

Az emlőrák kezelésének mérföldkövei

II. Halsted korától napjainkig

Drozgyik András dr.^{1, 2} ■ Haramzáné Józsa Margit dr.³
Molnár F. Tamás dr.^{4, 5}

¹Széchenyi István Egyetem, Egészség- és Sporttudományi Kar, Győr

²Petz Aladár Egyetemi Oktató Kórház, Égésplasztikai Osztály, Győr

³Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola, Pécs

⁴Petz Aladár Egyetemi Oktató Kórház, Ér- és Mellkassebészeti Osztály, Győr

⁵Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Készségfejlesztési és Innovációs Központ, Pécs

Korábbi cikkünkben [1] áttekintettük a malignus emlődaganatok felismerésének és kezelésének alakulását az ókortól a Halsted-féle radikális mastectomiáig. Ebben, a második részben vizsgáljuk a kizárólag sebészeti megfontolásokat felváltó, a 20. század elejétől felsorakozó elméleti felismeréseket és hatásukat a reszekcióközpontú kezelési taktikák változására. Az eddig követett szigorú kronológiai sorrend lazításával az emlőrákkutatás és -kezelés egyes területeinek szisztematikus áttekintését végezzük. Az emlőműtétek a testfelszín-közelségből fakadó műthetőség és a kórforma gyakorisága miatt már a kezdetektől fogva a „chirurgia elméleti és gyakorlati húzóágazataként” a sebészi paradigmaváltások tesztterepét alkották. A klinikai medicina és az orvosi alap kutatások – tumorbiológia, genetika, gyógyszerstan és a medtech – a képalkotástól a mesterséges intelligenciáig – keresztútjain sokszor úttörőként látjuk az egykor a csonkolásban mint egyedüli megoldásban élen járó, immár interdiszciplináris mammológiát. A beteg és betegsége ismert tulajdonságaira alapozott prognózis, valamint az orvosi beavatkozás hatásának előjelzése, vagyis a predikció ket-tős tükrében [2, 3] is az látszik, hogy az emlőrák azon malignus kórformák egyike, amely elsőként válhat idült, tartósan uralható betegséggé.

A kórlefolyást, a kilátásokat eleve befolyásoló biológiai tényezők hatása: hormonok és gének

Hasonlóan az aszepszis zseniális semmelweisi elősejtéséhez, már a hormonok 1905-ös, Ernest Henry Starling (1866–1927) általi elnevezése előtt is [4] felmerült az emlőrák és a női ciklusok összefüggése. A fiatal nőknél tapasztalt agresszívebb kórlefolyás egyik okaként feltételezték. Sir George Thomas Beatson (1848–1933) a tejelválasztás hatását tanulmányozta a különböző szövetekre. Empirikus módszerében a skót felföldi pásztorok olyan megfigyelései is helyet kaptak, miszerint a tehenek ova-

riectomiája után elapad a tejük, és csökken a tőgy mérete is [5]. 1895-ben fiatal nőbeteg kiújuló emlőrákjának mérete a petefészek-eltávolítás után hetekkel már csökkent. Két hónappal a műtétet követően a daganatból vett mintán a tumorsejtek zsírosan átalakultak [6]. Helyesen feltételezte, hogy „egyeseknél a petefészek belső elválasztása kedvez a rák növekedésének”. Beatson koncepciójának általános elfogadását joggal akadályozták az emlőrák akkor még ismeretlen, nem hormonérzékeny altípusai. Ferdinand Sauerbruch (1875–1951), a mellkassebészet egyik „atyja” 1939-es budapesti előadása kapcsán az *Orvosképzés* című folyóirat is beszámolt az emlőrák és a nemi hormonok közötti állatkísérletes vizsgálatait. Kora európai szemléletét Matolcsy az 1939-es Verebély-emlékkönyvben [7] foglalja össze.

A tapasztalati alapú bevett műtéti eljárás, az onkológiai indikációjú endokrin ablatio 1968-ban kapott sejtszintű igazolást, amikor Elwood Vernon Jensen (1920–2012) radioaktív izotópos vizsgálattal bizonyította a hormonfüggő tumorsejtekhez való kötődést, megalapozva a hormonreceptor-alapú diagnosztikát és kezelést [8].

Janet Elizabeth Lane-Clayton (1877–1967) angol orvosnő vezette az első nagyszabású eset-kontroll vizsgálatot az emlőrák epidemiológiájában. Az 1926-ban az Egyesült Királyságban végzett, majd az Egyesült Államokban 1931-ben megismételt kutatás reproduktív és hormonális tényezők szerepére világított rá. Igazolódott, hogy a menopauza időpontja, az első szülés életkora, a multiparitás, valamint a szoptatás tartama jelentősen befolyásolja az emlőrák felléptének kockázatát. A megállapítások helyességét modern statisztikai módszerekkel végzett újraelemzések a 21. században is megerősítették [9].

A daganatos betegségek családi halmozódása régi, de kezdetben inkább csak anekdotikus megfigyelés volt. Arthur Vernes (1879–1976) esetéről, az ikerpárnál 92 éves korukban egy időben fellépett emlőrákról, Ernst Jünger II. világháborús memoárjából értesülünk [10].

Családfelemzések már az 1970-es évek előtt is igazolták, hogy az emlődaganatos beteg elsőfokú női rokonainak körében gyakoribb az emlőrák előfordulása. 1994-ben a *BRCA1*, 1995-ben pedig a *BRCA2* tumorsuppresszor gént és azok öröklött mutációit azonosították [11, 12]. E génmutációk hordozóinál 70 éves korukig 40–80%-os a mellrák kialakulásának kockázata. Azok a családok, amelyekben előfordult mell- és petefészekrák is, gyakrabban hordoznak *BRCA1*-mutációt. A férfi emlőrák inkább a *BRCA2*-mutációkhoz kapcsolódik [13].

Képalkotó diagnosztika

A terápia (sebészi és egyéb) eredményességében, kimenetelében – amire a predikció vonatkozik – az időfaktor, a felismerés-beavatkozás tempórozása elsőrendű fontosságú. A fizikális vizsgálat prioritása kétségtelen, de a 20. században kizárólagossága megszűnt. A múlt századi és jelenkori emlősebészet története a képalkotó vizsgálatok fejlődésének története is.

Wilhelm Conrad Röntgen (1845–1923) X-sugarakról szóló 1896-os közleményét követően [14] nem telt el húsz év sem, és 1913-ban a német sebész, *Albert Salomon* (1883–1976) háromezer mastectomiás minta röntgen-hisztológiai vizsgálata alapján a mikrokalcifikációkat a malignitás jeleként értékelte [15]. A technikai fejlődés dacára a mammográfia csak az uruguayi radiológus, *Raúl Leborgne* (1907–1986) 1949-es közleményével vált általánosan elfogadott diagnosztikus modalitássá [16]. *Leborgne* hangsúlyozta az emlő megfelelő kompressziójának jelentőségét a mammográfiás vizsgálat során, amely lehetővé tette a mikrokalcifikációk megbízhatóbb kimutatását. A technikájában finomított és standardizált kompressziós mammográfia javította a képminőséget, és hozzájárult a tumor körüli stromalis (desmoplasticus) reakció radiológiai jellemzőinek felismeréséhez, amely a daganat körüli ödéma következtében a tapintási lelet és a mammográfiás kép közötti eltérést is magyarázza [17].

