

MTA Doktori Pályázat tézisei

**Az onkoplasztikai emlőműtétek
onkológiai biztonságának vizsgálata**

Dr. Romics László

Greater Glasgow and Clyde, NHS Scotland

University of Glasgow



Glasgow, Skócia

2024

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK	3
1. ELŐSZÓ.....	5
2. BEVEZETÉS	7
2.1. A vonatkozó szakirodalom áttekintése	7
2.2. Az onkoplasztikai sebészeti technikák rövid összefoglalása.....	11
3. CÉLOK.....	17
3.1. Az onkoplasztikai emlőmegtartó műtét és a masztektómia utáni azonnali emlőrekonstrukció onkológiai biztonságának vizsgálata a glasgow-i emlősebészeti osztályokon	17
3.2. Az onkoplasztikai emlőmegtartó műtét onkológiai biztonságának vizsgálata országos és nemzetközi tanulmányokban	19
4. AZ ONKOPLASZTIKAI EMLŐMEGTARTÓ MŰTÉTEK ÉS A MASZTEKTÓMIA UTÁNI AZONNALI EMLŐREKONSTRUKCIÓ ONKOLÓGIAI BIZTONSÁGÁNAK VIZSGÁLATA A GLASGOW-I EMLŐSEBÉSZETI OSZTÁLYOKON	22
4.1. Masztektómiát követő azonnali rekonstrukció utáni recidíva és mortalitás vizsgálata hosszú távú utánkövetés után egy regionális ellátást végző plasztikai sebészeti centrum betegeiben	22
4.2. Az onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek összehasonlító vizsgálatainak kezdeti lépései.....	24
4.3. Az onkoplasztikai műtétek hatása az adjuváns terápia elkezdésére	26
4.4. Az onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek utáni radiológiai utánkövetés vizsgálata	27
4.5. A terápiás mammoplasztika és a térfogatpótló onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek utáni recidíva arányok és mortalitás vizsgálata hosszú távú utánkövetés után	27
4.6. Az onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek onkológiai eredményeinek összehasonlítása széles excízióval és masztektómiával	28
4.7. Az „extrém” onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek onkológiai biztonságának vizsgálata	31
4.8. A COVID-19 járvány hatása az onkoplasztikai sebészetre	32

5. AZ ONKOPLASZTIKAI EMLŐMEGTARTÓ MŰTÉT ONKOLÓGIAI BIZTONSÁGÁNAK VIZSGÁLATA ORSZÁGOS ÉS NEMZETKÖZI TANULMÁNYOKBAN.....	35
5.1. Az onkoplasztikai emlőmegtartó műtét, a széles excízió és a masztektómia indikációinak összehasonlítása egy országos vizsgálatban Skóciában.....	35
5.2. A tumormentes sebészi szél vastagságának összehasonlítása onkoplasztikai emlőmegtartó műtét és széles excízió után, és az ép szegély vastagságának recidívára gyakorolt hatásának vizsgálata (OPBC-1/iTOP2 vizsgálat)	38
5.3. Az onkoplasztikai emlőmegtartó műtét onkológiai biztonságának vizsgálata egy országos vizsgálatban Skóciában.....	39
5.4. Mellkasfali perforátor lebenyekkel végzett térfogatpótló onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek onkológiai biztonságának tanulmányozása egy országos vizsgálatban az Egyesült Királyságban (PartBreCon vizsgálat).....	43
5.5. Emlőműtétek közvetlen hatásának vizsgálata a túlélésre: emlőmegtartó műtét és masztektómia utáni túlélési adatok a skóciai rákregiszter alapján	46
6. ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA	49
7. KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE	52
7.1. Az értekezés alapjául szolgáló saját közlemények	52
7.2. Az értekezés témájához nem kapcsolódó saját közlemények.....	58
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	66

RÖVIDÍTÉSEK

AICAP	arteria intercostalis anterior perforátor lebeny
ANC	axilláris blockdissectio
ANS	axilláris nyirokcsomó mintavétel
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
BCS	emlőmegtartó műtét
BCSS	emlőrák-specifikus túlélés
CI	konfidencia intervallum
cN	klínikai nyirokcsomó stádium
cPR	komplett patológiai regresszió
cT	klínikai tumor stádium
CWPF	mellkasfali perforátor lebeny
DCIS	ductalis carcinoma in situ
DFS	betegségmentes túlélés
DIEP	arteria epigastrica inferior profunda perforátor lebeny
DXT	sugárterápia
EOBCS	Extrém Onkoplasztikai Emlőmegtartó műtét
ER	ösztrogén receptor
FH	családi anamnézis
GIRFT	"Getting It Right First Time" Nemzeti jelentés
HER-2	humán epidermális növekedési faktor receptor 2
HR	relatív kockázat
IBR	azonnali emlőrekonstrukció
ICAP	arteria intercostalis perforátor lebeny
IR	azonnali rekonstrukció
ITS	invazív tumor mérete
LICAP	arteria intercostalis lateralis perforátor lebeny
LTAP	arteria thoracica lateralis perforátor lebeny
A/K	alsó külső kvadráns az emlőben
A/B	alsó belső kvadráns az emlőben
MCN	Menedzselt klínikai hálózat
MFMC	multifokális/multicentrikus emlőrák
MICAP	arteria intercostalis medialis perforátor lebeny
Mx	masztektómia
Mx±IR	masztektómia azonnali rekonstrukcióval vagy anélkül
NACT	neoadjuváns kemoterápia

NHS	Nemzeti Egészségügyi Szolgálat
NSM	mellbimbó megtartó masztektómia
NST	nem speciális típus
OBC	onkoplasztikai emlőmegtartás
OBCI	onkoplasztikai emlőmegtartás Clough I. szint
OBCII	onkoplasztikai emlőmegtartás Clough II. szint
OBCS	onkoplasztikai emlőmegtartó műtét
OS	teljes túlélés
PartBRECON	Partial Breast REconstruction Consortium
PET	elsődleges endokrin terápia
PR	progeszteron receptor
SBC / sBCS	standard emlőmegtartó műtét
SLNB	őrszem nyirokcsomó biopszia
SSM	bőrkímélő masztektómia
TDAP	arteria thoracodorsalis perforátor lebeny
TE / Thoraco-epig	arteria thoracoepigastrica lebeny
TM	terápiás mammoplasztika
F/B	felső belső kvadráns az emlőben
F/K	felső külső kvadráns az emlőben
US	ultrahang
WLE	széles excízió
WOSCAN	West of Scotland Cancer Network
WTS	teljes tumorméret
YP	poszt-neoadjuváns kemoterápia utáni patológia

1. ELŐSZÓ

Az 1990-es évektől az emlőrákos betegek túlélése fokozatosan hosszabbodott, ezért a kezelés esztétikai eredménye is egyre fontosabb tényezővé vált a betegek számára. Az onkoplasztikai emlősebészet kezdetben a masztektómiát követő, halasztott emlőrekonstrukcióval kezdődött, majd a 2000-es években az azonnali emlőrekonstrukció kezdett tér hódítani. Ez volt az első két lépés az onkoplasztikai emlősebészet fejlődésében. Az onkoplasztikai emlősebészet harmadik lépése a 2010-es évek elejére tehető, amikor az onkológiai alapelvek betartásával, az esztétikai sebészetben használt emlőredukációs technikákat kezdték el alkalmazni az emlőmegtartó műtétek kozmetikai eredményének javítására. Ezt a technikát terápiás mammoplasztikának nevezik.

A terápiás mammoplasztikával párhuzamosan egy másik sebészeti technika is kialakult, amelyet parciális emlőrekonstrukciós technikának nevezünk. Parciális emlőrekonstrukció során lokálisan elérhető lebenyeket alkalmazunk a reszekció pótlására. Az onkoplasztikai emlőmegtartó sebészet végső célja, hogy masztektómia helyett emlőmegtartó műtéttel kezeljük a betegeinket, melyet a komplex onkoplasztikai technikák és az egyre hatékonyabb neoadjuváns kezelések együttes alkalmazásával érhetünk el. Mint látni fogjuk a dolgozat végén, ez különösen fontos, hiszen egyre több bizonyíték áll rendelkezésre – többek között saját vizsgálatunk is – melyek azt mutatják, hogy emlőmegtartó műtét után masztektómiához képest jobb a prognózis.

Az emlősebészet fent leírt fejlődése végül egy új szakterület kialakulásához vezetett: úgynevezett „onkoplasztikai emlősebész” az emlősebészetre specializált általános sebészből, vagy az emlősebészetre specializált plasztikai sebészből válhat. Napjainkban világszerte számos onkoplasztikai sebészeti ösztöndíj létezik általános vagy plasztikai sebészek számára, akik így onkoplasztikai emlősebészésképezhetik magukat. A szerző az egyik legkorábbi onkoplasztikai emlősebészeti képzési program keretében tanulta az onkoplasztikai sebészet alapjait, 2006-ban és 2007-ben az Egyesült Királyságban, a Glasgow Royal Infirmary plasztikai sebészeti és a Western Infirmary Glasgow emlősebészeti osztályán kialakított onkoplasztikai képzési rendszerben.

Fontos megjegyezni, hogy az emlősebészet fent leírt evolúcióját maguk a betegek kényszerítették ki – nem az onkológiai sebészek – mivel a meghosszabbodott túlélésük alatt a kezelés esztétikai eredménye az életminőségüket közvetlenül befolyásolta. Kezdetben a részleges vagy teljes emlőrekonstrukciós műtéteket nem tekintették az onkológiai kezelés részének. Ugyanakkor a sebészeti és onkológiai közösségben aggodalomra adott okot az a felismerés, hogy az onkoplasztikai műtéteket nagyobb megterhelést jelentenek a betegeknek, több szövődménnyel járhatnak, késleltethetik az adjuváns kezelést, növelhetik a pozitív sebészi szélek arányát, ezért ronthatják a prognózist, mert magasabb recidíva és alacsonyabb emlőrák-specifikus túlélési eredményezhetnek a hagyományos emlőrákműtétekhez képest az esztétikai eredmény

javítása érdekében. Ezeket az aggályokat ebben a dolgozatban alaposan megvizsgáltuk és elemeztük.

Gondot okozott, hogy a dolgozatban milyen elv mentén mutassam be a módszereket, az eredményeket és a következtetéseket. Ideális esetben a különböző onkológiai eredményeket az egyes onkoplasztikai sebészi technikákhoz kapcsolódóan mutatjuk be. Ez azonban az onkoplasztikai technikák heterogenitása miatt nehéz lett volna. Ezért az onkológiai eredményeket úgy mutatom be, hogy tükrözzék a technikák természetes fejlődését, amely párhuzamosan zajlott az onkológiai biztonság kérdésének felismerésével és annak auditálásval. Az onkológiai biztonságot az új technikák elterjedésekor először az egyes sebészeti osztályokban auditáltuk, majd amikor az adott technika elterjedt és sok kórházban alkalmazták, akkor regionális és országos vizsgálatokat végeztünk. Ez jelenti az első lépést az egyes sebészeti osztályok minőségi mutatóinak összehasonlító értékelésében, azaz az egyes osztályok eredményeinek összevetése a regionális/országos eredményekkel. Az összehasonlítás második lépése az, amikor a regionális/országos eredményeket szisztematikus irodalmi áttekintések vagy metaanalízisek alapján a nemzetközi adatokkal vetjük össze. A minőségi mutatók értékelésének e két lépése az egyetlen lehetséges módja egy újonnan alkalmazott sebészeti technika minőségének ellenőrzésére, amennyiben prospektív, randomizált, kontrollált vizsgálatok nem végezhetőek, mint például onkoplasztikai emlősebészetben.

A fentiekre való tekintettel, ebben a dolgozatban először az egyes sebészeti osztályokban mért onkológiai biztonsági adatokat mutatom be, majd az általunk vizsgált regionális és országos adatokat. Tekintettel arra, hogy az – általunk publikált – szisztematikus irodalmi áttekintések és metaanalízisek, melyek az onkoplasztikai emlőműtétek onkológiai biztonságára vonatkozó legmagasabb szintű bizonyítékok, nem a mi eredeti kutatásunkon alapulnak nagyrésztben, ezért ezeket nem mutatom be külön, hanem a bevezetőben, az irodalmi áttekintés részeként szerepelnek.

A dolgozatban szereplő tanulmányok a 2000-es évek végére nyúlnak vissza. A masztéktómia utáni azonnali vagy halasztott emlőrekonstrukció ekkorra már a mindennapi rutin eljárás része volt, és onkológiai biztonságosságukat már az azt megelőző időszakban széles körben vizsgálták és publikálták. Dolgozatom tehát elsősorban az onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek onkológiai biztonságával foglalkozik, amelyek a 2000-es évek végén kezdtek népszerűvé válni. Az onkoplasztikai emlőmegtartás onkológiai biztonságáról ebben az időszakban még alig publikáltak adatokat.

2. BEVEZETÉS

2.1. A vonatkozó szakirodalom áttekintése

Az emlőmegtartó műtétek elsődleges célja az adekvát lokális kontroll elérése, melynek legfontosabb eleme a tumormentes reszekciós szél kialakítása. Fontos másodlagos cél a beteg elvárásainak megfelelő esztétikai eredmény elérése, amely szoros összefüggést mutat a beteg életminőségével. Összefüggést mutattak ki az esztétikai eredmény és a betegek szorongásos és depressziós pontszámai, testképe, szexualitása és önértékelése között.

Az onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek (OBCS) előnyeinek alátámasztására csak kevés jó minőségű bizonyíték áll rendelkezésre. Az OBCS a hagyományos széles excízió onkológiai alapelveit alkalmazza, azonban az emlőmegtartó kezelés biztonságát vizsgáló, mérőldkőnek számító prospektív randomizált vizsgálatokban többnyire csak kis méretű emlőtumorral rendelkező betegeket soroltak be. Ugyanakkor, az OBCS-kezelésben részesülő betegeknek gyakran nagyobb daganataik vannak, a vizsgálatainkban az OBCS-kezelésben részesülő betegek több mint felének cT2-cT3-as daganata volt. A klasszikus randomizált, kontrollált vizsgálatok (*Fisher és Veronesi*) nem szolgáltatnak elegendő bizonyítékot arra, hogy az emlőmegtartás biztonságos cT2-es vagy annál nagyobb daganatok esetén is. Az alacsony szintű evidenciához hozzájárul az is, hogy a legtöbb OBCS-vizsgálat kevés beteget tartalmaz, a legtöbb egy centrumú megfigyeléses vizsgálat, többnyire heterogén módszerekkel, amely (gyakran ellentmondásos) eredményekről számol be. Az összehasonlító vizsgálatok magasabb szintű evidenciát képviselnek ezeken belül.

Tumorreszekciós szélek és a reexcízió gyakorisága

Tizenhárom összehasonlító tanulmány hasonlította össze az OBCS-t egy kontrollesoporttal, vizsgálva a pozitív reszekciós szélek gyakoriságát és a reexcízió arányát. Nem minden tanulmány számolt be a pozitív reszekciós szélek arányáról, és nincs egyértelmű konszenzus a pozitív szélek definícióját illetően sem. Ezen összehasonlító tanulmányok közül csak nyolc számol be statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb pozitív reszekciós szél és/vagy reexcízió arányról OBCS esetében hagyományos széles excízióhoz (BCS-hez) képest. A többi öt összehasonlító tanulmány, amelyek jellemzően alacsonyabb reszekciós szél pozitivitásról és/vagy reexcízió arányról számolnak be, nem mutattak ki előnyöket az OBCS számára ebben a tekintetben.

Egy nemrégiben készült szisztematikus irodalmi áttekintésben a szerzők 49 tanulmányban több mint ötezer OBSC-sel kezelt beteget értékelték, 10,8%-os átlagos pozitív reszekciós szél gyakoriságról, 6,0%-os reexcízió arányról és 6,2%-os komplettáló masztektómia arányról számoltak be. A mi szisztematikus irodalmi áttekintésünk a térfogatpótló onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek esetében 11,3%-os (0-29,3%) pozitív reszekciós szél arányt és mindössze 2,3%-os (0-10,3%) komplettáló masztektómia arányt mutatott. Más szisztematikus irodalmi áttekintések nem tudtak egyértelmű következtetést levonni az alacsonyabb tumormentes reszekciós szélek és reexcízió arányokra vonatkozóan OBSC esetében, tekintettel a heterogén vizsgálati módszerekre és a pozitív reszekciós szél gyakoriságában mutatkozó jelentős eltérések miatt az egyes tanulmányok között.

Szövődmények az onkoplasztikai műtétek után

OBSC után a betegek 14,3%-ában fordult elő műtét utáni szövődmények egy nemrégiben publikált szisztematikus összefoglaló tanulmány szerint. *Carter és munkatársai* 9861 betegben hasonlították össze a szövődmények arányát. A betegeket standard emlőmegtartó műtéttel (sBCS), onkoplasztikai emlőmegtartó műtéttel (OBSC), masztektómiával vagy masztektómiát követő azonnali rekonstrukcióval kezelték.

A sebgyógyulással kapcsolatos szövődmények (4,8%) statisztikailag magasabbak voltak az OBSC, mint sBCS esetében. A posztoperatív hematoma (2%) és a műtéti terület fertőzésének aránya (4,5%) hasonló volt az OBSC és az sBCS esetében. Érdekes módon masztektómiát követő azonnali rekonstrukcióhoz képest OBSC-nél szignifikánsan alacsonyabb volt a sebgyógyulással kapcsolatos szövődmények száma. A terápiás mammaplasztika (TM) eredményeit vizsgáló nemzetközi multicentrikus prospektív vizsgálat (TeaM) szerint, amelybe 880 beteget vontak be, a komplikációs arány 23,3% volt, de csak a betegek 2,8%-ában volt szükség további műtetre szövődmények miatt. Egy további vizsgálatban *Potter és munkatársai* a TeaM vizsgálatban szereplő betegek eredményeit összehasonlították az iBRA-2 vizsgálatba bevont, masztektómiával vagy masztektómia utáni azonnali emlőrekonstrukcióval (IBR) kezelt betegek eredményeivel. Összesen 2916 beteget (TM 376; masztektómia 1532; masztektómia és IBR 1008) vontak be a vizsgálatba. A szerzők azt találták, hogy a masztektómiával kezelt betegekben nagyobb valószínűséggel fordultak elő szövődmények, mint a TM csoportban (TM: 21%; masztektómia: 37,2%; masztektómia és IBR: 35,6%; $p < 0,001$). A mi munkacsoportunk azt találta a térfogatpótló onkoplasztikai emlőmegtartó műtétekkel kapcsolatos szisztematikus összefoglaló tanulmányban, hogy az összes komplikáció átlagosan 21,1% (0-65,7%) volt.

Munkacsoportunk egy szisztematikus áttekintést és metaanalízist végzett 37657 beteg eredményei alapján a posztoperatív szövődmények és a recidíva kapcsolatáról. Azt találtuk, hogy a komplikációk szignifikánsan befolyásolták az 5 éves recidíva mentes túlélést (HR 1,48 95% CI 1,02-2,14, $p = 0,04$). Ezt *Boniface és munkatársai* is megerősítették. A svéd rákregiszter adatai alapján készült, 57152 beteget tartalmazó tanulmányban kimutatták, hogy a teljes mortalitás és az emlőrák okozta mortalitás magasabb, ha súlyos posztoperatív szövődmény alakult ki (OS: HR 1,32, 95% CI: 1,15-1,51; BCSS: HR 1,31, 1,04-1,65). Érdekes módon a preoperatív keringő szisztematikus gyulladásoz markerek is szerepet játszhatnak az emlőrák prognózisában. A munkacsoportunk által végzett, 42 vizsgálatot magában foglaló metaanalízisünk azt mutatta, hogy a magasabb neutrofil-lymphocita arány rosszabb teljes túléléssel (OS) (HR 1,75, 95% CI: 1,52-2,00; $P < 0,001$), betegségmentes túléléssel (DFS) (HR 1,67, 1,50-1,87; $P < 0,001$) és emlőrák-specifikus túléléssel (BCSS) (HR 1,89, 1,35-2,63; $P < 0,001$) jár. A magasabb trombocita-lymphocita arány rosszabb OS-sel (HR 1,29, 1,10-1,50; $P = 0,001$) és DFS-sel (HR 1,58, 1,33-1,88; $P < 0,001$) társul. A magasabb C-reaktív protein szint rosszabb BCSS-sel (HR 1,22, 1,07-1,39; $P = 0,002$) és OS-sel (HR 1,24, 1,14-1,35; $P = 0,002$) van összefüggésben.

Adjuváns terápia késleltetése onkoplasztikai műtétek után

Onkoplasztikai emlőmegtartást vagy teljes azonnali emlőrekonstrukciót követő adjuváns kemoterápia késésére vonatkozó adatok ellentmondásosak. A publikált tanulmányok nagyobb része arról számol be, hogy az OBBS nem késlelteti az adjuváns kemoterápia elkezdését, ugyanakkor néhány tanulmány – ezzel ellentétben – az adjuváns terápia elkezdésének késéséről számolt be. Fontos megjegyezni, hogy ebben a tekintetben a masztektómiát követő azonnali rekonstrukció onkológiai biztonságára vonatkozó adatok sokkal megbízhatóbbak, mint az OBBS-re vonatkozóak.

Yoon és munkatársai – mások mellett – kimutatták, hogy emlőmegtartó műtét után a teljes emlő sugárterápiát követő „boost” sugárterápia csökkenti a helyi kiújulás veszélyét. Ez különösen fontos OBBS esetében, mivel sBCS-hez képest nagyobb és agresszívabb a tumor és ezért a lokális recidíva kockázata is nagyobb. OBBS-sel kezelt betegek általában fiatalabbak, ezért az adekvát lokális kontroll különösen fontos. *Agrawal és munkatársai* tanulmányai szerint a „boost” sugárterápia kivitelezése aggodalomra ad okot OBBS után, tekintettel arra, hogy az emlő parenchyma redisztribúciója, átrendezése a tumorágy elhelyezkedését olyan fokban változtathatja meg, amely a „boost” sugárterápia alkalmazását meggátolhatja.

Recidíva és túlélés

Az OBCS-sel kezelt betegek túlnyomó többségében az emlőtumor mérete relatíve nagy. Számos tanulmányban ezek több mint felét T2-T3-as tumorok teszik ki. A nagy tumorméret rossz prognosztikai marker, ami a biológiai agresszivitás jelzője lehet. Nincs definiálva, hogy az OBCS az sBCS alkalmazásának kiterjesztését jelenti-e a nagyobb tumorokra, vagy pedig a masztektómia helyett végzünk emlőmegtartó műtétet onkoplasztikai műtéti technikákkal. Mindezek miatt kétséges, hogy az OBCS onkológiai eredményeit sBCS-hez, masztektómiához, esetleg mindkettőhöz kellene hasonlítani.

Prospektív randomizált vizsgálatokra valószínűleg soha nem kerül sor, tekintettel az összetett etikai akadályokra. Az egyetlen erre vonatkozó jelentős kísérlet meg is bukott, mivel nem tudott elég beteget bevonni a vizsgálatba (MIAMI study, *Winters Z. és munkatársai*). A jelenleg rendelkezésre álló legjobb bizonyíték 3. szintű, kontrollcsoportokkal végzett megfigyeléses vizsgálatok. Eddig 8 jelentős összehasonlító tanulmányt tettek közzé, amelyek recidíva arányokról és túlélésről számolnak be.

Chakravorty és munkatársai retrospektív összehasonlító vizsgálata szerint az OBCS onkológiai biztonsága és az sBCS onkológiai biztonsága lényegében megegyező. A szerzők nem találtak szignifikáns különbséget a lokális recidíva arányában (OBCS 2,7% vs. sBCS 2,2%) vagy a távoli recidíva arányában a 28 hónapos medián követési idő alatt. *Mazouni és munkatársai* az sBCS-t és az OBCS-t összehasonlították neoadjuváns kemoterápiát követően. 46 hónapos medián utánkövetési idő után a szerzők nem találtak szignifikáns különbséget az 5 éves teljes túlélésben (96,2% OBCS vs. 94,2% sBCS) vagy a recidíva mentes túlélésben (92,7% OBCS vs. 92% sBCS) a két csoport között. *Gulcelik és munkatársai* egy prospektív vizsgálatot végeztek, amelyben a quadrantectomiát a terápiás mammaplasztikával hasonlították össze 33 hónapos medián utánkövetési idővel, és a szerzők nem találtak különbséget a betegségmentes túlélésben vagy az általános túlélésben.

A legnagyobb összehasonlító vizsgálat egy retrospektív, egycentrumú vizsgálat, amely 9861 beteget foglalt magában, 3,4 év medián utánkövetési idővel. Négy csoportot vontak be a vizsgálatba: sBCS (n=3559), OBCS (n=1177), masztektómia (Mx) (n=3263) és masztektómia és azonnali emlőrekonstrukció (Mx+IBR) (n=2608). Az sBCS és az OBCS csoportok klinikopatológiai jellemzői közötti jelentős különbségek ellenére nem volt különbség a 3 éves teljes túlélésben (95,8% OBCS vs. 96,8% sBCS) és a recidíva mentes túlélésben (94,6% OBCS vs. 96,1% sBCS). Az Mx+IR (n=2608) és OBCS kezelésben részesülő betegek összehasonlításában az Mx+IR kezelésben részesülő betegek 3 éves OS (97,7% Mx+IR vs 95,8% OBCS, p=0,0007) és recidíva mentes túlélése (96,6% Mx+IR vs 94,6% OBCS, p=0,01) szignifikánsan jobb volt. Bár ez a legnagyobb összehasonlító vizsgálat, a vizsgálatban az utánkövetési idő túl rövid ahhoz, hogy a helyi/távoli recidíva vagy a túlélés szempontjából klinikailag fontos konklúziót vonhassunk le.

De Lorenzi és munkatársai két összehasonlító tanulmányt tettek közzé, amelyekben az OBCS-t az sBCS-sel, illetve a masztektómiával hasonlították össze 2000 és 2008 között intézményükben (European Institute of Oncology, Milánó, Olaszország) diagnosztizált primer invazív emlőrákos betegek esetében. Az első vizsgálatban az OBCS-t (n=454) az sBCS-sel (n=908) hasonlították össze. A medián utánkövetési idő 7,2 év volt. A teljes túlélés hasonló volt a két csoportban (91,4% OBCS vs. 91,3% sBCS 10 év után). A lokális recidíva előfordulása az OBCS csoportban kissé magasabb volt (3,2% vs. 1,8% 5 év múlva; 6,7% vs. 4,4% 10 év múlva), de ez statisztikailag nem volt szignifikáns különbség, és a regionális és távoli áttétek is hasonlóak voltak a csoportok között. A második vizsgálatban az OBCS-t (n=193) masztektómiával (n=386) hasonlították össze T2-es (2-5cm) invazív emlőrákban szenvedő betegek esetében (masztektómiával kezelt betegek több mint 90%-ánál azonnali rekonstrukciót is végeztek). Nem volt szignifikáns különbség a teljes túlélésben 87,3% (OBCS) és 87,1% (Mx) 10 év alatt. A betegségmentes túlélés is mindkét csoportban hasonló volt: 60,9% (OBCS) és 56,3% (Mx) 10 év alatt. A lokális recidíva előfordulása kissé magasabb volt az OBCS csoportban (7,3% vs. 3% 10 év alatt), de ez a különbség statisztikailag nem volt szignifikáns.

A fentieket alátámasztja *Losken és Chand* is, akik megállapították, hogy a terápiás mammaplasztika, illetve a mini-LD lebenyekkel történő térfogatpótlás nincs hatással a lokális recidíva gyakoriságára. A mi munkacsoportunk a térfogatpótló onkoplasztikai emlőmegtartással kapcsolatban, egy összesen 1729 beteget tartalmazó, átlagosan 40,8 hónapos (6-125) utánkövetési idővel rendelkező szisztematikus összefoglaló tanulmányt publikált. 2,5%-os (0-8,1) és 3,1%-os (0-14,6%) locoregionális és távoli kiújulási arányt találtunk 43,7 illetve 36,4 hónapos utánkövetési idővel. A túlélés szempontjából az 5 éves DFS 91,7%, az OS 93,8%, a tumor-specifikus túlélés pedig 96,1% volt.

2.2. Az onkoplasztikai sebészeti technikák rövid összefoglalása

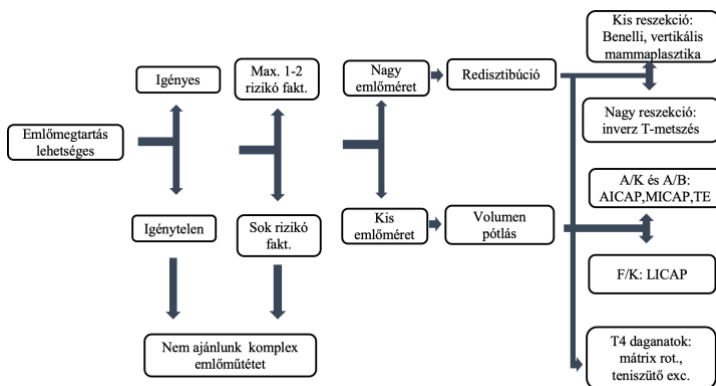
Az onkoplasztikai emlőmegtartó műtéteket (OBCS) két nagy alcsoportra oszthatjuk a sebészeti technikák szempontjából. A redisztribúciós műtétnél a defektus kitöltését és az emlő alakjának újra formálását az emlőszövet mirigyes vagy bőr-mirigyes lebenyének áthelyezésével végezzük, és gyakran a kontralaterális emlő redukcióját is elvégezzük egyidőben a jobb szimmetria miatt. A térfogatpótló műtét alkalmával autológ szöveteket használunk a térfogatvesztés pótlására.

Az onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek aránya folyamatosan növekszik az Egyesült Királyságban. Az onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek aránya az összes emlőmegtartó műtéten belül Angliában ötszöröse növekedett a GIRFT Program jelentése alapján 10 év alatt 2008 és 2018 között. Valószínűsíthető, hogy a 2018-as 10%-os arány jelenleg már

sokkal magasabb és elérheti a masztektómia utáni azonnali rekonstrukciók országos átlagát. Az azonnali rekonstrukciók aránya a GIRFT-jelentés alapján 2013 és 2018 között Angliában 25-30% között volt, az 50 év alatti betegeknél ez az arány szignifikánsan magasabb volt az idősebb betegekhez képest.

Onkoplasztikai emlőmegtartás

Az onkoplasztikai műtési technika kiválasztása több tényezőn múlik. Elsősorban a daganat elhelyezkedésétől, az emlő méretétől és alakjától, a testalkattól, a társbetegségektől, a donorhelyeken rendelkezésre álló szövetfeleslegtől, valamint a beteg preferenciáitól és igényeitől függ. Az **1. ábra** az onkoplasztikai emlőmegőrzési technika kiválasztásának döntési algoritmusát szemlélteti.



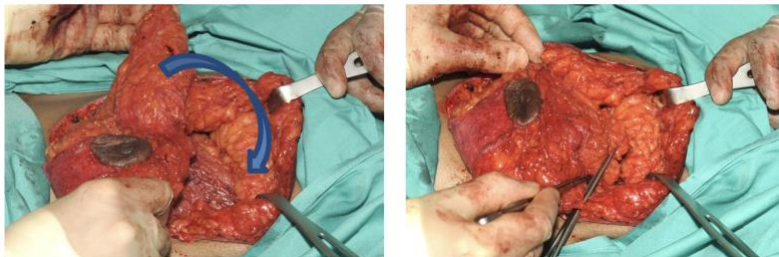
1. ábra: Döntési algoritmus az onkoplasztikai emlőmegtartás technikájának kiválasztásához

A/K: az emlő alsó külső kvadránsa, A/B: az emlő alsó belső kvadránsa, F/K: az emlő felső külső kvadránsa, AICAP: arteria intercostalis anterior perforátor lebeny, MICAP: arteria intercostalis medialis perforátor lebeny, LICAP: arteria intercostalis lateralis perforátor lebeny, TE: arteria thoracoepigastica lebeny.

Terápiás mammaplasztika

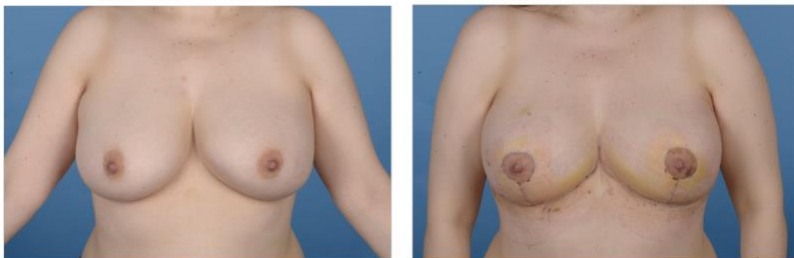
A Clough II. szintű onkoplasztikai emlőmegtartó technikákat (OBCII) (az emlő térfogatának legalább 20%-a reszekcióra kerül a tumor eltávolítása során) akkor kell alkalmazni, ha a reszekció következtében a műtét esztétikai eredménye várhatóan hátrányos, a beteg számára elfogadhatatlan, és a rossz esztétikai eredmény jelentősen rontaná a beteg életminőségét.

A *Clough* II. szintű onkoplasztikai emlőmegtartó technikák többsége redisztribúciós technika, amely a daganat kimetszését, majd a megmaradó emlő parenchyma áthelyezését, valamint az emlő bőrének ezzel arányos csökkentését foglalja magában (2. ábra). Ezeket a műtéteket gyűjtőnéven terápiás mammoplasztikának nevezik.



2. ábra: A emlőbimbó vérellátását adó alsó nyélből eredő parenchyma lebenyt supero-laterálisan a tumorágyba forgatjuk (emlőparenchyma redisztribúciója).

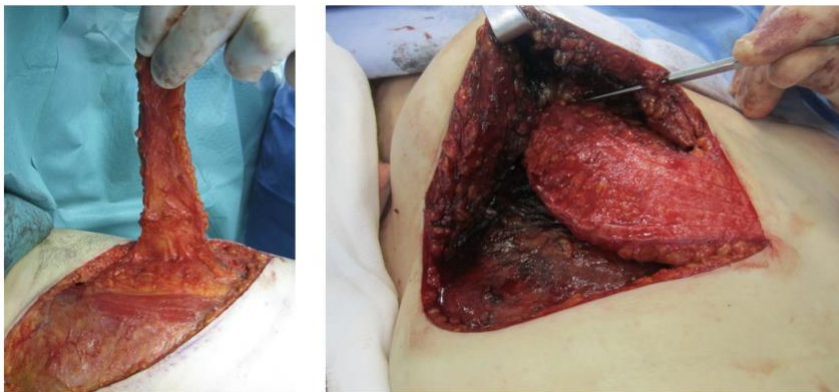
- Terápiás mammoplasztika inverz-T metszésből vagy vertikális metszésből
Az inverz-T metszésből végzett terápiás mammoplasztika alkalmas a közepes és nagy méretű emlők nagyobb daganatainak kimetszésére. A daganat kimetszése után az újra formálás (redisztribúció) elvégezhető a megmaradt emlő parenchymából létrehozott másodlagos lebenyek segítségével vagy az emlőbimbó vérellátását adó nyélből eredő, annak meghosszabbításában képzett lebeny segítségével (kiterjesztett primér lebeny). Általában az ellenoldali emlő redukciója is szükséges ezzel egyidőben (2. és 3. ábra).
- Benelli-féle „donut” mastopexia
A Benelli-féle „donut” mastopexia kisebb és kevésbé ptotikus emlők esetében alkalmazható, amikor a kimetszést követően újra formálásra van szükség. Az emlő bőrét párhuzamos circumareoláris metszésekkel csökkentjük, és az alakjának újra formálását egy rotációs lebennyel végezzük el a parenchyma kétrétegű mobilizációját követően (a mellkasfallról és az emlő bőréről mobilizáljuk a parenchymát). Ez a technika általában nem igényel azonnali redukciót az ellenoldali emlőben, de hosszú távon, különösen sugárterápia után aszimmetria alakulhat és az ellenoldali emlő csökkentő műtét mérlegelendő.
- „Tennisütő” alakú terápiás mammoplasztika
Ez a technika közepesen nagy méretű emlők esetében alkalmazható, amikor a felső külső kvadránsból relatíve nagy tumor reszekciójára van szükség a bőrrel együtt. Az emlő alakjának újra formálását a felső külső kvadránsban és circumareolárisan a parenchyma közelítésével végezzük annak a mellkasfallról történő mobilizációja segítségével. Általában ellenoldali emlőredukcióra is van szükség.



