

Opponensi vélemény Dr. Romics László

Oncological safety of oncoplastic breast surgery

című akadémiai doktori értekezéséről

A doktori mű 210 oldalon foglalkozik a címben jelölt témával, további 40 oldalnyi igen extenzív irodalmi áttekintés mellett. Az idézetek 369 közleményt foglalnak magukba, saját 10 oldalnyi publikáció említésével. A 35 oldalnyi bevezető után a részletes tárgyalás egy-egy kérdése 14 fejezetben van összefoglalva, melyeknek ismét külön bevezetője, anyag módszer, diszkusszió és új eredmények alfejezete van. A végső összefoglaló ismét 12 oldalt tesz ki, a jövő tendenciáinak felvetítésével és szakmai ajánlásokkal. A nagyon alapos mű így inkább monográfiára, vagy nagy review-ra hasonlít, a szerkesztésből adódó jó néhány megállapítás ismétlésével.

Az értekezés nyelve angol, jó stílusban íródott.

A tárgyalt témakörök felvázolása után a bevezető második felét az emlő rekonstrukciós technikák ismertetése teszi ki a szerző által operált esetek bemutatásával. Az impresszív eredmények színes fotókkal történt demonstrálása mellett nem derül ki, hogy van-e ezekben új eredmény, pl. technikai módosítás, vagy a szerző széles műtéti jártasságát hivatott bemutatni.

Az első (4.1.) eredményeket közlő részben a **bőrkímélő masztektómia és azonnali rekonstrukció** eredményeit vizsgálja a szerző. A 207 beteg Glasgow és vonzáskörzetéből származott, 10 éves követés során szerzett adatok kerültek feldolgozásra. Az összesített 8.2 %-os lokoregionális és 2.9 %-os lokális recidíva arány birtokában megfelelő esetben mindenkinek, stádiumtól függetlenül javasolja a bőrkímélő masztektómiát (SSM) és az azonnali rekonstrukciót (IBR). Az összefoglaló táblázatban (Table 3.) azonban látható, hogy a DCIS-sel operált esetek (54 beteg) közül 1-nek lett recidívája (1.8 %), T1 esetében 7.4 % , T2 –nél 13.5 % míg a T3 tumoros esetekben 6-ból 4 betegnek (66.7%).

Kérdésem: Nem érdemesebb-e lebontani tumor stádiumra az SSM/IBR ajánlást és a recidíva arány csökkentése érdekében más megoldást javasolni a magasabb rizikójú csoportokban?

A második (4.2.) fejezetben az onkoplasztikus emlő megtartó műtétek (OBCS) értékeléséhez keres megbízható összehasonlítási alapot a szerző. Mivel etikai okok miatt nem lehet randomizálni a beteganyagot, a rendelkezésre álló irodalom alapján az OBCS-t a széles excízióhoz és a masztektómia/azonnali rekonstrukció műtétes eseteihez hasonlította. Nagyfokú egyezést talált az OBCS és masztektómiás betegek anyagának patológiai jellemzői között, így ez utóbbit véli jó összehasonlítási alapnak, amire hivatkozva javasolja az OBCS-t felajánlani a masztektómia helyett, melynek hosszú távú eredményei nem különböznek szignifikánsan.

A 4.3. fejezet az OBCS hatását vizsgálja az adjuváns kemoterápia időben történő elkezdése tekintetében. 31 beteg adatait elemezték és nem találtak szignifikáns különbséget a kontroll csoportokhoz képest (WLE, Ms, MsIR), mely késleltetné a posztoperatív kezelés elkezdését. A betegszám alacsony volta miatt ez a vizsgálat inkább pilot study-nak tekinthető.

A 4.4 fejezet az OBCS utáni 24 hónapos radiológiai követés eredményeit elemzi 71 betegen 116 kontroll WLE beteg adataival összehasonlítva. A vizsgálat megállapítja, hogy a redukciós mammaplasztika növeli az emlő zsírnekrózisának előfordulását. OBCS után több esetben tapasztalnak egy, vagy több csomót az emlőben, ami további UH vizsgálatot és biopsziát von maga után.