A pécsi klinikus *Tabár László* (1943–) Svédországban valósította meg a mammográfiás emlőszűrő programot, majd randomizált tanulmánnyal bizonyította, hogy koncepciója szignifikánsan csökkenti az emlőrák okozta halálozást a 40–74 éves nők között [18]. A diagnosztikában a következő fontos lépést az emlő-ultrahangvizsgálat jelentette, amely kiegészítő módszerként jelentősen segítette a kis méretű, rejtett elváltozások felismerését [19]. A szonográfia fizikai alapjainak gyakorlati alkalmazását eredetileg a francia fizikus, *Paul Langevin* (1872–1946) dolgozta ki az I. világháború alatt a brit és francia haditengerészet számára a német tengeralattjárók felderítésére [20]. Ami az 1950-es évek elején még haditechnikai kutatás volt – ekkor már a szovjet flotta ellen – a sugármentes képalkotás eszköze lett. Az egyik korai orvosi alkalmazásként az évtized végére kivételesen hasznosnak bizonyult az emlődiagnosztikában [21]. A morfológiai

információt nyújtó képalkotó módszerek és a citológiai, illetve szövettani diagnosztika integrációja vezetett 1993-ban a *Parker* által bevezetett ultrahangvezérelt biopszia kialakulásához. Nélküle a modern mammológia már elképzelhetetlen [22].

Miközben az ígéretesnek tűnő emlőtermográfia az ezredfordulóra csendben kikopott a klinikai gyakorlatból [23], a CT a jelentős sugárterhelés és korlátozott diagnosztikus többlettérték miatt nem vált elsődleges emlődiagnosztikai módszerré, szerepe elsősorban a betegség kiterjedésének (staging) meghatározásában maradt fenn. Ezzel szemben az emlő-MR-vizsgálat a nagy kockázatú populáció, a sűrű emlőállomány, valamint a multifokális és multicentrikus tumorok kimutatásában nagy érzékenységű módszernek bizonyult [24]. A PET/CT a 2010-es évektől az emlőrák stádiummeghatározásának és a terápia tervezésének fontos eszközévé vált, különösen lokálisan előrehaladott, kiújult vagy a hagyományos képalkotó vizsgálatokkal nem egyértelmű esetekben [25].

Gyógykezelés: radioterápia

A sugárzás biológiai hatásainak felismerésében és az onkológiai alkalmazás megalapozásában döntő szerepe volt *Marie Curie* (1867–1934) munkásságának, aki a rádium izolálásával megteremtette a modern sugárterápia fizikai



1. ábra

Georges Chicotot: Önarckép emlőrákos beteggel (1907). A festmény azt a korszakot idézi, amikor a röntgensugárzás új terápiás lehetőséget ígért az emlődaganatok kezelésében, a radikális sebészeti megoldások mellett [30] (Public domain. Digital reproduction: Wikimedia Commons)

alapjait [26]. A daganatok sugárkezelésének ideája, a műtét feleslegessé tételének vágya már a *Röntgen* felfedezése utáni évtizedben előtérbe került. *Póto Júlia* ennek kapcsán találóan ír a „röntgenmániáról” [27]. *Henry K. Pancoast* (1875–1939) 1932-ben írta le az utóbb a nevét viselő, tüdőcsúcsból kiinduló, a felső sulcus régióját érintő daganat klinikai és radiológiai jellegzetességeit. Korabeli kezelésében, a mellkassebészet „gyermekkorában” a műtét kizárt volt, csak a sugárterápia jött szóba, szomorkás eredményekkel [28, 29]. Ugyanakkor az 1950-es években, a műtét előtti sugárkezeléssel a neoadjuváns koncepció egyik archetípusává vált. Aligha mutatja bármilyen elemzés pontosabban az orvosszakmai és kulturális kontextust *Georges Chicotot* (1855–1937), a párizsi radiológus és festő, betegét és önmagát ábrázoló 1907-es képénél [30] (1. ábra).

A kezdeti lelkesedés és a csonkító műtéttől elborzadó közönség érthető nyomása dacára az emlőrák kizárólagos külső forrású sugárkezelése nem kapott polgárjogot, egyszerűen mert az eredmények nem igazolták a vágyakat. A Nagy Háború pedig az orvoslás és benne a sebészet szinte minden figyelmét a harctéri sebesülésekre és a fertőző betegségekre összpontosította.

Az 1920-as években *Geoffrey Keynes* (1887–1982) a londoni St. Bartholomew's Kórházban az emlőrák interstitialis rádiumkezelésének módszerét dolgozta ki. Korai stádiumban önálló terápiaként, előrehaladottabb esetekben műtéttel kombinálva, adjuvánsan alkalmazta [31]. Elsőként érvelt amellett, hogy a radikális, Halsted-féle mastectomia feleslegesen agresszív, és nem növeli a túlélést az utólagos besugárzással kiegészített simplex mastectomiához képest. Nézetei vegyes fogadtatásban részesültek. *Schmidt Lajos* (1893–1957), a pécsi sebészeti iskola meghatározó alakja, 1939-ben megjelent áttekintő tanulmányában részletesen ismertette az emlőrák sugárkezelésének lehetőségeit és korlátait. Munkája a kontinentális német sebészeti iskola óvatos, de módszertanilag nyitott szemléletét tükrözte: a radikális műtéti eljárás elsődlegességét fenntartotta, ugyanakkor elismerte a sugárkezelés kiegészítő szerepét, különösen olyan esetekben, amikor a radikális eltávolításra nem volt mód, vagy a lokális kiújulás kockázata nagy maradt [32]. Keynes technikáját az 1940-es években *Robert McWhirter* (1904–1990) edinburghi sugárterapeuta finomította és vitte tovább. 1948-ban számolt be a simplex mastectomia és az adjuváns radioterápia eredményeiről [33].

A műtét és a sugárkezelés kombinációja a múlt század utolsó harmadára átmeneti nyugvóponttra juttatta a kizárólagosságra törekvő ablatív modalitások vetélkedését. Új szereplőként a szisztémás kezelés jelentkezett. A következő, a radioterápia technológiai fejlődésével párhuzamosan zajló, a szervmegtartó emlőráksebészet felé tett nagy lépés *Fisher* és *Veronesi* munkásságához kötődik. A még konzervatívabb műtéti taktika radikális szemléletváltást hozott [34].

Sebészet

A sebészet a 20. század első felében az immár biztonságos narkózis és a medicina többi ága, a gyógyszerkutatás párhuzamos fejlődésének minden áldását élvezve expanziós korát élte. A sebésztechnikában a mastectomia ennek éppúgy jele volt, mint a Brock-féle elvi pneumonectomia a tüdőrákban vagy az ér- és idegsebészet mind megannyi növekvő agresszivitású beavatkozása. A nem minden malícia nélkül *furor chirurgicus*ként jellemezhető trendet a funkcionális-élettani-patológiai szemlélet térnyerése és az orvosstatistikai módszerek együttese, a túlélési görbékkel érvelő bizonyítékok ereje állította meg.

A Halsted-féle műtét első jelentős módosítását *David H. Patey* (1899–1977) vezette be 1948-ban, leírva a nagy mellizom megkímélésével végzett módosított radikális mastectomiát [35]. *George Crile Jr.* (1907–1992) amerikai sebész az 1950-es évektől kezdve megkérdőjelezte a radikális mastectomia szükségességét, és a kisebb kiterjesztésű műtét mellett érvelt. Nevét a mindennapi sebészeti gyakorlatban használt, édesapjáról elnevezett *Crile-féle tűfogó* is őrzi. Gyakran idézett megállapítása szerint: „A radikális mastectomia sok esetben nem a beteg túlélését, hanem csupán a sebész radikalizmusát bizonyítja” [36]. A szemléletváltást az 1979-ben Washingtonban az Egyesült Államok Nemzeti Egészségügyi Intézete (National Institutes of Health – NIH) által megrendezett konszenzuskonferencia is megerősítette, amely jelentősen korlátozta a klasszikus radikális mastectomia indikációját [37]. Randomizált klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a konzervatívabb sebészeti eljárások nem rontják a túlélést. *Umberto Veronesi* (1925–2016) milánói tanulmányai bizonyították, hogy korai stádiumú emlőrákban a quadrantectomia és a kiegészítő sugárkezelés onkológiai eredményei nem maradnak el a radikális mastectomiáétól [38]. A gyarapodó szűrővizsgálatok eredményeképpen a betegeket egyre korábbi stádiumban operálták. Az adjuváns sugárkezelés és a kombinált kemoterápia megnyitotta a teret a szervkímélő sebészet számára, a túlélési esélyek romlása nélkül.