3. ábra: A műtét előtti és utáni fényképek: bal oldali terápiás mammoplasztika, szentinel nyirokcsomó biopszia, és ellenoldali redukció a bal emlő felső belső kvadránsban elhelyezkedő 40 mm nagyságú pleomorph invazív lobuláris carcinoma miatt.

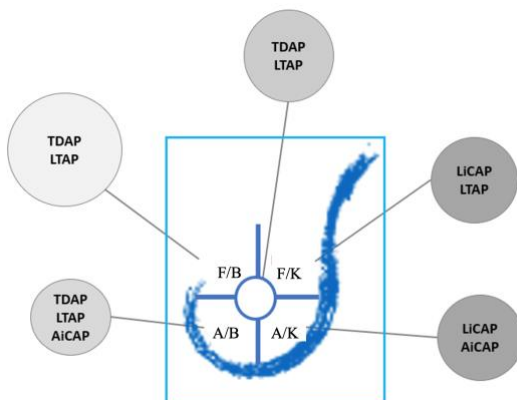
Térfogatpótló technikák

Ezeknek a technikáknak a célja a kimetszett defektus pótlása autológ szövettel, így a deformitás csökkentése és az emlő eredeti formájának a megőrzése (**4. ábra**).



4. ábra: A mellkasfal laterális részéből eredő LICAP (arteria intercostalis lateralis perforátor) lebeny (balra) és a hasfal felső részéből eredő TE (arteria thoracoepigastrica) lebeny (jobbra).

Napjainkban a leggyakrabban alkalmazott onkoplasztikai térfogatpótló technikák a mellkasfali perforátor lebenyek, amelyek közé tartozik a LICAP, MICAP, AICAP, TDAP és LTAP lebenyek, és amelyek alkalmazását az egyes emlőkvadránsokban az **5. ábra** mutatja.



5. ábra: A lebenytípusok eloszlása az emlősablonon

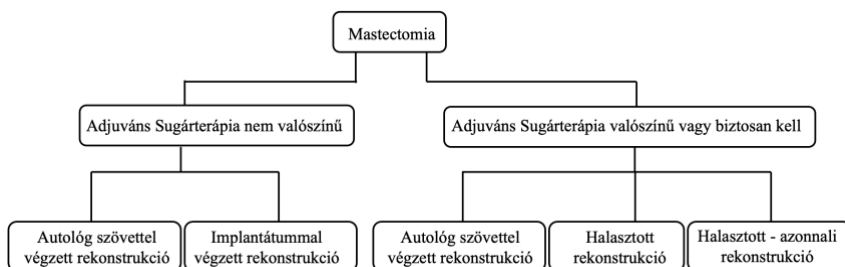
LICAP: arteria intercostalis lateralis perforátor lebény; LTAP: arteria thoracica lateralis perforátor lebény; AICAP: arteria intercostalis anterior perforátor lebény;

TDAP: arteria thoracodorsalis perforátor lebény;

F/B: felső belső kvadráns az emlőben; F/K: felső külső kvadráns az emlőben; A/K: alsó külső kvadráns az emlőben; A/B: alsó belső kvadráns az emlőben

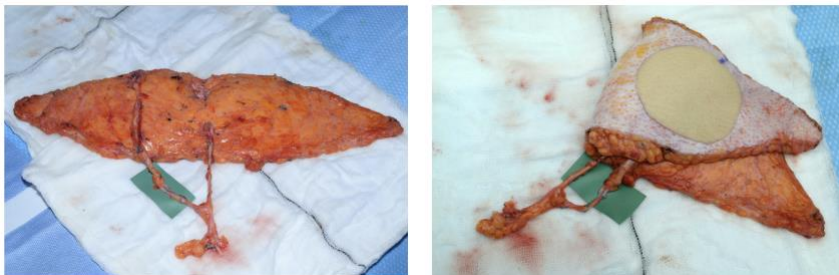
Azonnali emlőrekonstrukció masztektómia után

A masztektómia utáni emlőrekonstrukció összetett döntéshozatalt igényel. A rekonstrukció időzítését tekintve az azonnali rekonstrukció előnyösebb, mint a halasztott, mivel jobb esztétikai eredmény érhető el, ha az emlő bőrét a masztektómia során megtartjuk (6. ábra).



6. ábra: Az emlőrekonstrukció műtéti technikájának és időzítésének kiválasztására szolgáló algoritmus

A rekonstrukció technikáját tekintve az implantátum alapú rekonstrukció nem valószínű, hogy kedvező kozmetikai eredményt hoz mellkasfali sugárterápia esetén, ezért ebben a helyzetben javasolt elkerülni az implantátummal történő rekonstrukciót. Az azonnali rekonstrukcióhoz leggyakrabban használt lebény a DIEP lebény (7. ábra).



7. ábra: DIEP (arteria epigastrica inferior profunda perforator) lebe ny a vérellátás ábrázolásával

- Bőrkímélő masztektómia és azonnali autológ szövetrel végzett rekonstrukció
A bőrkímélő masztektómia során az emlőszövetet – leggyakrabban – egy circumareolaris metszésen keresztül távolítjuk el az emlőbimbóval és az areolával együtt. Az emlő bőrét a Scarpa fascia síkjában körkörös en alápreparáljuk, és az emlő parenchymát a mellkasfalról reszekáljuk.
- Emlőbimbó kímélő (subcutan) masztektómia és azonnali autológ szövetrel végzett rekonstrukció
Az emlőbimbó kímélő (subcutan) masztektómia során az emlőszövetet az emlő alsó részén lévő radiális metszésből (szükség esetén az emlőbimbó és areola felezésével) vagy az emlő alatti redőből történő metszésből távolítjuk el. Az emlőbimbót és az areolat megtartjuk, de a retroareoláris szövetet (a ductus terminalisokkal) külön szövettani vizsgálatra küldjük (8. ábra).



8. ábra: A műtét előtti és utáni fényképek: bal oldali masztektómia (emlőbimbó kímélő, subcutan), szentinel nyirokcsomó biopszia közepes méretű emlőben, centrálisan elhelyezkedő 45 mm-es invazív lobuláris carcinoma miatt. Az alsó áthajlásban látható bőrsziget a DIEP lebe ny posztoperatív monitorozására szolgált, amit a beteg a későbbiekben nem kívánt eltávolíttatni

3. CÉLOK

3.1. Az onkoplasztikai emlőmegtartó műtét és a masztektómia utáni azonnali emlőrekonstrukció onkológiai biztonságának vizsgálata a glasgow-i emlősebészeti osztályokon

3.1.1. *Masztektómiát követő azonnali rekonstrukció utáni recidíva és mortalitás vizsgálata hosszú távú utánkövetés után egy regionális ellátást végző plasztikai sebészeti centrum betegeiben*

- 1) A lokális és disztális recidíva arányok vizsgálata a tumorpatológia és a stádium tükrében
- 2) A teljes túlélés és a betegségmentes túlélés vizsgálata
- 3) A lokális és disztális recidíva arányok vizsgálata az adjuváns kezelés és a rekonstrukciós technika összefüggésében

3.1.2. *Az onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek összehasonlító vizsgálatainak kezdeti lépései*

- 1) Onkoplasztikai emlőmegtartó műtéttel, széles excízióval és masztektómiával kezelt betegek szövettani jellemzőinek összehasonlítása
- 2) Onkoplasztikai emlőmegtartó műtét, széles excízió és masztektómia után adott adjuváns kezelés összehasonlítása
- 3) Onkoplasztikai emlőmegtartó műtéteket követő pozitív reszekciós szél gyakoriságának összehasonlítása széles kimetszéssel

3.1.3. *Az onkoplasztikai műtétek hatásának vizsgálata az adjuváns terápia elkezdésének idejére*

- 1) A tumorpatológiai jellemzők, onkoplasztikai műtéti technikák, és posztoperatív szövődmények összefoglalása a vizsgált kohorszban

- 2) Az első műtét és az adjuváns kemoterápia elkezdése közötti idő összehasonlítása onkoplasztikai emlőmegtartó műtét, széles excízió, maszpektómia és maszpektómiát követő azonnali emlőrekonstrukció után

3.1.4. Az onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek utáni radiológiai utánekövetés vizsgálata

- 1) A vizsgált kohorszok (onkoplasztikai emlőmegtartással kezelt és széles excízióval kezelt betegek) klinikopatológiai és terápiás jellemzőinek összehasonlítása
- 2) Mammográfiás vizsgálatok, ultrahangvizsgálatok és biopsziák számának, indikációjának és eredményeinek összehasonlítása a két csoport között

3.1.5. A terápiás mammoplasztika és a térfogatpótló onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek utáni recidíva arányok és mortalitás vizsgálata hosszú távú utánekövetés után

- 1) Terápiás mammoplasztika utáni recidíva arány vizsgálata a klinikopatológiai jellemzők, a stádium, a műtéti technika és az adjuváns kezelés összefüggésében
- 2) Térfogatpótló onkoplasztikai műtét utáni kiújulási arány tanulmányozása a klinikopatológiai jellemzők és a műtéti technika tükrében

3.1.6. Az onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek onkológiai eredményeinek összehasonlítása széles excízióval és maszpektómiával

- 1) A három kohorsz klinikopatológiai és terápiás jellemzőinek összehasonlítása
- 2) 5 éves lokális és disztális recidíva, az emlőrák-specifikus és a teljes túlélési arány összehasonlító vizsgálata

3.1.7. Az „extrém” onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek onkológiai biztonságának vizsgálata

- 1) Klinikopatológia, műtéti technika, posztoperatív szövödmények és az adjuváns terápia jellemzőinek áttekintése a vizsgált kohorszban
- 2) A pozitív kimetszési szél, az öt éves lokális és távoli recidíva gyakoriság, valamint az emlőrák-specifikus és a teljes túlélési arány vizsgálata

3.1.8. A COVID-19 járvány hatása az onkoplasztikai sebészetre

- 1) Klinikopatológiai jellemzők összehasonlítása a COVID-19 járvány alatt és az azt megelőző időszakban kezelt betegekben a nyugat-skóciai rákregiszter adatai alapján
- 2) Rizikófaktorok és posztoperatív komplikációk áttekintése a COVID-19 járvány alatt kezelt betegekben
- 3) A COVID-19 járvány hatásának vizsgálata az onkoplasztikai emlőműtétek gyakoriságára és az emlőrákos betegek egyéb kezelési jellemzőire Skócia nyugati harmadában

3.2. Az onkoplasztikai emlőmegtartó műtét onkológiai biztonságának vizsgálata országos és nemzetközi tanulmányokban

3.2.1. Az onkoplasztikai emlőmegtartó műtét, a széles excízió és a masztektómia indikációinak összehasonlítása egy országos vizsgálatban Skóciában

- 1) Regionális különbségek vizsgálata az emlőrákos betegek sebészi kezelésében Skóciában
- 2) Klinikopatológiai jellemzők, adjuváns és neoadjuváns kezelés jellemzőinek összehasonlítása az onkoplasztikai emlőmegtartással, széles excízióval, masztektómiával vagy masztektómiát követő azonnali emlőrekonstrukcióval kezelt betegekben a skóciai rákregiszter adatai alapján

- 3) A diagnózis és a műtét között eltelt idő, illetve a műtét és az adjuváns terápia megkezdése között eltelt idő összehasonlítása a fenti kohorszok között

3.2.2. A tumormentes sebészi szél szélességének összehasonlítása onkoplasztikai emlőmegtartó műtét és széles excízió után, és az ép szegély vastagság recidívára gyakorolt hatásának vizsgálata (OPBC-1/iTOP2 vizsgálat)

- 1) Onkoplasztikai emlőmegtartó műtéttel és széles excízióval kezelt tumorok klinikopatológiai jellemzőinek összehasonlítása
- 2) A tumormentes szegély szélesség és az inkomplett szélek gyakoriságának összehasonlítása fenti két csoportban
- 3) Lokoregionális recidíva és emlőrák specifikus túlélés összehasonlítása

3.2.3. Az onkoplasztikai emlőmegtartó műtét onkológiai biztonságának vizsgálata egy országos vizsgálatban Skóciában

- 1) A skóciai emlősebészeti osztályok klasszifikációja az onkoplasztikai műtétek száma és az alkalmazott onkoplasztikai technikák alapján
- 2) Az onkoplasztikai emlőmegtartó műtéttel kezelt betegek klinikopatológiai és terápiás jellemzőinek összegzése, illetve az inkomplett reszekciós szél gyakoriságának vizsgálata
- 3) Az onkoplasztikai műtétek tanulási fázisának a posztoperatív szövődmények gyakoriságára kifejtett hatása, illetve az öt éves recidíva arány és az emlőrák specifikus túlélés vizsgálata

3.2.4. A mellkasfali perforátor lebenyek alkalmazásával végzett térfogatpótló onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek onkológiai biztonságának tanulmányozása egy országos vizsgálatban az Egyesült Királyságban (PartBreCon vizsgálat)

- 1) A klinikopatológiai jellemzők, a műtéti technikák és a posztoperatív szövődmények vizsgálata

- 2) A tumormentes szegély szélessége, a pozitív sebészi szél gyakorisága és a komplettáló masztektómia vizsgálata a kohorszban, valamint a rövid távú recidíva arány mérése

3.2.5. Emlőműtétek közvetlen hatásának vizsgálata a túlélésre: emlőmegtartó műtét és masztektómia utáni túlélési adatok a skóciai rákregiszter alapján

- 1) Emlőrák specifikus és teljes túlélés összehasonlítása emlőmegtartó műtéttel és masztektómiával kezelt betegekben
- 2) A túlélési adatok vizsgálata multivariáns analízissel

4. AZ ONKOPLASZTIKAI EMLŐMEGTARTÓ MŰTÉTEK ÉS A MASZTEKTÓMIA UTÁNI AZONNALI EMLŐREKONSTRUKCIÓ ONKOLÓGIAI BIZTONSÁGÁNAK VIZSGÁLATA A GLASGOW-I EMLŐSEBÉSZETI OSZTÁLYOKON

Az onkoplasztikai emlősebészet onkológiai biztonságával kapcsolatos aggályok nem vizsgálhatók prospektív randomizált vizsgálatok formájában az etikai akadályok miatt, ezért alternatívákat kellett keresnünk. Kezdetben, amikor az onkoplasztikai műtéteket csak egy-egy nagyobb emlősebészeti osztályon végezték, egycentrumú retrospektív, majd később prospektív vizsgálatokat tudtunk végezni. Később az onkoplasztikai műtétek elterjedésével a kohorszvizsgálatokat ki tudtuk terjeszteni regionális, országos és nemzetközi vizsgálatokra.

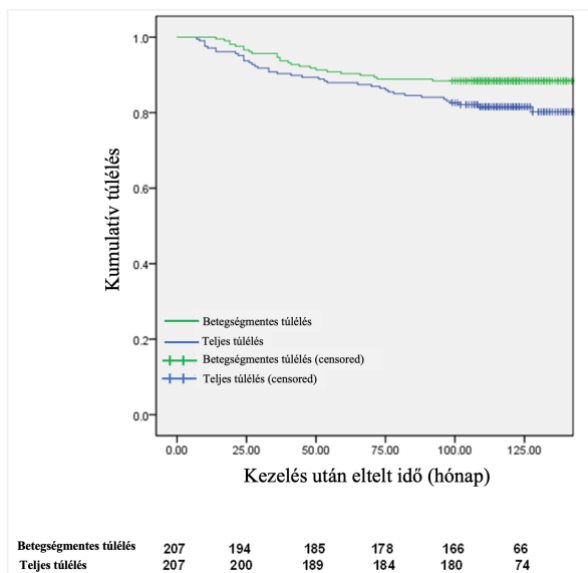
E dolgozat szerzője a 2010-es évek elején kezdte el vizsgálni az onkoplasztikai műtétek onkológiai biztonságát. Ezekben az években az azonnali emlőrekonstrukció már elterjedt és a masztektómia utáni halasztott rekonstrukció a háttérbe kezdett szorulni. Ugyanezen időszakra esett az onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek kezdete is, majd fokozatosan terjedt el az elmúlt 15-20 évben. Ezért ez a dolgozat az azonnali rekonstrukciók onkológiai biztonsága után elsősorban az onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek onkológiai biztonságát vizsgáló tanulmányokat mutatja be.

4.1. Masztektómiát követő azonnali rekonstrukció utáni recidíva és mortalitás vizsgálata hosszú távú utánkövetés után egy regionális ellátást végző plasztikai sebészeti centrum betegeiben

A masztektómiát követő emlőrekonstrukciók onkológiai biztonságát vizsgáló korábbi tanulmányok elsősorban DCIS-sel vagy I. stádiumú emlőrákkal kezelt betegekre vonatkoztak. A 2000-es évek elején az általános szemlélet az volt, hogy halasztott rekonstrukciót végeztek II-III. stádiumú emlőrákos betegekben. Ez általában legalább egy évvel az onkológiai műtét és az adjuváns terápia befejezése után jött szóba, amennyiben a beteg recidíva mentes volt az adott időintervallumban. Azonnali rekonstrukció onkológiai biztonságára vonatkozó bizonyítékok minőségét tovább gyengíti, hogy többnyire szelektált betegek rövid távú utánkövetési adatain alapultak.

Mi ezért úgynevezett „all-comer” betegpopulációban, előrehaladott stádiumú betegeket vizsgáltunk elsősorban, ami akkoriban egyedülálló megközelítés volt. Hosszú távú utánkövetést végeztünk egy regionális (Skócia egyharmadát ellátó) emlőrekonstrukciós plasztikai sebészeti osztály betegeiben. Az alábbi eredményeket a *British Journal of Surgery* című folyóiratban publikáltuk (Ten-year follow-up of skin-sparing mastectomy followed by immediate breast reconstruction. *Romics L Jr, Chew BK, Weiler-Mithoff E, Doughty JC, Brown IM, Stallard S, Wilson CR, Mallon EA, George WD. British Journal of Surgery. 2012; 99(6):799-806.*

Az 1995 és 2000 között operált 253 egymást követő beteg adatait elemeztük. Mindegyik beteget masztectómiával és azonnali emlőrekonstrukcióval kezelték. A betegek jelentős hányada II-III-as stádiumú emlőrákban szenvedett. A 119 hónapos medián utánkövetési idő alatt 8,2%-os lokoregionális, 2,9%-os lokális és 10,6%-os távoli recidívát észleltünk, az összes recidíva aránya pedig 18,8% volt. A recidívák gyakorisága összefüggött a hónalji nyirokcsomó-metasztázissal ($p = 0,009$), a magasabb tumor stádiummal ($p < 0,001$) és a magasabb tumor grade-del ($p = 0,031$). A 10 éves emlőrák specifikus túlélési arány 90,8% volt (9. ábra).



9. ábra: Invazív emlőcarcinoma vagy DCIS miatt bőrkímélő masztectómiával és azonnali emlőrekonstrukcióval kezelt betegek teljes és emlőrák specifikus túlélése

Mivel nagyszámú, nem válogatott („all-comers”), többségében II-III-as tumorstádiumú betegeket vontunk be egy olyan vizsgálatba, amely az akkoriban publikált

szakirodalomban az egyik leghosszabb medián utánkövetési idővel rendelkezett, arra a következtetésre jutottunk, hogy az azonnali rekonstrukció felajánlása minden masztektómiát igénylő betegnek onkológiailag biztonságos megközelítés. Vizsgálatunk szerint a bőrkímélő masztektómia azonnali rekonstrukcióval kombinálva minden masztektómiát igénylő emlőrákos betegnek felajánlható, még a II-III-as stádiumú emlőrákban szenvedő betegek esetében is.

4.2. Az onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek összehasonlító vizsgálatainak kezdeti lépései

Az onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek kezdetén úgy gondoltuk, hogy az emlőmegtartó műtétek során alkalmazott plasztikai sebészeti technikáknak az egyetlen hatása a jobb esztétikai eredmény lesz. Nem sokkal később azonban világossá kezdett válni, hogy az onkoplasztikai technikák alkalmazásával előrehaladottabb daganatok esetében is képesek vagyunk emlőmegtartó műtétet végezni, ami korábban, az onkoplasztikai technikák alkalmazása előtt nem volt lehetséges. Ez a Glasgow-i gyakorlat azonban ellentétben állt más emlősebészeti osztályokról publikált eredményekkel. Azok szerint ugyanis is az onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek és a hagyományos széles excízió klinikopatológiai jellemzői hasonlóak voltak. Ezért összehasonlítottuk a glasgow-i emlősebészeti osztályokon 2009 és 2012 között onkoplasztikai emlőmegtartással, hagyományos széles excízióval, masztektómiával és masztektómiát követő azonnali rekonstrukcióval kezelt betegek klinikopatológiai és terápiás jellemzőit. 1000 beteg adatait elemeztük (onkoplasztikai emlőmegtartás: $n=119$; hagyományos széles kimetszés: $n=600$; masztektómia rekonstrukcióval vagy anélkül: $n=281$), és ezeket az eredményeket a *Breast* című folyóiratban publikáltuk (How to compare the oncological safety of oncoplastic breast conservation surgery – to wide local excision or mastectomy? *J Mansell, E Weiler-Mithoff, J Martin, A Khan, S Stallard, J C Doughty, L Romics, Breast.* 2015 Aug;24(4):497-501).

Azt találtuk, hogy onkoplasztikai emlőmegtartás esetén a tumor mérete jelentősen nagyobb volt, mint hagyományos széles excízió után ($p < 0,001$), olyan nagy, mint a masztektómiával kezelt betegek esetében ($p = 0,138$). A tumor grade is magasabb volt onkoplasztikai emlőmegtartás után a hagyományos széles excízióhoz képest ($p < 0,001$), de onkoplasztikai emlőmegtartó műtét és masztektómia \pm rekonstrukció között megint nem volt különbség ($p = 0,497$). A hónalj nyirokcsomó érintettség vizsgálatakor is hasonló eredményt kaptunk, nem volt különbség az onkoplasztikai emlőmegtartás és a masztektómia \pm rekonstrukció között ($p = 0,175$), de mindkét csoportban nagyobb volt a nyirokcsomó érintettség, mint a széles excízióval kezelt betegekben ($p < 0,001$). Hormonreceptor expresszió vonatkozásban is az előzőekkel megegyező tendenciát

észleltünk: ER és PR expressziója alacsonyabb volt az onkoplasztikai emlőmegtartás után a hagyományos széles kimetszéshez képest ($p = 0,007$, $p = 0,009$), de ez megegyezett a masztektómia ± rekonstrukcióval kezelt betegekkel ($p = 1$, illetve $p = 0,904$) (1. táblázat). A szisztémás adjuváns és neoadjuváns terápia alkalmazásában mutatkozó különbségek is a fentieket követték.

1. táblázat: Onkoplasztikai emlőmegtartó műtéttel, hagyományos széles excízióval és masztektómia ± rekonstrukcióval kezelt betegek szövettani jellemzőinek összehasonlítása

Patológiai tulajdonságok	OBCS (%)	sBCS (%)	P érték	Masztektómia ± IBR (%)	P érték
Hisztológiai típus					
DCIS	10 (8.4)	98 (16.3)	=0.03	32 (11.4)	=0.632
Duktális /NST ca.	93 (78.1)	427 (71.2)		203 (72.2)	
Lobuláris ca.	12 (10.1)	36 (6)		32 (11.4)	
Egyéb	4 (3.4)	39 (6.5)		14 (5)	
Tumor méret					
T1	48 (44)	420 (83.7)	<0.001	106 (42.6)	=0.138
T2	58 (53.2)	79 (15.7)		122 (49)	
T3	3 (2.8)	3 (0.6)		21 (8.4)	
Grade¹					
1	8 (7.3)	97 (19.4)	<0.001	11 (4.6)	=0.497
2	40 (36.7)	274 (54.6)		102 (42.3)	
3	61 (56)	128 (26)		128 (53.1)	
Nyirokcsomó metasztázis					
0	71 (65.7)	414 (82.5)	<0.001	141 (56.6)	=0.175
1-3	25 (23.2)	71 (14.1)		63 (25.3)	
>3	12 (11.1)	17 (3.4)		45 (21.5)	
ER expresszió					
Pozitív	86 (78.9)	444 (88.4)	=0.007 ²	197 (78.8)	=1 ²
Negatív	23 (21.1)	58 (11.5)		52 (21.2)	
PR expresszió					
Pozitív	72 (66)	389 (77.5)	=0.009 ²	161 (64.4)	=0.904 ²
Negatív	37 (34)	113 (22.5)		88 (35.6)	
Patológiai tulajdonságok	OBCS (%)	sBCS (%)	P érték	Masztektómia ± IBR (%)	P érték
HER-2 expresszió					
Pozitív	17 (15.6)	42 (8.4)	=0.058 ²	44 (17.7)	=0.533 ²
Negatív	92 (84.4)	460 (91.6)		205 (82.3)	

DCIS – ductalis carcinoma *in situ*; NST – nem speciális típus; ER – ösztrogén receptor; PR – progeszteron receptor; HER-2 – humán epidermális növekedési faktor receptor 2; ¹Nem ismert 2 betegnél széles excízió és 8 betegnél masztektómia után a neoadjuváns kemoterápiát követő teljes patológiai válasz miatt. ²Fisher egzakt teszt. OBCS – onkoplasztikai emlőmegtartó műtét; sBCS – hagyományos széles excízió.

Eredményeink feltűnő hasonlóságot mutattak az onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek és a masztektómiával kezelt betegek klinikopatológiai eredményei között, ami ellentétben

állt a mások által korábban közzétett adatokkal. Arra a következtetésre jutottunk, hogy a glasgow-i emlősebészeti osztályok gyakorlatában az onkoplasztikai emlőmegtartást követő onkológiai eredményeket ezért elsősorban a masztektómiával kell összehasonlítani, a széles excízióhoz való viszonyítás csak a pozitív sebési szélek gyakoriságának összehasonlításakor szükséges. Ez a tanulmány azt is sugallta, hogy onkoplasztikai technikák alkalmazásával olyan betegekben is emlőmegtartó műtétet lehet végrehajtani, akiket korábban – onkoplasztikai technikák nélkül – masztektómiával kezeltünk. Ennek a megállapításnak a jelentősége abban áll, hogy a későbbiekben kimutattuk, hogy az emlőmegtartással kezelt betegek prognózisa jobb, mint masztektómia után.

4.3. Az onkoplasztikai műtétek hatása az adjuváns terápia elkezdésére

Az onkoplasztikai emlőmegtartás onkológiai biztonságával kapcsolatban felmerült, hogy a műtéti komplikációk vagy egyéb tényezők miatt ezek késleltethetik az adjuváns kezelést, különösen az adjuváns kemoterápia megkezdését. Ezért megvizsgáltuk, hogy onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek után hosszabb idő telik-e el az adjuváns terápia elkezdéséig hagyományos széles excízióhoz, masztektómiához és masztektómiát követő azonnali emlőrekonstrukcióhoz képest a glasgow-i emlősebészeti osztályokon. Az onkoteam megbeszélés és a kemoterápia elkezdése közötti időt mértük és hasonlítottuk össze a négy betegcsoportban. A vizsgálat eredményeit a *European Journal of Surgical Oncology* című folyóiratban publikáltuk (Oncoplastic breast conservation does not lead to a delay in the commencement of adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. Kahn J, Barrett S, Forte C, Stallard S, Weiler-Mithoff E, Doughty JC, Romics L Jr. *European Journal of Surgical Oncology*. 2013;39(8):887-91).

Megállapítottuk, hogy a 2008 és 2011 között onkoplasztikai emlőmegtartással kezelt emlőrákos betegek kemoterápiájáig eltelt idő 29 [16-58] nap volt, míg hagyományos széles kimetszés után 29,5 [15-105] nap (n = 66), masztektómia után 29 [15-57] nap (n = 56) és rekonstrukcióval végzett masztektómia után 31 [15-58] nap (p = 0,524). Arra a következtetésre jutottunk, hogy az onkoplasztikai emlegtartó műtétek az adjuváns kemoterápia elkezdése szempontjából ugyanolyan biztonságosak, mint a hagyományos széles excízió, a masztektómia vagy a rekonstrukcióval végzett masztektómia. Ugyanakkor el kellett ismernünk, hogy az azonnali emlőrekonstrukciót követő adjuváns kemoterápia biztonságos elkezdésére vonatkozó bizonyítékok a vonatkozó szakirodalomban ellentmondások voltak.

4.4. Az onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek utáni radiológiai utánkövetés vizsgálata

Az onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek a hagyományos széles excízióval összetettebb műtéti technikákat igényelnek. A komplex műtétek nagyobb hegesedéssel, meszesedéssel gyógyulnak, melyek a posztoperatív képalkotó vizsgálatok szenzitivitását csökkenthetik. Ezért összehasonlítottuk a műtétet követő 2 éves utánkövetési időszak alatt végzett emlőradiológiai vizsgálatok és biopsziák eredményeit onkoplasztikai emlőmegtartó és hagyományos széles excízió után (Imaging results following oncoplastic and standard breast conservation surgery. *Dolan R. Patel M., Weiler-Mithoff E., Mansell J., Stallard S., Doughty JC., Romics L. Breast Care* 2015;10(5):325-329.)

Eredményeink azt mutatták, hogy onkoplasztikai emlőmegtartás után jelentősen több betegnél volt szükség emlő ultrahangvizsgálatra, mint széles excízió után (20/71 vs. 17/116; $p = 0,024$). BI-RADS 3-es vagy 4-es ultrahang-eredményt csak onkoplasztikai emlőmegtartás után találtunk (6/29 vs. 0/19; $p = 0,034$) **(2. táblázat)**.

Onkoplasztikai emlőmegtartás után több biopsziára volt szükség (9/71 vs. 3/116; $p = 0,006$), melyek leggyakoribb indikációja új csomó vagy tömöttebb tapintatú emlőszövet volt, és a patológiai vizsgálat többségében (7/12) zsírnekrózist igazolt. Onkoplasztikai emlőmegtartás után a zsírnekrózis aránya klinikai vizsgálat alapján 18% volt (13/71), ultrahangos vizsgálattal megerősítve 15% (11/71), patológiai vizsgálattal is megerősítve pedig 7% (5/71). A mammográfiás és MRI vizsgálatok számában és eredményében nem volt különbség a két csoport között.

Vizsgálataink alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy onkoplasztikai emlőmegtartás után lényegesen több ultrahangvizsgálatra és biopsziára van szükség, mint hagyományos széles excízió után. Ennek oka elsősorban az onkoplasztikai műtét után relatíve gyakrabban kialakuló zsírnekrózis.

4.5. A terápiás mammaplasztika és a térfogatpótló onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek utáni recidíva arányok és mortalitás vizsgálata hosszú távú utánkövetés után

A 2010-es évek közepe felé a glasgow-i emlősebészeti osztályokon megfelelően hosszú utánkövetési idővel rendelkezünk ahhoz, hogy megvizsgáljuk a kiújulási arányokat, ami az onkológiai biztonság legfontosabb mércéje. 2005 és 2010 között terápiás mammaplasztikával kezelt 65 beteg utánkövetési adatait tekintettük át (Six-year follow-up of patients treated with oncoplastic reduction mammoplasty: A cohort study. *Kabir SA, Stallard S, Weiler-Mithoff E, Mansell J, Mallon E, Doughty JC, Romics L Jr. International*

Journal of Surgery. 2016;26:38-42). A betegek többségének viszonylag előrehaladott emlőcarcinómája volt, a preoperatív képalkotó vizsgálatok alapján a tumor átlagos mérete 2,95 cm volt, és a betegek 64%-ának II-III-as stádiumú megbetegedése volt. A reszekció átlagos súlya 272 g volt. A pozitív sebészi szélek gyakorisága 16,1%, és a komplettáló masztektómia aránya pedig 10,7% volt. Ez a betegcsoport a tanulási görbe legelején lévő betegeket tartalmazta, és ahogy az évek során egyre több tapasztalatot szereztünk, úgy csökkent a pozitív sebészi szélek és a komplettáló masztektómia aránya is. A 72 hónapos medián utánkövetési idő alatt 2%-os lokális és 6%-os disztális recidíva arányt találtunk, az emlőrák specifikus túlélési arány 96%-os volt.

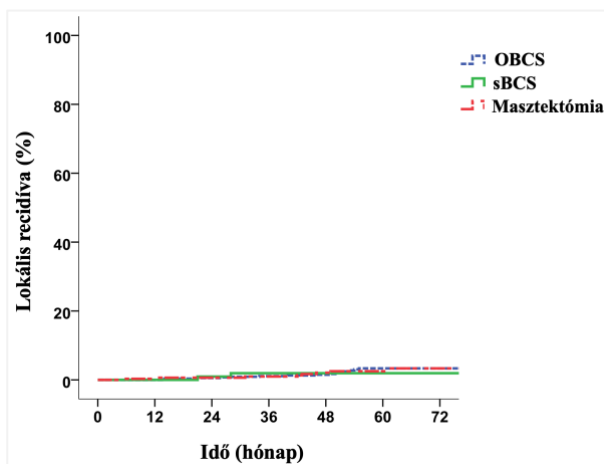
Hasonló eredményeket találtunk az első 30 térfogatpótló onkoplasztikai emlőmegtartó műtéttel (LICAP, TDAP, LTAP, crescent flap és mátrix rotáció) kezelt beteg utánkövetése során (Oncological outcomes and complications after volume replacement oncoplastic breast conservations – the Glasgow experience. *W Ho, S Stallard, J Doughty, E Mallon, L Romics. Breast Cancer: Basic and Clinical Research* 2016;10:223-228). Ezekben a betegekben az átlagos preoperatív tumorméret 25,4 mm volt, a pozitív sebészi szélek aránya pedig 10%. A 48,5 hónapos medián utánkövetési idő alatt 1 regionális recidívát észleltünk, de lokális kiújulást nem.

Habár a fenti vizsgálatok kis betegszámúak, és később jóval nagyobb kohorsz vizsgálatokat végeztünk, nagyon fontos volt az onkoplasztikai emlőmegtartás korszakának kezdetén kimutatni, hogy az onkoplasztikai műtétek onkológiai szempontból biztonságosak, és a glasgow-i emlősebészeti osztályokon a recidíva és a pozitív sebészi szélek gyakorisága nem különbözik a hagyományos széles excíziótól vagy a masztektómiától.

