel ellentétben a lebentünk két különböző helyről kapja vérellátását. Egyrészt a nasolabialis redő területéről jövő bőrágakkal (mivel a lebent mediálisan nem metszük be), másrészt mivel a cranialis rész kivételével a lebent nincs alápreparálva, subcutan perforátorokkal is rendelkezik. A jobb mobilizálás érdekében egy cutback-vel fokos lebent is képezhetünk, azonban a legtöbb esetben ez nem szükséges. Ez a technika lehetővé teszi a több esztétikai alegységre lokalizált alaris és perialaris hiányok

helyreállítását. A lebeny kialakítása tekintetében két különböző műveletet kell végrehajtani. A lebenyt először advancement lebenyként az alaris redő alsó részéhez húzzuk. Ez lesz a forgáspont, amely körül a cranialisan elvékonyított lebenyrész elfordul a hiány fennmaradó részébe. Az eredményeket illetően nem volt sem részleges, sem teljes lebenyelhalás. Ez a fent említett előnyös vérellátás eredménye lehet, amely mind a bőrágakat, mind a szubkután perforátorokat magában foglalja. Noha a műtét a kapilláris áramlás csökkenéséhez vezethet a korai műtét utáni időszakban, ez rövidesen regenerálódik. Sem hematoma, sem a daganat kiújulása nem jelentkezett. Habár két esetben enyhe fertőzés jelei mutatkoztak, ezt a betegek életkora és társbetegségei is okozhatta. Az ellenoldallal való szimmetria változatlan maradt, az arc redőinek és ráncainak számottevő torzulása nélkül. A nagyméretű hiányok ugyanakkor a felsőajak és a melolabialis redő átmeneti vagy tartós torzulásának kockázatával járhatnak. Vizsgálatunkban legnagyobb hiány 2,6 x 2,9 cm volt, ami még nem okozott ilyen problémát. Minden esetet azonban külön-külön kell megítélni, az idős betegek bőrének jelentősebb lazasága megkönnyítheti az eljárást. Néhány esetben a lebeny enyhe ödémáját észleltük, de ez hegkezeléssel és a lebeny masszázásával megoldódott 8. posztoperatív hét végére. Egy esetben enyhe trapdoor-deformitást figyeltünk meg, valamint egyik esetben sem volt szükség újabb műveletre. Ezen kívül a betegek elégedettek voltak a beavatkozás eredményével.

5. KÖVETKEZTETÉSEK

1. **A mitózis index önmagában nem elegendő előrejelzője az SLN státusának vékony melanomákban.**
2. **A regresszió további adverz jelenség lehet**, amely elősegíti azoknak a SLN-pozitív T1-es betegeknek az azonosítását, akik esetében a sentinel nyirokcsomó biopsziát mérlegelni lehet kiterjedten regresszív vékony (<0,8 mm) melanomás betegek esetében.
3. **Régióinkban mind a vastag melanoma, mind az ezekkel kapcsolatos sentinel nyirokcsomó pozitivitás előfordulási gyakorisága magas.** Becsléseink szerint a **sentinel nyirokcsomó biopszia**, amely segít meghatározni a pontos pathológiai stádiumot, **évente országszerte akár száz beteg optimális kezelésében alapvető fontosságú lehet.** Mindezen adatok alátámasztják azt az elképzelést, miszerint a melanoma műtéti kezelését csak azokban a központokban szabad elvégezni, ahol a

sentinel nyirokcsomó biopszia elvégzéséhez szükséges személyi és technikai követelmények rendelkezésre állnak.

4. Az alaris-perialaris régióban elhelyezkedő NMBT-k utáni rekonstrukció gyakori feladat az arc onkoplasztikus sebészetében. **Az általunk kifejlesztett lebenytípus kialakítása a kombinált cutan-subcutan vérellátású lebenyek előnyeit hordozza a körkörös – sok esetben trapdoor-deformitást okozó – metszések hátrányai nélkül.** Ez a lebenytípus alkalmas mind a mélyebb perialaris, mind a vékonyabb alaris hiányok helyreállítására a megfelelő kozmetikai eredménnyel.

6. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenekelőtt szeretném hálámat kifejezni témavezetőimnek, **Prof. Dr. Oláh Juditnak és dr. Varga Jánosnak**, akik munkám során folyamatosan bátorítottak, támogattak és vezettek. Az Ő segítségük nélkül nem jöhetett volna létre ez a dolgozat.

Szeretnék köszönetet mondani **Kemény Lajos Professzor Úrnak**, aki lehetőséget biztosított a tudományos munkám elvégzésére a Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán.

Külön köszönetemet szeretném kifejezni **dr. Mohos Gábornak**, a folyamatos tanításért, ötletekért és az együttműködéséért.

Szeretném kifejezni köszönetemet **Dr. Németh Balázs Istvánnak**, aki szintén támogatott és megosztotta velem onkopathológiai szakértelmét.

Köszönetet mondok minden kollégámnak a **Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika - Plasztikai Sebészeti Osztályán** és a klinika **Onkoteam-ének**.

Végül, de nem utolsósorban, köszönöm **családomnak** a folyamatos bátorítást, türelmet és támogatást, amelyek lehetővé tették számomra a dolgozat megírását.