Bernard Fisher (1918–2019), a Pittsburghi Egyetem sebésze honosította meg az emlőrák kezelésében a prospektív, randomizált klinikai vizsgálatok és a statisztikai módszerek széles körű alkalmazását. Mottója – „In God we trust. All others must have data.” [39] – jól fejezi ki az evidenciákon alapuló orvoslás szemléletét. Elméleti modellje szerint a tumorsejtek már korán szóródhatnak a vér- és nyirokkeringésben, ezért a radikális lokális műtét önmagában nem biztosít onkológiai kontrollt. A reszekciót követő sugárkezelés az emlőmegtartó kezelésben a lokális kontroll alapvető elemévé vált. A regionális nyirokcsomók kérdése ugyanakkor továbbra is intenzív kutatás tárgya maradt [39].

A hónalj nyirokcsomók eltávolításának dilemmájában az őrszemnyirokcsomó-koncepció hozott új szemléletet.

A módszer elméleti alapját *Donald L. Morton* (1934–2014) dolgozta ki a melanoma sebészetében [40], amelyet az 1990-es években *Armando Giuliano* (1944–) alkalmazott sikerrel emlőrákban [41]. A technika gyorsan elterjedt, különösen a radioizotópos jelölést bevezető *David L. Krag* (1950–) munkássága nyomán [42]. Az őrszemnyirokcsomó-biopszia lehetővé tette a hónalji staginghez szükséges dissectio elhagyását, amelynek gyakori következménye volt az életminőséget sújtó lymphoedema.

Az emlőrák komplex kezelésének kora

Az 1980-as évekre az emlőrák mint szisztémás betegség koncepciója alapján a locoregionalis kezelés mindkét pillére stabilizálódott. Ami a szisztémás terápiát illeti, a korabeli onkológiai paradigma, az adjuváns kezelés gyógyszeres vonalán két lényeges tényező szerepelt: az új citosztatikumok és a fent vázolt hormonális receptorok. A szemlélet kialakulásában döntő szerepet játszott *Gianni Bonadonna* (1934–2015) milánói onkológus: az adjuváns kemoterápia (CMF [ciklofoszfamid-metotrexát-5-fluorouracil]-protokoll) bevezetésével bizonyította a gyógyszeres kezelés túlélést javító hatását [43].

1994-ben a tiszafa kérgéből izolált taxánokat vezették be az emlőrák-terápiába, amelyeket két év múlva követett a kapecitabin [44]. A hormonfüggő rákok antiösztrogén-terápiában részesültek. A tamoxifen klinikai alkalmazását *V. Craig Jordan* (1947–2024) munkássága alapozta meg [45].

Az ezredfordulóra megszilárdulni látszó emlősebészeti-onkológiai protokollokat két, egymással is interakcióban álló új elem írta át. Az egyik – az onkológia többi ágában párhuzamosan zajló – neoadjuváns koncepció a műtét időben hátrébb sorolásával, a másik a szubcelluláris szintű diagnosztika és terápia: a genetikai kutatások ugrásszerű fejlődése. Az onkogének elleni célzott terápia egyik első gyógyszere az 1998-ban engedélyezett trasztuzumab (Herceptin) [46] volt. A daganatok prognosztikus, saját biológiai tulajdonságait a gyógyszerfejlesztés során befolyásolandó célponttá tették, predikciós tényező lett az érzékenység. A HER2/*neu* gén amplifikációja lett az első alkalmazási terület. *Axel Ullrich* (1943–) német rákkutató mutatta ki, hogy a HER2 extracelluláris doménje ellen irányuló monoklonális antitest specifikusan gátolta a HER2-pozitív emlőráksejtek növekedését [47]. A HER2/*neu* gén jelentőségét *Dennis J. Slamon* amerikai onkológus írta le, aki a trasztuzumab klinikai fejlesztésének vezetője is volt. Az immunterápia, az antitest (antibody; -ab) kezelés azóta széles körben elterjedt [48]. A mai emlősebészeti-onkológiai eljárások részleteiből orvostörténeti gyökerei iránt érdeklődő olvasónak a *Betegségek betegsége* című munka *Fonalak városa* című fejezetét [5] ajánljuk.

Eredmények

A 20. század első kétharmadában az emlőrákos betegek kilátásai a műtét utáni túlélési esélyekkel azonosak. A halálozás az 1940-es és 1960-as évek között alig változott. Míg 1950 körül az ötéves relatív túlélés 60–65% körüli volt, 1975-re 70–75%-ra, a század (és millennium) utolsó évtizedére pedig az optimalizált agresszivitású műtétet is magában foglaló komplex onkoterápiával 85–90%-ra emelkedett. A fejlett egészségügyi rendszerekben az ezredforduló után meghaladta a 90%-ot, érdemben krónikus betegséggé szelődítve az emlőrákot. A változás elsősorban a felvilágosítás intenzitásának és a mammográfiás szűrésnek köszönhető, a javulásért a mind korábbi stádiumú felismerés, valamint a szisztémás kezelési modalitások elterjedése felelős. A multimodális, multidiszciplináris terápiás szemlélet eredményei vitathatatlanok [49, 50].

Az új kihívások

A nem tapintható daganatok sebészete és a lokalizációs technikák fejlődése

Az 1980-as évektől tért hódító önvizsgálat és a mammográfiás szűrőprogramok, valamint az emlőradiológia további újdonságai – az emlő-ultrahangvizsgálat és -MRI – nagymértékben növelték a korai stádiumú daganatok arányát [51]. Ezzel párhuzamosan a neoadjuváns protokollok alkalmazása egyre gyakrabban eredményezett részleges vagy teljes klinikai, radiológiai, sőt patológiai regressziót. Sűrűsödtek a nem tapintható emlődaganatok műtétei, amelyek sebészi eltávolítása speciális lokalizációs technikákat igényelt.

A nem tapintható laesiók célzott kimetszésére az első módszert, a dróthoroggal végzett preoperatív lokalizációt (wire-guided localization – WGL) az 1980-as években *Daniel B. Kopans* (1938–2023) és *S. DeLuca* vezették be [52]. Bár a technika egyszerű és költségkímélő, a behelyezés nehézségei, a drót elmozdulása és az aránytalanul nagy mennyiségű egészséges szövet eltávolítása mint hibaforrások korlátot képeztek.

A kilencvenes években *Stefano Zurrida* (1954–) és *Carlo Canavese* (1947–) dolgozta ki a ROLL- (radio-guided occult lesion localization) technikát, amely radioaktív kolloidinjekciójával jelöli meg a tumort, és gamma-szondával segíti a sebészi eltávolítást [53]. A módszer egyik előnye, hogy a daganat lokalizációja és az őrszemnyirokcsomó jelölése akár egyetlen beavatkozás során elvégezhető [54]. A radioizotópos és más modern lokalizációs eljárások – például a mágneses vagy radaralapú rendszerek – tovább javították a preoperatív jelölés pontosságát és a tumormentes reszekciós szélek elérésének esélyét. Az általános sebészfilozófiai paradigmaváltás,

a minimális invazivitás keretében az emlősebészetben megnyílt az út a ráksebsészeti alapelvek sérelme nélküli onkoplasztikus műtétek előtt.