4.6. Az onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek onkológiai eredményeinek összehasonlítása széles excízióval és masztektómiával

Mint korábban említettük az onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek onkológiai biztonságát más sebészeti kezelési lehetőségekkel összefüggésben kell vizsgálni. Kezdeti eredményeink azt mutatták, hogy a Glasgow-ban kezelt betegekben az onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek klinikopatológiai jellemzői közelebb állnak a masztektómiához, mint a hagyományos széles excízióhoz. Ugyanakkor más emlősebészeti osztályról származó közlemények szerint – legyenek azok az Egyesült Királyságból származó adatok vagy nemzetközi publikációk – az onkoplasztikai emlőmegtartás közelebb áll a széles excízióhoz, mint a masztektómiához. Ezért további vizsgálatokat terveztünk saját betegeink körében és – tekintettel arra, hogy már megfelelően hosszú utánkövetési idő áll rendelkezésünkre – a recidíva arányokat is össze tudtuk hasonlítani. 980 beteg adatait

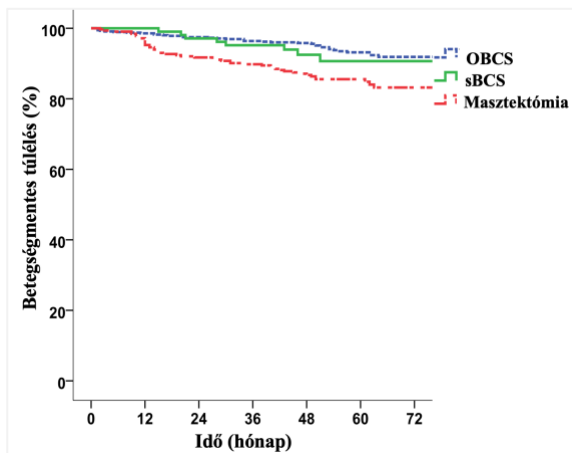
elemeztük, akiket 2009 és 2012 között kezeltünk onkoplasztikai emlőmegtartással (n=104), hagyományos széles excízióval (n=558), vagy masztektómia és azonnali rekonstrukcióval vagy anélkül (n=318) (Oncoplastic breast conservation surgery is oncologically safe when compared to wide local excision and mastectomy. *Mansell J, Weiler-Mithoff E, Stallard S, Doughty JC, Mallon E, Romics L. Breast.* 2017 Apr;32:179-185). A tumor méret, grade, nyirokcsomó státusz, ER- és PR-expresszió hasonló volt onkoplasztikai emlőmegtartás és masztektómia után, de mindezek kedvezőbbek voltak széles excízióval kezelt betegekben ($p < 0,001$). Az 5 éves lokális recidíva arányok mindhárom csoportban hasonlóak voltak (hagyományos széles excízió: 3,4%, onkoplasztikai emlőmegtartás: 2%, masztektómia rekonstrukcióval vagy anélkül: 2,6%; log rank = 0,973) (**10. ábra**), míg a disztális recidíva gyakorisága magasabb volt masztektómia és onkoplasztikai emlőmegtartás után (13,1% és 7,5%), mint hagyományos széles excízió után (3,35%; log rang: $p < 0,001$).



10. ábra: A lokális recidíva gyakorisága onkoplasztikai emlőmegtartással, hagyományos széles excízióval és masztektómiával kezelt betegekben.

OBCS – onkoplasztikai emlőmegtartó műtét; sBCS – hagyományos széles kimetszés.

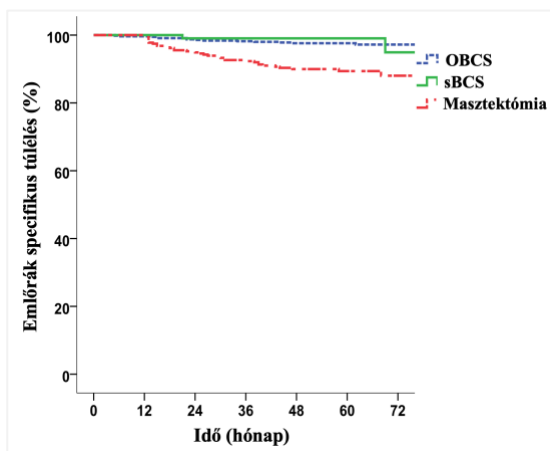
Az 5 éves betegségmentes túlélés magasabb volt onkoplasztikai emlőmegtartás (90,7%) és hagyományos széles excízió után (93,2%; 95% CI: 0,76 (0,36-1,65)) után, mint masztektómia (85,6%; 95% CI: 1,86 (0,88-3,94)) után ($p < 0,001$) (**11. ábra**).



11. ábra: A betegségmentes túlélési arányok onkoplasztikai emlőmegtartással, hagyományos széles excízióval és masztektómiával kezelt betegekben.

OBCS – onkoplasztikai emlőmegtartó műtét; sBCS – hagyományos széles kimetszés.

A fentiekhez hasonlóan, az emlőrák specifikus túlélés jobb volt onkoplasztikai emlőmegtartás (99%) és hagyományos széles excízió után (97,6%; 95% CI: 1,26 (0,29-5,56) masztektómiához képest (89,4%; 95% CI: 5,5 (1,32-22,91); $p < 0,001$) (**12. ábra**).



12. ábra: Onkoplasztikai emlőmegtartással, hagyományos széles excízióval és masztektómiával kezelt betegek emlőrák specifikus túlélése.

OBCS – onkoplasztikai emlőmegtartó műtét; sBCS – hagyományos széles kimetszés.

Ezek az eredmények egyrészt azt bizonyították, hogy az onkoplasztikai emlőmegtartás onkológiai szempontból biztonságos a legfontosabb mutatók tekintetében is, a lokális recidíva, a betegségmentes és az emlőrák specifikus túlélés szempontjából is. Másrészt azt is megmutatta, hogy a hasonló klinikopatológiai és kezelési paraméterek ellenére onkoplasztikai emlőmegtartás után a prognózis jobb, mint masztektómia után. Utólag visszatekintve ez valószínűleg annak köszönhető – amit később saját eredményeink és más munkacsoportok eredményei is megerősítettek – hogy az emlőmegtartás önmagában jobb prognózist biztosít, mint a masztektómia, függetlenül a klinikopatológiai tulajdonságoktól. Ez a tény vizsgálataink idején nem volt ismert, de a dolgozat utolsó fejezetében részletesen tárgyaljuk.

4.7. Az „extrém” onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek onkológiai biztonságának vizsgálata

Ahogy az onkoplasztikai technikák a mindennapi gyakorlatunk részévé váltak, az indikációs kört fokozatosan szélesítettük és egyre nagyobb daganatok esetében is emlőmegtartó műtétet alkalmaztunk. Ezek tipikusan olyan daganatok, melyeket rutinszerűen masztektómiával kezelnek máshol. Ezért meg kellett arról bizonyosodnunk, hogy az indikációs kör kiterjesztése nem jár az onkológiai eredmények veszélyeztetésével. “Extrém” onkoplasztikai emlőmegtartó műtétnek (EOBCS) nevezzük, ha onkoplasztikai emlőmegtartással kezelünk multicentrikus emlőcarcinomát (MFMC), vagy egy legalább 5 cm nagyságú (cT3) unifokális daganatot. A glasgow-i emlőosztályokon 2007 és 2018 között prospektív módon 50 extrém onkoplasztikai emlőmegtartó műtét adatait gyűjtöttük össze és elemeztük (Extreme Oncoplasty: Breast Conservation in Patients with Large, Multifocal, and Multicentric Breast Cancer. *Savioli F, Seth S, Morrow E, Doughty J, Stallard S, Malyon A, Romics L. Breast Cancer. 2021;13:353-359.* A tumor medián mérete 55 mm (50-90) volt, és 22 (44%) betegnek multicentrikus emlőrákja volt. A pozitív sebési szélék aránya 18% volt (9 beteg), a komplettáló masztektómia gyakorisága pedig 12% (6 beteg). Az 5 éves betegségmentes túlélés 91,5%, az emlőrák specifikus túlélés pedig 95,7% volt. Kétségtelen, hogy a fenti kezdeti eredmények megerősítéséhez nagyobb vizsgálatra lesz szükség, ugyanakkor ez a vizsgálat is azt sugallja, hogy megfelelő szelekció esetén az extrém onkoplasztikai emlőmegtartás lehetőséget nyújthat az emlő megőrzésére, és különösen megfontolandó alternatíva azon betegek esetében, akiknél nem lehet azonnali rekonstrukciót végezni masztektómia után.

4.8. A COVID-19 járvány hatása az onkoplasztikai sebészetre

A COVID-19 világjárvány példátlan körülményeket okozott. Az emlőrák kezelésének sebészeti lehetőségei a járvány alatt jelentősen megváltoztak. A legfontosabb ezek közül, hogy sem neoadjuváns kemoterápiát, sem azonnali rekonstrukciót nem alkalmazhattunk, ugyanakkor neoadjuváns endokrin kezelést gyakrabban használtunk. A járvány alatt műtéttel kezelt betegek klinikopatológiai tulajdonságai emiatt jelentősen különböztek a járvány előtti időszakhoz képest, amit saját régióinkban vizsgáltuk. Az Egyesült Királyság nyugat-skóciai régiójában a járvány első nyolc hete alatt emlőrákműtéten átesett betegek prospektív kohorszvizsgálatát végeztük el (188 műtét 179 betegben), és az eredményeket összehasonlítottuk COVID-19 előtt kezelt betegeinkkel ($n = 1415$) a regionális (MCN) emlőrákregiszter adatai alapján (A prospective cohort study of the safety of breast cancer surgery during COVID-19 pandemic in the West of Scotland. *Romics L, Doughty J, Stallard S, Mansell J, Blackhall V, Lannigan A, Elgammal S, Reid J, McGuigan MC, Savioli F, Tovey S, Murphy D, Reid I, Malyon A, McIlhenny J, Wilson C. Breast.* 2021 Feb; 55:1-6). Eredményeink azt mutatták, hogy a járvány alatt műtött betegekben a tumor mérete jelentősen nagyobb volt, mint a járvány előtti csoportban (cT3-4: 16,8% vs. 7,4%; $p < 0,001$; pT2 – pT4: 45,5% vs. 35,6%; $p = 0,002$). Hasonlóképpen, az ER negatív és a HER-2 pozitív tumorok jóval gyakoribbak voltak a járvány alatt, mint azt megelőzően (ER negatív: 41,3% vs. 17%, $p < 0,001$; HER-2 pozitív: 23,4% vs. 14,8%; $p = 0,004$). Onkoplasztikai emlőmegtartó műtéteket sokkal gyakrabban alkalmaztunk a járvány alatt, mint azelőtt (22,8% vs. 5,6%; $p < 0,001$), habár az emlőmegtartás aránya összességében alacsonyabb volt (58,6% vs. 65%; $p < 0,001$) (2. táblázat).

2. táblázat: Az emlőrákműtétek összehasonlítása a COVID-19 járvány alatt és a járványt megelőzően Skócia nyugati régiójában.

		COVID alatti adatbázis			MCN adatbázis			
Műtéti beavatkozások								
Emlő műtétek		Beteg- szám	%	Műtéti technika	Beteg- szám	Beteg- szám ¹	%	p érték
OBCS	Terápiás mammo- plastika ¹	13	7.7	TM + ANC	2	41	3.5	<0.0001
				TM + SLNB	4			
				TM + ell. redukció + SLNB	7			
	LICAP lebeny rekonstrukció	6	3.5	LICAP + SLNB	5			
				LICAP + ANC	1			
	AICAP lebeny rekonstrukció	2	1.2	AICAP + SLNB	1			
				AICAP + ANC	1			
	Benelli / „donut mastopexy”	3	1.8	Benelli + SLNB	2			
Benelli				1				
Hagyományos széles excízió (sBCS)	81	47.9	sBCS + SLNB	63	730	61.6		
			sBCS +ANC	9				
			sBCS	9				
Masztectómia	64	37.9	Mx ² + ANC	27	314	26.5		
			Mx + axill. mintavétel	1				
			Mx	5				
			Mx + SLNB	31				
Masztectómia és IBR	0	0		-	100	8.4		
Reexcízió ³	13	-	Reexcízió	12	-	-		
			Reexcízió + ANC	1				
		COVID alatti adatbázis			MCN adatbázis			
Műtéti beavatkozások								
Axilláris műtétek								
Szentinel nyirokcsomó biopszia		113	72.4			851	79.4	=0.05
Axilláris blockdisszekció		41	26.3			203	18.9	
Axilláris mintavétel		1	0.6			16	14.9	
Nyirokcsomó excízió		1	0.6			1	0.01	

¹7 betegnél egyidejűleg kontralaterális szimmetrizáló redukciót végeztek. ² Egy betegnél kétoldali masztectómiát végeztek.

³ 7 betegben a sBCS-t a COVID19 miatti kórházi lezárások előtt, a reexcíziót COVID19 alatt végezték el, míg 1 betegben az sBCS-t és a reexcíziót is a lezárás alatt végezték el. ⁴ Az emlőben 220 beteg és az axillában 344 betegben nem végeztek/nem volt szükség műtetre, vagy elutasították a kezelést, vagy az adatokat nem rögzítették. 2 esetben csak axilláris műtétet végeztek. 28 esetben nem végeztek axilláris műtétet. TM = terápiás mammo-
plastika. ANC = axilláris blockdisszekció. SLNB = sentinel nyirokcsomó biopszia. Ell. redukció = szimmetrizáló ellenoldali redukció. LICAP = arteria intercostalis lateralis perforátor lebeny. AICAP = arteria intercostalis anterior perforátor lebeny.

Ezek a regionális adatok azt mutatták, hogy az onkoplasztikai emlőmegtartó műtéteket négyszer gyakrabban alkalmaztuk a járvány alatt. Habár a maszektómia aránya összességében magasabb volt a járvány alatt, azonnali rekonstrukciót nem alkalmazhattunk, ezért ezt a hiányt az onkoplasztikai emlőmegtartó műtétekkel kompenzáltuk. Tekintettel arra, hogy a járvány kezdeti időszakában műtét helyett a betegek jelentős részében endokrin kezelést alkalmaztunk, a műtéttel kezelt betegekben a tumor nagyobb és agresszívabb volt, mint korábban. Ezt a neoadjuváns kemoterápia hiányában szintén onkoplasztikai emlőmegtartással kellett kompenzálnunk. Mindkét esetben – megfelelő betegszelekció után – az onkoplasztikai emlőmegtartás biztonsággal elvégezhető volt a példátlanul nehéz körülmények ellenére is.

5. AZ ONKOPLASZTIKAI EMLŐMEGTARTÓ MŰTÉT ONKOLÓGIAI BIZTONSÁGÁNAK VIZSGÁLATA ORSZÁGOS ÉS NEMZETKÖZI TANULMÁNYOKBAN

A 2010-es évek második felére az onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek az Egyesült Királyság emlősebészeti osztályain a mindennapi rutin gyakorlat részévé váltak. Ez elsősorban az akkorra már közel egy évtizede országszerte működő onkoplasztikai sebészeti képzési rendszernek volt köszönhető, amely lényegében a szakvizsga után, további 1 éves képzést jelentett rekonstrukciós plasztikai sebészeti osztályokon. Ennek eredményeképpen az emlősebészek képesek voltak onkoplasztikai műtéteket plasztikai sebészek nélkül végezni a legtöbb esetben. Emiatt lehetőség nyílt arra, hogy országos szintű vizsgálatokat végezzünk, ami magasabb szintű evidenciát szolgáltat az onkoplasztikai emlőmegtartás onkológiai biztonságáról, mint a kisebb regionális vagy egycentrumú vizsgálatok.

5.1. Az onkoplasztikai emlőmegtartó műtét, a széles excízió és a masztektómia indikációinak összehasonlítása egy országos vizsgálatban Skóciában

Glasgow-i vizsgálatainkban korábban kimutattuk, hogy az onkoplasztikai emlőmegtartással kezelt betegek klinikopatológiai jellemzői közelebb állnak a masztektómiához, mint a hagyományos széles excízióhoz. Ez azonban országos szinten nem feltétlenül van így, tekintettel arra, hogy a mások által publikált összehasonlító vizsgálatok nem mutattak jelentős különbséget az onkoplasztikai emlőmegtartás és a hagyományos széles excízió között. Ezért az onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek prospektív összehasonlító auditját végeztük el országos szinten. 2014. január 1. és 2015. december 31. között Skóciában emlőrákkal diagnosztizált összes beteget prospektív módon rögzítették a Nemzeti Rákregiszter adatbázisában. Ezt az adatbázist használva az onkoplasztikai emlőmegtartással (OBCS) kezelt betegeket összehasonlítottuk a hagyományos széles excízióval (SBC), rekonstrukcióval végzett masztektómiával (MIR) és rekonstrukció nélküli masztektómiával. A vizsgálatba 8075 beteget vontunk be (OBCS:217 (2,7%); sBCS:5241 (64,9%); masztektómia:1907 (23,6%); MIR:710 (8,8%)), és eredményeinket a *European Journal of Surgical Oncology* című folyóiratban publikáltuk (*Oncoplastic breast conservation occupies a niche between standard breast conservation and mastectomy – A population-based prospective audit in Scotland. Morrow ES, Stallard*

S, Doughty J, Malyon A, Barber M, Dixon JM, Romics L. European Journal of Surgical Oncology. 2019;45(10):1806-1811).

Vizsgálatunk azt mutatta, hogy az onkoplasztikai emlőmegtartással kezelt betegek fiatalabbak voltak a hagyományos széles excízióhoz és a masztektómiához képest, de idősebbek voltak a rekonstrukcióval végzett masztektómiához képest ($p < 0,0001$). Az onkoplasztikai emlőmegtartás a hagyományos széles excízió és a masztektómia között helyezkedett a legtöbb jellemző tekintetében, mely a következő volt: a klinikai és patológiai tumorméret (mind $p < 0,001$), az invazív lobuláris daganatok aránya (v. sBCS: $p = 0,015$ és v. masztektómia: $p < 0,015$. 001), high grade daganatok aránya (v. sBCS: $p = 0,030$ és v. masztektómia: $p = 0,008$), ER negatív (v. sBCS: $p = 0,042$) és HER-2 pozitív (v. sBCS: $p = 0,003$) daganatok aránya, valamint a nyirokcsomó áttétek gyakorisága (v. masztektómia: $p < 0,001$). Több onkoplasztikai emlőmegtartással kezelt beteg részesült adjuváns és neoadjuváns kemo- és hormonterápiában ($p \leq 0,001$), adjuváns sugárterápiában ($p = 0,005$), trastuzumab kezelésben ($p < 0,001$), mint hagyományos széles excízióval kezelt. Több onkoplasztikai emlőmegtartással kezelt beteget diagnosztizáltunk az emlőszűrőprogramon keresztül masztektómiához képest (v. masztektómia/MIR: $p < 0,0001$) (3. táblázat).

3. táblázat: Az egyes műtési csoportokba tartozó betegek klinikopatológiai jellemzői

	OBCS n (%)	sBCS n (%)	masztek-tómia n (%)	MIR n (%)	v. sBCS	v. masz	v MIR
Életkor					p<	p<	p<
≤50	66 (30.4)	882 (16.8)	319 (16.7)	361 (50.8)	0.0001	0.0001	0.0001
51-69	127 (58.5)	3130 (59.7)	802 (42.1)	325 (45.8)			
≥70	24 (11.1)	1229 (23.4)	786 (41.2)	24 (3.4)			
Diagn.					p=	p<	p<
Szűrés	92 (42.4)	2468 (47.1)	387 (20.3)	175 (24.7)	0.074	0.0001	0.0001
FH	4 (1.8)	189 (3.6)	127 (6.7)	66 (9.3)			
Szimpt.	119 (54.8)	2569 (49.0)	1380 (72.4)	464 (65.4)			
Egyéb	2 (0.9)	15 (0.3)	13 (0.7)	4 (0.6)			
Tumor típusa					p=	p<	p=
DCIS	29 (13.4)	524 (10.0)	107 (5.6)	114 (16.1)	0.015	0.0001	0.078
Duktális ¹ Lo	153 (70.5)	3814 (72.8)	1308 (68.6)	437 (61.5)			
bulár.	27 (12.4)	426 (8.1)	339 (17.8)	101 (14.2)			
Tub/Mu.	5 (2.3)	231 (4.4)	46 (2.4)	21 (3.0)			
Kevert	2 (0.9)	175 (3.3)	102 (5.3)	34 (4.8)			
Egyéb	1 (0.5)	67 (1.3)	5 (0.3)	3 (0.4)			
cT stád.					p<	p<	p=
cT0	0 (0)	64 (1.3)	12 (0.7)	13 (2.0)	0.0001	0.0001	0.121
cTis	35 (18.8)	553 (11.6)	134 (7.8)	136 (21.2)			
cT1	61 (32.8)	2887 (60.4)	501 (29.1)	215 (33.4)			
cT2	76 (40.9)	1177 (24.6)	733 (42.6)	212 (33.0)			
cT3	8 (4.3)	42 (0.9)	179 (10.4)	47 (7.3)			
cT4	6 (3.2)	60 (1.3)	163 (9.5)	20 (3.1)			
ITS mm					p<	p<	p=
≤20	94 (51.9)	3272 (72.5)	581 (33.5)	265 (47.7)	0.0001	0.0001	0.030
21-50	76 (42.0)	1201 (26.6)	899 (51.8)	216 (38.9)			
>50	11 (6.1)	42 (0.9)	255 (14.7)	74 (13.3)			
WTS mm					p<	p<	p<
≤20					0.0001	0.0001	0.0001
21-50	69 (33.0)	3295 (65.1)	390 (21.2)	166 (24.8)			
>50	113 (54.1)	1690 (33.4)	1032 (56.2)	314 (46.9)			
	27 (12.9)	79 (1.6)	414 (22.5)	189 (28.3)			
Grade					p=	p=	p=
I	17 (9.2)	745 (16.2)	87 (5.0)	50 (8.9)	0.030	0.008	0.645
II	97 (52.7)	2344 (51.1)	836 (47.7)	318 (56.6)			
III	70 (38.0)	1502 (32.7)	831 (47.4)	194 (34.5)			
ER expr.					p=	p=	p=
Negatív					0.042	0.323	0.232
Pozitív	40 (20.2)	716 (14.9)	423 (23.3)	104 (16.5)			
	158 (79.8)	4087 (85.1)	1391 (76.7)	526 (83.5)			
HER2 expr.					p=	p=	p=
Pozitív	34 (18.3)	509 (11.1)	338 (19.0)	102 (17.4)	0.003	0.144	0.197
Negatív	151 (81.2)	4083 (88.8)	1437 (80.9)	484 (82.6)			
Inkonkl.	1 (0.5)	5 (0.1)	1 (0.1)	0 (0)			
Axilláris metaszt.					p=	p<	p=
Negatív	141 (74.2)	3609 (78.0)	947 (51.4)	431 (63.5)	0.211	0.0001	0.006
Pozitív	49 (25.8)	1015 (22.0)	897 (48.6)	248 (36.5)			

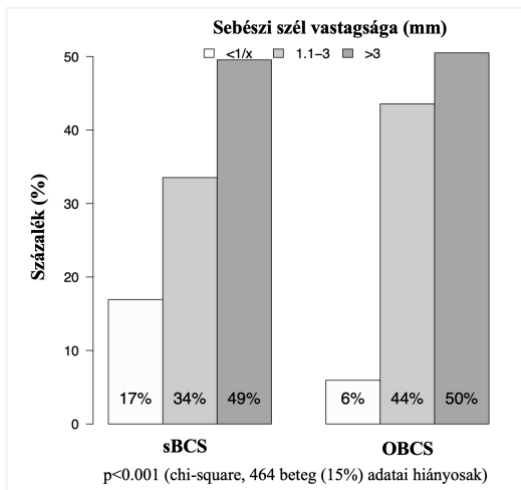
OBCS: onkoplasztikai emlőmegtartás; sBCS: hagyományos széles excízió; masz.: masztek-tómia; MIR: masztek-tómia azonnali rekonstrukcióval; v: versus; Diagn.: diagnózis felállítása; Szimpt.: emlősebészeti járóbetegrendelésen keresztül diagnosztizált; FH: magas rizikójú – génmutáció vagy családi anamnézis miatt – után követés során diagnosztizált; Tub/Mu.: tubuláris, mucinózus vagy medulláris emlőcarcinoma; cT stádium: klinikai tumorstádium; ITS: invazív tumor mérete; WTS: teljes tumor mérete; ER: ösztrogén receptor; v sBCS: OBCS v sBCS; v masz.: OBCS v masztek-tómia; v MIR: OBCS v MIR; Inkonkl.: nem egyértelmű; expr.: expresszió; metaszt.: metasztázis; ¹Ez tartalmazza a duktális és NST carcinómát is.

A diagnózis felállítására és a műtét között eltelt idő hosszabb volt onkoplasztikai emlőmegtartás esetében, mint hagyományos széles excízió vagy masztektómia esetében ($p < 0,0001$), de rövidebb volt, mint rekonstrukcióval végzett masztektómia esetében ($p = 0,007$).

Ez az országos audit megmutatta, hogy az onkoplasztikai emlőmegtartás egy sajátos helyet foglal el a hagyományos széles excízió, a masztektómia és a rekonstrukcióval végzett masztektómia között az emlőrák sebészi kezelésében Skóciában. Ezért azt javasoltuk, hogy az onkoplasztikai emlőmegtartást külön regisztrálják a rákregiszterekben a széles excízió és a masztektómia mellett, mint önálló sebészeti kezelési módszert. Továbbá ezek az adatok arra utalnak, hogy az onkoplasztikai emlőmegtartás aránya a nemzeti regiszterekben minőségi teljesítménymutató is lehetne, hasonlóan az azonnali emlőrekonstrukció arányához.

5.2. A tumormentes sebészi szél vastagságának összehasonlítása onkoplasztikai emlőmegtartó műtét és széles excízió után, és az ép szegély vastagságának recidívára gyakorolt hatásának vizsgálata (OPBC-1/iTOP2 vizsgálat)

Emlőmegtartó műtétek során a tumormentes sebészi szél a lokális kontroll legfontosabb eleme. Egyes vizsgálatok szerint a vastagabb tumormentes szél javíthatja a lokális kontrollt invazív emlőrákban. Onkoplasztikai emlőmegtartás során a nagy reszekciós volumennel elvileg vastagabb reszekciós érhető el, ami javíthatná a lokális kontrollt hagyományos széles excízióhoz képest. Ezt a hipotézist egy nemzetközi multicentrikus retrospektív vizsgálatban vizsgáltuk. A vizsgálatba 15 emlősebészeti osztályból 3177 beteg adatait vontuk be, valamennyi beteget 2010 januárja és 2013 decembere között operálták. Onkoplasztikai emlőmegtartást 297 esetben végeztünk. Eredményeinket egy több szerzős (több mint 30 szerző) közleményben publikáltuk: Retrospective Multicenter Analysis Comparing Conventional with Oncoplastic Breast-Conserving Surgery: Oncological and Surgical Outcomes in Women with High-Risk Breast Cancer from the OPBC-01/iTOP2 Study. *Annals of Surgical Oncology*. 2022;29(2):1061-1070. Azt találtuk, hogy hagyományos széles excízió esetén szignifikánsan kisebb volt a tumor és keskenyebb a reszekciós szél az onkoplasztikai emlőmegtartáshoz képest ($pT1$: 50% vs. 37%, $p = 0,002$; < 1 mm-es tumormentes szélel rendelkező betegek aránya: 17% vs. 6%, $p < 0,001$), valamint a pozitív sebészi szélek aránya is magasabb volt hagyományos széles excízió után onkoplasztikus emlőmegtartáshoz képest (11% vs. 7%, $p = 0,049$) (13. ábra).



13. ábra: Sebészi szélek a műtét típusa szerint.

sBCS: hagyományos széles excízió;
 OBCS: onkolasztikai emlőmegtartó műtét

A tumorbiológia, a tumor mérete, az adjuváns és neoadjuváns kezelés szempontjából korrigált egy- és többváltozós regressziós analízis azonban nem mutatott különbséget a két csoport között a lokális, regionális vagy távoli recidívmentes és teljes túlélésben. Mindazonáltal ez a vizsgálat kimutatta, hogy az onkolasztikai emlőmegtartás növeli a tumormentes sebészi szélek vastagságát, és jelentősen csökkenti a reexcíziók arányát. Emellett kimutattuk azt is, hogy onkolasztikai emlőmegtartással a nagyobb tumorok reszekciója is hasonló lokális, regionális és távoli recidívmentes, valamint teljes túlélési arányokkal jár, mint a hagyományos széles excízióval kezelt relatíve kisebb tumorok.

5.3. Az onkolasztikai emlőmegtartó műtét onkológiai biztonságának vizsgálata egy országos vizsgálatban Skóciában

Amikor az onkolasztikai emlőmegtartó műtétek az ország szinte összes emlősebészeti osztályán a mindennapos gyakorlat részévé váltak, lehetőségünk nyílt az onkológiai biztonságot megvizsgálni "valós életkörülmények között", azaz egy egész ország lakosságát kiszolgáló emlőráksebészeti szolgálat minőségi jellemzőjeként. Az ilyen országos vizsgálatokból származó bizonyítékok magasabb rendűek, mint az egycentrumú, nagy betegszámú vizsgálatok, mivel a nagy betegszámú – és ezért az átlagnál nagyobb

gyakorlattal rendelkező – osztályok eredményei jobbak, ezért torzítva mutatják be a minőségi jellemzőket. Fontos azt biztosítani, hogy egy országban mindenki, aki kezelésre szorul, relatíve jó minőségű ellátásban részesüljön mindenhol, és ne csak azok, akiket a nagy betegszámú, az átlagnál nagyobb gyakorlattal rendelkező sebészeti osztályokon kezelnek. Ezért a Skóciában végzett onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek eredményeit vizsgáltuk retrospektív módon egy adatbázisba gyűjtve a demográfiai, klinikopatológiai és kezelési jellemzőket, illetve a recidíva arányt.

A vizsgálatba 11 emlősebészeti osztály 589 betegét vontuk be. A betegeket 2005 szeptembere és 2017 márciusa között diagnosztizáltuk, és eredményeinket a *European Journal of Surgical Oncology* című folyóiratban publikáltuk (A population-based audit of surgical practice and outcomes of oncoplastic breast conservations in Scotland – An analysis of 589 patients. *Romics L, Macaskill EJ, Fernandez T, Simpson L, Morrow E, Pitsinis V, Tovey S, Barber M, Masannat Y, Stallard S, Weiler-Mithoff E, Malyon A, Mansell J, Campbell EJ, Doughty J, Dixon JM. European Journal of Surgical Oncology. 2018;44(7):939-944*).

Vizsgálataink szerint, a nagy esetszámú osztályokban átlagosan 19,3 onkoplasztikai emlőmegtartó műtétet végeztek évente ezalatt az időszak alatt, szemben a kis esetszámú osztályokkal, akik körülbelül a felét (11,1-et) ($p=0,012$). 23 különböző onkoplasztikai műtéti technikát alkalmaztunk összesen. A nagy esetszámú osztályok a műtéti technikák szélesebb skáláját (8-14) kínálták betegeiknek, mint a kis esetszámú osztályok (3-6) ($p=0,004$) (4. és 5. táblázat).

4. táblázat: Az onkoplasztikai műtéti technikák és gyakoriságuk.

Onkoplasztikai műtéti technikák	Betegszám	Százalék (%)
Inverz-T metszésből végzett TM	375	66.5%
Benelli-féle „donut mastopexy”	34	6.1%
LICAP / TDAP / LTAP	28	5%
Regnault B-plasztika	25	4.4%
Grisotti lebeny	24	4.3%
Vertikális metszésből végzett TM	23	4.1%
Mátrix rotáció / „J” mammoplasztika	15	2.7%
Arteria thoracoepigastrica lebeny	14	2.5%
Laterális/ mediális mammoplasztika	11	2%
Teniszütő alakú TM	8	1.4%
„Melon slice” TM	5	0.9%
Félhold alakú („crescent”) lebeny	3	0.5%
„Batwing” mammoplasztika	3	0.5%
VY laterális lebeny	2	0.4%
V – mammoplasty	1	0.2%
Onkoplasztikai műtéti technikák	Betegszám	Százalék (%)
„Skin pouch” mammoplasztika	1	0.2%
S – mammoplasztika	1	0.2%
Egyéb lokális rotációs lebeny	2	0.4%
Nem közölt	25	-

LICAP: arteria intercostalis lateralis perforátor lebeny; TDAP: arteria thoracodorsalis perforátor lebeny; LTAP: arteria thoracica lateralis perforátor lebeny; TM: terápiás mammoplasztika;

5. táblázat: A különböző onkoplasztikai technikák száma és az esetszám közti kapcsolat az egyes emlősebészeti osztályokon.

Emlősebészeti osztályok	Különböző onkoplasztikai sebészeti technikák száma	Betegszám
NAGY ESETSZÁMÚ OSZTÁLYOK		
Ninewells Hospital Dundee	12	111
Western General Hospital Edinburgh	8	145
Victoria Infirmary Glasgow	14	144
KIS ESETSZÁMÚ OSZTÁLYOK		
Aberdeen Royal Infirmary	5	31
Western Infirmary Glasgow	5	78
University Hospital Crosshouse	6	36
Forth Valley Royal Hospital	3	13
Stobhill Hospital Glasgow	3	12

Plasztikai sebész 389 esetben vett részt a műtétekben, a többi alkalommal onkoplasztikai sebész egyedül végezte el a műtétet. Az ellenoldali azonnali szimmetrizáció jelentősen gyakoribb volt plasztikai sebész részvételekor (70,7% vs. onkoplasztikai sebész egyedül: 29,8%; $p < 0,001$). A pozitív sebészi szél gyakorisága 10,4% volt, ami szignifikánsan magasabb volt invazív lobuláris carcinoma műtétje után (18,9%; $p = 0,0292$), de alacsonyabb volt neoadjuváns kemoterápia esetén (3%; $p = 0,031$). A betegek 9,2%-ánál alakult ki súlyos, kórházi felvételt és/vagy reoperációt igénylő posztoperatív szövődmény (6. táblázat). Összességében a szövődmények gyakorisága jelentősen alacsonyabb volt neoadjuváns kemoterápia után ($p = 0,035$).

6. táblázat: A súlyos és nem súlyos szövődmények aránya

	Betegszám	Betegek százaléka
Összes szövődmény	145	28.4%
SÚLYOS SZÖVŐDMÉNY		
Fertőzés	16	3.1%
Hematóma	10	2%
Sebgyógyulási zavar	7	1.3%
Bőr nekrozis	5	1%
Zsír nekrozis	5	1%
Emlőbimbó nekrozis	2	0.4%
Lebény nekrozis	1	0.2%
Tüdőembólia	1	0.2%
Összesen	47	9.2%
NEM SÚLYOS SZÖVŐDMÉNY		
Fertőzés	27	5.3%
Sebgyógyulási zavar	21	4.1%
Hematóma	18	3.5%
Bőr nekrozis	16	3.2%
Zsír nekrozis	11	2.1%
Emlőbimbó nekrozis	5	1%
Összesen	98	19.2%

510 onkoplasztikai emlőmegtartással kezelt betegben
79 beteg adatai hiányosak voltak

Az 5 éves lokális recidíva aránya 2,7% volt, ami DCIS esetében magasabb volt (8,3%), mint invazív duktális carcinoma után (1,6%; $p = 0,026$). Az 5 éves betegségmentes túlélés 91,7%, a teljes túlélés 93,8%, az emlőrák specifikus túlélés 96,1% volt. Ez a vizsgálat volt az első országos szintű adat az onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek onkológiai biztonságáról ezekben az években. A tanulmány kimutatta, hogy az onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek terén nyújtott szolgáltatásunk országos szinten is jó minőségű Skóciában. Ennek az országos retrospektív vizsgálatnak az eredményeit később egy

prospektív országos vizsgálat is megerősítette. A „TeaM” study az egész Egyesült Királyság területére kiterjedt, hasonló eredményeket mutatott ki, és mindez tovább erősítette az onkológiai biztonságra vonatkozó evidenciát.