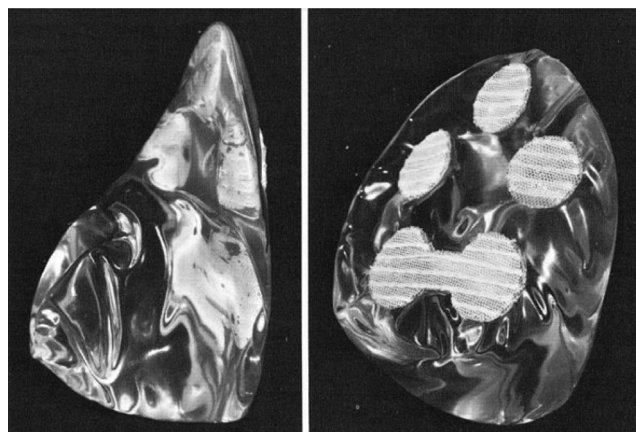
Az emlőrák onkoplasztikai műtétei

A szervmegtartó sebészet térnyerésével párhuzamosan az emlő anatómiai és esztétikai egységeinek megőrzése is egyre nagyobb jelentőséget kapott. A daganatmentesség parancsának és a testkép megőrzésének eddig a csonkítás kényszerűsége miatti feloldhatatlan ellentmondására a plasztikai sebészet fejlődése kínált megoldást. A radikális rákműtétet a rekonstruktív sebészet technikáival ötvöző eljárásokat a kilencvenes évektől kezdve egyre szélesebb körben alkalmazták. *Werner Audretsch* (1944–) vezette be az onkoplasztikus emlősebészet fogalmát [55]. Az onkológiai szárny fejlődését a korábbiakban tekintettük át, a rekonstrukciós módszereké az alábbiakban következnek.

A női mell (onkológiai) rekonstrukciójának történeti vázlata

Az ablatív műtétek közül a beteg énképét talán egyik sem rombolja annyira, mint az emlőé. Már a radikális mastectomiák korszakában felmerült az emlő rekonstrukciójának gondolata. Halsted ezt a „helyileg uralandó betegség parancsa megtagadásának” tartotta, megalapozva a későbbi ellenérveket. A szerinte káros kompromisszum árát ebben látta: „a plasztikai műtétek, amelyek csak korlátozott mennyiségű bőr eltávolításával valósíthatók meg és időigényesek, a beteg életébe kerülhetnek” [56].

Vincenz Czerny (1842–1916) az elsők között tett kísérletet a mastectomiát követő helyreállításra. Heidelbergben, 1895-ben egy benignoma miatt végzett mastectomia után a beteg ökölnyi méretű inguinalis lipomáját használta autológ emlőimplantátumként [57]. Az olasz *Iginio Tansini* (1855–1943) több újítást is bevezetett. Az *Antonio Scarpa* (1752–1832) alapította sebészeti iskolában a mastectomia technikáját is fejlesztette, a nagy defektusokra is megoldást kínált. 1906-ban a széles hátizomból képzett elforgatott myocutan nyeles lebennnyel elsőként végzett rekonstrukciót mastectomia után [58]. A következő 60 évben technikája feledésbe merült, és csak elvétve alkalmazták [59]. A nagy kockázat és a költségek az emlőrekonstrukciót luxuseljárássá tették. Az I. világháború arconcsoltjai és a második égett sérültjei kényszerítették ki a plasztikai sebészet fejlődését; ami a rákövetkező (többé-kevésbé) békeévekben a polgári világban hasznosult, a fizetőképes kereslettel pedig virágzásnak indult. A távoli szövetek átültetésének egyik fontos technikai előzménye *Vlagyimir Petrovics Filatov* (1875–1956) orosz szemész nevéhez fűződik, aki az 1910-es években az elsők között vezette be a hengerlebeny technikáját [60]. *Sir Harold Delf Gillies*



2. ábra

Thomas D. Cronin és Raymond O. Brauer által fejlesztett szilikon emlőimplantátumok az 1971-es közlemény alapján [64].
Forrás: Cronin TD, Brauer RO. Augmentation mammoplasty. Surg Clin North Am. 1971; 51: 441–452.

(1882–1960) új-zélandi fül-orr-gégész ezt a módszert fejlesztette tovább. 1942-ben hasi hídlebenyt használt az emlő helyreállítására [61]. A sorozatműtét igénye, a gyakran több mint fél évig tartó lebennyvándoroltatás és a kiterjedt hegek korlátozták a technika elterjedését [62]. A német sebész, *Herold Höbner* (1920 körül–) nevéhez fűződik a thoracoepigastriális nyeles lebeny első alkalmazása emlőrekonstrukcióban. A módszerrel az 1970-es években sikeresen pótolta akár a teljes mastectomia után kialakuló szövetdefektust [63].

A II. világháború után megjelenő sebészi felhasználású műanyagok a rekonstruktív emlőműtétekben is helyet kértek maguknak. *Thomas Dillon Cronin* (1906–1993) az égés- és plasztikai sebészetben is számos újítást hozott. Cronin és Frank Gerow 1962-ben fejlesztette ki és ültette be először a modern, szilikongéllal töltött emlőimplantátumot; eredményeiket 1963-ban közzölték. Az anatómiai „csepp” formájú implantátum hátsó felszínén Dacron hálófoltok segítettek a megfelelő pozíció megtartását. Ezek a protézisek kifejezetten bonyolult szerkezetűek voltak. Anatómiai „csepp” formájú, szilikongéllal és fiziológiás sóoldattal tölthető belső részük volt. A mellső felszínen Dacron hálófoltok segítettek a megfelelő lokalizációban és a pozíció megőrzésében (2. ábra) [64]. Általában halasztott rekonstrukció során, praepectoralis helyzetben építették be őket.

Randolph H. Guthrie (1905–1989) 1971-ben a mastectomia utáni emlőimplantátummal történő korai rekonstrukció pszichológiai előnyeiről közölt tanulmányt, szemben a halasztott, többműtétes eljárásokkal [65]. Az azonnali lebeny nélküli implantátummal végzett rekonstrukció feltétele a mellkasfali bőr megfelelő mennyisége volt.

Az emlő eltávolítása után hiányzó bőr pótlását eddig valamely más helyről nyert lebennnyel kellett végezni. *Chedomir Radovan* (1932–1984) fejlesztette ki az emlő expander implantátumát. Az 1976-ban bemutatott, subcutan „Radovan-expander” fogadtatása eleinte egyálta-

lán nem volt kedvező. 86 beteg bevonásával végzett prospektív vizsgálattal bizonyította az expander létjogosultságát [66]. A *Hilton Becker* által 1984-ben fejlesztett kétkamrás expanderének belső lumenét sóoldattal töltötte, a külsőt szilikongéllal. Ez jelentős lépés volt az egylépcsős, kontrollálható emlőrekonstrukciók irányába. *Becker* technikája szükségtelessé tette a Radovan-féle expander végleges implantátumra cserélését, ezzel egy műtetet megspórolva [67].

Az expanderrel történő rekonstrukciókat, különösen a hosszú távú esztétikai eredményt már kezdettől fogva sokan kritizálták. Ellenérv volt, hogy egy expanderrel történő rekonstrukció nem ad olyan természetes megjelenést, mint az autológ pótlások, illetve sok kontrollvizsgálatot, implantátumtöltést igényel. Ez utóbbi pedig nemcsak idővesztést jelent, hanem hibaforrást is rejt magában. Az expanderek elmozdulása, sérülése a mai napig probléma [68]. Emiatt fordult vissza az érdeklődés a saját szövettel végzett rekonstrukciók irányába.

David G. Dibbell (1934–2020) 1978-ban elevenítette fel a *musculus (m.) latissimus dorsi myocutan* lebeny technikáját, továbbfejlesztve és népszerűsítve azt. A teljes rekonstrukciót akár egy ülésben el lehetett végezni. Egy nagy méretű, 30 × 8 cm-es lebeny implantátum nélkül is elég lehet a szimmetria eléréséhez [69]. Mivel azonban a *m. latissimus dorsi* lebenyek önmagukban rendszerint nem biztosítottak elegendő volumet, általában submuscularis implantátum beültetésére is sor került. Időközben a mastectomia technikája is átalakult. Az úgynevezett bőrtakarékos mastectomiák megjelenésével 1982-ben *Carl Hartrampf* (1932–2019) és *Michael Schefflan* (1945–2022) mutatták be a transzverzálisan orientált hasi musculocutan lebenyt (*transverse rectus abdominis myocutaneous flap* – TRAM) emlőrekonstrukcióra [70]. Ez a technika egy vertikálisan fordított rectusizom és egy horizontális alhasi bőrsziget használatát jelentette. A módszer esztétikusabb bőrsebet kínált, bár a hasfal integritását megbontotta. *Schefflan és Dinner* a rectusizomzat vérellátását tanulmányozva igazolta az *arteria epigastrica* mély és felszíni ágainak kapcsolatát. Bár myocutan perforátorok adják a bőr és a subcutan réteg vérellátását, a bőrlebeny mérete jelentősen meghaladja az alapot képező egyenes hasizom kiterjedését [71]. Felállították a TRAM megfelelő indikációit. Az 1980-as évek elejére *Schefflan és Dinner* a legtöbb esetben biztonságosan és jó esztétikai eredménnyel végezhető rekonstrukciónak tartotta a TRAM-lebenyt subpectoralis implantátumbhelyezéssel. A nagy szövet- és bőrhányok esetén, a pectoralis izom elégtelenségekor a *m. latissimus myocutan* vagy a TRAM-lebeny használatát javasolták [72]. *Carl Hartrampf* 335 műtetet felölelő retrospektív vizsgálat alapján rizikóbecslő pontrendszert készített a TRAM-lebenyhez. Fő rizikótényezőnek az obesitas, a cukorbetegség, a korábbi hasi műtétek, a dohányzás és egyéb releváns társbetegségek bizonyultak.

Az 1970-es években kezdett elterjedni a *microvascular* sebészet, teret nyitva a szabad lebenyeknek az emlő

rekonstrukciós sebészetében is. 1979-ben *Hans Holström* közölte az első hasi dermolipoectomia során nyert szabad hasi lebennnyel történő emlőrekonstrukciós eredményeit [73]. A módszer fejlesztése főként *Robert J. Allen* nevéhez fűződik, aki 1994-ben publikálta az első DIEP- (*deep inferior epigastric artery perforator* – mély epigastrica inferior perforátor) rekonstrukciót. A technika lényege, hogy az alhasi bőrt és zsírszövetet perforátor erekkel együtt, de az egyenes hasizom megkímélésével emelik át. Csökkentek a donorhelyi szövődmények, a hasfali gyengeség és a posztoperatív fájdalom is. A DIEP-lebeny mára a modern autológ emlőrekonstrukció egyik aranystandardja, amely a hosszú távú stabil esztétikai eredményt kombinálja az alacsony funkcionális morbiditással [74].

A technikai megoldásokat mára tisztázottnak lehet tekinteni – legalábbis a következő paradigmaváltásig. Ami pedig az időzítést illeti, abban a sebészi gondolkodás az azonnali és a halasztott rekonstrukció közötti egyensúly megtalálására törekszik, figyelembe véve az onkológiai biztonság, az adjuváns kezelések és a beteg életminőségének szempontjait.

Az emlőrák és sebészete a műtő, sőt a kórház falain túl

A medicina – és benne a sebészet – kulturális és technikai jelenségként elválaszthatatlan a társadalmi és politikai környezettől. Az egészségtudatosság, a „fitness” 1970-es évekbeli jelentős megerősödésének [75] kedvező hozadéka volt az emlőönvizsgálat fontosságának elfogadása, a szűrővizsgálatok iránti hajlandóság jelentős növekedése. Egy évtizeden belül lényegesen emelkedett a korai stádiumban felismert és jó eséllyel operálható daganatok száma. Az 1990-es években a rózsaszín szalag (*pink ribbon*) az emlőrákellenes társadalmi mozgalom szimbóluma lett. Az egészségfigyelem negatív szélsőértékén a karcinofóbia van, amely a tumorgenetika laikus értelmezésével és a média extrém amplifikációjával súlyos dilemma elé állította az emlősebészeket és az onkológusokat egyaránt [76]. A nagy genetikai kockázatú nők profilaktikus mastectomiája súlyos személyes és etikai kérdéseket vetett fel [77].

Az ezredforduló közel egy időben hozta a szakmaközi csoportos döntések (*multidisciplinary teams*, *onco-teams*) kötelmét és az 1980-as évektől gyorsan terjedő, a beteggel megosztott kezelési tervet [78]. Míg az előbbi a sebész egyéni felelősségét csökkentette, az utóbbi a döntés komplexitását jelentősen fokozta. Talán a korábban már idézett 1979-es washingtoni emlő-konszenzus-konferencia volt az első lépcső [37] a társadalmasításban. Ott szólalt fel az emlőrákkal operált betegjogi aktivista, *Rose Kushner* is. A betegek tájékoztatásának és a kevésbé radikális kezelési lehetőségeknek az egyik legismertebb szószólójává vált, következetesen bírálva a radikális mastectomia rutinszerű alkalmazását. Az elsősorban az amerikai orvoslásban végbemenő páciens-kliens (szolgáltatói

keret, fogyasztói betegszerep) átalakulás során egyfajta fogyasztóvédelmi hang artikulálódott. A harmadik millenniumban az életminőség varázsszavá vált, és az ellensúlyok hiányában felrémlt annak veszélye is, hogy ez a hatékony gyógyítással szembeni prioritásra tör. A bizonyítékalapú (nyugati) medicina mellett (vagy éppen helyett) alkalmazott alternatív és komplementer kezelés az emlőrákos betegek közel harmadát érinti. A kezeletlen és az alternatív/komplementer terápiában részesülők túlélése azonos. Ami valóban tragikus, az az, hogy a „kiegészítő” kezelésben is részesülők túlélése szignifikánsan rosszabb, mint a „csak” modern komplex terápiában részesülőké [79], amely utóbbit a szerzők érthetetlenül „tradicionálisaként” aposztrofálják. A tudomány iránt eleve gyanakvó, értéktüfű metaverzum hatalmi és merkantil érdekektől zajos információs térben az emlőrákos beteg könnyű préda.

A sebészi döntéshozatalban egyre gyakrabban jelennek meg a szűken vett onkológiai indikációkon kívüli faktorok. A nemi dysphoria kezelésével kapcsolt mastectomiákon túlmenően idetartoznak a hormonkezeléssel összefüggő emlődaganatok esetei. A társadalmi nyomás alatti sebészi döntés morális súlyát a jogi megítélés fluiditása nem csökkenti [80].

Az onkológia és társszakmái, köztük a sebészet fejlődése révén az emlőrák némi túlzással idült betegséggé szelídült. A nem túl távoli horizonton – több más szolid rosszindulatú daganathoz hasonlóan – bizonyos esetekben (komplett remisszió) a műtéti eltávolítás szükségesége is kérdésessé válhat. Mindeközben aggasztó tünet, hogy a beteg és környezete, a társadalom szkepszise válhat a gyógyulás fő akadályává.