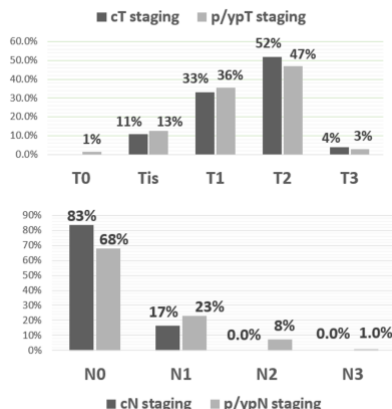
5.4. Mellkasfali perforátor lebenyekkel végzett térfogatpótló onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek onkológiai biztonságának tanulmányozása egy országos vizsgálatban az Egyesült Királyságban (PartBreCon vizsgálat)

A térfogatpótló onkoplasztikai műtétek az onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek egy külön csoportját képezik. Jelenleg a mellkasfali perforátor artéria lebenyeket (CWPF) alkalmazzuk leggyakrabban erre a célra: az arteria intercostalis lateralis perforátor lebenyt (LICAP), az arteria intercostalis medialis perforátor lebenyt (MICAP), az arteria intercostalis anterior perforátor lebenyt (AICAP), az arteria thoraco-dorsalis perforátor lebenyt (TDAP) és az arteria thoracica lateralis perforátor lebenyt (LTAP). A perforátor lebenyek onkológiai biztonságáról kevés bizonyíték állt rendelkezésre, ezért egy országos (az Egyesült Királyság területére kiterjedő), retrospektív kohorsz vizsgálatot végeztünk. 2011 és 2021 között mellkasfali perforátor lebennyel végzett onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek klinikopatológiai adatait, kezelési eredményeit elemeztük. Az országból minden olyan emlősebészeti osztályt meghívtunk vizsgálatba, akiről tudott volt, hogy mellkasfali perforátor lebenyeket alkalmaznak és már legalább 10 ilyen műtétet végeztek („PartBreCon” vizsgálat). ('PartBreCon' study. A UK multicentre retrospective cohort study to assess outcomes following PARTial BREast reCONstruction with chest wall perforator flaps. Agrawal A, Romics L, Thekkinkattil D, Soliman M, Kaushik M, Barmounakis P, Mortimer C, Courtney CA, Goyal A, Garreffa E, Carmichael A, Lane RA, Rutherford C, Kim B, Achuthan R, Pitsinis V, Goh S, Ray B, Grover K, Vidya R, Murphy J. *Breast* 2023;71:82-88).

A 15 osztályról összesen 507 beteget vontunk be a vizsgálatba, a medián életkor 54 év volt (IQR;48-62), a medián testtömegindex (BMI, kg/m²) = 25,4 (IQR; 22,5-29). A medián tumorméret 26 mm (IQR; 18-35), a reszekátum tömege pedig 62 gramm (IQR; 40-92) volt (**14. ábra**). Az alkalmazott lebenyek közül a LICAP volt a leggyakoribb (54,1%, n=273), ritkábban alkalmaztunk MICAP/AICAP (19,6%, n=99), kombinált LICAP-LTAP (19,8%, n=100) és TDAP (2,2%, n=11) lebenyeket (**7. táblázat**).

	Medián	IQR
Preoperatív tumor méret (mm)	26	18-35
Invazív tumor méret (mm)	18	9-26 (11 pCR)
Teljes tumor méret (WTS)	26	18-37 (11 pCR)
Reszekátum tömege (g)	62	40-92
Legvékonyabb sebészi szél első műtét után	2	1-5

Tumor grade		Pozitív	Negatív
G1	11%	ER 87%	13%
G2	51%	PR 71%	29%
G3	38%	HER2 15%	85%



14. ábra: Klinikopatológiai adatok mellkasfali perforátor lebennyel végzett onkológiai emlőmegtartás után

WTS: whole tumour size; pCR: patológiailag komplett regresszió; ER-ösztrogén receptor, PR-progeszteron receptor, T-tumor, N-nyirokcsomó, c-klinikai stádium, p-patológiai (posztoperatív) stádium, yp-post-neoadjuváns kemoterápia utáni.

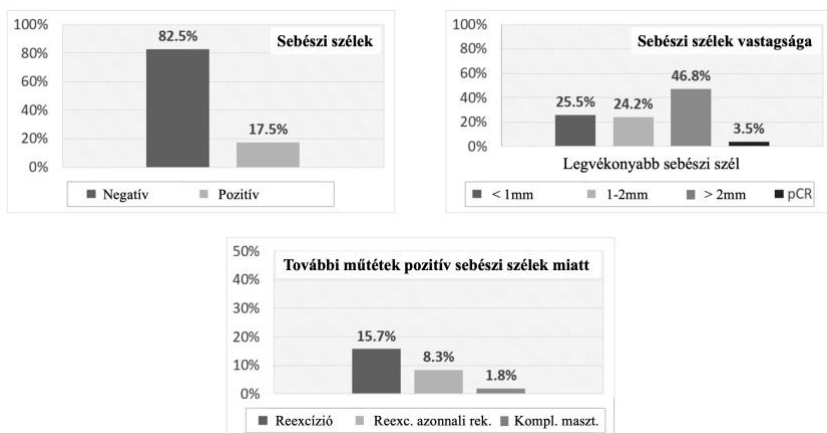
7. táblázat: Mellkasfali perforátor lebennyel végzett műtétek részletei

Műtétek	N=	%
Lebennyek	505	
LICAP	273	54.1%
LTAP	22	4.4%
AICAP/MICAP	99	19.6%
TDAP	11	2.2%
LICAP+LTAP	100	19.8%
Rekonstrukció időzítése	506	
Azonnali	373	73.7%
Halasztott	125	24.7%
Azonnali-halasztott	8	1.6%
Axilláris műtétek	487	
Nincs (<i>In-situ</i> carc.)	43	8.8%
SLNB	359	73.7%
ANC/ANS	71	14.6%
SLNB- <i>é</i> követő ANC	14	2.9%

LICAP: arteria intercostalis lateralis perforátor lebény; TDAP: arteria thoracodorsalis perforátor lebény; LTAP: arteria thoracica lateralis perforátor lebény; AICAP/MICAP: arteria intercostalis anterior/medialis perforátor lebény; SLNB, szintinel nyirokcsomó biopszia;

ANC/ANS: hónalji nyirokcsomó blockdisszekció/mintavétel; carc.: carcinoma.

A posztoperatív szövődmények aránya a műtétet követő 30 napon belül 12% volt: hematóma 4,3%-ban (n=22), a sebfertőzés szintén 4,3%-ban (n=22), késleltetett sebgyógyulás 2,8%-ban (n=14), és lebény nekrozis 0,6%-ban (n=3; 1 teljes lebény nekrozis) alakult ki. Mindez 2,6%-ban (n=13) vezetett ismételt kórházi felvételhez és 2,6%-ban (n=13) volt szükség további műtéti beavatkozásra. A posztoperatív szövődmények gyakorisága az idő előrehaladtával fokozatosan csökkent. A vizsgálat első 5 éve alatti 26,9%-ról 15,2%-ra csökkent a második 5 évben, ami a műtéti technika kezdeti tanulási fázisának, majd a technika fokozatos elsajátításának és elterjedésének köszönhető. A pozitív sebészi szélek aránya 17,5% (n=88) volt, ami 15,7%-ban (n=79) reexcízióhoz vezetett, 1,8%-ban (n=9) pedig komplettáló masztektómiát kellett végeznünk. A reexcíziók 7,3%-a (n=37) két ülésben tervezett perforátor lebény rekonstrukció része volt (két ülésben végzett azonnali-halasztott: két héttel az onkológiai reszekció után végzett rekonstrukció), ezért az előre tervezett második ülés idején került sor a reexcízióra (15. ábra).



15. ábra: A sebészi szélekre, a sebészi szélek vastagságára, a reexcízióra és a komplettáló masztektómiára vonatkozó adatok

pCR: patológiailag komplett regresszió; rek.: rekonstrukció; Kompl. maszt.: komplettáló masztektómia.

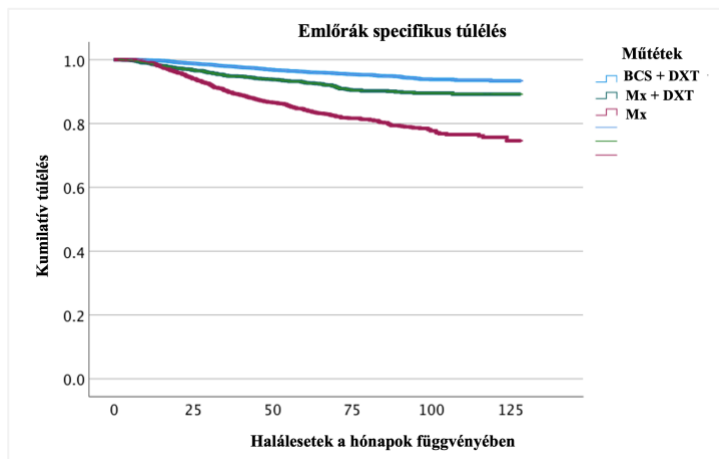
A 23 hónapos medián utánkövetési idő alatt (IQR; 11-39) a betegek 1,2%-ánál (n=6) végeztünk ellenoldali szimmetrizáló műtétet. Az utánkövetési idő alatt 1%-ban észleltünk lokális recidívát, 0,6%-ban regionális recidívát és 3,2%-ban disztális recidívát. Megállapítottuk, hogy ez a nagy multicentrikus kohorsz vizsgálat – amely a legnagyobb kohorsz vizsgálat a mellkasfali perforátor lebényekkel végzett részleges emlőrekonstrukció területén – viszonylag alacsony posztoperatív szövődményszámot és pozitív sebészi szél gyakoriságot mutatott. Tekintettel arra, hogy a lokoregionális recidíva

aránya is alacsony volt – habár a rövid távú utánkövetés miatt ez korlátozott értékű – a mellkasfali perforátor lebenyekkel végzett részleges emlőrekonstrukció a jelek szerint biztonságos alternatívát jelenthet a masztektómiával szemben, ezzel is elősegítve az emlőmegtartás nagyobb arányát. Kétségtelen azonban, hogy további vizsgálatokra van szükség a hosszú távú onkológiai eredmények tekintetében. Mivel minden retrospektív vizsgálatnak megvannak a maga korlátai, nemrégiben elindítottuk a mellkasfali perforátor lebenyek prospektív, az egész Egyesült Királyságra kiterjedő auditálását (PartBRECON-Pro vizsgálat).

5.5. Emlőműtétek közvetlen hatásának vizsgálata a túlélésre: emlőmegtartó műtét és masztektómia utáni túlélési adatok a skóciai rákregiszter alapján

Skandináv országokból és Észak-Amerikából származó vizsgálatok szerint – melyek nemzeti rákregiszterek adatait dolgozták fel – az emlőmegtartó műtétek után a betegek emlőrák specifikus és teljes túlélése jobb, mint masztektómia után. Az emlőmegtartás prognózist javító hatása független minden egyéb tényezőtől, a betegek demográfiai adatai, klinikopatológiai jellemzők, adjuváns vagy neoadjuváns kezelés ezt a hatást nem befolyásolja. Mindez felértékeli az onkoplasztikai sebészeti technikák szerepét, melyek alkalmazásával az emlőmegtartás aránya a masztektómia rovására növelhető. A fentiek miatt megvizsgáltuk az emlőmegtartó kezelés és a masztektómiát követő túlélést a skóciai rákregiszter adatai alapján (absztrakt: Survival following breast conserving therapy vs. mastectomy in the West of Scotland. *L. Magill, J. Campbell, C.R. Wilson, L. Romics, J.C. Doughty, J. Mansell. European Journal of Surgical Oncology 2023; 49(5):e221*). Ebben a kohorszvizsgálatban egy prospektíven fenntartott országos adatbázis adatait használtuk fel (nyugat-skóciai rákregiszter). I-III. stádiumú invazív emlőrákkal diagnosztizált betegek adatait elemeztük, akiket 2010-2018 között a nyugat-skóciai lakosság körében műtöttek. A betegeket lokoregionális kezelés szerint csoportosítottuk: emlőmegtartó műtét sugárterápiával (BCS + DXT), masztektómia (Mx) és masztektómia sugárterápiával (Mx + DXT). A teljes túlélést (OS) és az emlőrák-specifikus túlélést (BCSS) Kaplan-Meier és Cox regressziós analízissel vizsgáltuk.

A 12650 nő közül 7990 (63,2%) beteget kezeltünk emlőmegtartó műtéttel (BCS) + sugárterápia (DXT), 2111 beteget (16,7%) masztektómiával (Mx) és 2549 beteget (20,2%) masztektómiával és sugárterápiával (Mx + DXT). A medián utánkövetési idő 63 hónap volt. Összesen 1729 halálest történt, amelyből 899 (52,0%) emlőrákkal kapcsolatos volt. Az 5 éves OS és az 5 éves BCSS 88,4% (95% CI, 88,1-88,7), illetve 93,3% (95% CI, 93,1-93,5) volt (**16. ábra**).



16. ábra: Az emlőrák specifikus túlélés BCS + DXT, Mx, illetve Mx + DXT kezelés után.

BCS: emlőmegtartó műtét; Mx: masztektómia; DXT: sugárterápia.

A multivariáns statisztikai analízis során, a társváltozókkal való korrekciót követően az OS és a BCSS szignifikánsan rosszabb volt Mx (HR 1,70 (95% CI 1,49-1,94) és HR 1,75 (95% CI 1,42-2,15)), és Mx + DXT (HR 1,33 (95% CI 1,16-1,52) és HR 1,57 (95% CI 1,32-1,86)) esetében BCS + DXT-hez viszonyítva (**8. táblázat**).

8. táblázat: Az emlőrák specifikus túlélés multivariáns elemzése BCS + DXT, Mx, illetve Mx + DXT után

	N=	Relatív kockázat (95% CI)	P érték
Életkor (év)			
<50	2368		
50-70	7214	1.04 (0.87-1.25)	0.631
>70	2434	1.55 (1.29-1.87)	<0.001
Diagnózis módja			
Szimpt. járóbetegren.	6979		
Emlőszűrés	4129	0.54 (0.43-0.69)	<0.001
FH, egyéb	908	1.11 (0.87-1.41)	0.396
Stádium			
I	6135		
II	5167	1.60 (1.33-1.92)	<0.001
III	714	2.85 (2.24-3.63)	<0.001
Grade			
1	1433		
2	5629	3.82 (1.96-7.45)	<0.001
3	4954	7.68 (3.95-14.94)	<0.001
Nyirokcsomó st.			
Negatív	7926		
Pozitív	4090	2.90 (2.45-3.44)	<0.001
Receptor expresszió			
ER+ HER2-	8876		
HER2+	1692	0.96 (0.79-1.18)	0.713
„Triple” negatív	1448	3.12 (2.65-3.68)	<0.001
Műtéti kezelés			
BCS + DXT	7617		
Mx + DXT	2451	1.57 (1.32-1.86)	<0.001
Mx	1948	1.75 (1.42-2.15)	<0.001

BCS: emlőmegtartó műtét; Mx: masztektómia; DXT: sugárterápia; Szimpt. járóbetegren.: emlősebészeti járóbetegrendelésen keresztül diagnosztizált; FH: magas rizikójú – génmutáció vagy családi anamnézis miatt – után követés során diagnosztizált vagy egyéb módon diagnosztizált betegek; st.: stádium; „triple”: ER, PR, HER-2 negatív; CI: konfidencia intervallum.

Vizsgálatunk szerint emlőmegtartó műtét és sugárterápia után a betegek prognózisa jobb, mint masztektómia vagy masztektómiát követő sugárterápia után. Tekintettel arra, hogy az emlőmegtartás – a multivariáns analízis alapján – a többi prognosztikai tényezőtől függetlenül javítja a túlélést, az onkoplasztikai technikák szerepe fokozottan felértékelődik, hiszen azok alkalmazásával az emlőmegtartás aránya a masztektómia rovására növelhető. A fenti eredmények tükrében elmondhatjuk azt is, hogy masztektómiát csak azoknak a betegeknek szabad felajánlani, akiknél még komplex onkoplasztikai technikák alkalmazásával sem lehet emlőmegtartó műtétet végezni.

6. ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

1. Azonnali emlőrekonstrukcióval végzett bőrkímélő masztektómia onkológiai eredményeiről szóló tanulmányunkban nagyszámú, úgynevezett “all-comers” betegcsoportot – amely a 2000-es évek végén újdonságnak számított – hosszútávú medián után követési idővel vizsgáltunk. Mivel a 10 éves utánkövetés során mindössze 2,9%-os lokális és 8,2%-os lokoregionális recidíva arányt figyeltünk meg, úgy véltük, hogy az azonnali rekonstrukció felajánlása minden masztektómiára szoruló betegben onkológiailag biztonságos megközelítés, még előrehaladottabb stádiumokban is. Ezt a megközelítést azóta nemzetközi ajánlások is átvették.
2. A glasgow-i sebészeti osztályokon kezelt betegek összehasonlító vizsgálatával kimutattuk, hogy az onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek klinikopatológiai jellemzői hasonlóak a masztektómiával kezelt betegek klinikopatológiai jellemzőihez. Ez ellentétben állt máshonnan publikált vizsgálatok eredményeivel, melyek szerint az onkoplasztikai emlőmegtartás a klinikopatológiai jellemzőket tekintve a hagyományos széles excízióhoz áll közel. A mi eredményeink alátámasztják azt az elképzelést, hogy a konvencionálisan masztektómiával kezelt betegek számára onkoplasztikai technikák alkalmazásával emlőmegtartó műtétet lehet végezni. A mi vizsgálatunk volt az egyik legelső összehasonlító vizsgálat, amely megmutatta, hogy relatíve előrehaladott megbetegedésekben is – az onkoplasztikai technikák alkalmazásával – megőrizhető az emlő.
3. Az onkoplasztikai emlőmegtartó műtét nem késlelteti az adjuváns kemoterápia megkezdését a hagyományos széles excízió, a masztektómia és az azonnali rekonstrukcióval kombinált masztektómiával összehasonlítva. Ezt először a glasgow-i emlőosztályokon mutattuk ki, majd Skócia országos rákregiszterének adatai alapján is igazoltuk.
4. Az onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek fokozzák a zsírnekrózis kialakulását, ezért lényegesen több ultrahangvizsgálatra és biopsziára van szükség az utánkövetés alatt, mint hagyományos széles excízióval kezelt betegekben. Ugyanakkor, a onkoplasztikai műtéti technikák nem befolyásolják a mammoográfias utánkövetés biztonságát.
5. A glasgow-i vizsgálat az elsők között mutatta azt, hogy II-III. stádiumú emlőcarcinoma terápiás mammoasztikával történő kezelése esetén a hosszú távú recidíva arány alacsony. A 6 éves lokális recidíva arány 2%, a távoli recidíva arány 6%, az emlőrák specifikus túlélés pedig 96% volt.

6. A térfogatpótló onkoplasztikai emlőmegtartó műtét onkológiai biztonságára vonatkozó eredményeink alacsony, 10%-os pozitív sebészi szél gyakoriságot és 3,3%-os lokoregionális recidíva arányt mutattak. Ez azt mutatja, hogy a térfogatpótló onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek onkológiailag biztonságosan alkalmazhatóak az emlőrákos betegek részleges emlőrekonstrukciójára a glasgow-i emlősebészeti osztályokon.
7. Az elsők között hasonlítottuk össze a prognózist onkoplasztikai emlőmegtartás, hagyományos széles excízió és masztektómia után. Eredményeink egyrészt azt bizonyították, hogy az onkoplasztikai emlőmegtartás onkológiai szempontból biztonságos a legfontosabb mutatók tekintetében is, a lokális recidíva, a betegségmentes és az emlőrák specifikus túlélés szempontjából is. Másrészt azt is megmutatták, hogy a hasonló klinikopatológiai és kezelési paraméterek ellenére onkoplasztikai emlőmegtartás után a prognózis jobb, mint masztektómia után.
8. Az extrém onkoplasztikai emlőmegtartás – amelyet kizárólag olyan esetekben végzünk, amikor onkoplasztikai technikák nélkül csak masztektómiát lehetne végezni – a rövid távú utánkövetés alapján onkológiailag biztonságos. Bár ezt hosszú távú eredményekkel még meg kell erősíteni, ez az új megközelítés azt sugallja, hogy az emlőmegtartás multicentrikus emlőrák esetén is megvalósítható.
9. Az onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek helyettesíthetik az azonnali rekonstrukcióval járó masztektómiát. Ezt a COVID-19 járvány idején végzett vizsgálatunk mutatta, amikor jelentősen megnöveltük az onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek arányát, hogy ellensúlyozzuk az azonnali rekonstrukciók és a neoadjuváns kemoterápia hiányát. A mi publikációnk volt az első az Egyesült Királyságban, amely a világjárvány idején végzett emlőrákműtétek biztonságát mutatta.
10. Mi publikáltunk elsőként onkoplasztikai emlőmegtartó műtétekre vonatkozó országos összehasonlító auditot. Ez a vizsgálat kimutatta, hogy az onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek – országos szinten – sajátos helyet foglalnak el a hagyományos széles excízió, a masztektómia és a rekonstrukcióval kombinált masztektómia között klinikopatológiai szempontból. Mindez azt jelenti, hogy az onkoplasztikai emlőmegtartó műtétet a hagyományos széles excíziótól külön kell nyilvántartani az országos emlőrák-regiszterekben, és az onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek arányát a masztektómiát követő azonnali rekonstrukcióhoz hasonlóan minőségi teljesítménymutatónak kellene tekinteni.

11. Egy nagy multicentrikus nemzetközi kohorszvizsgálatban kimutattuk, hogy az onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek a nagy reszekciós térfogat miatt növelik a sebészi szél vastagságát és jelentősen csökkentik a reexcízió szükségét a hagyományos széles excízióhoz képest. Ebben a vizsgálatban azt is megállapítottuk, hogy a vastagabb sebészi szélek ellenére a lokális recidíva aránya nem alacsonyabb a hagyományos széles excízióhoz képest. Ugyanakkor ez a vizsgálat is azt mutatja, hogy az onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek onkológiailag biztonságosak, mert lehetővé teszik az emlőmegtartást nagyobb tumorok esetén is a hagyományos széles excízióhoz hasonló recidíva arányokkal.
12. A legelső országos auditot az onkoplasztikai emlőmegtartó műtétek eredményeiről mi közöltük. Ez a skóciai populáción alapuló multicentrikus vizsgálat megmutatta, hogy országos szinten is megfelelőek az eredményeink, sok tekintetben megegyezők a nagy betegszámú vezető centrumokból közölt eredményekkel a szövödmények, reoperációk és recidívák tekintetében.
13. A mellkasfali perforátor lebennyekkel végzett parciális emlőrekonstrukciók eredményeit felmérő retrospektív kohorszvizsgálatunk a legnagyobb a vonatkozó szakirodalomban. Eredményeink szerint a lokoregionális recidíva aránya a középtávú utánkövetés során alacsony, ezért úgy tűnik, hogy a mellkasfali perforátor lebennyel végzett onkoplasztikai emlőmegtartás a masztektómia biztonságos alternatívája lehet, és így elősegíti az emlőmegtartás nagyobb arányát.
14. A nyugat-skóciai emlőrák-regiszteren alapuló kohorsz vizsgálatunkban azt találtuk, hogy a sugárterápiával kiegészített emlőmegtartó műtét javította a túlélést a sugárterápiával vagy anélkül végzett masztektómiához képest a multivariáns analízis során, azaz más prognosztikus faktorok hatásától függetlenül. Ennek tükrében az onkoplasztikai emlőmegtartás szerepe felértékelődik, mivel úgy tűnik, hogy az emlőmegtartás önmagában javítja a prognózist a masztektómiához képest. Mindez azt sugallja, hogy masztektómiát csak azokban a betegekben szabad végezni, akikben még komplex onkoplasztikai technikával sem lehet emlőmegtartó műtétet végezni.

7. KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

* PhD tézist megelőző közlemények

7.1. Az értekezés alapjául szolgáló saját közlemények

7.1.1. Szakcikk

'PartBreCon' study. A UK multicentre retrospective cohort study to assess outcomes following PARTial BREast reCONstruction with chest wall perforator flaps.

Agrawal A, **Romics L**, Thekkinkattil D, Soliman M, Kaushik M, Barmponakis P, Mortimer C, Courtney CA, Goyal A, Garreffa E, Carmichael A, Lane RA, Rutherford C, Kim B, Achuthan R, Pitsinis V, Goh S, Ray B, Grover K, Vidya R, Murphy J. *Breast* 2023 Jul; 71:82-88.

Antibiotic prophylaxis in breast cancer surgery (PAUS trial): randomised clinical double-blind parallel-group multicentre superiority trial.

Stallard S, Savioli F, McConnachie A, Norrie J, Dudman K, Morrow ES, **Romics L**. *British Journal Surgery*. 2022 Nov;109(12):1224-1231.

Routine four-quadrant cavity shaving at the time of wide local excision for breast cancer reduces re-excision rate.

Savioli F, Morrow ES, Cheung LK, Stallard S, Doughty J, **Romics L**.

Annals of the Royal College of Surgeons of England. 2023 Jan;105(1):56-61.

Extreme Oncoplasty: Breast Conservation in Patients with Large, Multifocal, and Multicentric Breast Cancer.

Savioli F, Seth S, Morrow E, Doughty J, Stallard S, Malyon A, **Romics L**.

Breast Cancer (Dove Med Press). 2021 May 25;13:353-359.

A prospective cohort study of the safety of breast cancer surgery during COVID-19 pandemic in the West of Scotland.

Romics L, Doughty J, Stallard S, Mansell J, Blackhall V, Lannigan A, Elgammal S, Reid J, McGuigan MC, Savioli F, Tovey S, Murphy D, Reid I, Malyon A, McIlhenny J, Wilson C.

Breast. 2021 Feb; 55:1-6.

Oncoplastic breast conservation occupies a niche between standard breast conservation and mastectomy – A population-based prospective audit in Scotland.

Morrow ES, Stallard S, Doughty J, Malyon A, Barber M, Dixon JM, **Romics L**. *European Journal of Surgical Oncology*. 2019 Oct;45(10):1806-1811.

A population-based audit of surgical practice and outcomes of oncoplastic breast conservations in Scotland – An analysis of 589 patients.

Romics L, Macaskill EJ, Fernandez T, Simpson L, Morrow E, Pitsinis V, Tovey S, Barber M, Masannat Y, Stallard S, Weiler-Mithoff E, Malyon A, Mansell J, Campbell EJ, Doughty J, Dixon JM.

European Journal of Surgical Oncology. 2018 Jul;44(7):939-944.

Oncoplastic breast conservation surgery is oncologically safe when compared to wide local excision and mastectomy.

Mansell J, Weiler-Mithoff E, Stallard S, Doughty JC, Mallon E, **Romics L**. *Breast*. 2017 Apr;32:179-185. PMID: 28214785

Oncological outcomes and complications after volume replacement oncoplastic breast conservations – the Glasgow experience.

W Ho, S Stallard, J Doughty, E Mallon, **L Romics**

Breast Cancer: Basic and Clinical Research 2016 Dec 19;10:223-228.

Six-year follow-up of patients treated with oncoplastic reduction mammoplasty: A cohort study.

Kabir SA, Stallard S, Weiler-Mithoff E, Mansell J, Mallon E, Doughty JC, **Romics L Jr**.

International Journal of Surgery. 2016 Feb;26:38-42.

Imaging results following oncoplastic and standard breast conserving surgery

R Dolan, M Patel, E Weiler-Mithoff, J Mansell, S Stallard, JC Doughty, **L Romics Jr**.

Breast Care (Basel). 2015 Oct;10(5):325-9.

How to compare the oncological safety of oncoplastic breast conservation surgery – to wide local excision or mastectomy?

J Mansell, E Weiler-Mithoff, J Martin, A Khan, S Stallard, J C Doughty, **L Romics**.

Breast. 2015 Aug;24(4):497-501.

Intraoperative, postoperative and long-term oncosurgical safety of therapeutic mammoplasty.

L Romics, S Barrett, E Weiler-Mithoff, S Stallard.

Hungarian Medical Journal (Orvosi Hetilap). 2013 Aug 18;154(33):1291-6.

Oncoplastic breast conservation does not lead to a delay in the commencement of adjuvant chemotherapy in breast cancer patients.

Kahn J, Barrett S, Forte C, Stallard S, Weiler-Mithoff E, Doughty JC, **Romics L Jr.**

European Journal of Surgical Oncology. 2013 Aug;39(8):887-91.

Oncologic safety of skin-sparing mastectomy followed by immediate breast reconstruction: rate and localization of recurrences, and impact of reconstruction techniques.

Romics L Jr, Stallard S, Weiler-Mithoff E.

Hungarian Medical Journal (Orvosi Hetilap). 2013 Feb 3;154(5):163-71. Hungarian.

Ten-year follow-up of skin-sparing mastectomy followed by immediate breast reconstruction.

Romics L Jr, Chew BK, Weiler-Mithoff E, Doughty JC, Brown IM, Stallard S, Wilson CR, Mallon EA, George WD.

British Journal of Surgery. 2012 Jun; 99(6):799-806.

7.1.2. *Sokszerzős szakkikk*

Retrospective Multicenter Analysis Comparing Conventional with Oncoplastic Breast-Conserving Surgery: Oncological and Surgical Outcomes in Women with High-Risk Breast Cancer from the OPBC-01/iTOP2 Study.

Fitzal F, Bolliger M, Dunkler D, Geroldinger A, Gambone L, Heil J, Riedel F, de Boniface J, Andre C, Matrai Z, Pukancsik D, Paulinelli RR, Ostapenko V, Burneckis A, Ostapenko A, Ostapenko E, Meani F, Harder Y, Bonollo M, Alberti ASM, Tausch C, Papassotiropoulos B, Helfgott R, Heck D, Fehrer HJ, Acko M, Schrenk P, Trapp E, Gunda P, Clara P, Montagna G, Ritter M, Blohmer JU, Steffen S, **Romics L**, Morrow E, Lorenz K, Fehr M, Weber WP.

Annals of Surgical Oncology. 2022 Feb;29(2):1061-1070.

7.1.3. *Metaanalízisek*

Prognostic role of preoperative circulating systemic inflammatory response markers in primary breast cancer: meta-analysis.

Savioli F, Morrow ES, Dolan RD, **Romics L**, Lannigan A, Edwards J, McMillan DC. *British Journal Surgery*. 2022 Nov 22;109(12):1206-1215.

The effect of postoperative complications on survival and recurrence after surgery for breast cancer: A systematic review and meta-analysis.

Savioli F, Edwards J, McMillan D, Stallard S, Doughty J, **Romics L**. *Critical Reviews in Oncology and Hematology*. 2020 Nov; 155:103075.

7.1.4. *Összefoglaló közlemények*

A systematic review of oncoplastic volume replacement breast surgery: oncological safety and cosmetic outcome.

Rutherford CL, Barker S, **Romics L**.

Annals of the Royal College of Surgeons of England. 2022 Jan;104(1):5-17.

Systematic review of partial breast reconstruction with pedicled perforator artery flaps: Clinical, oncological and cosmetic outcomes.

Pujji OJS, Blackhall V, **Romics L**, Vidya R.

European Journal of Surgical Oncology. 2021 Aug;47(8):1883-1890.

Oncological safety and cosmetic outcomes in oncoplastic breast conservation surgery, a review of the best level of evidence literature.

Campbell EJ, **Romics L**.

Breast Cancer (Dove Med Press). 2017 Aug 4;9:521-530. Review.

Innovations for the future of breast surgery.

Vidya R, Leff DR, Green M, McIntosh SA, St John E, Kirwan CC, **Romics L**, Cutress RI, Potter S, Carmichael A, Subramanian A, O'Connell R, Fairbrother P, Fenlon D, Benson J, Holcombe C.

British Journal Surgery. 2021 Aug 19;108(8):908-916.

Multifocal and multicentric breast cancer, is it time to think again?

Masannat YA, Agrawal A, Maraqa L, Fuller M, Down SK, Tang S, Pang D, Kontos M,

Romics L, Heys SD.

Annals of the Royal College of Surgeons of England. 2020 Jan;102(1):62-66.

Oncoplastic approach in breast cancer surgery--a new challenge for the future breast surgeon?

Romics L, Weiler-Mithoff E, Cooke TG, George WD.

Hungarian Journal of Surgery (Magyar Sebészet). 2008 Feb;61(1):5-11. Hungarian.

7.1.5. Könyvfejezetek

A systematic review of partial breast reconstruction with pedicled perforator artery flaps: clinical, oncological and cosmetic outcomes

Pujji O, Blackhall V, **Romics L**, Vidya R

in *Pedicled Flaps in Partial Breast Reconstruction*, Springer Nature

Switzerland, 2023, ISBN 978-3-031-08482-9

209-212

Oncological outcomes and safety of oncoplastic breast conservation

Romics L., Campbell EJ

in *Oncoplastic Breast Surgery Techniques for the General Surgeon*, Springer Nature

Switzerland, 2020, ISBN: 978-3-030-40195-5, 559-580.

559-580

Thoraco-epigastric pedicled flap for partial breast reconstruction

Romics L., Weiler-Mithoff E., Morrow E.

in *Oncoplastic Breast Surgery Techniques for the General Surgeon*, Springer Nature

Switzerland, 2020, ISBN: 978-3-030-40195-5, 261-280.

261-280

Oncoplastic techniques in lateral tumour location

L Romics, P Kelemen

in *Principles and Practice of Oncoplastic Breast Surgery*, Medicina Publishing, 2019

ISBN: 978-963-226-725-8, 247-257

247-257

Omega oncoplastic techniques

P Kelemen, **L Romics**

in *Principles and Practice of Oncoplastic Breast Surgery*, Medicina Publishing, 2019

ISBN: 978-963-226-725-8, 258-261

258-260

Oncoplastic techniques in medial tumour location

P Kelemen, **L Romics**

in *Principles and Practice of Oncoplastic Breast Surgery*, Medicina Publishing, 2019

ISBN: 978-963-226-725-8, 261-267

261-267

Oncoplastic techniques for lower pole tumours

L Romics, P Kelemen

in *Principles and Practice of Oncoplastic Breast Surgery*, Medicina Publishing, 2019

ISBN: 978-963-226-725-8, 268-273

268-273

„Laterális onkoplasztikai technikák”

Romics L, Kelemen P.

in „Az emlőrák korszerű sebészete”, Medicina, Hungary, 2015,

ISBN: 978-9-632-26545-2

215-219

„Omega onkoplasztikai technikák”

Kelemen P., **Romics L**.

in „Az emlőrák korszerű sebészete”, Medicina, Hungary, 2015,

ISBN: 978-9-632-26545-2

220-222

„Mediális onkoplasztikai technikák”

Kelemen P., **Romics L**.

in „Az emlőrák korszerű sebészete”, Medicina, Hungary, 2015,

ISBN: 978-9-632-26545-2

223-227

„Alsó áthajlásból végzett onkoplasztikai technikák”

Romics L., Kelemen P.

in „Az emlőrák korszerű sebészete”, Medicina, Hungary, 2015,

ISBN: 978-9-632-26545-2

228-234

7.1.6. Rövid közlemény

Long-term oncological safety of delayed breast reconstruction compared to a cohort of immediate reconstruction.

Romics L, Weiler-Mithoff E, Mallon E, McLellan D, Dolan R, Mansell J, Ray A
Proceedings of the 12th Congress of the European Society of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery – ESPRAS 2014. 99-103. ISBN 978-88-7587-714-9.

7.2. Az értekezés témájához nem kapcsolódó saját közlemények

* PhD tézist megelőző közlemények

7.2.1. Szakcikk

Variation in the management of elderly patients in two neighboring breast units is due to preferences and attitudes of health professionals.

Morrow ES, Dolan RD, Doughty J, Stallard S, Lannigan A, **Romics L**.
Breast Cancer (Dove Med Press). 2019 May 8;11:179-188.

The presentation, management and outcome of inflammatory breast cancer cases in the UK: Data from a multi-centre retrospective review.

Copson E, Shaaban AM, Maishman T, Moseley PM, McKenzie H, Bradbury J, Borley A, Brzezinska M, Chan SYT, Ching J, Cutress RI, Danial I, Dall B, Kerin M, Lowery AJ, Macpherson IR, **Romics L**, Sawyer E, Sharmat N, Sircar T, Vidya R, Pan Y, Rea D, Jones L, Eccles DM, Berditchevski F.
Breast. 2018 Sep 15;42:133-141.

Population-based study of the sensitivity of axillary ultrasound imaging in the preoperative staging of node-positive invasive lobular carcinoma of the breast.

Morrow E, Lannigan A, Doughty J, Litherland J, Mansell J, Stallard S, Mallon E, **Romics L**.
British Journal of Surgery. 2018 Jul;105(8):987-995.