A magyar emlőráksebészet történetjének rövid áttekintése

A magyar emlősebészet fejlődése az Osztrák–Magyar Monarchia kebelében a kezdetektől szorosan követte a kor nemzetközi irányzatait, még ha ezek akkoriban nem protokollok formájában jelentek is meg. A Ráksebészeti Bizottságot is megalapító *Dollinger Gyula* (1849–1937) mellett *Verebely Tibor* (1875–1941) iskolája határozta meg a hazai sebészetet. *Verebely* 1920-as „Sebészet” tankönyvében a kor radikális műtéti szemléletét közvetítette: „Az emlőráknak minden esetét, melyben reményünk van, hogy minden rákos szövetet eltávolíthatunk, minél korábban és lehető kiterjedésben műtéttel kell kiirtanunk. A műtétnak nem szabad a mamma egyszerű amputációjára szorítkozni, hanem ki kell terjednie a hónalji nyirokcsomók pontos kitakarítására és a nagy mellizom sternalis részének, esetleg a kis mellizomnak eltávolítására. Igen fontos, hogy az emlőt fedő bőrből is lehetőleg sokat távolítsunk el, mert a localis recidívák legnagyobb része a bőrből indul ki” [81]. Ugyanebben a műben az indikációk differenciáltabb megítélése is megjelenik: előrehaladott, távoli áttétes vagy idős, lassan progrediáló esetekben a radikális műtetet nem tartotta célszerűnek,

és a lokális recidívák csökkentésére a műtetet követő röntgenbesugárzást is ajánlotta: „Nem ajánlatos a műtet elaggyottak (70–80 év), lassan, évek hosszú során át fejlődő, nyirokcsomóáttétet alig okozó rákok esetén. Nem operálandók a túlságosan kiterjedt, főleg pedig a már kimutatható távoli metastasist okozó rákok.” Végül: „A recidívák számának csökkentésére ajánlatos az operált betegek röntgenkezelése legalább félévig a műtet után 3–4 hetes időközökben” [81].

Verebely Tibor a plasztikai sebészetnek is egyik úttörő alakja volt, foglalkozott az emlő deformitásainak helyreállításával és pótlásával. 1914-ben közölt esetében egy serdülőkori egyoldali emlő-hipertrofia miatt végzett mastectomiát követően autológ zsírszövet-átültetéssel állította helyre az emlő formáját, hangsúlyozva a kozmetikai és funkcionális szempontok jelentőségét. Ez a beavatkozás a modern autológ szövetpótló rekonstrukciók korai előfutárának tekinthető [82]. Egy évtizeddel később, az emlő plasztikus műtéteiről tartott előadásában rendszerezte az emlőpótlás és -javítás indikációit és technikai alapelveit, külön kitérve az emlőrekonstrukció, az emlőmagnagyobbítás és a ptosis korrekciójának lehetőségeire, amelyet az *Orvosi Hetilap* közölt: „Kozmetikusan kielégítő eredményt csakis olyan műtéttel érhetünk el, mely minden esetben elvileg abból indul ki, hogy 1) a kulcscsonthoz közelebb hozza, tehát emeli a bimbót, 2) a fölösleges bőrt eltávolítja, a bőrt a készítenő emlő számára mintegy újra szabja; 3) az emlő testét a lapjához lehetőleg tartósan rögzíti. Meg kell pedig ezt csinálni úgy, hogy 4) a metszésekből lehetőleg kevés látszódjék, de legalább is metszés a bimbó fölé ne terjedjen, 5) a képzendő emlő nagyságát a lógó emlő egész állományának megtartásával vagy kellő csökkentésével, redukciójával, alakját a mellkas alaki viszonyainak tekintetbe vételével, egyénenként kell megszabni, s az így készített emlőt a mellkasfalra helyére eltolni” [83]. Munkássága ezzel nemcsak a kozmetikai célú emlőplasztika, hanem az onkológiai és egyéb okból végzett emlőrekonstrukció szemléleti alapjait is megteremtette Magyarországon. *Matolcsy* 1939-ben átfogóan ismertette a korabeli módszereket, indikációkat [7].

Az interbellumban – elsősorban brit hatásra – a röntgenbesugárzás mellett a rádiumimplantációs, nonoperatív ablatív kezelés is helyet kért. Megjelent a minimális invazivitás igénye, és előtérbe került a palliáció is. „Az eljárással eddig szerzett eredmények, tapasztalatok alapján azonban annyit mindenesetre meg szabad állapítani, hogy az emlőrák rádium kezelésének jogosultságát kétségbevonni vagy mereven tagadni nem lehet. Kicsiny, kezdődő tumornál és ha a beteg a conservatív műtéthez sem egyezik, vagy ha műtet más okból kontraindikált, megállhat a rádiumterápia egymagában is.” „Inoperabilis vagy recidív eseteknél rádiumterápiával olyan palliatív hatás érhető el, mint semmiféle más eljárással” [32, 84]. *Vitéz Novák Ernő* „Sebészeti műtéttan”-a szerint „Az emlőnek rosszindulatú daganatát gyökeres műtéttel kell kezelni. A műtetet röntgenbesugárzásnak kell követnie.

Nagy előny, ha nemcsak posztoperatív hanem műtétet megelőző (preoperatív) besugárzást is végezhetünk” [85].

A német iskolát a porosz szellemiséget lényegében továbbvivő szovjet medicina váltotta fel. Az 1951-es hazai sebészeti tankönyv szerint „A mielőbbi radikális műtét lényege a mamma amputációja az ép szövetben, a m. pectoralis major és a m. pectoralis minor eltávolításával, valamint az axillaris mirigykomplexum tökéletes kitakarítása egy blokkban. Újabban a műtétek előtti besugárzást ajánlják a végleges gyógyulási arányszám megjavítására” [86]. Háromnegyed évszázaddal ezelőtt Sebestény már így ír: „A távoli metastasisok stádiumában az emlőrák endokrin kezelése jöhet szóba.” „A menopausa előtti emlőráknál az ovariectomia elvégzése jogosult, androgen hormon adagolással együtt, a csontátteleteket kedvezően befolyásolja” [87]. A korszak műtéti szemléletét jól tükrözi *Littmann Imre* „Sebészeti műtéttan”-a, amely már az intraoperatív patológiai vizsgálat jelentőségére is felhívja a figyelmet: „Rákra gyanús esetben a daganatot kiirtjuk (többszörös csomók esetén ügyelve arra, hogy valóban a gyanús részt távolítsuk el) és azonnali fagyaszott készítményen szövettani vizsgálatot végeztetünk, melynek eredményét 15–20 perc alatt megkapjuk.” A műtéti elvek megegyeznek a Sebestény által leírtakkal. Érdekes adalékként „a sebűreget *Petrov* szerint abszolút alkohollal kitöröljük, hogy az esetleg kiszabadult ráksejteket elöljük”. „Carcinoma és sarcoma esetén a műtétet minden esetben sugaras kezeléssel kell kiegészíteni” [88]. Az 1980-as években a pécsi *Kettő Károly és Szilágyi Károly* munkacsoportja jelentős, nemzetközi súlyú kutatásokkal járult hozzá a nyirokutak/csomók szerepének tisztázásához, az emlőreszekció optimalizálásának kérdéséhez [89].

Az 1994-es „Onkoterápiás protokoll” után *Kásler Miklós* az ezredfordulón foglalta össze az 1999-es, első magyar Nemzeti Emlőrák Konszenzus irányelveit [90]. Miközben – megfelelő indikációval, azaz az esetek 75–80%-ában – a szervmegtartó műtétet javasolja, az azonnali pótlás ellen foglal állást, a már ekkor felmerült profilaktikus emlőablatio kivételével. Irányelvhez képest szokatlan negatív és profúz szövegezése belső hatalmi harcot tükröz. Míg a nőgyógyászok végezte emlőműtétek korlátozása még érthető, a plasztikai sebészek (akiknek *a priori* volt sebészeti szakvizsgájuk is) önálló emlőrákműtéteinek tiltása célzott csapás lehetett. Az évszázad utolsó két évtizedében a simplex mastectomia háttérbe szorulásával, majd a szervkímélő reszekciókkal, az adjuváns kemoterápia és a célzott hormonkezelés eredményeképpen az emlőrákkal operált magyar nők gyógyulási esélyei a nemzetközi irodalom legjobbjai közé tartoztak. Ami a palliatív kezelést illeti, az 1990-es évek derekától az előrehaladott emlőrákban itthon is polgárjogot kapott a malignus folyadékgyülemek talkumpleurodesise [91]. Hazai és nemzetközi klinikai auditok hiányában hatékonysága ismeretlen volt. Annál érdekesebb, hogy jelen-

kori retrospektív vizsgálat szerint – nyilván a komplex onkológiai kezeléssel együtt és esetspecifikusan – 20% körüli minimum ötéves túlélést produkált [92].