Initial experiences with isolated limb perfusion for unresectable melanoma of the limb.
L Romics Jr., EA Dy, JC Coffey, D Herlihy, F Aftab, MZ Chaudhry, K Fogarty, JA O'Donnell, HP Redmond.

Irish Journal of Medical Science. 2011 Jun;180(2):517-20.

Intraoperative determination of PTH concentrations in fine needle tissue aspirates to identify parathyroid tissue during parathyroidectomy.

Horányi J, Duffek L, Szlávik R, Takács I, Tóth M, **Romics L Jr.**

World Journal of Surgery 2010;34(3): 538-543.

Randomized clinical trial of techniques for closure of the pancreatic remnant following distal pancreatectomy.

Oláh A, Issekutz A, Belágyi T, Hajdú N, **Romics L Jr.**

British Journal of Surgery 2009 Jun;96(6):602-7.

Tolerization with BLP downregulates HMGB1, a critical mediator of sepsis related lethality.

J.C.Coffey, J.H.Wang, R.Kelly, **L. Romics Jr.**, A. O'Callaghan, C. Fiuza, H.P. Redmond.

Journal of Leukocyte Biology 2007; 82(4):906-14.

Heme-oxygenase-1 mediates the anti-inflammatory effects of acute ethanol treatment on IL-10 induction involving p38 MAPK activation in monocytes.

Drechsler Y, Dolganiuc A, Norkina O., **Romics L. Jr.**, Li W, Kodys K, Bach F. H., Mandrekar P, Szabo G.

Journal of Immunology 2006 Aug; 177(4): 2592-2600.

A novel technique for the closure of the pancreatic remnant using jejunal serosa following distal pancreatectomy.

Issekutz A., Belágyi T., **Romics L Jr.**, Oláh A.

Hungarian Journal of Surgery (Magyar Sebészet) 2006 Apr; 59(2): 117-121.

Synbiotic control of inflammation and infection in severe acute pancreatitis: a prospective, randomized, double blind study.

Oláh A., Belágyi T., Pótó L., **Romics L. Jr.**, Stig Bengmark.

Hepato-Gastroenterology 2007 Mar;54(74):590-4.

The rapid intraoperative parathyroid hormone assay – more than just a comfort measure.

Hanif F., Coffey J.C., O'Sullivan K., **Romics L. Jr.**, Aftab F., Redmond H.P.
World Journal of Surgery 2006 Feb;30(2):156-61.

Toll-like receptor 2 mediates inflammatory cytokine induction but not sensitization for liver injury by *Propionibacterium acnes*. *

Romics L Jr., Dolganiuc A., Velayudham A., Kodys K., Mandrekar P., Golenbock D., Kurt-Jones E., Szabo G.
Journal of Leukocyte Biology. 2005; 78(6):1255-64.

Increased lipopolysaccharide sensitivity in alcoholic fatty livers is independent of leptin deficiency and toll-like receptor 4 (TLR4) or TLR2 mRNA expression. *

Romics L Jr., Mandrekar P, Kodys K, Velayudham A, Drechsler Y, Dolganiuc A, Szabo G.
Alcoholism, Clinical and Experimental Research 2005; 29: 1018-26.

Selective priming to Toll-like receptor 4 (TLR4), not TLR2, ligands by *P. acnes* involves up-regulation of MD-2 in mice. *

Romics L Jr., Dolganiuc A, Kodys K, Drechsler Y, Oak S, Velayudham A, Mandrekar P, Szabo G.
Hepatology 2004; 40(3):555-564.

Diverse regulation of NF- κ B and Peroxisome Proliferator Activated-Receptors in Non-Alcoholic fatty liver. *

Romics L Jr., Kodys K, Dolganiuc A, Graham L, Velayudham A, Mandrekar P, Szabo G.
Hepatology 2004; 40(2):376-385.

Hepatitis C virus core and NS3 proteins induce pro- and anti-inflammatory cytokines and inhibit dendritic cell differentiation. *

Dolganiuc A, Kodys K, Kopasz A, Marshall C, Do T, **Romics L Jr.**, Mandrekar P, Zapp M, Szabo G.
Journal of Immunology 2003; 170(11): 5615-24.

Acute alcohol inhibits the induction of nuclear regulatory factor kappa B activation through CD14/Toll-like receptor 4, interleukin-1, and tumor necrosis factor receptors: a common mechanism independent of inhibitory kappa B alpha degradation?

Szabo G, Dolganiuc A, Kodys K, **Romics L Jr.**, Mandrekar P.
Alcoholism, Clinical and Experimental Research 2002 26(11); 1609-14.

7.2.2. *Sokszerzős szakcikkek*

Oncoplastic breast consortium recommendations for masztektómy and whole breast reconstruction in the setting of post-masztektómy radiation therapy.

Weber WP, Shaw J, Pusic A, Wyld L, Morrow M, King T, Mátrai Z, Heil J, Fitzal F, Potter S, Rubio IT, Cardoso MJ, Gentilini OD, Galimberti V, Sacchini V, Rutgers EJT, Benson J, Allweis TM, Haug M, Paulinelli RR, Kovacs T, Harder Y, Gulluoglu BM, Gonzalez E, Faridi A, Elder E, Dubsy P, Blohmer JU, Bjelic-Radisic V, Barry M, Hay SD, Bowles K, French J, Reitsamer R, Koller R, Schrenk P, Kauer-Dorner D, Biazus J, Brenelli F, Letzkus J, Saccilotto R, Joukainen S, Kauhanen S, Karhunen-Enckell U, Hoffmann J, Kneser U, Kühn T, Kontos M, Tampaki EC, Carmon M, Hadar T, Catanuto G, Garcia-Etienne CA, Koppert L, Gouveia PF, Lagergren J, Svensjö T, Maggi N, Kappos EA, Schwab FD, Castrezana L, Steffens D, Krol J, Tausch C, Günthert A, Knauer M, Katapodi MC, Bucher S, Hauser N, Kurzeder C, Mucklow R, Tsoutsou PG, Sezer A, Çakmak GK, Karanlik H, Fairbrother P, **Romics L**, Montagna G, Urban C, Walker M, Formenti SC, Gruber G, Zimmermann F, Zwahlen DR, Kuemmel S, El-Tamer M, Vrancken Peeters MJ, Kaidar-Person O, Gnant M, Poortmans P, de Boniface J.

Breast. 2022 Jun;63:123-139.

Oncoplastic Breast Consortium consensus conference on nipple-sparing masztektómy. Weber WP, Haug M, Kurzeder C, Bjelic-Radisic V, Koller R, Reitsamer R, Fitzal F, Biazus J, Brenelli F, Urban C, Paulinelli RR, Blohmer JU, Heil J, Hoffmann J, Mátrai Z, Catanuto G, Galimberti V, Gentilini O, Barry M, Hadar T, Allweis TM, Olsha O, Cardoso MJ, Gouveia PF, Rubio IT, de Boniface J, Svensjö T, Bucher S, Dubsy P, Farhadi J, Fehr MK, Fulco I, Ganz-Blättler U, Günthert A, Harder Y, Hauser N, Kappos EA, Knauer M, Landin J, Mechera R, Meani F, Montagna G, Ritter M, Saccilotto R, Schwab FD, Steffens D, Tausch C, Zeindler J, Soysal SD, Lohsiriwat V, Kovacs T, Tansley A, Wyld L, **Romics L**, El-Tamer M, Pusic AL, Sacchini V, Gnant M.

Breast Cancer Research and Treatment. 2018 Dec; 172(3):523-537.

7.2.3. *Összefoglaló közlemények*

Enteral nutrition in acute pancreatitis: A review of the current evidence.

Olah A., **Romics L**.

World Journal of Gastroenterology. 2014 20(43):16123-16131. Review.

Evidence based use of enteral nutrition in acute pancreatitis.

A Oláh, **L Romics Jr.**

Langenbecks Archives of Surgery 2010 Apr; 395(4):309-316. Review.

Early enteral nutrition in acute pancreatitis – benefits and limitations.

Oláh A, **Romics L Jr.**

Langenbecks Archives of Surgery. 2008 May;393(3):261-9. Review.

Preventive strategies for septic complications of acute pancreatitis.

Oláh A, Pardavi G, Belágyi T, **Romics L Jr.**

Chirurgia (Bucur). 2007 Jul-Aug;102(4):383-8. Review.

The emerging role of Toll-like receptor pathways in surgical diseases. Review.

Romics L Jr., Szabo G, Coffey JC, Wang JH, Redmond HP.

Archives of Surgery. 2006; 141(6): 595-601. Review.

Alternative treatment modalities of infected pancreatic necrosis.

Oláh A, Belágyi T, Bartek P, Poharnok L, **Romics L Jr.**

Hepato-Gastroenterology 2006 Jul-Aug; 53(70):603-7.

Significance of Toll-like receptors in the pathophysiology of surgical sepsis. *

Romics L. Jr., Coffey J.C., Wang J. H., Redmond H.P., Szabo G.

Hungarian Journal of Surgery (Magyar Sebészet). 2004; 57: 229-235. Hungarian.

Alterations on the cellular and molecular level in the liver during sepsis and SIRS.

Review. *

Romics L Jr., Frenzl G, Szabo G.

Hungarian Medical Journal (Orvosi Hetilap) 2003 ;144(11): 499-506. Hungarian.

Liver in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. Review. *

Szabo G, **Romics L Jr.**, Frenzl G.

Clinics in Liver Diseases 2002 6(4); 1045-66.

Surgical aspects of gastroesophageal reflux disease – indication for surgery.

An update.

Bálint A, Máté M, Szabó K, **Romics L Jr.**

Acta Chirurgica Hungarica 1999; 38(2): 123-126. Review.

7.2.4. Szakmai irányelvek

Latest international guidelines for screening, prevention and treatment of familial breast cancer – implications for the relevant practice in Hungary.

Romics L, Kocsis J, Ormándi K, Molnár B.Á.

Hungarian Medical Journal. 2016 Jul;157(28):1117-25. Review.

Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas – proposed algorithms for diagnosis and surgical treatment.

L Romics Jr., A Oláh, T Belágyi, N Hajdú, P Gyűrűs, V Ruzsinkó.

Langenbecks Archives of Surgery 2010 Aug; 395(6):747-55. Review.

7.2.5. Rövid közlemények

An International Multicenter Review of the Malignancy Rate of Excised Papillomatous Breast Lesions. Foley NM, Racz JM, Al-Hilli Z, Livingstone V, Cil T, Holloway CM, **Romics L Jr**, Matrai Z, Bennett MW, Duddy L, Nofech-Mozes S, Slodkowska E, Mallon EA, Dawson N, Roche T, Relihan N, Hill AD, Redmond HP, Corrigan MA. *Annals of Surgical Oncology*. 2015 Dec;22 Suppl 3:S385-90.

Extensive Pneumatosis Intestinalis in association with Coeliac Disease: A Case Report.

S. Dayal, R. Bolton-Jones, S. Stallard, **L Romics Jr.**

Journal of Medical Cases 2011; 2(2): 39-43.

Unusual paraneoplastic syndromes of breast carcinoma: a combination of cerebellar degeneration and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome.

L Romics Jr.; B McNamara; PA Cronin; EM O'Brien; N Relihan, P Redmond.

Irish Journal of Medical Science. 2011 Jun;180(2):569-71.

Intracystic papillary carcinoma in a male as a rare presentation of breast cancer: a case report and literature review.

L Romics Jr, ME O'Brien, N Relihan, F O'Connell, HP Redmond.

Journal of Medical Case Reports 2009 Jan 13;3:13.

Osteoclast-like giant cell tumour of soft parts arising within the breast: Report of a case.

L. Romics Jr., EA Mallon, R Reid, CM Cordiner, JC Doughty.

Surgery Today. 2009;39(1):48-51.

Modulation of non-alcoholic steatohepatitis by pattern recognition receptors in mice: The role of Toll-like receptors 2 and 4. *

Szabo G, Velayudham A, **Romics L Jr.**, Mandrekar P.

Alcoholism: Clinical and Experimental Research 2005; 29(11 Suppl):140S-145S.

Massive retroperitoneal ganglioneuroma presenting with small bowel obstruction 18 years following initial diagnosis.

Cronin EMP, Herlihy D, **Romics L Jr.**, Aftab F, Keohane C, Redmond HP.

Irish Journal of Medical Science 2005; 174(2): 63-66.

Intraabdominal abscess managed successfully via the laparoscopic approach. *

Balint A, Batorfi J, Mate M, Sandor J, **Romics L Jr.**, Ihasz M.

Surgical Endoscopy 2000 14(6); 593-594.

Mechanical small bowel obstruction due to obturator hernia. *

Romics L Jr., Máté M, Szabó K.

Hungarian Journal of Surgery (Magyar Sebészet) 1997 (50); 187-190. Hungarian.

7.2.6. Egyéb

Bridging pre-surgical endocrine therapy for breast cancer during the COVID-19 pandemic: outcomes from the B-MaP-C study.

Dave RV, Elsberger B, Taxiarchi VP, Gandhi A, Kirwan CC, Kim B, Camacho EM, Coles CE, Copson E, Courtney A, Horgan K, Fairbrother P, Holcombe C, Kirkham JJ, Leff DR, McIntosh SA, O'Connell R, Pardo R, Potter S, Rattay T, Sharma N, Vidya R, Cutress RI; B-MaP-C study collaborative.

Breast Cancer Research and Treatment. 2023 Jun;199(2):265-279.

Breast cancer management pathways during the COVID-19 pandemic: outcomes from the UK 'Alert Level 4' phase of the B-MaP-C study.

Dave RV, Kim B, Courtney A, O'Connell R, Rattay T, Taxiarchi VP, Kirkham JJ, Camacho EM, Fairbrother P, Sharma N, Cartlidge CWJ, Horgan K, McIntosh SA, Leff DR, Vidya R, Potter S, Holcombe C, Copson E, Coles CE, Cutress RI, Gandhi A, Kirwan CC; B-MaP-C study collaborative.

British Journal of Cancer. 2021 May;124(11):1785-1794.

Knowledge gaps in oncoplastic breast surgery.

Weber WP, Morrow M, Boniface J, Pusic A, Montagna G, Kappos EA, Ritter M, Haug M, Kurzeder C, Saccilotto R, Schulz A, Benson J, Fitzal F, Matrai Z, Shaw J, Peeters MV, Potter S, Heil J; Oncoplastic Breast Consortium.

Lancet Oncology. 2020 Aug;21(8): e375-e385.

Therapeutic mammoplasty is a safe and effective alternative to mastectomy with or without immediate breast reconstruction.

Potter S, Trickey A, Rattay T, O'Connell RL, Dave R, Baker E, Whisker L, Skillman J, Gardiner MD, Macmillan RD, Holcombe C; TeaM and iBRA-2 Steering Groups, the Breast Reconstruction Research Collaborative, and the Mammary Fold Academic and Research Collaborative.

British Journal of Surgery. 2020 Jun;107(7):832-844.

Current practice and short-term outcomes of therapeutic mammoplasty in the international TeaM multicentre prospective cohort study.

O'Connell RL, Baker E, Trickey A, Rattay T, Whisker L, Macmillan RD, Potter S; TeaM Steering Group; Mammary Fold Academic and Research Collaborative.

British Journal of Surgery. 2018 Dec;105(13):1778-1792.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Először is szeretném kifejezni hálámat jelenlegi és korábbi mentoraimnak és kollégáimnak, akik támogattak, bátorítottak és motiváltak a klinikai és alap kutatás iránti szenvedélyükkel, és – ami a legfontosabb – az emlőrákban szenvedő betegek ellátásának javítása iránti elkötelezettségükkel.

Köszönettel tartozom jelenlegi és korábbi glasgow-i kollégáimnak és mentoraimnak. Jelenlegi kollégám, **Dr Julie Doughy**, aki az Egyesült Királyságban az Emlősebészeti Társaság korábbi elnöke volt, mindig is erősen bátorított és támogatott a klinikai kutatásban. Julie kutatási ötletei számos publikációban tükröződtek, elkötelezettsége az emlőrákos betegek legmagasabb színvonalú kezelése iránt – úgy országos szinten, mint a mi sebészeti osztályunkon – valamint betegközpontú megközelítése a mindennapi munkában a követendő példa számomra szakmai életemben. Hálás vagyok volt kolléganőmnek, **Dr Sheila Stallard**-nak is, aki a klinikai és kutatói pályafutásom során mindvégig erőteljesen támogatott. Sheila nyugodt, kiegyensúlyozott és racionális hozzáállása a kutatási kérdésekhez és klinikai problémákhoz segített sok akadály leküzdésében, valamint példamutató volt számomra. A Glasgow Royal Infirmary kórház plasztikai sebészeti osztályán töltött onkoplasztikai emlősebészeti ösztöndíjam alatt **Dr Eva Weiler-Mithoff** ismertette meg velem az onkoplasztikai sebészet alapjait, és az ő alapos és maximalista hozzáállása az emlő rekonstrukciós sebészetben a példa számomra ma is, hogyan kezeljem a rekonstrukciós műtetre szoruló emlőrákos betegeket. Eva oltotta belém az onkoplasztikai emlősebészet iránti szeretetet és odaadást.

Köszönet továbbá jelenlegi kollégáimnak, **Dr James Mansell**-nek, akinek a skóciai emlőrák ellátás fejlesztése iránti elkötelezettsége, valamint az országos szintű minőségi ellátás iránti odaadása példaértékűnek tekinthető. Megköszönöm támogatásukat néhai **Timothy Cook Professzor** Úrnak és **David George Professzor** Úrnak is, akik mindketten arra bátorítottak, hogy folytassam a kutatást, amikor Skóciába jöttem. Őszintén köszönöm továbbá **Kovács Tibor Professzor** Úrnak, az Európai Sebészeti Onkológiai Társaság korábbi elnökének, a nemzetközi kapcsolatokban és a multinacionális tanulmányokban nyújtott segítségét.

Hálás vagyok **Szabó Gyöngyi Professzor** Asszonynak, aki jelenleg a Harvard Medical School, a Beth Israel Deaconess Medical Centerben dolgozik. A Massachusettsi Egyetemen töltött posztdoktori kutatói ösztöndíjam alatt Szabó Professzor Asszony tanított meg az analitikus gondolkodásra a klinikai és alap kutatásban, ami arra ösztönzött, hogy később ezt a szemléletet kövessem egész klinikai pályafutásom során.

Szeretnék köszönetet mondani **H. Paul Redmond Professor** Úrnak, aki nemcsak mentorom volt a sebészeti kutatásban, hanem barátom és kollégám is az írországi Egyetemi Kórházban Corkban. Az ő osztályán tanultam meg, hogyan kell sebészeti kutatást végezni, és a mai napig ez jelenti a követendő példát számomra.

A doktori mű nem íródhatott volna meg a csodálatos kutatótársaim, rezidensek és orvostanhallgatók segítségével nélkülük, akik fáradhatatlanul és lelkesen gyűjtötték az adatokat és elvégezték az elemzéseket. **Dr. Elizabeth S. Morrow**-t és **Dr. Francesca Savioli**-t, PhD és MD diákjaimat a glasgow-i egyetemen külön szeretném megemlíteni.

Hálás vagyok továbbá **Oláh Attila Professor** Úrnak a klinikai kutatásom kezdetén nyújtott támogatásáért, valamint néhai **Ihász Mihály Professor** Úrnak a Semmelweis Egyetem III. Sebészeti Klinikáján a sebészi pályám kezdetén nyújtott mentorálásáért. Nagyon hálás vagyok továbbá **Karádi István Professor** Úrnak, aki bátorított és ösztönzött, hogy a doktori fokozatszerzési kérelmemet beadjam.

Legnagyobb hálával tartozok néhai **Szüleimnek (Romics László Professor és Dr. Gulyás Judit)**, akik irányt mutattak az életben szeretetükkel. Nagybátyám (**Romics Imre Professor**), nagynéném (**Dr. Gulyás Eszter**) és unokatestvérem (**Dr. Palátsik Iván**) életre szóló támogatása biztos alapot jelentett. Nagyon hálás vagyok **Dr. Matolcsy Sándornak** és **Denise Matolcsy-Cowdennek**, akiknek melegszívű segítőkészsége és pozitív hozzáállása alapvetően befolyásolta életem alakulását.

Örökké hálás vagyok feleségemnek, **Dóranak**, aki nyugodt és békés háttérrel teremt az egész család számára. Köszönöm, hogy türelemmel viseli azt az időt, amit tőle és két szeretett gyermekünkötől, **Márton**tól és **Hanná**tól kell elvennem a kutatói munka miatt.

Doctor of Science

Hungarian Academy of Sciences

Thesis booklet

**ONCOLOGICAL SAFETY OF
ONCOPLASTIC BREAST SURGERY**

Dr. Laszlo Romics

Greater Glasgow and Clyde, NHS Scotland

University of Glasgow



Glasgow, Scotland

United Kingdom

2024

TABLE OF CONTENTS

ABBREVIATIONS	3
1 INTRODUCTION	5
2 BACKGROUND	7
2.1 Review of the relevant literature.....	7
2.2 Short summary of oncoplastic surgical techniques.....	10
3 OBJECTIVES	15
3.1 To Establish the oncological safety of oncoplastic breast conservation surgery and mastectomy followed by immediate breast reconstruction in the Glasgow breast units	15
3.2 To investigate the oncological safety of oncoplastic breast conservation surgery in national and international studies	17
4 INVESTIGATION OF THE ONCOLOGICAL SAFETY OF ONCOPLASTIC SURGERY IN THE GLASGOW BREAST UNITS	19
4.1 Long-term oncological safety of skin sparing mastectomy followed by immediate breast reconstruction	20
4.2 How to benchmark the oncological safety of oncoplastic breast conservation surgery	21
4.3 Impact of oncoplastic surgery on the timely commencement of adjuvant therapy	24
4.4 Radiological follow-up of oncoplastic breast conservations surgery	24
4.5 Long term oncological safety of therapeutic mammoplasty and volume replacement oncoplastic breast conservation surgery.....	25
4.6 Oncological outcomes of oncoplastic breast conservation surgery in comparison to wide local excision and mastectomy.....	26
4.7 Oncological safety of extreme oncoplasty.....	28
4.8 The impact of COVID-19 pandemic on the frequency of oncoplastic breast conservations in the West of Scotland.....	28
5 INVESTIGATION OF THE ONCOLOGICAL SAFETY OF ONCOPLASTIC SURGERY IN NATIONAL AND INTERNATIONAL STUDIES	31
5.1 Comparative analysis of indications for oncoplastic conservation, wide local excision, and mastectomy in Scotland.....	31

5.2	Excision margins of oncoplastic breast conservation surgery compared to wide local excision in an international multicentric study	33
5.3	Oncological safety of oncoplastic breast conservation surgery in Scotland.....	34
5.4	Oncological safety of volume replacement oncoplastic surgery using chest wall perforator flaps in the United Kingdom.....	38
5.5	Breast cancer related survival and overall survival in patients treated with breast conservation versus mastectomy in Scotland.....	40
6	SUMMARY OF NOVEL FINDINGS	43
7	LIST OF PUBLICATIONS.....	46
7.1	Publications related to the thesis	46
7.2	Publications not related to the thesis.....	50
	ACKNOWLEDGEMENT.....	56

ABBREVIATIONS

AICAP	Anterior Intercostal Artery Perforator Flap
ANC	axillary node clearance
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
BCS	breast conservation surgery
BCSS	breast cancer specific survival
CI	confidence interval
CBC	conventional breast conservation
cT stage	clinical tumour stage
CWPF	chest wall perforator flap
DCIS	ductal carcinoma <i>in situ</i>
DFS	disease-free survival
DIEP flap	deep inferior epigastric perforator flap
DXT	radiotherapy (deep X-ray therapy)
EOBCS	Extreme Oncoplastic Breast Conservation Surgery
ER	oestrogen receptor
FH	family history
GIRFT National Report	“Getting It Right First Time” National Report
HER-2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HR	hazard ratio
IBR	immediate breast reconstruction
ITS	invasive tumour size
LICAP	Lateral Intercostal Artery Perforator Flap
LTAP	Lateral Thoracic Artery Perforator Flap
LMP	low malignant potential
LOQ	lower outer quadrant in breast
LIQ	lower inner quadrant in breast
MCN	Managed Clinical Network
MFMC	multifocal/multicentric cancers
MICAP	Anterior Intercostal Artery Perforator Flap
MIR	mastectomy with immediate reconstruction
Mx	mastectomy
Mx±IR	mastectomy with or without immediate reconstruction
NACT	neoadjuvant chemotherapy
NHS	National Health Service
NSM	nipple-sparing mastectomy
NST	no special type
OBC	oncoplastic breast conservation
OBCI	oncoplastic breast conservation Clough level I
OBCII	oncoplastic breast conservation Clough level II
OBCS	oncoplastic breast conservation surgery
OS	overall survival
PartBRECON	Partial Breast REconstruction CONSortium
PET	primary endocrine therapy

PR	progesterone receptor
SBC	standard breast conservation
sBCS	standard breast conservation surgery
SLNB	sentinel lymph node biopsy
SSM	skin sparing mastectomy
TDAP	thoracodorsal artery perforator
TE flap / Thoraco-epig	thoraco-epigastic flap
TM	therapeutic mammoplasty
UIQ	upper inner quadrant in breast
UOQ	upper outer quadrant in breast
US	ultrasound
WLE	wide local excision
WOSCAN	West of Scotland Cancer Network
WTS	whole tumour size
yp	post-neoadjuvant chemotherapy pathology

1 INTRODUCTIONS

Breast cancer remains the most frequently diagnosed cancer among women worldwide, affecting 1.5 million women each year. As surgical techniques have moved away from more radical approaches towards breast conservation and the use neoadjuvant therapy increased, oncoplastic surgery has evolved from simple breast conserving surgery (BCS). Breast reconstruction after mastectomy evolved two decades before oncoplastic breast conservation surgeries. First, delayed breast reconstruction developed from the mid 1980's, followed by immediate reconstructions a decade later.

However, as with any emerging, new surgical technique, oncological safety needs to be a primary concern.

Oncoplastic breast conservation surgery (OBCS) has the advantage of allowing for higher volume surgical resection, thereby reducing positive resection margins, and subsequently re-excision and mastectomy rates. OBCS also has the ability to improve cosmesis and patient satisfaction as compared to mastectomy and standard BCS.

The aim of oncoplastic breast conservation surgery is to prevent major distortion, as delayed correction of major deformity is much more difficult in a breast which was treated with radiotherapy as well. As wound healing problems after radiotherapy are significantly higher, delayed correction or reconstruction of major deformities would expose the patient to unnecessary risks compared to immediate correction before radiotherapy delivered.

A great consideration was given how to organise the presentation of the methods, results, and conclusions in this thesis. Ideally the various oncological outcomes are presented in relation to each oncoplastic surgical techniques. Here, however, it would have been difficult and rather confusing due to the heterogeneity and overlap in the oncoplastic techniques. Hence, I opted to present these in a way to reflect the natural evolution of the techniques which was paralleled with the recognition of the oncological safety and its measurement. Firstly, oncological safety was audited on unit level when new techniques were introduced, which was followed by regional and national studies when the given technique gained popularity and was applied in many units too. This represents the first step in benchmarking of a unit's performance, i.e. local results are matched to regional / national results. The second step of benchmarking is when the latter is matched to international data based on systematic reviews or meta-analyses. These two steps of benchmarking is the only possible way to audit the quality of a newly applied surgical technique when prospective randomised controlled trials are not feasible.

Therefore, in this thesis, the oncological safety data measured on unit level are presented first, followed by regional and national data that we studied. While the highest level of evidence for the oncological safety in oncoplastic breast surgery is based on the systematic reviews and meta-analyses, these are not based on our original research hence these are not presented separately, but rather included in the introduction as part of literature review.

The studies included in this thesis dating back to the late 2000s. However, mastectomy followed by immediate reconstruction or delayed reconstruction – the latter being introduced even earlier – have been established procedures and their oncological safety have already been investigated widely in the preceding two decades and published extensively. Hence, my thesis is focuses on the oncological safety of oncoplastic breast conservation surgery primarily, which started to gain popularity in the late 2000s and there was hardly any data published on the oncological safety for that at that time.

2 BACKGROUND

2.1 Review of the relevant literature

The goal of breast conserving surgery is tumour free resection margins and good local control. An important secondary goal is a satisfactory cosmetic outcome as this is associated with both patient satisfaction and improved quality of life. How the breast looks after treatment is important because of the correlation between cosmetic outcome and the patients' anxiety and depression score, body image, sexuality and self-esteem.

There is limited high quality evidence to support the benefits of OBSC. OBSC utilises the principles of standard BCS however the landmark prospective randomised trials that established the safety and efficacy of breast conservation treatment mostly included patients with small tumours. Patients who are treated with OBSC often have larger tumours, in studies over half the patients treated with OBSC had T2-T3 cancers. The classic randomised controlled trials (*Fisher and Veronesi*) do not provide sufficient evidence that breast conservation is safe in T2 cancers and above. Most published OBSC studies are small, single centre, observational studies reporting (often inconsistent and heterogenous) outcomes. Comparative studies represent a higher level of evidence and currently this is the best available evidence.

Tumour resection margins and re-excision rates

Thirteen comparative studies have compared OBSC with a control group examining rates of positive margin involvement and re-operation rates. Not all studies report the positive margin rate and there is clear lack of consensus regarding the definition of positive margins. Only eight of these comparative studies report a statistically significant benefit in terms of negative margins and / or re-operation rate. The remaining comparative studies reporting significantly less tumour margin involvement and re-excision rates are limited by small patient numbers. Five comparative studies failed to demonstrate a benefit.

A recent systematic review collectively evaluated over five thousand patients treated with OBSC in 49 studies reported a weighted average positive margin rate of 10.8%, re-excision rate 6.0% and conversion to mastectomy rate 6.2%. Our systematic review in volume replacement oncoplastic conservation demonstrated an 11.3% (0-29.3) positive margin rate and a completion mastectomy rate of only 2.3% (0-10.3). Other systematic reviews have failed to conclude on benefit of tumour free margins and lower re-excision rates in OBSC given the diverse and heterogenous study reporting with variation in the frequency of margin involvement.

Complications after oncoplastic surgery

A recent systematic review of OBSC reported post operative complications occurred in 14.3% of patients. Carter et al compared complication rates in 9861 patients treated with standard BCS (sBCS), OBSC, mastectomy only and mastectomy plus immediate reconstruction. Wound related complications (4.8%) were statistically higher in OBSC. OBSC and sBCS had similar haematoma (2%) and surgical site infection rates (4.5%). Interestingly, compared to mastectomy plus immediate reconstruction, OBSC had

significantly lower wound complications. The international TeAm multicentre prospective cohort study on the outcomes of therapeutic mammoplasty (TM) including 880 patients showed 23.3% complication rate, but only 2.8 % required reoperation. Further, a subgroup of patients in the TeAm study who underwent TM were compared with those of patients undergoing mastectomy with or without immediate breast reconstruction (IBR) in the iBRA-2 study. A total of 2916 patients (TM 376; mastectomy 1532; mastectomy and IBR 1008) were included. Mastectomy with or without IBR were more likely to experience complications than the TM group (TM: 21 %; mastectomy: 37.2 %; mastectomy and IBR: 35.6 %; $p < 0.001$). In our systematic review on volume replacement oncoplastic conservations, we found that overall complications ranged from 0-65.7%, with a mean of 21.1%.

We carried out a systematic review and meta-analysis which included 37,657 patients on the relation of postoperative complications and recurrence. Complication was found to significantly affect 5-year recurrence-free survival (HR 1.48 95% CI 1.02-2.14, $p = 0.04$). This has been further confirmed by a recent study from the Swedish cancer registry including 57152 patients, which demonstrated that all-cause and breast cancer mortality rates remained higher after a major surgical postoperative complication (OS: HR 1.32, 95% CI: 1.15 to 1.51; BCSS: HR 1.31, 1.04 to 1.65). Interestingly, preoperative circulating systematic inflammatory markers may have a role in the prognosis of breast cancer. Our meta-analysis including 42 studies showed that higher neutrophil-to-lymphocyte ratio was associated with worse overall survival (OS) (pooled HR 1.75, 95% CI: 1.52 to 2.00; $P < 0.001$), disease-free survival (DFS) (HR 1.67, 1.50 to 1.87; $P < 0.001$), and breast cancer-specific survival (BCSS) (HR 1.89, 1.35 to 2.63; $P < 0.001$). Higher platelet-to-lymphocyte ratio was associated with worse OS (HR 1.29, 1.10 to 1.50; $P = 0.001$) and DFS (HR 1.58, 1.33 to 1.88; $P < 0.001$). Higher C-reactive protein level was associated with worse BCSS (HR 1.22, 1.07 to 1.39; $P = 0.002$) and OS (HR 1.24, 1.14 to 1.35; $P = 0.002$).

Timely delivery of adjuvant therapy

The evidence for any potential delay of adjuvant chemotherapy after immediate partial or full reconstruction, is conflicting. Most studies report that OBCS seems safe in terms of adjuvant chemotherapy delivery and showing no delay in time to adjuvant treatment, but a few studies however have reported a delay in time to adjuvant therapy. Published data on the oncological safety of mastectomy followed by immediate reconstruction is much more robust than that of OBCS.

Yoon et al. also highlighted that boost after whole breast radiotherapy has been demonstrated to reduce local recurrence. This is of particular importance in this setting as young women are at greater risk of local recurrence and more likely to undergo OBCS. Concern regarding accurate delivery of radiotherapy boost to the tumour bed given the breast parenchymal rearrangement inherent to the majority of OBCS has been raised.

Recurrence and survival

Patients treated with OBCS often have larger breast tumours. T2-T3 tumours comprise over half the OBCS patients treated in many studies. Large tumour size is a poor prognostic marker and may be a marker of time in situ or accelerated tumour growth and biological aggressiveness. It remains poorly defined whether OBCS represents an extension of the application of sBCS to larger tumours or whether a mastectomy was turned into

conservation surgery with oncoplastic techniques, so whom we need to compare OBCS recurrences to.

Prospective randomized trials are unlikely to ever be undertaken given the complex ethical considerations. The current best available evidence is level 3, observational studies with control groups. To date 8 comparative studies have been published which report on recurrence rates and survival.

Chakravorty et al. reported equivalent safety in a retrospective comparative study that compared OBCS with sBCS, no significant difference in local relapse rates (OBCS 2.7% vs sBCS 2.2%) or distant relapse (1.3% OBCS vs 7.5% sBCS) at median follow up of 28 months. *Mazouni et al.* compared sBCS with OBCS after primary chemotherapy with median follow up of 46 months. They reported no significant difference in 5-year overall survival (96.2% OBCS vs 94.2% sBCS) or relapse free survival (92.7% OBCS vs 92% sBCS). *Gulcelik et al.* performed a prospective study comparing quadrantectomy to therapeutic mammoplasty with a median follow up of 33 months and reported no difference in disease free survival or overall survival.

The largest comparative study is a retrospective single-institution study that included 9861 consecutive patients with a median follow up of 3.4 years. Four groups were included: sBCS (n=3559), OBCS (n=1177), mastectomy only (Mx) (n=3263) and mastectomy plus immediate reconstruction (Mx+IR) (n=2608). Despite the marked differences in the clinicopathological features between sBCS and OBCS groups there was no difference in 3-year overall survival (95.8% OBCS vs 96.8% sBCS) and recurrence free survival (94.6% OBCS vs 96.1% sBCS). Comparing patients undergoing Mx+IR (n=2608) with OBCS, patients undergoing Mx+IR had significantly better 3-year OS (97.7% Mx+IR vs 95.8% OBCS, $p=0.0007$) and recurrence free survival (96.6% Mx+IR vs 94.6% OBCS, $p=0.01$). Whilst this is the largest comparative study performed, the follow up period in this study is too short to be truly meaningful in terms of local/ distant recurrence or survival.