Irodalom

- [1] Drozdyk A, Haramzáné Józsa M, Molnár TF. Milestones of breast cancer treatment. I. From the ancient times to the end of 19th century. [Az emlőrák kezelésének mérföldkövei I. Az ókortól a 19. század végéig.] *Orv Hetil.* 2026; 167: 560–568. [Hungarian]
- [2] Van Smeden M, Moons KG, de Groot JA, et al. Sample size for binary logistic prediction models: Beyond events per variable criteria. *Stat Methods Med Res.* 2019; 28: 2455–2474.
- [3] Workman SR. Prediction versus prognosis. *CMAJ* 2010; 182: 176.
- [4] Starling EH. The Croonian Lectures on the Chemical Correlation of the Functions of the Body. *Lancet* 1905; 166: 339–341.
- [5] Mukherjee S. The emperor of all maladies: a biography of cancer. [Betegségek betegsége. Mindent a rákról.] Libri Kiadó, Budapest, 2013: 245. [Hungarian]
- [6] Beatson JT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: Suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. *Lancet* 1896; 148: 162–165.
- [7] Matolcsy A. The pathogenesis of breast cancer and the role of hormonal factors. Commemorative volume in honour of Tibor Verebely. [Az emlőrák pathogeneze és a hormonális tényezők szerepe. Emlékkönyv Verebely Tibor tiszteletére.] Budapest, 1939. [Hungarian]
- [8] Jensen EV. Estrogen receptors in hormone-dependent breast cancers. *Cancer Res.* 1975; 35(11 Pt. 2): 3362–3364.
- [9] Press DJ, Pharoah P. Risk factors for breast cancer: a reanalysis of two case-control studies from 1926 and 1931. *Epidemiology* 2010; 21: 566–572.
- [10] Jünger E. A German officer in occupied Paris. *The War Journals, 1941–1945.* Columbia University Press, New York, NY, 2020; 304.
- [11] Black D. Familial breast cancer. BRCA1 down, BRCA2 to go. *Curr Biol.* 1994; 4: 1023–1024.
- [12] Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995; 378: 789–792. Erratum: *Nature* 1996; 379: 749.
- [13] Cornejo-Moreno BA, Uribe-Escamilla D, Salamanca-Gómez F. Breast cancer genes: looking for BRACA’s lost brother. *Isr Med Assoc J.* 2014; 16: 787–792.
- [14] Röntgen WC. A new kind of rays. [Über eine neue Art von Strahlen.] Vorläufige Mitteilung, Aus den Sitzungsberichten der Würzburger Physikalisch-Medizinischen Gesellschaft Würzburg, 1895; 9: 132–141. [German]
- [15] Kruger G, Knipe H, Bell D, et al. Albert Salomon. Available from: Radiopaedia.org [accessed: April 4, 2024].
- [16] Kalaf JM. Mammography: a history of success and scientific enthusiasm. *Radiol Bras.* 2014; 47: VII–VIII.
- [17] Leborgne R. Diagnosis of tumors of the breast by simple roentgenography; calcifications in carcinomas. *Am J Roentgenol Radium Ther.* 1951; 65: 1–11.
- [18] Tabar L, Yen MF, Vitak B, et al. Mammography service screening and mortality in breast cancer patients: 20-year follow-up before and after introduction of screening. *Lancet* 2003; 361(9367): 1405–1410.
- [19] Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, et al. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 1995; 196: 123–134.
- [20] O’Brien WD Jr. The evolution of ultrasound in medicine. *J Ultrasound Med.* 2007; 26: 1–3.
- [21] Dempsey PJ. The history of breast ultrasound. *J Ultrasound Med.* 2004; 23: 887–894.

- [22] Parker SH, Jobe WE, Dennis MA, et al. US-guided automated large-core breast biopsy. *Radiology* 1993; 187: 507–511.
- [23] Fraser J. Hot bodies; Cold War: the forgotten history of breast thermography. *CMAJ* 2017; 189: E573–E575. Erratum: *CMAJ* 2017; 189(24): E842.
- [24] Lehman CD, Blume JD, Weatherall P, et al. Screening women at high risk for breast cancer with mammography and magnetic resonance imaging. *Cancer* 2005; 103: 1898–1905.
- [25] Madaras B, Horváth Zs, Láng I, et al. Role of PET/CT in diagnosis and treatment of breast cancer. Review on present knowledge and current research trends. [A PET/CT szerepe az emlőrák diagnosztikájában és kezelésében – összefoglaló az eddig megszerzett ismeretekről és a kutatás további irányairól.] *Magy Onkol.* 2012; 56: 23–29. [Hungarian]
- [26] Curie M, Curie P, Bémont G. On a new strongly radioactive substance contained in pitchblende. [Sur une nouvelle substance fortement radioactive contenue dans la pechblende.] *Compt Rend Acad Sci.* 1898; 127: 1215–1217. [French]
- [27] Póto J. Images of the disease. [A betegség képei.] *Kijarat Kiadó, Budapest*, 2023; pp. 29–82. [Hungarian]
- [28] Linton O. Henry Kuhnath Pancoast. *J Am Coll Radiol.* 2006; 3: 821–822
- [29] Keynes G. The place of radium in the treatment of cancer of the breast. *Ann Surg.* 1937; 106: 619–630.
- [30] Szabó A. Physician, painter, soldier: Georges Chicotot (1855–1937). [Orvos, festő, katona: Georges Chicotot (1855–1937).] *Orv Hetil.* 2026; 167: 407–408. [Hungarian]
- [31] Keynes G. The radium treatment of primary carcinoma of the breast. *Edinb Med J.* 1931; 38: T19–T36.
- [32] Schmidt L. Modern treatment of breast cancer. [Az emlőrák korszerű kezelése.] *Orv Hetil.* 1939; 83: 321–324. [Hungarian]
- [33] Newmark JJ. ‘No ordinary meeting’: Robert McWhirter and the decline of radical mastectomy. *J R Coll Physicians Edinb.* 2016; 46: 43–48.
- [34] Fisher B, Anderson S, Redmond CK, et al. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 1995; 333: 1456–1461.
- [35] Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer* 1948; 2: 7–13.
- [36] Crile G. Jr. The value of simple mastectomy in the treatment of carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet.* 1957; 105: 553–559.
- [37] Special report: Treatment of primary breast cancer. *N Engl J Med.* 1979; 301: 340–344.
- [38] Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med.* 1981; 305: 6–11.
- [39] Fisher B. Science and the treatment of breast cancer. *JAMA* 2008; 299: 2435–2437.
- [40] Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992; 127: 392–399.
- [41] Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg.* 1994; 220: 391–398.
- [42] Krag DN, Weaver DL, Alex JC, et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol.* 1993; 2: 335–340.
- [43] Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med.* 1976; 294: 405–410.
- [44] Bajetta E, Carnaghi C, Somma L, et al. A pilot safety study of capecitabine, a new oral fluoropyrimidine, in patients with advanced neoplastic disease. *Tumori* 1996; 82: 450–452.
- [45] Jensen EV, Block GE, Smith S, et al. Estrogen receptors and breast cancer response to adrenalectomy. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1971; 34: 55–70.
- [46] Ross JS, Fletcher JA. The HER-2/*neu* oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy. *Stem Cells* 1998; 16: 413–428.
- [47] Hudziak RM, Lewis GD, Winget M, et al. p185HER2 monoclonal antibody has antiproliferative effects in vitro and sensitizes human breast tumor cells to tumor necrosis factor. *Mol Cell Biol.* 1989; 9: 1165–1172.
- [48] Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/*neu* oncogene. *Science* 1987; 235: 177–182.
- [49] DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019; 69: 438–451.
- [50] Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of cancer survival 2000–2014 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries *Lancet* 2018; 391: 1023–1075.
- [51] Tabár L, Vitak B, Chen TH, et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology* 2011; 260: 658–663.
- [52] Kopans DB, DeLuca S. A modified needle-hookwire technique to simplify preoperative localization of occult breast lesions. *Radiology* 1980; 134: 781.
- [53] Zurrida S, Veronesi U. Radio-guided occult lesion localization (ROLL) in breast surgery. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1676–1678.
- [54] Drozgyik A, Kollár D, Dankházi L, et al. Non-palpable breast cancer: a targeting challenge. Comparison of radio-guided vs. wire-guided localization techniques. *Biomedicine* 2024; 12: 2466.
- [55] Audretsch W. Oncoplastic surgery: breast conserving therapy through reconstructions. *Eur J Surg Oncol.* 1998; 24: 244–249.
- [56] Olson JS. *Bathsheba’s breast: women, cancer, and history.* Johns Hopkins University Press, Baltimore, MD, 2002.
- [57] Czerny V. Plastic replacement of the breast with a lipoma. *Chir Kongr Verhandl.* 1895; 2: 216–217.
- [58] Zampetti P, Merlati G, Riva MA. Iginio Tansini (1855–1943): an Italian surgeon and an innovator between the 19th and the 20th centuries. *J Med Biogr.* 2021; 29: 217–220.
- [59] Uroskie TW, Colen LB. History of breast reconstruction. *Semin Plast Surg.* 2004; 18: 65–69.
- [60] Filatov VP. Plastic surgery by means of round pedicle flaps. *Lancet* 1937; 2: 325–327.
- [61] Gillies HD, Millard DR. *The principles and art of plastic surgery.* Little, Brown and Company, Boston, MA, 1957.
- [62] Nahabedian MY. Breast reconstruction: a review and rationale for patient selection. *Plast Reconstr Surg.* 2009; 124: 55–62.
- [63] Höhler H. Carcinoma of the breast. *Reconstructive surgery.* [Mamma-Carcinoma. Rekonstruktive Chirurgie.] *Langenbecks Arch Chir.* 1977; 345: 78–86. [German]
- [64] Cronin TD, Brauer RO. Augmentation mammoplasty. *Surg Clin North Am.* 1971; 51: 441–452.
- [65] Snyderman RK, Guthrie RH. Reconstruction of the female breast following radical mastectomy. *Plast Reconstr Surg.* 1971; 47: 565–567.
- [66] Radovan C. Breast reconstruction after mastectomy using the temporary expander. *Plast Reconstr Surg.* 1982; 69: 195–206.
- [67] Becker H. Breast reconstruction using an inflatable breast implant with detachable reservoir. *Plast Reconstr Surg.* 1984; 73: 678–683.
- [68] McCraw JB, Horton CE, Grossman JA, et al. An early appraisal of the methods of tissue expansion and the transverse rectus abdominis musculocutaneous flap in reconstruction of the breast following mastectomy. *Ann Plast Surg.* 1987; 18: 93–113.