De Lorenzi et al. published two case matched studies comparing OBCS to sBCS and mastectomy respectively for primary invasive breast cancer patients diagnosed in a single institution between 2000 and 2008. In the first study OBCS (n=454) was compared with sBCS (n=908). The median follow up was 7.2 years. The overall survival was similar (91.4% OBCS vs 91.3% sBCS at 10 years). The incidence of local recurrence was slightly higher on the OBCS group (3.2% vs 1.8% at 5years; 6.7% vs 4.4% at 10 years) but this was not statistically significant, and regional and distant events were similar between the groups. In the second study, OBCS (n=193) was compared with mastectomy (n=386) in patients with T2 (2-5cm) invasive breast cancers. Over 90% of mastectomy patients had immediate reconstruction performed. There was no significant difference in overall survival 87.3% (OBCS) and 87.1 % (Mx) at 10 years. Disease free survival was similar in both groups: 60.9% (OBCS) and 56.3 % (Mx) at 10 years. The incidence of local events was slightly higher in the OBCS group (7.3 vs. 3 % at 10 years). These differences were not statistically significant.

The above is supported by both *Losken* and *Chand* who found that therapeutic mammoplasty and volume replacement with mini-LD flaps respectively, had no effect on local recurrence. Our systematic review on volume replacement oncoplastic conservation including a total of 1,729 patients with a mean follow-up of 40.8 months (6-125) showed a loco-regional and distant recurrence of 2.5% (0-8.1) and 3.1% (0-14.6%) at 43.7 and 36.4 months respectively. In term of survival, 5-year DFS has been found to be 91.7%, OS 93.8%, and cancer-specific survival of 96.1% in previous studies.

2.2 Short summary of oncoplastic surgical techniques

OBCS can be classified into volume displacement or volume replacement techniques. Volume displacement involves the filling of a defect through transposition of a glandular or a dermo-glandular flap of breast tissue, and often requires symmetrisation of the contralateral breast. Volume replacement involves the use of autologous tissues to replace volume loss.

Oncoplastic breast conservation rate is steadily increasing nationwide, the percentage of oncoplastic breast conservations within all breast conservation surgeries in England based on the GIRFT Programme National Subspecialty (Breast) Report between 2008 and 2018. Immediate reconstruction rates were between 25-30% between 2013 and 2018 in England based on the GIRFT report, although it was significantly higher in patients below 50 years of age compared to the older patients.

Oncoplastic breast conservations

Selection of the surgical technique is multifactorial, it mainly depends on tumour location, breast size and shape, body habitus, comorbidities, available surplus tissue on the donor sites, as well as patient's preference. **Figure 1.** illustrates the decision-making algorithm for selection of oncoplastic breast conservation technique.

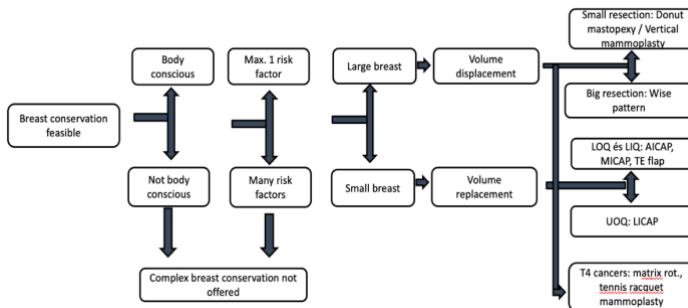


Figure 1. Decision-making algorithm for selection of oncoplastic breast conservation technique

LOQ: lower outer quadrant of the breast, LIQ: lower inner quadrant of the breast, UOQ: upper outer quadrant of the breast, AICAP: anterior intercostal perforator flap, MICAP: medial intercostal perforator flap, LICAP: lateral intercostal perforator flap,

TE: thoraco-epigastric flap

Therapeutic mammoplasties

Level 2 oncoplastic techniques (more than 20% of the breast volume excised) should be considered when major volume loss is anticipated and are classified as volume displacement and volume replacement techniques. The majority of OBCS level 2 techniques utilise volume displacement techniques, which comprises tumour excision followed by reshaping of the breast parenchyma as well as reduction of the breast skin envelope (**Figure 2**). This is commonly referred to as therapeutic mammoplasty.

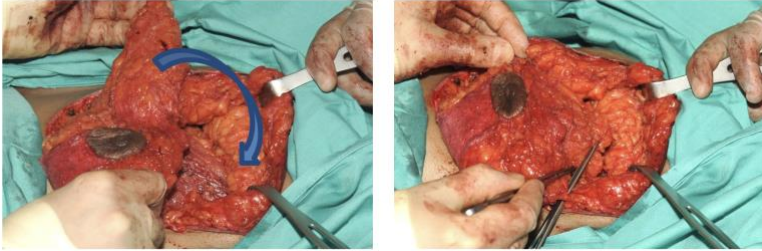


Figure 2. Extended primary pedicle to the nipple is rotated supero-laterally into the excision cavity

- Therapeutic mammoplasty from “wise pattern” incision or vertical scar
Wise pattern therapeutic mammoplasty is suitable for excision of large tumours in moderate to large breast. Re-shaping after tumour excision can be carried out with either a secondary pedicle created from the remaining breast parenchyma or an extended primary pedicle to the nipple. It usually requires reduction of the contralateral side with a standard breast reduction technique (**Figure 2 and 3**).
- Donut mastopexy (Benelli)
Donut mastopexy or Benelli mammoplasty is applied in smaller and less ptotic breasts when re-shaping is required after excision. The skin envelope is reduced by parallel circumareolar incisions and re-shaping is carried out with a glandular rotation flap after double-layer mobilisation. This technique usually does not require immediate symmetrisation on the contralateral.
- “Tennis racket” therapeutic mammoplasty
This technique is suitable for moderate to large breasts when a large area from the upper outer aspect needs to be excised together with the overlying skin. Skin envelope is reduced with the skin removed from the upper outer aspect in continuity with a circumareolar skin reduction. The breast is re-shaped by approximating the parenchyma in the upper outer quadrant and circumareolarly. Contralateral standard reduction is usually required.



Figure 3. Pre- and postoperative photographs of a patient treated with left therapeutic mammoplasty, sentinel node biopsy and contralateral symmetrising reduction for a 40mm pleiomorphic lobular cancer in the upper inner quadrant

Volume replacement techniques

The aim of these techniques is to fill the excised defect thus eliminating deformity and maintaining breast appearance (**Figure 4**).

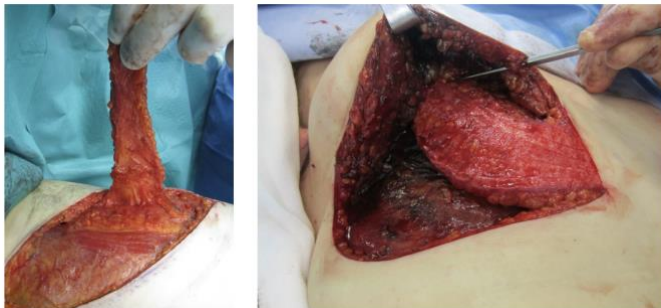


Figure 4. LICAP flap created from the lateral chest wall (LEFT) and thoraco-epigastric flap from the upper abdomen (RIGHT)

The most commonly used oncoplastic volume replacement techniques nowadays are chest wall perforator flaps, which include LICAP, MICAP, AICAP, TDAP, and LTAP flaps, and their applications to the various breast quadrants are shown in **Figure 5**.

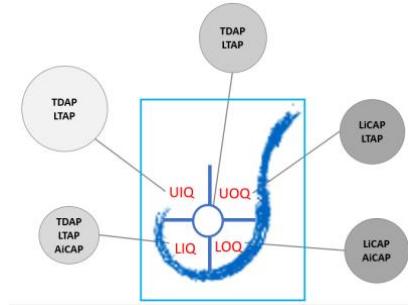


Figure 5. Distribution of flap types across the breast template

LICAP, Lateral Intercostal Artery Perforator Flap; LTAP, Lateral Thoracic Artery Perforator Flap; AICAP, Anterior Intercostal Artery Perforator Flap; TDAP, Thoracodorsal Artery Perforator Flap

Immediate breast reconstructions

Breast reconstruction after mastectomy requires complex decision making. In terms of timing of the reconstruction, immediate reconstruction is preferable than delayed, as better cosmetic outcome can be achieved when the skin envelope is kept during mastectomy (**Figure 6**).

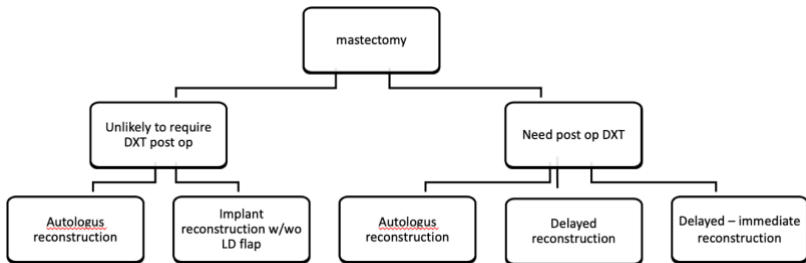


Figure 6. Flowchart illustrating the algorithm for selection of surgical technique for breast reconstruction

In terms technique of the reconstruction, implant-based reconstruction is unlikely to result in favourable cosmetic outcome in the setting of chest wall radiotherapy, hence it is advised to avoid implant reconstruction in this scenario. The most commonly used flap for immediate reconstruction is the DIEP flap (**Figure 7**).

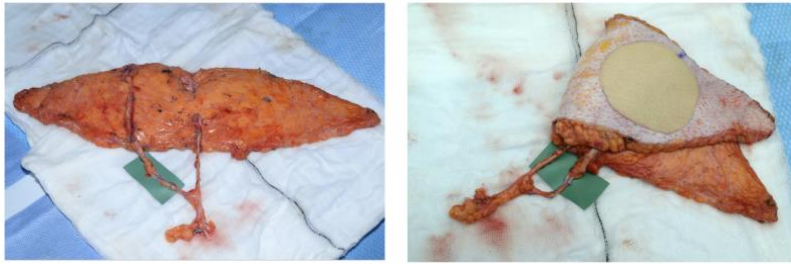


Figure 7. DIEP flap, depicting its blood supply, the deep inferior epigastric perforator artery

- **Skin-sparing mastectomy and immediate autologous reconstruction**
During skin-sparing mastectomy the breast tissue is removed – most commonly – from a circumareolar incision together with the nipple areola complex. The skin envelope is undermined in the mastectomy plane circumferentially, and the breast parenchyma is removed from the chest wall subsequently.
- **Nipple-sparing mastectomy and immediate autologous reconstruction**
During nipple-sparing mastectomy the breast tissue is removed from a radial incision in the lower aspect of the breast (with the option of splitting the nipple-areola complex if required) or from an incision from the infra-mammary fold. The nipple-areola complex is preserved, but the retroareolar tissue (terminal ducts) should be sent for histology separately to make sure it is free of malignancy (**Figure 8**).



Figure 8. Pre- and postoperative photographs of a patient treated with left nipple-sparing mastectomy, sentinel node biopsy for a 45mm lobular cancer located centrally in a moderate size breast

3 OBJECTIVES

3.1 To Establish the oncological safety of oncoplastic breast conservation surgery and mastectomy followed by immediate breast reconstruction in the Glasgow breast units

3.1.1 To determine long-term recurrence rates and survival after mastectomy and immediate breast reconstruction and compare with the published literature data of the time

- 1) To investigate local and distal recurrence in the context of tumour characteristics and stage
- 2) To show overall and disease-free survival in the whole cohort
- 3) To investigate local and distal recurrence in the context of adjuvant treatment and reconstructive techniques

3.1.2 To establish a comparative group to oncoplastic breast conservation surgery

- 1) To compare histological characteristics of patients treated with oncoplastic conservation, wide local excision, and mastectomy
- 2) To compare adjuvant treatment given after oncoplastic conservation, wide local excision, and mastectomy
- 3) To compare incomplete excision rate after oncoplastic conservation to wide local excision

3.1.3 To investigate the impact of oncoplastic surgery on the timely commencement of adjuvant treatment

- 1) To describe tumour characteristics, oncoplastic surgical techniques, postoperative complications, and further surgery in the OBCS group
- 2) To compare time between first surgery and adjuvant chemotherapy after oncoplastic conservation, wide local excision and mastectomy +/- reconstruction

3.1.4 *To study the safety of radiological follow up after oncoplastic breast conservation surgery*

- 1) To compare patient, tumour, and treatment characteristics of OBCS and WLE groups of the study
- 2) To compare number, indication and outcomes of mammograms, ultrasounds, and biopsies in between the two groups in the first two years of follow up

3.1.5 *To determine the long-term recurrence rates and survival after therapeutic mammoplasty and volume-replacement oncoplastic conservation respectively*

- 1) To study recurrence rate in the context of tumour characteristics, stage, oncoplastic surgical technique and adjuvant treatment, and determine incomplete excision rate after therapeutic mammoplasty
- 2) To study recurrence rates in the context of tumour characteristics, surgical technique, and incomplete excision rates after volume replacement oncoplastic surgery

3.1.6 *To compare the oncological outcomes of oncoplastic breast conservation surgery to wide local excision and mastectomy*

- 1) To compare patient, tumour, and treatment characteristics of the three groups
- 2) To compare 5-year local and distal recurrence rates, as well as disease free, breast cancer-specific and overall survival rates

3.1.7 *To study the oncological safety of extreme oncoplasty*

- 1) To analyse patient and tumour characteristics, surgical technique, complications, and adjuvant treatment characteristics of the cohort
- 2) To investigate incomplete excision rate, 5-year local and distant recurrence as well as cancer-specific and overall survival rates

3.1.8 To investigate the impact of the COVID-19 pandemic on oncoplastic surgery

- 1) To compare tumour characteristics of patients and surgery applied during hospital lock-down and before the COVID-19 pandemic in the West of Scotland
- 2) To analyse patients' risk factors and postoperative complications during hospital lock-down
- 3) To show the overall impact of the pandemic on the management of patients with breast cancer in the West of Scotland

3.2 To investigate the oncological safety of oncoplastic breast conservation surgery in national and international studies

3.2.1 To compare the indications of oncoplastic breast conservation, wide local excision, and mastectomy in the whole of Scotland

- 1) To investigate regional differences in the type of breast cancer surgeries in Scotland
- 2) To compare clinicopathological characteristics, adjuvant and neoadjuvant treatment of patients treated with OBCS, WLE, Mastectomy and Mastectomy with Immediate Reconstruction
- 3) To compare time to surgery from diagnosis, and time to adjuvant treatment from surgery in between the groups

3.2.2 To compare the width of excision margins after oncoplastic breast conservation versus wide local excision and its impact on recurrence (OPBC-1/iTOP2 study)

- 1) To compare clinicopathological features of tumours treated with oncoplastic conservation and wide local excision
- 2) To compare margin width differences and incomplete margin rates in between the two groups
- 3) To compare local and regional recurrence rates, and disease-free survival in between the two groups

3.2.3 To study the oncological safety of oncoplastic breast conservation surgery in the whole of Scotland – a real life experience

- 1) To classify breast units as high and low volume oncoplastic units in the context of number of cases and variability of oncoplastic techniques applied
- 2) To determine the clinicopathologic and treatment characteristics, and incomplete excision rates of patients undergoing oncoplastic breast conservation
- 3) To investigate relationship between postoperative complications and case-load as well as learning curve and measure 5-year recurrence rates and disease-free survival

3.2.4 To determine the oncological safety of volume replacement oncoplastic surgery using chest wall perforator flaps in the whole of the UK – a real life experience

- 1) To determine clinicopathological characteristics, oncoplastic surgical techniques applied and postoperative complications in the cohort
- 2) To measure excision margin width, incomplete excision and conversion to mastectomy rate, as well as short-term recurrence rate

3.2.5 To study if surgery (breast conservation versus mastectomy) is an independent factor that impacts survival rates in Scotland

- 1) To compare breast cancer-specific and overall survival in patients treated with breast conservation followed by radiotherapy, and mastectomy with or without radiotherapy
- 2) To study survival rates in multivariate analysis including tumour characteristics, mode of referral and surgical treatment

4 INVESTIGATION OF THE ONCOLOGICAL SAFETY OF ONCOPLASTIC SURGERY IN THE GLASGOW BREAST UNITS

Oncoplastic breast surgery developed as a result of a paradigm shift when aesthetic outcome became an important factor for patients in addition to longer survival after breast cancer treatment from the early 1990's. Oncoplastic breast surgery started with breast reconstruction after mastectomy in a delayed setting initially, followed by immediate breast reconstruction in the 2000's. These were the first two steps in the development of oncoplastic breast surgery. The third step in oncoplastic breast surgery emerged when aesthetic breast reduction surgical techniques were applied along the oncological principles in order to improve the cosmetic outcome of breast conserving surgery. This technique is called therapeutic mammoplasty. In parallel with therapeutic mammoplasties another technique emerged, which is called partial breast reconstructive techniques using locally available flaps. The third step – which is the rise of oncoplastic breast conservations – dates back to the early 2010's. The ultimate step in oncoplastic surgery comprises conversion of mastectomy into breast conservation surgery with the joint help of complex oncoplastic techniques and ever more effective neoadjuvant treatments.

The above-described evolution of breast surgery resulted finally in a new subspecialty surgeon called the “oncoplastic breast surgeon” which arose from the “general surgeon with interest in breast” on one hand and the “plastic surgeon with interest in breast” on the other hand. Nowadays there are numerous oncoplastic surgical fellowships exist worldwide for either general or plastic surgeons who can be trained to oncoplastic breast surgeons. The author was one of the earliest formal oncoplastic breast surgical fellow in 2006 and 2007 in the UK oncoplastic fellowship training programme in the Glasgow breast and plastic surgical units.

It is important to note that the above detailed progress in breast surgery was demanded and driven by the patients due their increased survival, and not by the oncological surgeons. Initially, partial or full breast reconstructive surgeries were not considered as part of the oncological treatment. In parallel, concerns were raised in the surgical and oncological community upon realisation that these operations increase surgical stress on the patients, and may carry higher complication rate, delay adjuvant treatment, increase incomplete excision rate, and, in turn, oncoplastic surgery may impair prognosis via higher recurrence and lower cancer-specific survival rates in comparison to non-oncoplastic breast cancer surgery. These concerns were addressed and investigated in this thesis thoroughly.

The above-described shift in the surgical treatment of breast cancer is not based on prospective randomised trials due to obvious ethical considerations. As the concern about oncological safety cannot be investigated in a prospective randomised format, we had to look into alternatives such as retrospective and – lately – prospective audits based on single centre oncoplastic databases, and then followed by regional, national and international audits in order to generate evidence that the oncoplastic surgery we offer to our breast cancer patients is oncologically safe.

The author of this thesis started to investigate the oncological safety of oncoplastic surgery in the early 2010's. In those years a shift from delayed to immediate full breast reconstructions took place as well as the dawn of oncoplastic conservations was observed.

Hence, this thesis mainly focuses on studies investigating the oncological safety of oncoplastic breast conservations besides the initial studies looking at the oncological safety of immediate reconstructions.

4.1 Long-term oncological safety of skin sparing mastectomy followed by immediate breast reconstruction

Breast reconstructions after mastectomy have a longer history and their oncological safety have been investigated quite thoroughly by the early 2010's, although all those studies focused on patients with DCIS or stage I cancer due to a fear of offering immediate reconstruction to patients with more advanced disease. The generally accepted concept was to offer delayed reconstruction only for patients with stage II-III cancer after some time of their oncological surgery in almost all the breast units. The timely evidence was poor as it was based mostly on short-term follow-up data from highly selected patients Hence, we investigated the oncological safety of immediate breast reconstructions in a so-called "all-comer" patient population (including more advanced disease), which was a relatively unique approach in those days, with long-term follow-up in a regional (West of Scotland) breast reconstructive service serving a population of approximately 2.5 million people. The results below were published in the *British Journal of Surgery* (Ten-year follow-up of skin-sparing mastectomy followed by immediate breast reconstruction. Romics L Jr, Chew BK, Weiler-Mithoff E, Doughty JC, Brown IM, Stallard S, Wilson CR, Mallon EA, George WD. *British Journal of Surgery*. 2012; 99(6):799-806).

Follow-up data from 253 consecutive patients with immediate reconstruction operated between 1995 and 2000 were reviewed retrospectively and after exclusions 207 were included for analysis. We found that offering immediate reconstruction to all women requiring mastectomy resulted in a large proportion of patients with advanced disease. During a median follow-up of 119 months, 17 (8.2%) locoregional, six (2.9%) local and 22 (10.6%) distant recurrences were detected; the overall recurrence rate was 18.8%. Overall recurrence rate was associated with axillary lymph node metastasis ($p = 0.009$), higher stage ($p < 0.001$) and higher tumour grade ($p = 0.031$). The 10-year breast cancer-specific survival rate was 90.8 per cent (19 of 207 women died from recurrence) (**Figure 9**).

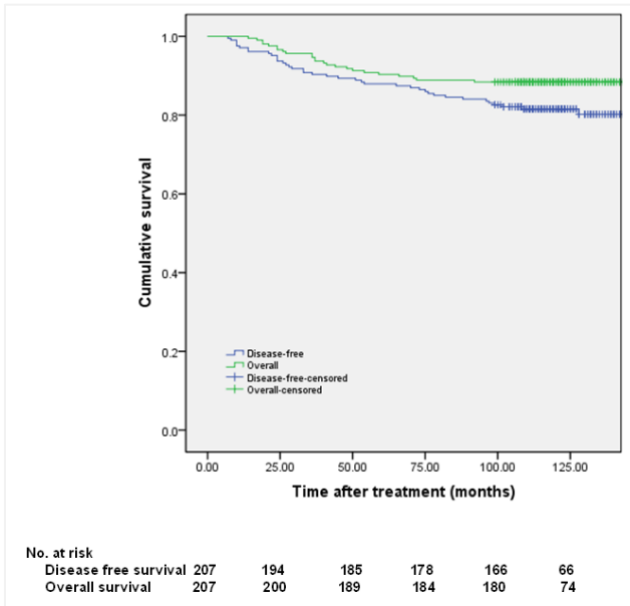


Figure 9. Overall and disease-free survival in patients who underwent skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction for invasive cancer or DCIS.

As we included large number of unselected patients with one of the longest median follow-up times in the published literature of those days, we concluded that offering immediate reconstruction to all women requiring mastectomy is an oncologically safe approach and, as a result, skin-sparing mastectomy combined with immediate reconstruction can be offered for all breast cancer patients who require mastectomy, even for patients with more advanced breast cancer.

4.2 How to benchmark the oncological safety of oncoplastic breast conservation surgery

At the dawn of oncoplastic breast conservations we believed that the only impact of incorporation of plastic surgical techniques in cancer resection is the better aesthetic outcome. Soon after, however, we started to suspect that by using oncoplastic techniques in our breast units in Glasgow we are able to offer breast conservation for larger, more advance tumours than in the past when we used non-oncoplastic techniques only. This was in contrast with a few other publications from elsewhere in the UK or internationally, which showed similarities in clinicopathological characteristics between oncoplastic breast conservations and standard wide local excisions. Hence, we compared tumour and treatment characteristics of patients treated consecutively with oncoplastic conservations

to standard wide local excisions and mastectomy ± immediate reconstruction in the Glasgow breast units between 2009 and 2012. 1000 patients' data were analysed (oncoplastic conservation = 119; wide excision = 600; mastectomy ± reconstruction = 281), and these results were published in the *Breast* (How to compare the oncological safety of oncoplastic breast conservation surgery - to wide local excision or mastectomy? J Mansell, E Weiler-Mithoff, J Martin, A Khan, S Stallard, J C Dougherty, *L Romics. Breast*. 2015 Aug;24(4):497-501).

We found that the tumour size was significantly bigger after oncoplastic conservation than wide local excision ($p < 0.001$), but similar to mastectomy ± reconstruction ($p = 0.138$). Tumour grade was higher after oncoplastic conservation than wide local excision ($p < 0.001$), but similar to mastectomy ± reconstruction ($p = 0.497$). More axillary nodes were involved in patients with oncoplastic conservation than wide local excision ($p < 0.001$), but comparable to mastectomy ± reconstruction ($p = 0.175$). ER and PR expressions were lower after oncoplastic conservation compared to wide local excision ($p = 0.007$, $p = 0.009$), but identical to mastectomy ± reconstruction ($p = 1$, $p = 0.904$ respectively) (**Table 1**). Differences in application of systemic (neo)adjuvant therapy followed the above trend.

Table 1. Comparison of histological characteristics of patients treated with OBCS, WLE and Mastectomy.

Characteristics	OBCS (%)	WLE (%)	P value	Mastectomy ± IBR (%)	P value
Histological type					
DCIS	10 (8.4)	98 (16.3)	=0.03	32 (11.4)	=0.632
Ductal/NST	93 (78.1)	427 (71.2)		203 (72.2)	
Lobular	12 (10.1)	36 (6)		32 (11.4)	
Other	4 (3.4)	39 (6.5)		14 (5)	
Tumour size					
T1	48 (44)	420 (83.7)	<0.001	106 (42.6)	=0.138
T2	58 (53.2)	79 (15.7)		122 (49)	
T3	3 (2.8)	3 (0.6)		21 (8.4)	
Grade¹					
1	8 (7.3)	97 (19.4)	<0.001	11 (4.6)	=0.497
2	40 (36.7)	274 (54.6)		102 (42.3)	
3	61 (56)	128 (26)		128 (53.1)	
Involved nodes					
0	71 (65.7)	414 (82.5)	<0.001	141 (56.6)	=0.175
1-3	25 (23.2)	71 (14.1)		63 (25.3)	
>3	12 (11.1)	17 (3.4)		45 (21.5)	
ER					
Positive	86 (78.9)	444 (88.4)	=0.007 ²	197 (78.8)	=1 ²
Negative	23 (21.1)	58 (11.5)		52 (21.2)	
PR					
Positive	72 (66)	389 (77.5)	=0.009 ²	161 (64.4)	=0.904 ²
Negative	37 (34)	113 (22.5)		88 (35.6)	
HER-2					
Positive	17 (15.6)	42 (8.4)	=0.058 ²	44 (17.7)	=0.533 ²
Negative	92 (84.4)	460 (91.6)		205 (82.3)	

DCIS – ductal carcinoma *in situ*; NST – no special type; ER – oestrogen receptor; PR – progesterone receptor; HER-2 – Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; ¹No grade was given in two patients who had WLE and 8 patients with mastectomy due to complete pathological response after neo-adjuvant chemotherapy. ²Fisher's exact test. OBCS – oncoplastic breast conservation surgery; WLE – wide local excision

We were surprised finding so striking similarities between oncoplastic conservation and mastectomy patients' clinicopathological results, which were in sharp contrast with previously published data. We concluded that in our practice in the Glasgow units, the oncological outcomes following oncoplastic conservation should be compared to mastectomy rather than wide local excision (although wide excision group would also need to be included to benchmark incomplete excision rates). Importantly, this study also suggested that we can convert mastectomy to conservation using oncoplastic techniques in the routine practice. This finding carries huge significance as we realised later that patients treated with breast conservation have better prognosis when compared to mastectomy, which is demonstrated later in this thesis.

4.3 Impact of oncoplastic surgery on the timely commencement of adjuvant therapy

One of the concerns for oncological safety in relation to oncoplastic conservation was that it may delay the commencement of adjuvant treatment, in particular adjuvant chemotherapy. Hence, we investigated if whether oncoplastic conservation led to a delay when compared to simple wide local excision, mastectomy, or mastectomy with immediate reconstruction in the Glasgow breast units. The time between multidisciplinary team decision to offer chemotherapy and delivery of first cycle of chemotherapy was measured and compared among the four groups of patients. The findings of this study were published in the *European Journal of Surgical Oncology* (Oncoplastic breast conservation does not lead to a delay in the commencement of adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. Kahn J, Barrett S, Forte C, Stallard S, Weiler-Mithoff E, Doughty JC, *Romics L Jr. European Journal of Surgical Oncology*. 2013;39(8):887-91).

We found that the time to chemotherapy of breast cancer patients (n = 169) treated between 2008 and 2011 with oncoplastic conservation (n = 31) were 29 [16-58] days, while it was 29.5 [15-105] days after wide local excision (n = 66), 29 [15-57] days after mastectomy (n = 56) and 31 [15-58] days after mastectomy with reconstruction (n = 16). A combined analysis involving all four groups demonstrated no statistically significant difference (p = 0.524). Similarly, inter-group analysis revealed no significant differences in between patients treated with oncoplastic conservation compared to any of the three control groups (oncoplastic conservation to wide local excision: p = 0.433; oncoplastic conservation to mastectomy: p = 0.800; oncoplastic conservation to mastectomy and reconstruction: p = 0.405). We concluded that oncoplastic conservation seemed as safe as wide local excision, mastectomy or mastectomy and reconstruction in terms of delivery of adjuvant chemotherapy. However, we needed to acknowledge that the timely evidence for any potential delay of adjuvant chemotherapy after immediate breast reconstruction, however, was conflicting. Having said this, even if some delay occurred, it was unlikely to influence the prognosis significantly after mastectomy and reconstruction.

4.4 Radiological follow-up of oncoplastic breast conservations surgery

Oncoplastic breast-conserving surgery (OBCS) requires more complex surgical techniques than standard wide local excision (WLE). Since more complex surgical techniques may cause more scarring, calcification, etc., they may have an impact on postoperative imaging. Therefore, we compared imaging and biopsy results after OBCS (n = 83) and WLE (n = 128) done within 2 years after surgery.

We found that significantly more patients required breast ultrasound after OBCS than WLE (20/71 vs. 17/116; p = 0.024). Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) category 3 or 4 ultrasound results were found only in patients with OBCS (6/29 vs. 0/19; p = 0.034).

Significantly more biopsies were required after OBCS (9/71 vs. 3/116; p = 0.006). New lumps or lumpiness were the commonest indications, and pathology confirmed fat necrosis

in the majority (7/12). The rate of fat necrosis after OBCS was 18% on clinical examination (13/71), 15% with ultrasound (11/71) and 7% confirmed on pathology (5/71).

We concluded that patients treated with OBCS require significantly more ultrasound scans and consequent biopsies than patients who underwent WLE. This is mainly due to fat necrosis developing after OBCS in the majority of cases.

4.5 Long term oncological safety of therapeutic mammoplasty and volume replacement oncoplastic breast conservation surgery

By the mid 2010's we had long enough follow-up data on oncoplastic breast conservation to look at recurrence rates in the Glasgow breast units, which is the ultimate measure of oncological safety. A series of patients treated exclusively with therapeutic mammoplasty (n=65) was reviewed who were treated between 2005 and 2010 (Six-year follow-up of patients treated with oncoplastic reduction mammoplasty: A cohort study. Kabir SA, Stallard S, Weiler-Mithoff E, Mansell J, Mallon E, Doughty JC, *Romics L Jr. International Journal of Surgery*. 2016;26:38-42). Majority of patients had relatively advanced cancer with a mean preoperative tumour size of 2.95 cm on imaging and almost two-thirds of them had stage II - III cancers, which required large resections with the average weight of the tissue resected being 272g. The mean preoperative tumour size was 2.95 cm on imaging. 64% of patients had stage II - III cancers. We found an acceptable incomplete excision rate with 16.1% and completion mastectomy rate of 10.7%. Needless to say, that this series included patients at the very beginning of the learning curve and as more experience was gained during the years both incomplete excision and completion mastectomy rates significantly decreased. We found 2% local and 6% distant recurrence rates during a median follow-up of 72 months, with breast cancer-specific survival rate of 96%.

Similarly, we found reassuring results when we analysed our initial series of patients treated exclusively with volume replacement surgery (n=30) using LICAP, TDAP, LTAP, crescent flap, and matrix rotation techniques (Oncological outcomes and complications after volume replacement oncoplastic breast conservations - the Glasgow experience. W Ho, S Stallard, J Doughty, E Mallon, *L Romics. Breast Cancer: Basic and Clinical Research* 2016;10:223-228). In this series the mean preoperative tumour size was 25.4 mm, and the rate of incomplete excision was 10%. During a median follow-up time of 48.5 months one regional recurrence was detected but no local recurrence. While these are relatively small series and much larger series have been published later, it was very important to show at the start of the oncoplastic conservation era that oncoplastic conservations are safe oncologically and recurrence and incomplete excision rates are not different from conventional wide local excision or mastectomy in the Glasgow breast units.

4.6 Oncological outcomes of oncoplastic breast conservation surgery in comparison to wide local excision and mastectomy

The oncological safety of oncoplastic breast conservation surgery (OBCS) needed to be put in context of other surgical treatment options and correlate it with the oncological outcomes after WLE and mastectomy. Previously we demonstrated that the clinicopathological characteristics of patients we were treating with OBCS in Glasgow are closer to mastectomy than WLE. Hence, we compared the OBCS oncological outcomes to mastectomy, and – due to the similar “nature” of OBCS and WLE being both breast conservation surgery – to simple wide local excision, too. 980 patients' data were analysed, who were all treated between 2009 and 2012 (OBCS: n = 104; WLE: n = 558; Mx ± IR: n = 318) and the results were published in the *Breast* (Oncoplastic breast conservation surgery is oncologically safe when compared to wide local excision and mastectomy. Mansell J, Weiler-Mithoff E, Stallard S, Doughty JC, Mallon E, *Romics L. Breast.* 2017 Apr;32:179-185). Tumour size, grade, nodal status, ER, and PR expression were similar in patients treated with OBCS and Mx ± IR, but more adverse compared with patients treated with WLE ($p < 0.001$). 5-year local recurrence rates were similar in all three groups (WLE: 3.4%, OBCS: 2%, Mx ± IR: 2.6%; log rank = 0.973) (**Figure 10**), while distant recurrence rates were higher after Mx ± IR and OBCS (Mx ± IR:13.1%, OBCS:7.5%, WLE:3.35%; log rank: $p < 0.001$).

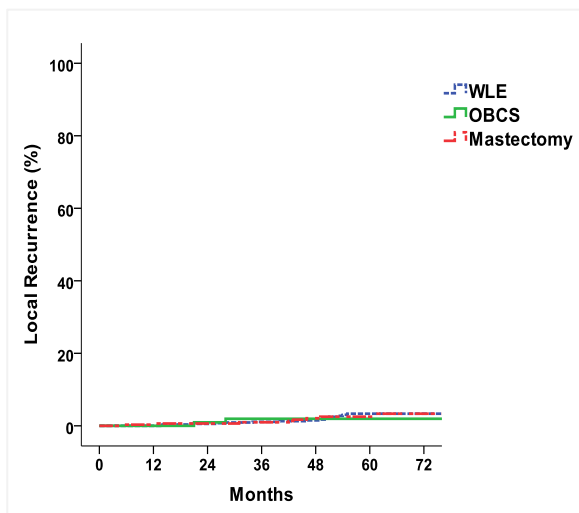


Figure 10. Local recurrence rates of patients treated with OBCS, WLE and mastectomy

OBCS – oncoplastic breast conservation surgery; WLE – wide local excision.

Disease free survival at 5 years was better after OBCS (90.7%) and WLE (93.2%; 95% CI: 0.76 (0.36-1.65)) compared to mastectomy (85.6%; 95% CI: 1.86 (0.88-3.94)) ($p < 0.001$) (**Figure 11**).

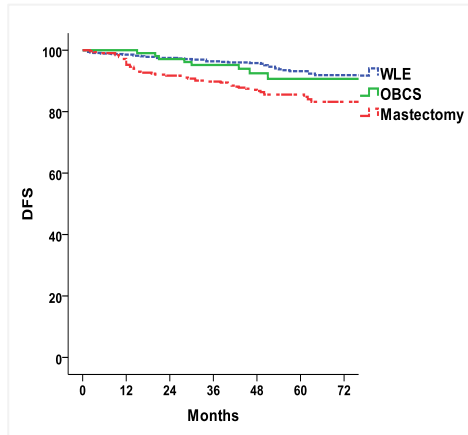


Figure 11. Disease free survival rates of patients treated with OBCS, WLE and mastectomy
OBCS – oncoplastic breast conservation surgery; WLE – wide local excision.