- [69] McCraw JB, Dibbell DG, Carraway JH. Clinical definition of independent myocutaneous vascular territories. *Plast Reconstr Surg*. 1977; 60: 341–352.
- [70] Hartrampf CR, Scheffan M, Black PW. Breast reconstruction with a transverse abdominal island flap. *Plast Reconstr Surg*. 1982; 69: 216–225.
- [71] Scheffan M, Dinner MI. The transverse rectus abdominis musculocutaneous (TRAM) flap for breast reconstruction. *Aesthetic Plast Surg*. 1995; 19: 287–294.
- [72] Scheffan M, Dinner MI. The transverse abdominal island flap: part I. Indications, contraindications, results, and complications. *Ann Plast Surg*. 1983; 10: 24–35.
- [73] Holmström H. The free abdominoplasty flap and its use in breast reconstruction. An experimental study and clinical case report. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1979; 13: 423–427.
- [74] Allen RJ, Treece P. Deep inferior epigastric perforator flap for breast reconstruction. *Ann Plast Surg*. 1994; 32: 32–38.
- [75] Lathan SR. A history of jogging and running. The boom of the 1970s. *Proc (Bayl Univ Med Cent.)* 2023; 36: 775–777.
- [76] Angelos P, Bedrosian I, Euhus DM, et al. Contralateral prophylactic mastectomy: Challenging considerations for the surgeon. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22: 3208–3212.
- [77] Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med*. 1999; 340: 77–84.
- [78] Matlock DD, Jackson LR 2nd, Sandhu A, et al. Past, present, and future of shared decision-making. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2024; 17: e010584.
- [79] Ayoade OF, Caturegli G, Canavan ME, et al. Use of complementary and alternative medicine in the management of breast cancer. *JAMA Netw Open* 2026; 9: e260337.
- [80] De Blok CJ, Wiepjes CM, Nota NM, et al. Breast cancer risk in transgender people receiving hormone treatment: nationwide cohort study in the Netherlands. *BMJ* 2019; 365: l1652.
- [81] Manninger V, Verebely T. Textbook of surgery. Part III. Detailed surgery. Part I. Surgery of the head, thorax and abdomen. [A sebészeti tankönyve. III. rész. Részletes sebészet. I. rész. A fej, mellkas és has sebészete.] Mai Henrik és Fia Könyvkereskedők kiadása, Budapest, 1920; 484. [Hungarian]
- [82] Verebely T. Breast reconstruction with fat transplantation. [Emlőpótlás zsíráttételéssel.] *Orv Hetil.* 1914; 58: 327. [Hungarian]
- [83] Verebely T. Plastic surgery of the breast. [Az emlő plastikus műtéteiről.] *Orv Hetil.* 1924; 68: 633–634. [Hungarian]
- [84] Keynes G. Conservative treatment of cancer of the breast. *Br Med J*. 1937; 2(4004): 643.
- [85] Vitéz Novák E, Lippai-Almássy A. Operative surgery. [Sebészeti műttan.] Eggenberger-féle Könyvkereskedés, Budapest, 1944; 130. [Hungarian]
- [86] Sebestény Gy. Surgery of the thorax and its organs. In: Hedri E. (ed.) Detailed surgery. [A mellkas és szerveinek sebészete. In: Hedri E. (szerk.) Részletes sebészet. Egyetemi tankönyv.] Tankönyvkiadó, Budapest, 1951; 52. [Hungarian]
- [87] Sebestény Gy. Surgery of the thorax and its organs. In: Hedri E. (ed.) Detailed surgery. [A mellkas és szerveinek sebészete. In: Hedri E. (szerk.) Részletes sebészet. Egyetemi tankönyv.] Tankönyvkiadó, Budapest, 1951; 54.
- [88] Littmann I. Operative surgery. [Sebészeti műttan.] Egészségügyi Kiadó, Budapest, 1953; pp. 204–206. [Hungarian]
- [89] Kett K, Vrga G, Lukács L. Direct lymphography of the breast. *Lymphology* 1970; 3(1): 3–12.
- [90] Kásler M. Protocols for comprehensive diagnosis and treatment of breast cancer. [Ajánlás az emlő korszerű diagnosztikájára és kezelésére.] *Magy Onkol*. 2000; 44: 11–38. [Hungarian]
- [91] Molnár FT, Varga Á, Sárosi V, et al. On talc pleurodesis. [A talcum pleurodesisről.] *Med Thorac*. 1998; 51: 67–70. [Hungarian]
- [92] Drozgyik A. Prognosis and prediction in breast cancer and possibilities for improvement. PhD thesis. [Az emlőrák prognózisa és predikciója, a javítás lehetőségei. Doktori értekezés.] Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Doktori Iskola; 2024. [Hungarian]

(Drozgyik András dr.,
Győr, Vasvári Pál u. 2–4., 9024
e-mail: drozgyika@gmail.com)

„Inter omnes partes medicinae chirurgia effectus evidentissimus est.”
(Az orvostudomány összes ága közül a sebészet eredménye a legnyilvánvalóbb.)