Breast cancer specific survival was better after OBCS (99%) and WLE (97.6%; 95% CI: 1.26 (0.29-5.56)) than after mastectomy (89.4%; 95% CI: 5.5 (1.32-22.91)) ($p < 0.001$) (Figure 12).

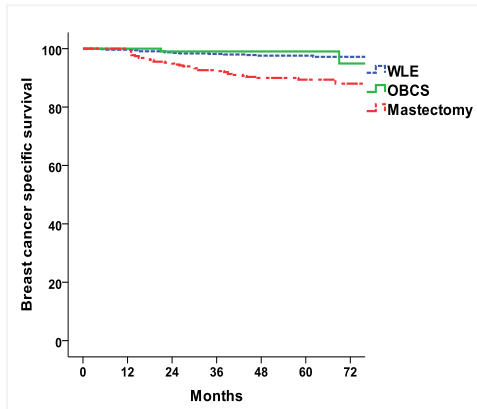


Figure 12. Breast cancer specific survival of patients treated with OBCS, WLE and Mx with or without IR
OBCS – oncoplastic breast conservation surgery; WLE – wide local excision.

These results proved on one hand that OBCS is oncologically safe in terms of providing local control. On the other hand, it also demonstrated that the distant recurrence rate after OBCS is lower compared to mastectomy despite the similar clinicopathological and treatment characteristics. In hindsight, this was likely due to the fact that breast conservation provides better prognosis than mastectomy, which we were not aware at the time of this study but discuss later in the thesis.

4.7 Oncological safety of extreme oncoplasty

As the oncoplastic techniques became the part of the everyday practice we were keen to find out how far we can increase the indication of breast conservation without risking the oncological outcomes. Extreme Oncoplastic Breast Conservation Surgery (EOBCS) is offered in selected patients with multifocal or multicentric breast cancer (MFMC), or with single focus of at least 5 cm (cT3) radiological tumour size. In the Glasgow breast units, we prospectively collected a database of 50 patients treated with EOBCS between 2007 and 2018 (Extreme Oncoplasty: Breast Conservation in Patients with Large, Multifocal, and Multicentric Breast Cancer. Savioli F, Seth S, Morrow E, Doughty J, Stallard S, Malyon A, *Romics L*. *Breast Cancer*. 2021;13:353-359. Median tumour size was 55mm (50-90) and multifocal / multicentric disease was identified in 22 (44%) patients. 9 patients (18%) were found to have positive margins and underwent a second procedure, with 6 (12%) proceeding to mastectomy. Five-year disease-free survival rate was 91.5%, while cancer-specific survival was 95.7%. Undoubtedly, large scale studies are required to confirm these preliminary results, although this small study suggested that in well selected patients EOBCS is a valid option to conserve the breast and could be considered in patients who are routinely treated with mastectomy otherwise.

4.8 The impact of COVID-19 pandemic on the frequency of oncoplastic breast conservations in the West of Scotland

The COVID-19 pandemic brought up unprecedented circumstances. The surgical options for breast cancer treatment were substantially guarded during lockdown. Most important changes included the abandonment of neo-adjuvant chemotherapy and immediate breast reconstruction, and frequent use of neo-adjuvant endocrine treatment to time surgery in suitable patients. Hence the clinicopathological spectrum of patients undergoing breast cancer surgery significantly changed compared to the pre-pandemic time, and we evaluated its impact on oncoplastic breast conservation surgery. A prospective cohort study of patients having breast cancer surgery was carried out in the West of Scotland region during the first eight weeks of the hospital lockdown in the UK (188 operations in 179 patients) and outcomes were compared to the regional cancer registry data of pre-COVID-19 patients of the same units (n = 1415) (A prospective cohort study of the safety of breast cancer surgery during COVID-19 pandemic in the West of Scotland. *Romics L*, Doughty J, Stallard S, Mansell J, Blackhall V, Lannigan A, Elgammal S, Reid J, McGuigan MC, Savioli F, Tovey S, Murphy D, Reid I, Malyon A, McIlhenny J, Wilson C. *Breast*. 2021 Feb; 55:1-6). We found that tumour size was significantly larger in patients undergoing surgery during hospital lockdown than before (cT3-4: 16.8% vs. 7.4%; $p < 0.001$; pT2 - pT4: 45.5% vs. 35.6%; $p = 0.002$). ER negative and HER-2 positive rate was significantly higher during lockdown (ER negative: 41.3% vs. 17%, $p < 0.001$; HER-2 positive: 23.4% vs. 14.8%; $p = 0.004$). Importantly, although breast conservation rate was lower during lockdown (58.6% vs. 65%; $p < 0.001$), level II oncoplastic conservation was significantly higher in order to reduce the relatively high mastectomy rate during lockdown. (22.8% vs. 5.6%; $p < 0.001$) (**Table 2**).

Table 2. Comparison of breast cancer surgeries during COVID-19 pandemic caused hospital lock down and outside of the pandemic in the West of Scotland.

		COVID database			MCN database			
Surgical technique								
Breast surgery		No. of cases	Per cent	Details of operations	No. of cases	No. of cases ⁴	Per cent	p value
OBCS	Therapeutic mammoplasty¹	13	7.7%	TM + ANC	2	41	3.5%	<0.0001
				TM + SLNB	4			
				TM + sym. red + SLNB	7			
	LICAP flap reconstruction	6	3.5%	LICAP + SLNB	5			
				LICAP + ANC	1			
	AICAP flap reconstruction	2	1.2%	AICAP + SLNB	1			
				AICAP + ANC	1			
	Round block excision	3	1.8%	Round bl. + SLNB	2			
				Round bl.	1			
	Wide local excision		81	47.9%	WLE + SLNB	63	730	
		WLE + ANC			9			
		WLE			9			
Mastectomy		64	37.9%	Mx ² + ANC	27	314	26.5%	
				Mx + sampling	1			
				Mx only	5			
				Mx + SLNB	31			
Mastectomy and IBR		0	0		0	100	8.4%	
Re-excisions³		13	N/A	Re-exc.	12	N/A	N/A	
				Re-exc. + ANC	1			
Axillary surgery							=0.05	
Sentinel lymph node biopsy		113	72.4%			851		79.4%
Axillary clearance		41	26.3%			203		18.9%
Sampling		1	0.6%			16		14.9%
Excision of lymph node		1	0.6%			1		0.01%

¹In 7 patients contralateral symmetrising reduction was carried out simultaneously. ²In one patient bilateral mastectomy was carried out. LICAP = lateral intercostal perforator flap. ³In 7 patients the WLE was carried out before the hospital lock down, while in another patients both the wide and the re-excision were done during lock down. ⁴In the breast 220 patients and in the axilla 344 patients did not receive any / require surgery or refused treatment or data not recorded. TM = therapeutic mammoplasty with breast reduction technique from "wise" patter incision. ANC = axillary node clearance. SLNB = sentinel node biopsy. Sym. red. = symmetrising reduction. Round bl. = round block technique. LICAP = lateral intercostal perforator flap. AICAP = anterior intercostal perforator flap. In 2 cases axillary surgery was carried out only. In 28 cases no axillary surgery was carried out.

This regional data – which showed a four-time rise in the application of OBCS – suggested that proper application of OBCS techniques can reduce mastectomy rates effectively – even during a COVID-19 pandemic.

5 INVESTIGATION OF THE ONCOLOGICAL SAFETY OF ONCOPLASTIC SURGERY IN NATIONAL AND INTERNATIONAL STUDIES

Towards the second half of 2010's OBCS became the part of routine practice in the UK breast units. This was mainly due to the decade-long oncoplastic fellowship training network, which resulted in oncoplastic breast surgical consultants from the very beginning of their career. Hence, opportunities arose to collect firmer evidence on national level on the oncological safety of OBCS.

5.1 Comparative analysis of indications for oncoplastic conservation, wide local excision, and mastectomy in Scotland

We have previously demonstrated that the clinicopathological characteristics of patients treated with OBCS in Glasgow is similar to mastectomy patients rather than simple wide local excision. This however is not necessarily the case on the national level and previous comparative studies showed no significant difference between OBCS and WLE. Hence, we carried out a population-based prospective audit of the OBCS practice in Scotland. All patients diagnosed with breast cancer in the whole of Scotland between 01/01/2014 and 31/12/2015 were prospectively recorded within the National Managed Clinical Networks databases. Patients treated with OBCS were compared to patients who had standard breast conservation (SBC), mastectomy and mastectomy with immediate reconstruction (MIR). 8075 patients were included (OBC:217(2.7%); SBC:5241(64.9%); mastectomy: 1907(23.6%); MIR:710(8.8%)) and we published our results in the *European Journal of Surgical Oncology* (Oncoplastic breast conservation occupies a niche between standard breast conservation and mastectomy - A population-based prospective audit in Scotland. Morrow ES, Stallard S, Doughty J, Malyon A, Barber M, Dixon JM, Romics L. *European Journal of Surgical Oncology*. 2019;45(10):1806-1811).

We found that OBCS patients were younger than SBC or mastectomy, but older than MIR ($p < 0.0001$). OBC patients were between SBC and mastectomy patients in terms of clinical and pathological tumour size (all $p < 0.001$), rates of lobular cancers (v. SBC: $p = 0.015$ and v. mastectomy: $p < 0.001$), high-grade tumours (v. SBC: $p = 0.030$ and v. mastectomy: $p = 0.008$), ER negative (v. SBC: $p = 0.042$) and HER-2 positive (v. SBC: $p = 0.003$) tumours, and nodal metastasis (v. mastectomy: $p < 0.001$). More OBCS patients received (neo)adjuvant chemo- and hormonal therapy ($p \leq 0.001$), adjuvant radiotherapy ($p = 0.005$), trastuzumab ($p < 0.001$) than SBC. More OBCS patients presented through screening (v. mastectomy/MIR: $p < 0.0001$) (**Table 3**).

Table 3. Clinicopathological characteristics of patients in each surgical group

	OBC n (%)	SBC n (%)	mastect. n (%)	MIR n (%)	v O S	v O m	v O M
Age yrs					p<	p<	p<
≤50	66 (30.4)	882 (16.8)	319 (16.7)	361 (50.8)	0.0001	0.000	0.000
51-69	127 (58.5)	3130 (59.7)	802 (42.1)	325 (45.8)		1	1
≥70	24 (11.1)	1229 (23.4)	786 (41.2)	24 (3.4)			
Referral					p=	p<	p<
Screen.	92 (42.4)	2468 (47.1)	387 (20.3)	175 (24.7)	0.074	0.000	0.000
FH/other	4 (1.8)	189 (3.6)	127 (6.7)	66 (9.3)		1	1
Sympt.	119 (54.8)	2569 (49.0)	1380 (72.4)	464 (65.4)			
Other	2 (0.9)	15 (0.3)	13 (0.7)	4 (0.6)			
Tumour type					p=	p<	p=
DCIS	29 (13.4)	524 (10.0)	107 (5.6)	114 (16.1)	0.015	0.000	0.078
Ductal [†]	153 (70.5)	3814 (72.8)	1308 (68.6)	437 (61.5)		1	
Lobular	27 (12.4)	426 (8.1)	339 (17.8)	101 (14.2)			
LMP	5 (2.3)	231 (4.4)	46 (2.4)	21 (3.0)			
Mixed	2 (0.9)	175 (3.3)	102 (5.3)	34 (4.8)			
Other	1 (0.5)	67 (1.3)	5 (0.3)	3 (0.4)			
cT stage					p<	p<	p=
cT0	0 (0)	64 (1.3)	12 (0.7)	13 (2.0)	0.0001	0.000	0.121
cTis	35 (18.8)	553 (11.6)	134 (7.8)	136 (21.2)		1	
cT1	61 (32.8)	2887 (60.4)	501 (29.1)	215 (33.4)			
cT2	76 (40.9)	1177 (24.6)	733 (42.6)	212 (33.0)			
cT3	8 (4.3)	42 (0.9)	179 (10.4)	47 (7.3)			
cT4	6 (3.2)	60 (1.3)	163 (9.5)	20 (3.1)			
ITS mm					p<	p<	p=
≤20	94 (51.9)	3272 (72.5)	581 (33.5)	265 (47.7)	0.0001	0.000	0.030
21-50	76 (42.0)	1201 (26.6)	899 (51.8)	216 (38.9)		1	
>50	11 (6.1)	42 (0.9)	255 (14.7)	74 (13.3)			
WTS mm					p<	p<	p<
≤20					0.0001	0.000	0.000
21-50	69 (33.0)	3295 (65.1)	390 (21.2)	166 (24.8)		1	1
>50	113 (54.1)	1690 (33.4)	1032 (56.2)	314 (46.9)			
	27 (12.9)	79 (1.6)	414 (22.5)	189 (28.3)			
Grade					p=	p=	p=
I	17 (9.2)	745 (16.2)	87 (5.0)	50 (8.9)	0.030	0.008	0.645
II	97 (52.7)	2344 (51.1)	836 (47.7)	318 (56.6)			
III	70 (38.0)	1502 (32.7)	831 (47.4)	194 (34.5)			
ER status					p=	p=	p=
Negative					0.042	0.323	0.232
Positive	40 (20.2)	716 (14.9)	423 (23.3)	104 (16.5)			
	158 (79.8)	4087 (85.1)	1391 (76.7)	526 (83.5)			
HER2 status					p=	p=	p=
Positive	34 (18.3)	509 (11.1)	338 (19.0)	102 (17.4)	0.003	0.144	0.197
Negative	151 (81.2)	4083 (88.8)	1437 (80.9)	484 (82.6)			
Inconcl.	1 (0.5)	5 (0.1)	1 (0.1)	0 (0)			
Nodal status					p=	p<	p=
Negative	141 (74.2)	3609 (78.0)	947 (51.4)	431 (63.5)	0.211	0.000	0.006
Positive	49 (25.8)	1015 (22.0)	897 (48.6)	248 (36.5)		1	

OBC: oncoplastic breast conservation; SBC: standard breast conservation; mastect.: mastectomy; MIR: mastectomy with immediate reconstruction; v: versus; Screen.: screening programme; Sympt.: symptomatic service; FH: family history; LMP: low malignant potential cancers including mucinous, medullary and tubular cancer; cT stage: clinical tumour stage; ITS: invasive tumour size; WTS: whole tumour size; ER: oestrogen receptor; O v S: OBCS v SBCS; O v m: OBCS v mastectomy; O v M: OBCS v MIR; Inconcl.: inconclusive; [†]This includes ductal and NST.

Time to surgery from diagnosis was longer for OBC than SBC/mastectomy ($p < 0.0001$), but shorter than MIR ($p = 0.007$).

This national audit demonstrated that OBCS occupies its own niche between SBC, mastectomy and MIR in the surgical treatment of breast cancer in Scotland. Hence, we suggested that OBCS should be recorded separately in breast cancer registries as a standalone surgical treatment, which is different from standard conservation (i.e. WLE) or mastectomy with or without reconstruction. Furthermore, these data suggests that OBCS rate could be a quality performance indicator in the national registries, similar to immediate breast reconstruction rate.

5.2 Excision margins of oncoplastic breast conservation surgery compared to wide local excision in an international multicentric study

Excision margin is a key element in local control in breast conservation surgery. Some suggested that margins ≥ 2 mm after breast-conserving surgery may improve local control in invasive breast cancer, hence, by allowing large resection volumes, OBCS may achieve better local control than conventional breast conserving surgery. We investigated this in an international multicentric retrospective study. Data of consecutively treated 3,177 patients were included with high-risk breast cancer from 15 centres, all patients were operated between January 2010 and December 2013. Of these 297 were OBCS. We published our results in a multi-author paper (over 30 authors): Retrospective Multicenter Analysis Comparing Conventional with Oncoplastic Breast-Conserving Surgery: Oncological and Surgical Outcomes in Women with High-Risk Breast Cancer from the OPBC-01/iTOP2 Study. *Annals of Surgical Oncology*. 2022;29(2):1061-1070. We found that WLE patients (Conventional Breast Conservation and level I Oncoplastic Breast Conservation) had significantly smaller tumours and smaller resection margins compared with OBCS (level II) (pT1: 50% vs. 37%, $p = 0.002$; proportion with margin < 1 mm: 17% vs. 6%, $p < 0.001$), as well as incomplete excision rate was higher after WLE, too (11% vs. 7%, $p = 0.049$) (**Figure 13**).

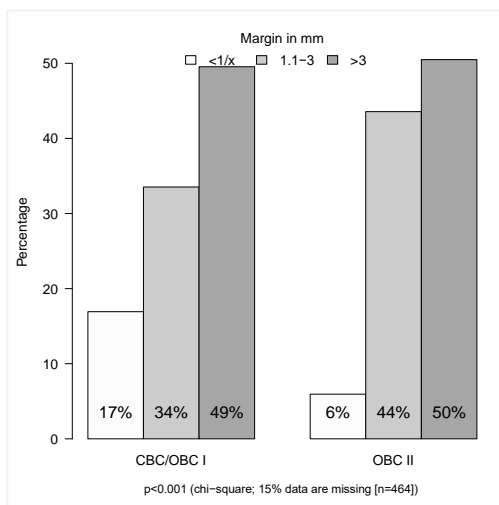


Figure 13. Margin status by type of surgery.

CBC: conventional breast conservation; OBC I: level I Oncoplastic Breast Conservation; OBC II: level II Oncoplastic Breast Conservation.

However, univariate and multivariable regression analysis adjusted for tumour biology, tumour size, radiotherapy, and systemic treatment demonstrated no differences in local, regional, or distant recurrence-free or overall survival between the two groups. Nevertheless, this large-scale study showed that OBCS increases the distance from cancer cells to the margin of the specimen and reduces re-excision rates significantly. Additionally, we showed that applying OBCS larger tumours are resected with similar local, regional and distant recurrence-free as well as overall survival rates as standard breast conservation surgery.

5.3 Oncological safety of oncoplastic breast conservation surgery in Scotland

As OBCS became the part of routine practice in all breast units, the ultimate evidence of oncological safety is to measure it in a “real-life” setting, i.e. in all breast units in a defined area serving the population of a large geographical region or the whole of a country. Evidence emerging from such studies is superior to single centre large volume units, as the outcomes of large volume units tend to be superior, hence it is skewed due to their broader experience. It is important to make sure that everyone who gets treated in a country has good quality of care and not only those who have the privilege to get access to large volume units. Hence, we carried out a population-based audit of OBCS practice and outcomes in Scotland using a predefined database of patients treated with OBCS, which was completed retrospectively in all breast units in Scotland. 589 patients were included from 11 units. Patients were diagnosed between September 2005 and March 2017, and we published our

results in the *European Journal of Surgical Oncology* (A population-based audit of surgical practice and outcomes of oncoplastic breast conservations in Scotland - An analysis of 589 patients. *Romics L, Macaskill EJ, Fernandez T, Simpson L, Morrow E, Pitsinis V, Tovey S, Barber M, Masannat Y, Stallard S, Weiler-Mithoff E, Malyon A, Mansell J, Campbell EJ, Doughty J, Dixon JM. European Journal of Surgical Oncology. 2018;44(7):939-944*).

We found that high volume units performed a mean of 19.3 OBCSs per year vs. low volume units who did 11.1 ($p = 0.012$). 23 different oncoplastic surgical techniques were used. High volume units offered a wider range of techniques (8-14) than low volume units (3-6) ($p = 0.004$) (**Table 4 and 5**).

Table 4. Oncoplastic surgical techniques used, with frequencies.

Oncoplastic technique	Number of patients	Percentage
Wise pattern reduction	375	66.5%
Round block	34	6.1%
LICAP / TDAP / LTAP	28	5%
Regnault B-plasty	25	4.4%
Grisotti flap	24	4.3%
Vertical Lejour mammoplasty	23	4.1%
Matrix rotation / J mammoplasty	15	2.7%
Thoraco-epigastric flap	14	2.5%
Lateral / medial mammoplasty	11	2%
Tennis racquet-type excision	8	1.4%
Melon slice reduction	5	0.9%
Crescent flap	3	0.5%
Batwing mammoplasty	3	0.5%
VY lateral advancement	2	0.4%
V - mammoplasty	1	0.2%
Skin pouch mammoplasty	1	0.2%
S - mammoplasty	1	0.2%
Rotational advancement flap	1	0.2%
Local flap (other)	1	0.2%
Unknown	25	-

Table 5. Relationship between the number of different oncoplastic techniques used in each unit and total OBC case-load.

Units	Number of oncoplastic techniques	Number of patients
HIGH VOLUME UNITS		
Ninewells Hospital Dundee	12	111
Western General Hospital Edinburgh	8	145
Victoria Infirmary Glasgow	14	144
LOW VOLUME UNITS		
Aberdeen Royal Infirmary	5	31
Western Infirmary Glasgow	5	78
University Hospital Crosshouse	6	36
Forth Valley Royal Hospital	3	13
Stobhill Hospital Glasgow	3	12

OBCS was carried out as a joint operation involving a breast and a plastic surgeon in 389 patients. Immediate contralateral symmetrisation rate was significantly higher when OBCS was performed as a joint operation (70.7% vs. not joint operations: 29.8%; $p < 0.001$). The incomplete excision rate was 10.4% and it was significantly higher after surgery for invasive lobular carcinoma (18.9%; $p = 0.0292$) but was significantly lower after neoadjuvant chemotherapy (3%; $p = 0.031$). 9.2% of patients developed major complications requiring hospital admission (**Table 6**). Overall, the complication rate was significantly lower after neoadjuvant chemotherapy ($p = 0.035$).

Table 6. Rates of major and minor complications in 510 patients who underwent OBC surgery

	Number of patients	Percentage of patients
All complications	145	28.4%
MAJOR COMPLICATIONS		
Infection	16	3.1%
Haematoma	10	2%
Delayed wound healing	7	1.3%
Skin necrosis	5	1%
Fat necrosis	5	1%
Nipple necrosis	2	0.4%
Flap insertion delayed	1	0.2%
Pulmonary embolism	1	0.2%
TOTAL	47	9.2%
MINOR COMPLICATIONS		
Infection	27	5.3%
Delayed wound healing	21	4.1%
Haematoma	18	3.5%
Skin necrosis	16	3.2%
Fat necrosis	11	2.1%
Nipple necrosis	5	1%
TOTAL	98	19.2%

79 patients had incomplete data

The 5-year local recurrence rate was 2.7%, which was higher after OBCS for DCIS (8.3%) than invasive ductal cancer (1.6%; $p = 0.026$). 5-year disease-free survival was 91.7%, overall survival was 93.8%, and cancer-specific survival was 96.1%. This study was the first nationwide “real-life” data on the oncological outcomes of OBCS in those years. As the study demonstrated that measured outcomes of OBCS in a population-based multi-centre setting can be comparable to the outcomes of large volume single centre series we felt reassured that the service we provide in OBCS has a good quality on the national level in Scotland. The findings of this nationwide retrospective study was confirmed prospectively in a UK nationwide study later, the “TeaM” study, which had similar outcomes strengthening the relevant evidence further.

5.4 Oncological safety of volume replacement oncoplastic surgery using chest wall perforator flaps in the United Kingdom

A unique subgroup of OBCS is volume replacement oncoplastic surgery as it applied much less frequently than volume displacement techniques. Various volume replacement techniques were applied at the start of the OBCS era including LD mini-flap, thoraco-epigastric flap or matrix rotation. More recently, chest wall perforator flaps (CWPF) such as lateral intercostal perforator (LICAP), medial intercostal perforator (MICAP), anterior intercostal perforator (AICAP), thoraco-dorsal artery perforator (TDAP) and lateral thoracic artery perforator (LTAP) flaps replaced the previous techniques. However, there was not much evidence on the oncological safety of these. Hence, we carried out a retrospective cohort study in the whole of the UK aiming to ascertain immediate (30-days) and medium-term (follow-up duration) surgical outcomes for CWPF, which, were carried out between March 2011 – March 2021. UK centres known to perform CWPF partial breast reconstructions were invited to participate in the study if a minimum of 10 cases were performed. Results were published in the *Breast* ('PartBreCon' study. A UK multicentre retrospective cohort study to assess outcomes following PARTIAL BREAST reCONSTRUCTION with chest wall perforator flaps. (Agrawal A, *Romics L*, Thekkinkattil D, Soliman M, Kaushik M, Barmounakis P, Mortimer C, Courtney CA, Goyal A, Garreffa E, Carmichael A, Lane RA, Rutherford C, Kim B, Achuthan R, Pitsinis V, Goh S, Ray B, Grover K, Vidya R, Murphy J. *Breast* 2023;71:82-88).

Across 15 centres, 507 patients were included with a median age of 54 years (IQR:48-62), and median body mass index (BMI, Kg/m²) = 25.4 (IQR; 22.5-29). Median tumour size was 26mm (IQR; 18-35), and median specimen weight was 62 grams (IQR; 40-92) (**Figure 14**). Flap types included LICAP (54.1%, n=273), MICAP/AICAP (19.6%, n=99), combined LICAP-LTAP (19.8%, n=100) and TDAP (2.2%, n=11) (**Table 7**).

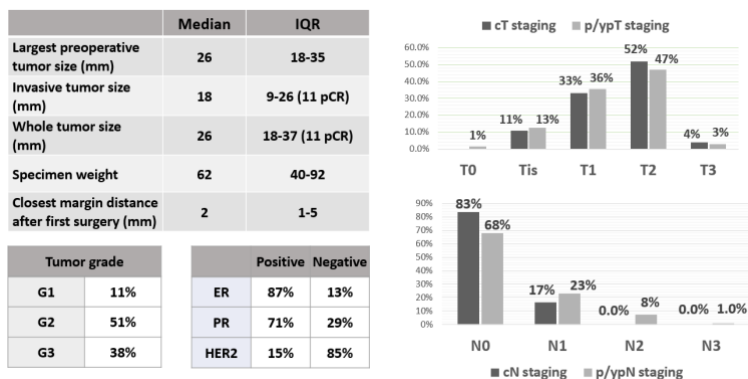


Figure 14. Postoperative tumour data

G-Grade, Bloom-Richardson (Elston-Ellis modification), ER-oestrogen receptor, PR-progesterone receptor, T-Tumour, N-Node, c-Clinical, p-pathological (postoperatively), yp-post-neoadjuvant chemotherapy pathology

Table 7. Operation and Flap types

Variable	N	Percent
Flap	505	
LICAP	273	54.1%
LTAP	22	4.4%
AICAP/MICAP	99	19.6%
TDAP	11	2.2%
LICAP+LTAP	100	19.8%
Stages of Surgery	506	
Single	373	73.7%
Two	125	24.7%
Delayed	8	1.6%
Axillary surgery	487	
None (In-situ disease)	43	8.8%
SNB	359	73.7%
ANC/ANS	71	14.6%
ANC following SNB	14	2.9%

LICAP, lateral intercostal artery perforator flap;
 LTAP, lateral thoracic artery perforator flap;
 AICAP/MICAP, anterior/medial intercostal artery perforator flap;
 TDAP, thoracodorsal artery perforator flap;
 SNB, sentinel node biopsy;
 ANC/ANS, axillary node clearance/sampling.

30-days complication rates were 12%: haematoma rate was 4.3% (n=22), wound infection rate was also 4.3% (n=22), delayed wound healing developed in 2.8% (n=14) and overall flap loss rate was 0.6% (n=3; 1 full flap loss), which lead to readmissions in 2.6% (n=13) and re-operations also in 2.6% (n=13). Growing confidence in the technique was also evident by a decrease in overall complications from 26.9% in the first 5 years to 15.2% in the later 5 years suggestive of a learning-curve as well as learning-surge in this technique assisted by shared learning through several hands-on courses and colleague-to-colleague mentoring. Incomplete excision rate was 17.5% (n=88), which lead to re-excision in 15.7% (n=79) and completion mastectomy in 1.8% (n=9). Of the re-excisions, 7.3% (n=37) were planned to have the flap reconstruction as two-stage operation, hence had re-excision at the time of the planned second stage (**Figure 15**).

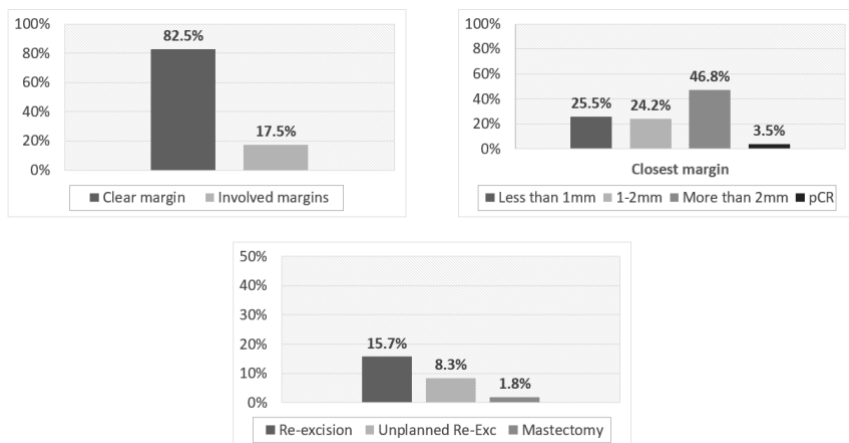


Figure 15. Tumour margin data and surgical re-operation rates

At a median follow-up period of 23 months (IQR; 11-39), 1.2% of patients (n=6) contralateral symmetrising surgery was carried out, and we observed local recurrence in 1%, regional/nodal recurrence in 0.6% and distant recurrence in 3.2%. We concluded that this large multicentre cohort study, which is the world's largest cohort study on partial breast reconstruction using chest wall perforator flaps, showed acceptable and relatively low complication rates and margin re-excision rates. Furthermore, locoregional recurrence rates at short-term follow up are low and – although its value is limited – CWPFS appear to be a safe alternative to mastectomy in higher tumour: breast volume ratio and hence facilitating increased rates of breast conservation. No doubt that further studies are required for long-term oncological outcomes. As all retrospective studies have their own limitations, we have recently launched the prospective UK-wide data collection of CWPFS called PartBRECON-Pro.

5.5 Breast cancer related survival and overall survival in patients treated with breast conservation versus mastectomy in Scotland

There has been recent observational evidence to support that breast conserving therapy is associated with improved survival compared with mastectomy. Recently, a population-based study reported improved overall survival after breast conservation with radiotherapy over mastectomy without radiotherapy, which subsequently questioned mastectomy as an equally valid surgical alternative to breast conservation. Hence, we evaluated the survival following breast conserving therapy and mastectomy in the West of Scotland population (Survival following breast conserving therapy vs. mastectomy in the West of Scotland. L. Magill, J. Campbell, C.R. Wilson, *L. Romics*, J.C. Doughty, J. Mansell. Abstract published in *European Journal of Surgical Oncology*, 2023; 49(5):e221). In this cohort study we used

data from a prospectively collected national database. All patients diagnosed with Stage I-III invasive breast cancer who underwent surgery in the West of Scotland population from 2010-2018 were included. Patients were grouped by locoregional treatment: Breast conserving surgery with radiotherapy (BCS + DXT), mastectomy alone (Mx) and mastectomy with radiotherapy (Mx + DXT). Overall Survival (OS) and Breast cancer specific survival (BCSS) was performed using the Kaplan-Meier and Cox Regression analysis. Of 12,650 women, 7990 (63.2%) underwent breast conservation surgery (BCS) + radiotherapy (DXT), 2111 (16.7%) underwent mastectomy (Mx) and 2549 (20.2%) underwent Mx + DXT. Median follow up was 63 months. There were a total of 1729 deaths of which 899 (52.0%) were breast cancer related. 5-year OS and 5-year BCSS were 88.4% (95% CI, 88.1-88.7) and 93.3% (95% CI, 93.1-93.5) respectively (**Figure 16**).

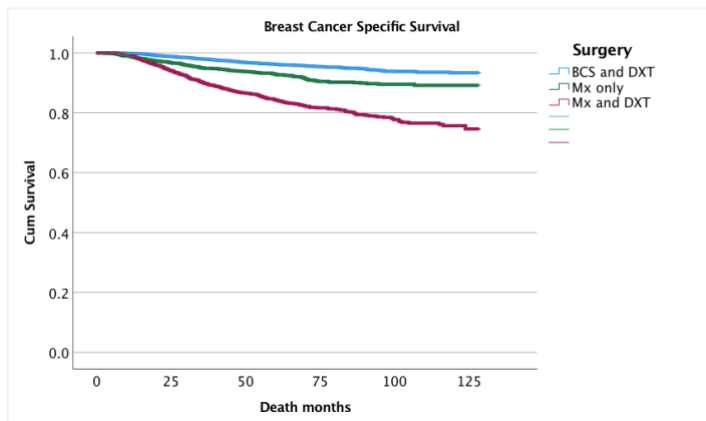


Figure 16. Breast cancer specific survival for patients treated with BCS and DXT, Mx only and Mx and DXT

Following adjustment for co-variables including screen detection OS and BCSS were significantly worse for both Mx (HR 1.70 (95% CI 1.49-1.94) and HR 1.75 (95% CI 1.42-2.15)) and Mx + DXT (HR 1.33 (95% CI 1.16-1.52) and HR 1.57 (95% CI 1.32-1.86)) compared with BCS + DXT (**Table 8**).

Table 8. Multivariate analysis of breast cancer specific survival for patients treated with BCS and DXT, Mx only and Mx and DXT

Characteristic	No.	Hazard Ratio (95% CI)	P value
Age (yrs)			
<50	2368	1.04 (0.87-1.25)	0.631
50-70	7214	1.55 (1.29-1.87)	<0.001
>70	2434		
Referral			
GP	6979	0.54 (0.43-0.69)	<0.001
Screening	4129	1.11 (0.87-1.41)	0.396
Other	908		
Stage			
I	6135	1.60 (1.33-1.92)	<0.001
II	5167	2.85 (2.24-3.63)	<0.001
III	714		
Grade			
1	1433	3.82 (1.96-7.45)	<0.001
2	5629	7.68 (3.95-14.94)	<0.001
3	4954		
LN status			
Negative	7926	2.90 (2.45-3.44)	<0.001
Positive	4090		
Receptor Profile			
ER+ HER2-	8876	0.96 (0.79-1.18)	0.713
HER2+	1692	3.12 (2.65-3.68)	<0.001
TN	1448		
Surgery			
BCS + DXT	7617	1.75 (1.42-2.15)	<0.001
Mastectomy	1948	1.57 (1.32-1.86)	<0.001
Mastectomy + DXT	2451		

We concluded that in this observational cohort study BCS + DXT has improved survival compared with Mx with or without DXT after adjustment for other proven prognostic factors. We claim that mastectomy should not be offered to patients as an option who can be treated with breast conservation surgery as mastectomy would impair prognosis. These findings are consistent with internationally published data by others based on national breast cancer databases of other countries.

In the context of the above findings the role of oncoplastic breast conservation surgery is even more important as it looks that breast conservation itself improves prognosis. Hence, patients routinely treated with mastectomy will need to be thoroughly assessed and determine the suitability for oncoplastic breast conservation surgery by an oncoplastic breast surgeon or jointly by a plastic and general (breast) surgeon. Mastectomy should be offered to patients only who are not suitable for breast conservation even with complex oncoplastic techniques. The above data suggests that applying oncoplastic breast conservation instead of mastectomy seems to improve the prognosis of breast cancer, hence OBCS should be the part of routine practice in all breast units.

6 SUMMARY OF NOVEL FINDINGS

1. Our study on the oncological outcomes after immediate breast reconstruction contains a large number of unselected patients with one of the longest median follow-ups in the published literature of the given time. As we observed as low as 2.9% local and 8.2% locoregional recurrence rate during a 10-year follow-up, we believe that offering IBR to all women requiring mastectomy is an oncologically safe approach and, as a result, skin-sparing mastectomy combined with immediate reconstruction can be offered for all breast cancer patients who require mastectomy, even for patients with more advanced breast cancer.
2. When we compared clinicopathological characteristics of patients treated with oncoplastic breast conservation surgery, standard wide local excision and mastectomy with or without reconstruction, we found striking similarities between oncoplastic breast conservation surgery and mastectomy patients' histopathological results in term of similar tumour size, grade, nodal status and hormone receptor expression to patients who underwent. This supports the idea that patients conventionally treated with mastectomy can be offered breast conservation by using oncoplastic techniques. Further, it is important to involve mastectomy patients in comparative analyses of oncological outcomes following oncoplastic breast conservation surgery. Our study was the one of the very first comparative studies showing showing that we can conserve the breast in advanced cancers using oncoplastic techniques.
3. Oncoplastic breast conservation surgery does not lead to a delay in the commencement of adjuvant chemotherapy, when compared to wide local excision, mastectomy and mastectomy with immediate reconstruction. We demonstrated this first in the Glasgow breast units, and then it was further confirmed using national cancer registry data of Scotland.
4. Reduction mammoplasty increases the development of fat necrosis, hence patients treated with oncoplastic breast conservation surgery requires significantly more ultrasound scans and consequent biopsies during the first two years of the follow up compared to patients treated with simple wide local excision.
5. We were one of the first units who demonstrated that long-term recurrence rates in patients treated with oncoplastic therapeutic mammoplasty for predominantly stage II-III cancers are low. The 6-year local recurrence rate is 2%, distant recurrence rate is 6%, and cancer-specific survival is 96%, hence therapeutic mammoplasty is an oncologically safe treatment.
6. Our results on the oncological safety on volume replacement oncoplastic breast conservation surgery demonstrated a low incomplete excision rate of 10% and locoregional recurrence rate of 3.3% indicating that this is an oncologically safe option for partial breast reconstruction in breast cancer patients in the Glasgow breast units.

7. Carrying out one of the first comparative studies on oncological outcomes we showed that local recurrence, disease free and cancer specific survival after oncoplastic conservation is comparable to mastectomy rate after oncoplastic breast conservation is similar to wide local excision and mastectomy. We concluded that oncoplastic breast conservation is oncologically safe even when tumour pathology is similar to mastectomy.
8. Extreme oncoplastic breast conservation – which is offered to patients who would be offered mastectomy if oncoplastic techniques were not applied – is oncologically safe in short term follow up. While this needs to be confirmed with long-term results, this novel approach suggests that breast conservation should be feasible in advanced or multifocal breast cancer too.
9. We showed that oncoplastic breast conservation surgery can replace mastectomy with immediate reconstruction when we significantly increased our oncoplastic breast conservation surgery rate during the national hospital lock-down in the COVID-19 pandemic to counteract the lack of the immediate reconstructions and neo-adjuvant chemotherapy. Our publication was the first in the UK demonstrating the safety of breast surgery during the pandemic.
10. We published a national comparative audit on oncoplastic breast conservation surgery first which demonstrated that oncoplastic breast conservation surgery occupies its own niche between wide local excision, mastectomy and mastectomy with reconstruction. This suggests that oncoplastic breast conservation surgery should be recorded separately from wide local excision in the national breast cancer registries, and oncoplastic breast conservation surgery rate should be regarded as a quality performance indicator similarly to immediate reconstruction rate after mastectomy.
11. In a large multicentric international cohort study we demonstrated that large resection volumes in oncoplastic breast conservation surgery increases the distance from cancer cells to the excision margin of the specimen and, therefore, it reduces re-operation rates significantly. In this study we also found that while oncoplastic breast conservation surgery allows for resection of larger tumors compared to wide local excision, margins larger than “no tumor on ink” do not improve local control.
12. We carried the very first nationwide “real-life” audit on the oncological outcomes of oncoplastic breast conservation surgery in a population-based multicentre setting in Scotland. The data confirmed that oncoplastic breast conservation surgery outcomes are not inferior in the whole of Scotland compared to large volume single centre series.
13. We published the world’s largest cohort study on partial breast reconstruction using chest wall perforator flaps, which confirmed that outcomes after partial breast reconstruction with chest wall perforator-based flaps are excellent, with low complication and revisional surgery rates. As locoregional recurrence rates at ‘medium’ term follow up are low and thus appears to be a safe alternative to mastectomy in higher tumour: breast volume ratio and hence facilitating increased rates of breast conservation.

14. In an observational cohort study based on the Scottish breast cancer registry we found that breast conservation surgery with radiotherapy improved survival when compared to mastectomy with or without radiotherapy after adjustment for other proven prognostic factors. In the context of the above findings the role of oncoplastic breast conservation surgery is even more important as it looks that breast conservation itself improves prognosis. This data suggests that mastectomy should be offered to patients only who are not suitable for breast conservation even with complex oncoplastic techniques, i.e., mastectomy should not be offered to patients who can be treated with breast conservation surgery as mastectomy would impair prognosis.

7 LIST OF PUBLICATIONS

* marking publications prior to PhD thesis

7.1 Publications related to the thesis

7.1.1 Original research

'PartBreCon' study. A UK multicentre retrospective cohort study to assess outcomes following PARTial BREast reCONstruction with chest wall perforator flaps.

Agrawal A, **Romics L**, Thekkinkattil D, Soliman M, Kaushik M, Barmounakis P, Mortimer C, Courtney CA, Goyal A, Garreffa E, Carmichael A, Lane RA, Rutherford C, Kim B, Achuthan R, Pitsinis V, Goh S, Ray B, Grover K, Vidya R, Murphy J.
Breast 2023 Jul; 71:82-88.

Antibiotic prophylaxis in breast cancer surgery (PAUS trial): randomised clinical double-blind parallel-group multicentre superiority trial.

Stallard S, Savioli F, McConnachie A, Norrie J, Dudman K, Morrow ES, **Romics L**.
British Journal Surgery. 2022 Nov;109(12):1224-1231.

Routine four-quadrant cavity shaving at the time of wide local excision for breast cancer reduces re-excision rate.

Savioli F, Morrow ES, Cheung LK, Stallard S, Doughty J, **Romics L**.
Annals of the Royal College of Surgeons of England. 2023 Jan;105(1):56-61.

Extreme Oncoplasty: Breast Conservation in Patients with Large, Multifocal, and Multicentric Breast Cancer.

Savioli F, Seth S, Morrow E, Doughty J, Stallard S, Malyon A, **Romics L**.
Breast Cancer (Dove Med Press). 2021 May 25;13:353-359.

A prospective cohort study of the safety of breast cancer surgery during COVID-19 pandemic in the West of Scotland.

Romics L, Doughty J, Stallard S, Mansell J, Blackhall V, Lannigan A, Elgammal S, Reid J, McGuigan MC, Savioli F, Tovey S, Murphy D, Reid I, Malyon A, McIlhenny J, Wilson C.
Breast. 2021 Feb; 55:1-6.

Oncoplastic breast conservation occupies a niche between standard breast conservation and mastectomy - A population-based prospective audit in Scotland.

Morrow ES, Stallard S, Doughty J, Malyon A, Barber M, Dixon JM, **Romics L**.
European Journal of Surgical Oncology. 2019 Oct;45(10):1806-1811.

A population-based audit of surgical practice and outcomes of oncoplastic breast conservations in Scotland - An analysis of 589 patients.

Romics L, Macaskill EJ, Fernandez T, Simpson L, Morrow E, Pitsinis V, Tovey S, Barber M, Masannat Y, Stallard S, Weiler-Mithoff E, Malyon A, Mansell J, Campbell EJ, Doughty J, Dixon JM.
European Journal of Surgical Oncology. 2018 Jul;44(7):939-944.

Oncoplastic breast conservation surgery is oncologically safe when compared to wide local excision and mastectomy.

Mansell J, Weiler-Mithoff E, Stallard S, Doughty JC, Mallon E, **Romics L**.

Breast. 2017 Apr;32:179-185. PMID: 28214785

Oncological outcomes and complications after volume replacement oncoplastic breast conservations - the Glasgow experience.

W Ho, S Stallard, J Doughty, E Mallon, **L Romics**

Breast Cancer: Basic and Clinical Research 2016 Dec 19;10:223-228.

Six-year follow-up of patients treated with oncoplastic reduction mammoplasty: A cohort study.

Kabir SA, Stallard S, Weiler-Mithoff E, Mansell J, Mallon E, Doughty JC, **Romics L Jr**.

International Journal of Surgery. 2016 Feb;26:38-42.

Imaging results following oncoplastic and standard breast conserving surgery

R Dolan, M Patel, E Weiler-Mithoff, J Mansell, S Stallard, JC Doughty, **L Romics Jr**.

Breast Care (Basel). 2015 Oct;10(5):325-9.

How to compare the oncological safety of oncoplastic breast conservation surgery - to wide local excision or mastectomy?

J Mansell, E Weiler-Mithoff, J Martin, A Khan, S Stallard, J C Doughty, **L Romics**.

Breast. 2015 Aug;24(4):497-501.

Intraoperative, postoperative and long-term oncosurgical safety of therapeutic mammoplasty. **L Romics**, S Barrett, E Weiler-Mithoff, S Stallard.

Hungarian Medical Journal (Orvosi Hetilap). 2013 Aug 18;154(33):1291-6.

Oncoplastic breast conservation does not lead to a delay in the commencement of adjuvant chemotherapy in breast cancer patients.

Kahn J, Barrett S, Forte C, Stallard S, Weiler-Mithoff E, Doughty JC, **Romics L Jr**,

European Journal of Surgical Oncology. 2013 Aug;39(8):887-91.

Oncologic safety of skin-sparing mastectomy followed by immediate breast reconstruction: rate and localization of recurrences, and impact of reconstruction techniques.

Romics L Jr, Stallard S, Weiler-Mithoff E.

Hungarian Medical Journal (Orvosi Hetilap). 2013 Feb 3;154(5):163-71. Hungarian.

Ten-year follow-up of skin-sparing mastectomy followed by immediate breast reconstruction.

Romics L Jr, Chew BK, Weiler-Mithoff E, Doughty JC, Brown IM, Stallard S, Wilson CR, Mallon EA, George WD.

British Journal of Surgery. 2012 Jun; 99(6):799-806.

7.1.2 Original research with at least 30 co-authors

Retrospective Multicenter Analysis Comparing Conventional with Oncoplastic Breast-Conserving Surgery: Oncological and Surgical Outcomes in Women with High-Risk Breast Cancer from the OPBC-01/iTOP2 Study.

Fitzal F, Bolliger M, Dunkler D, Geroldinger A, Gambone L, Heil J, Riedel F, de Boniface J, Andre C, Matrai Z, Pukancsik D, Paulinelli RR, Ostapenko V, Burneckis A, Ostapenko A, Ostapenko E, Meani F, Harder Y, Bonollo M, Alberti ASM, Tausch C, Papassotiropoulos B, Helfgott R, Heck D, Fehrer HJ, Acko M, Schrenk P, Trapp E, Gunda P, Clara P, Montagna G, Ritter M, Blohmer JU, Steffen S, **Romics L**, Morrow E, Lorenz K, Fehr M, Weber WP.

Annals of Surgical Oncology. 2022 Feb;29(2):1061-1070.

7.1.3 *Meta-analysis*

Prognostic role of preoperative circulating systemic inflammatory response markers in primary breast cancer: meta-analysis.

Savioli F, Morrow ES, Dolan RD, **Romics L**, Lannigan A, Edwards J, McMillan DC.
British Journal Surgery. 2022 Nov 22;109(12):1206-1215.

The effect of postoperative complications on survival and recurrence after surgery for breast cancer: A systematic review and meta-analysis.

Savioli F, Edwards J, McMillan D, Stallard S, Doughty J, **Romics L**.
Critical Reviews in Oncology and Hematology. 2020 Nov; 155:103075.

7.1.4 *Systematic reviews*

A systematic review of oncoplastic volume replacement breast surgery: oncological safety and cosmetic outcome.

Rutherford CL, Barker S, **Romics L**.
Annals of the Royal College of Surgeons of England. 2022 Jan;104(1):5-17.

Systematic review of partial breast reconstruction with pedicled perforator artery flaps: Clinical, oncological and cosmetic outcomes.

Pujji OJS, Blackhall V, **Romics L**, Vidya R.
European Journal of Surgical Oncology. 2021 Aug;47(8):1883-1890.

Oncological safety and cosmetic outcomes in oncoplastic breast conservation surgery, a review of the best level of evidence literature.

Campbell EJ, **Romics L**.
Breast Cancer (Dove Med Press). 2017 Aug 4;9:521-530. Review.

7.1.5 *Review articles*

Innovations for the future of breast surgery.

Vidya R, Leff DR, Green M, McIntosh SA, St John E, Kirwan CC, **Romics L**, Cutress RI, Potter S, Carmichael A, Subramanian A, O'Connell R, Fairbrother P, Fenlon D, Benson J, Holcombe C.
British Journal Surgery. 2021 Aug 19;108(8):908-916.

Multifocal and multicentric breast cancer, is it time to think again?

Masannat YA, Agrawal A, Maraqa L, Fuller M, Down SK, Tang S, Pang D, Kontos M, **Romics L**, Heys SD.
Annals of the Royal College of Surgeons of England. 2020 Jan;102(1):62-66.

Oncoplastic approach in breast cancer surgery--a new challenge for the future breast surgeon?

Romics L, Weiler-Mithoff E, Cooke TG, George WD.
Hungarian Journal of Surgery (Magyar Sebészet). 2008 Feb;61(1):5-11. Hungarian.

7.1.6 Book chapters

A systematic review of partial breast reconstruction with pedicled perforator artery flaps: clinical, oncological and cosmetic outcomes

Pujji O, Blackhall V, **Romics L**, Vidya R

in *Pedicled Flaps in Partial Breast Reconstruction*, Springer Nature

Switzerland, 2023, ISBN 978-3-031-08482-9

209-212

Oncological outcomes and safety of oncoplastic breast conservation

Romics L., Campbell EJ

in *Oncoplastic Breast Surgery Techniques for the General Surgeon*, Springer Nature

Switzerland, 2020, ISBN: 978-3-030-40195-5, 559-580.

559-580

Thoraco-epigastric pedicled flap for partial breast reconstruction

Romics L., Weiler-Mithoff E., Morrow E.

in *Oncoplastic Breast Surgery Techniques for the General Surgeon*, Springer Nature

Switzerland, 2020, ISBN: 978-3-030-40195-5, 261-280.

261-280

Oncoplastic techniques in lateral tumour location

L Romics, P Kelemen

in *Principles and Practice of Oncoplastic Breast Surgery*, Medicina Publishing, 2019

ISBN: 978-963-226-725-8, 247-257

247-257

Omega oncoplastic techniques

P Kelemen, **L Romics**

in *Principles and Practice of Oncoplastic Breast Surgery*, Medicina Publishing, 2019

ISBN: 978-963-226-725-8, 258-261

258-260

Oncoplastic techniques in medial tumour location

P Kelemen, **L Romics**

in *Principles and Practice of Oncoplastic Breast Surgery*, Medicina Publishing, 2019

ISBN: 978-963-226-725-8, 261-267

261-267

Oncoplastic techniques for lower pole tumours

L Romics, P Kelemen

in *Principles and Practice of Oncoplastic Breast Surgery*, Medicina Publishing, 2019

ISBN: 978-963-226-725-8, 268-273

268-273

„Laterális onkoplasztikus technikák”

Romics L, Kelemen P.

in „Az emlőrák korszerű sebészete”, Medicina, Hungary, 2015, ISBN: 978-9-632-26545-2

215-219

„Omega onkoplasztikus technikák”

Kelemen P., **Romics L**.

in „Az emlőrák korszerű sebészete”, Medicina, Hungary, 2015, ISBN: 978-9-632-26545-2

220-222

„Mediális onkoplasztikus technikák”

Kelemen P., **Romics L.**

in „Az emlőrák korszerű sebészete”, Medicina, Hungary, 2015, ISBN: 978-9-632-26545-2
223-227

„Alsó áthajlásból végzett onkoplasztikus technikák”

Romics L., Kelemen P.

in „Az emlőrák korszerű sebészete”, Medicina, Hungary, 2015, ISBN: 978-9-632-26545-2
228-234

7.1.7 *Proceeding*

Long-term oncological safety of delayed breast reconstruction compared to a cohort of immediate reconstruction.

Romics L., Weiler-Mithoff E, Mallon E, McLellan D, Dolan R, Mansell J, Ray A

Proceedings of the 12th Congress of the European Society of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery – ESPRAS 2014. 99-103. ISBN 978-88-7587-714-9.

7.2 Publications not related to the thesis

* marking publications prior to PhD thesis

7.2.1 *Original research*

Variation in the management of elderly patients in two neighboring breast units is due to preferences and attitudes of health professionals.

Morrow ES, Dolan RD, Doughty J, Stallard S, Lannigan A, **Romics L.**

Breast Cancer (Dove Med Press). 2019 May 8;11:179-188.

The presentation, management and outcome of inflammatory breast cancer cases in the UK: Data from a multi-centre retrospective review.

Copson E, Shaaban AM, Maishman T, Moseley PM, McKenzie H, Bradbury J, Borley A, Brzezinska M, Chan SYT, Ching J, Cutress RI, Danial I, Dall B, Kerin M, Lowery AJ, Macpherson IR, **Romics L.**, Sawyer E, Sharmat N, Sircar T, Vidya R, Pan Y, Rea D, Jones L, Eccles DM, Berdichevski F.

Breast. 2018 Sep 15;42:133-141.

Population-based study of the sensitivity of axillary ultrasound imaging in the preoperative staging of node-positive invasive lobular carcinoma of the breast.

Morrow E, Lannigan A, Doughty J, Litherland J, Mansell J, Stallard S, Mallon E, **Romics L.**

British Journal of Surgery. 2018 Jul;105(8):987-995.

Initial experiences with isolated limb perfusion for unresectable melanoma of the limb.

L Romics Jr., EA Dy, JC Coffey, D Herlihy, F Aftab, MZ Chaudhry, K Fogarty, JA O'Donnell, HP Redmond.

Irish Journal of Medical Science. 2011 Jun;180(2):517-20.

Intraoperative determination of PTH concentrations in fine needle tissue aspirates to identify parathyroid tissue during parathyroidectomy.

Horányi J, Duffek L, Szlávik R, Takács I, Tóth M, **Romics L Jr.**

World Journal of Surgery 2010;34(3): 538-543.

Randomized clinical trial of techniques for closure of the pancreatic remnant following distal pancreatectomy.

Oláh A, Issekutz A, Belágyi T, Hajdú N, **Romics L Jr.**

British Journal of Surgery 2009 Jun;96(6):602-7.

Tolerization with BLP downregulates HMGB1, a critical mediator of sepsis related lethality.

J.C.Coffey, J.H.Wang, R.Kelly, **L. Romics Jr.**, A. O'Callaghan, C. Fiuza, H.P. Redmond.

Journal of Leukocyte Biology 2007; 82(4):906-14.

Heme-oxygenase-1 mediates the anti-inflammatory effects of acute ethanol treatment on IL-10 induction involving p38 MAPK activation in monocytes.

Drechsler Y, Dolganiuc A, Norkina O., **Romics L. Jr.**, Li W, Kodys K, Bach F. H., Mandrekar P, Szabo G.

Journal of Immunology 2006 Aug; 177(4): 2592-2600.

A novel technique for the closure of the pancreatic remnant using jejunal serosa following distal pancreatectomy.

Issekutz A., Belágyi T., **Romics L Jr.**, Oláh A.

Hungarian Journal of Surgery (Magyar Sebészet) 2006 Apr; 59(2): 117-121..

Synbiotic control of inflammation and infection in severe acute pancreatitis: a prospective, randomized, double blind study.

Oláh A., Belágyi T., Pótó L., **Romics L. Jr.**, Stig Bengmark.

Hepato-Gastroenterology 2007 Mar;54(74):590-4.

The rapid intraoperative parathyroid hormone assay – more than just a comfort measure.

Hanif F., Coffey J.C., O'Sullivan K., **Romics L. Jr.**, Aftab F., Redmond H.P.

World Journal of Surgery 2006 Feb;30(2):156-61.

Toll-like receptor 2 mediates inflammatory cytokine induction but not sensitization for liver injury by *Propionibacterium acnes*. *

Romics L. Jr., Dolganiuc A., Velayudham A., Kodys K., Mandrekar P., Golenbock D., Kurt-Jones E., Szabo G.

Journal of Leukocyte Biology. 2005; 78(6):1255-64.

Increased lipopolysaccharide sensitivity in alcoholic fatty livers is independent of leptin deficiency and toll-like receptor 4 (TLR4) or TLR2 mRNA expression. *

Romics L. Jr., Mandrekar P, Kodys K, Velayudham A, Drechsler Y, Dolganiuc A, Szabo G.

Alcoholism, Clinical and Experimental Research 2005; 29: 1018-26.

Selective priming to Toll-like receptor 4 (TLR4), not TLR2, ligands by *P. acnes* involves up-regulation of MD-2 in mice. *

Romics L. Jr., Dolganiuc A, Kodys K, Drechsler Y, Oak S, Velayudham A, Mandrekar P, Szabo G.

Hepatology 2004; 40(3):555-564.

Diverse regulation of NF- κ B and Peroxisome Proliferator Activated-Receptors in Non-Alcoholic fatty liver. *

Romics L Jr., Kodys K, Dolganiuc A, Graham L, Velayudham A, Mandrekar P, Szabo G. *Hepatology* 2004; 40(2):376-385.

Hepatitis C virus core and NS3 proteins induce pro- and anti-inflammatory cytokines and inhibit dendritic cell differentiation. *

Dolganiuc A, Kodys K, Kopasz A, Marshall C, Do T, **Romics L Jr.**, Mandrekar P, Zapp M, Szabo G.

Journal of Immunology 2003; 170(11): 5615-24.

Acute alcohol inhibits the induction of nuclear regulatory factor kappa B activation through CD14/Toll-like receptor 4, interleukin-1, and tumor necrosis factor receptors: a common mechanism independent of inhibitory kappa B alpha degradation?

Szabo G, Dolganiuc A, Kodys K, **Romics L Jr.**, Mandrekar P.

Alcoholism, Clinical and Experimental Research 2002 26(11); 1609-14.

7.2.2 Original research with at least 30 co-authors

Oncoplastic breast consortium recommendations for mastectomy and whole breast reconstruction in the setting of post-mastectomy radiation therapy.

Weber WP, Shaw J, Pusic A, Wyld L, Morrow M, King T, Mátrai Z, Heil J, Fitzal F, Potter S, Rubio IT, Cardoso MJ, Gentilini OD, Galimberti V, Sacchini V, Rutgers EJT, Benson J, Allweis TM, Haug M, Paulinelli RR, Kovacs T, Harder Y, Gulluoglu BM, Gonzalez E, Faridi A, Elder E, Dubsy P, Blohmer JU, Bjelic-Radisic V, Barry M, Hay SD, Bowles K, French J, Reitsamer R, Koller R, Schrenk P, Kauer-Dorner D, Biazus J, Brenelli F, Letzkus J, Saccilotto R, Joukainen S, Kauhanen S, Karhunen-Enckell U, Hoffmann J, Kneser U, Kühn T, Kontos M, Tampaki EC, Carmon M, Hadar T, Catanuto G, Garcia-Etienne CA, Koppert L, Gouveia PF, Lagergren J, Svensjö T, Maggi N, Kappos EA, Schwab FD, Castrezana L, Steffens D, Krol J, Tausch C, Günthert A, Knauer M, Katapodi MC, Bucher S, Hauser N, Kurzeder C, Mucklow R, Tsoutsou PG, Sezer A, Çakmak GK, Karanlik H, Fairbrother P, **Romics L**, Montagna G, Urban C, Walker M, Formenti SC, Gruber G, Zimmermann F, Zwahlen DR, Kuemmel S, El-Tamer M, Vrancken Peeters MJ, Kaidar-Person O, Gnant M, Poortmans P, de Boniface J.

Breast. 2022 Jun;63:123-139.

Oncoplastic Breast Consortium consensus conference on nipple-sparing mastectomy.

Weber WP, Haug M, Kurzeder C, Bjelic-Radisic V, Koller R, Reitsamer R, Fitzal F, Biazus J, Brenelli F, Urban C, Paulinelli RR, Blohmer JU, Heil J, Hoffmann J, Matrai Z, Catanuto G, Galimberti V, Gentilini O, Barry M, Hadar T, Allweis TM, Olsha O, Cardoso MJ, Gouveia PF, Rubio IT, de Boniface J, Svensjö T, Bucher S, Dubsy P, Farhadi J, Fehr MK, Fulco I, Ganz-Blättler U, Günthert A, Harder Y, Hauser N, Kappos EA, Knauer M, Landin J, Mechera R, Meani F, Montagna G, Ritter M, Saccilotto R, Schwab FD, Steffens D, Tausch C, Zeindler J, Soysal SD, Lohsiriwat V, Kovacs T, Tansley A, Wyld L, **Romics L**, El-Tamer M, Pusic AL, Sacchini V, Gnant M.

Breast Cancer Research and Treatment. 2018 Dec; 172(3):523-537.

7.2.3 Reviews

Latest international guidelines for screening, prevention and treatment of familial breast cancer - implications for the relevant practice in Hungary.

Romics L, Kocsis J, Ormándi K, Molnár BA.

Hungarian Medical Journal. 2016 Jul;157(28):1117-25. Review.

Enteral nutrition in acute pancreatitis: A review of the current evidence.
Oláh A., **Romics L.**
World Journal of Gastroenterology. 2014 20(43):16123-16131. Review.

Evidence based use of enteral nutrition in acute pancreatitis.
A Oláh, **L Romics Jr.**
Langenbecks Archives of Surgery 2010 Apr; 395(4):309-316. Review.

Early enteral nutrition in acute pancreatitis – benefits and limitations.
Oláh A, **Romics L Jr.**
Langenbecks Archives of Surgery. 2008 May;393(3):261-9. Review.

Preventive strategies for septic complications of acute pancreatitis.
Oláh A, Pardavi G, Belágyi T, **Romics L Jr.**
Chirurgia (Bucur). 2007 Jul-Aug;102(4):383-8. Review.

The emerging role of Toll-like receptor pathways in surgical diseases. Review.
Romics L Jr., Szabo G, Coffey JC, Wang JH, Redmond HP.
Archives of Surgery. 2006; 141(6): 595-601. Review.

Alternative treatment modalities of infected pancreatic necrosis.
Oláh A, Belágyi T, Bartek P, Poharnok L, **Romics L Jr.**
Hepato-Gastroenterology 2006 Jul-Aug; 53(70):603-7.

Significance of Toll-like receptors in the pathophysiology of surgical sepsis. *
Romics L. Jr., Coffey J.C., Wang J. H., Redmond H.P., Szabo G.
Hungarian Journal of Surgery (Magyar Sebészet). 2004; 57: 229-235. Hungarian.

Alterations on the cellular and molecular level in the liver during sepsis and SIRS. Review. *
Romics L Jr., Frenzl G, Szabo G.
Hungarian Medical Journal (Orvosi Hetilap) 2003 ;144(11): 499-506. Hungarian.

Liver in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. Review. *
Szabo G, **Romics L Jr.**, Frenzl G.
Clinics in Liver Diseases 2002 6(4); 1045-66.

Surgical aspects of gastroesophageal reflux disease – indication for surgery. An update.
Bálint A, Máté M, Szabó K, **Romics L Jr.**
Acta Chirurgica Hungarica 1999; 38(2): 123-126. Review.

7.2.4 Guideline

Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas - proposed algorithms for diagnosis and surgical treatment.

L Romics Jr., A Oláh, T Belágyi, N Hajdú, P Gyűrűs, V Ruszinkó.
Langenbecks Archives of Surgery 2010 Aug; 395(6):747-55. Review.

7.2.5 Case reports / short publications / proceedings

An International Multicenter Review of the Malignancy Rate of Excised Papillomatous Breast Lesions. Foley NM, Racz JM, Al-Hilli Z, Livingstone V, Cil T, Holloway CM, **Romics L Jr**, Matrai Z, Bennett MW, Duddy L, Nofech-Mozes S, Slodkowska E, Mallon EA, Dawson N, Roche T, Relihan N, Hill AD, Redmond HP, Corrigan MA.
Annals of Surgical Oncology. 2015 Dec;22 Suppl 3:S385-90.

Extensive Pneumatosis Intestinalis in association with Coeliac Disease: A Case Report.
S. Dayal, R. Bolton-Jones, S. Stallard, **L Romics Jr**.
Journal of Medical Cases 2011; 2(2): 39-43.

Unusual paraneoplastic syndromes of breast carcinoma: a combination of cerebellar degeneration and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome.
L Romics Jr.; B McNamara; PA Cronin; EM O'Brien; N Relihan, P Redmond.
Irish Journal of Medical Science. 2011 Jun;180(2):569-71.

Intracystic papillary carcinoma in a male as a rare presentation of breast cancer: a case report and literature review.
L Romics Jr, ME O'Brien, N Relihan, F O'Connell, HP Redmond.
Journal of Medical Case Reports 2009 Jan 13;3:13.

Osteoclast-like giant cell tumour of soft parts arising within the breast: Report of a case.
L. Romics Jr., EA Mallon, R Reid, CM Cordiner, JC Doughty.
Surgery Today. 2009;39(1):48-51.

Modulation of non-alcoholic steatohepatitis by pattern recognition receptors in mice: The role of Toll-like receptors 2 and 4. *
Szabo G, Velayudham A, **Romics L Jr.**, Mandrekar P.
Alcoholism: Clinical and Experimental Research 2005; 29(11 Suppl):140S-145S.
Massive retroperitoneal ganglioneuroma presenting with small bowel obstruction 18 years following initial diagnosis.
Cronin EMP, Herlihy D, **Romics L Jr.**, Aftab F, Keohane C, Redmond HP.
Irish Journal of Medical Science 2005; 174(2): 63-66.

Intraabdominal abscess managed successfully via the laparoscopic approach. *
Balint A, Batorfi J, Mate M, Sandor J, **Romics L Jr.**, Ihasz M.
Surgical Endoscopy 2000 14(6); 593-594.

Mechanical small bowel obstruction due to obturator hernia. *
Romics L Jr., Máté M, Szabó K.
Hungarian Journal of Surgery (Magyar Sebészet) 1997 (50); 187-190. Hungarian.

7.2.6 Collaborator in articles

Bridging pre-surgical endocrine therapy for breast cancer during the COVID-19 pandemic: outcomes from the B-MaP-C study.
Dave RV, Elsberger B, Taxiarchi VP, Gandhi A, Kirwan CC, Kim B, Camacho EM, Coles CE, Copson E, Courtney A, Horgan K, Fairbrother P, Holcombe C, Kirkham JJ, Leff DR, McIntosh SA, O'Connell R, Pardo R, Potter S, Rattay T, Sharma N, Vidya R, Cutress RI; B-MaP-C study collaborative.
Breast Cancer Research and Treatment. 2023 Jun;199(2):265-279.

Breast cancer management pathways during the COVID-19 pandemic: outcomes from the UK 'Alert Level 4' phase of the B-MaP-C study.

Dave RV, Kim B, Courtney A, O'Connell R, Rattay T, Taxiarchi VP, Kirkham JJ, Camacho EM, Fairbrother P, Sharma N, Cartlidge CWJ, Horgan K, McIntosh SA, Leff DR, Vidya R, Potter S, Holcombe C, Copson E, Coles CE, Cutress RI, Gandhi A, Kirwan CC; B-MaP-C study collaborative.

British Journal of Cancer. 2021 May;124(11):1785-1794.

Knowledge gaps in oncoplastic breast surgery.

Weber WP, Morrow M, Boniface J, Pusic A, Montagna G, Kappos EA, Ritter M, Haug M, Kurzeder C, Saccilotto R, Schulz A, Benson J, Fitzal F, Matrai Z, Shaw J, Peeters MV, Potter S, Heil J; Oncoplastic Breast Consortium.

Lancet Oncology. 2020 Aug;21(8): e375-e385.

Therapeutic mammoplasty is a safe and effective alternative to mastectomy with or without immediate breast reconstruction.

Potter S, Trickey A, Rattay T, O'Connell RL, Dave R, Baker E, Whisker L, Skillman J, Gardiner MD, Macmillan RD, Holcombe C; TeaM and iBRA-2 Steering Groups, the Breast Reconstruction Research Collaborative, and the Mammary Fold Academic and Research Collaborative.

British Journal of Surgery. 2020 Jun;107(7):832-844.

Current practice and short-term outcomes of therapeutic mammoplasty in the international TeaM multicentre prospective cohort study.

O'Connell RL, Baker E, Trickey A, Rattay T, Whisker L, Macmillan RD, Potter S; TeaM Steering Group; Mammary Fold Academic and Research Collaborative.

British Journal of Surgery. 2018 Dec;105(13):1778-1792.

ACKNOWLEDGEMENT

First, I wish to express my gratitude to my present and previous mentors and colleagues, who supported, encouraged, and motivated with their dedication and passion towards clinical and basic research, and – most importantly – with their desire to improve breast cancer patients’ care.

I am indebted to my present and past colleagues and mentors in Glasgow. My current colleague, **Miss Julie Doughty**, who is Past President of the Association of Breast Surgery in the UK, had always strongly encouraged and supported me in clinical research. Julie’s research ideas were reflected in many of the publications, her dedication in the advancement in management of breast cancer patients up to the highest standards – both on national level in the United Kingdom as well as in our breast surgical unit – along with her patient-centred approach is the example for me to be followed in my professional life. I am also grateful to my ex-colleague, **Miss Sheila Stallard**, for her strong support throughout my clinical research career. Sheila’s calm, balanced and rational attitude towards research questions and clinical problems helped me to overcome many obstacles as well as it has been model for me. During my oncological breast surgical fellowship at the Glasgow Royal Infirmary Plastic Surgical Department **Miss Eva Weiler-Mithoff** was my mentor, and she introduced me the love and devotion for oncological breast surgery. Under her guidance I learnt the basics of oncological surgery, and her thorough and maximalist attitude in breast reconstructive surgery is the example for me how to manage breast cancer patients who need reconstructive surgery.

Further, thanks to my current colleague, **Mr. James Mansell**, whose commitment to service improvement in Scotland, as well as clinical audits should be regarded exemplary. I also say thank the late **Professor Timothy Cook**, **Professor David George**, who both encouraged me to continue research when I came to Scotland. I also sincerely thank **Professor Tibor Kovacs**, Past President of the European Society of Surgical Oncology for his help in international relations and multi-national studies.

I am grateful to **Professor Gyongyi Szabo**, who is currently working at Harvard Medical School at Beth Israel Deaconess Medical Center. During my postdoctoral research fellowship at the University of Massachusetts Professor Szabo taught me about analytical thinking in clinical and basic research, which made me keen to pursue this approach in my whole clinical career later on.

I want to say thank you to **Professor H. Paul Redmond** at the Cork University Hospital in Ireland who was not only my mentor in surgical research but also a friend and colleague while I was a Lecturer in Surgery in Cork and after. The way I learnt how to conduct surgical research in his department is the standard for me up to now.

Obviously, this thesis could not have been written without my amazing research fellows, residents and medical students who collected the data and analysed tirelessly and enthusiastically. **Elizabeth S. Morrow** and **Francesca Savioli**, my PhD and MD research fellows need to be mentioned foremost.

I am also obliged to **Professor Attila Oláh** at Aladár Petz Teaching Hospital, Győr for his support at the start of my clinical research as well as the late **Professor Mihály Ihász** at the 3rd Department of Surgery, Semmelweis University for his mentorship at the very beginning of my surgical career. I am also grateful to **Professor István Karádi** who supported and urged me to submit my Doctoral degree application despite the previous difficulties.

I am most grateful to my late **parents** who always encouraged and supported, showed direction in life. Although I have never been able to reach their dedication and diligence, they were the instances for me to follow. In my greater family, my **uncle** and my **aunt**, who modelled professionalism and humanity at the same time, as well my **cousin**, for providing deep support throughout my life. I am very much obliged to the **Matolcsy family**, whose warm-hearted helpfulness, encouragement, and positive attitude fundamentally impacted on my life after I left Hungary and started my research career in Massachusetts.

I am eternally thankful to my wife, **Dóra**, who create a calm and peaceful background for the whole family. I am grateful for her patience for the time I had to take away from her and our two beloved children, **Márton and Hanna**.