Kérdéseim: a rövid utánkövetés alatt volt-e tumoros recidíva ill. a kritikusabb későbbi időpontokban (évek múlva) okozott-e nehézséget a benignus csomók elkülönítése a tumortól?

A 4.5. fejezet a terápiás redukciós mammaplasztika hosszú távú (6 éves medián, 36-120 hó követés) biztonságának retrospektív vizsgálatával foglalkozik. A bemutatott eredmények nemzetközi összehasonlításban is jók a szövődmények miatti adjuváns kezelés késleltetése, a recidíva, a tumorágy elmozdulás tekintetében, bár a betegszám kissé alacsony (56 fő). A korábban publikált, és idézett 10 tanulmány közül 6-ban is szerepeltek T4 stádiumú tumorok,

míg a szerző tanulmányában csak T3. A jelölt a rendelkezésre álló adatok alapján megállapítja, hogy az ORM onkológiailag biztonságos beavatkozás. Az egyes technikai megoldások elkülönített elemzéséhez a betegszám már valószínűleg kritkusan alacsony ebben a tanulmányban.

A 4.6. fejezet a volumen pótló onkoplasztikai eredményekkel foglalkozik. Összesen 30 beteg adatait elemzi a szerző 178 kontroll beteg eredményeivel összevetve. A követési idő is kissé rövidnek tűnik a 6-66 hóig tartó intervallum miatt, pedig a szerző is pontosan ezt hiányolja a rendelkezésre álló adatokból. A 4.2.6. fejezet megbeszélésében így is fogalmaz: „... a less than 5-year follow-up would be entirely meningless to determine oncological safety.” Mindemellett a prezentált adatok (3.3% recidíva, 10% inkomplett kimetszés) tovább erősítik az elképzelést, hogy a volumen pótló OBCS biztonságos megoldás. Hosszabb követési idő, nagyobb betegszám jobban alá tudná támasztani az állítást.

A 4.7. fejezet OBCS eredményeit a WLE és Ms technikákhoz hasonlítja. A fejezet eredményei nem minden tekintetben meggyőzőek, tekintve a kontroll csoport (WLE) kedvezőbb patológiai jellemzőit. Ezt a szerző is megemlíti a diszkusszióban:

„The proportion of patients with DCIS was higher in patients treated with WLE (16.3 per cent) compared to patients who underwent OBCS (8.7 per cent). While most of the patients were diagnosed with T1 cancers at histopathology after WLE (84.6 per cent), T2 cancers were the most common after OBCS and Ms□}IR ($p<0.001$). Median tumour size was similar in OBCS (21 mm [0-70]) and Ms□}IR (24 mm [0-110]; $p=0.158$), but it was significantly smaller in WLE (13 mm [0-60]; $p<0.001$). ”

Tehát további vizsgálatok szükségesek, nagyobb esetszámmal és hosszabb követéssel. Ennek ellenére a MS vizsgált adatait figyelembe véve úgy foglal állást, hogy a OBCS-t azon betegeknek érdemes felajánlani, akiknek egyébként masztektómia lenne a választás.

A 4.8. fejezet az ún. extrém onkoplasztika lehetőségével foglalkozik retrospektív vizsgálat formájában. Ez a viszonylag új technika az 50 mm feletti tumor méret, vagy multifokális esetén kerülhet a beteg számára felajánlásra. Egyértelmű bizonyíték még nem áll rendelkezésre ennek biztonságáról. A vizsgálatba 50 beteg adatait vonták be cT3, vagy MFMC miatt. Az összesített 10% lokál recidíva mellett, 8% volt a halálozás a követés során. A követési periódus itt sem rendelkezik a kívánatos időtartammal, ahogy azt a szerző is megjegyzi, különös tekintettel arra, hogy a recidívák 5-10 év követés során is jelentős arányban jelenhetnek meg.

Kérdésem: neoadjuváns kezelést mindössze 3 beteg kapott a vizsgált csoportban (Table 31.). A többiekénél nem jött szóba neoadjuváns kezelés, vagy nem reagáltak úgy, hogy EOBCS-t lehetett volna felajánlani?

A 4.49. fejezet a COVID-19 pándémia hatásaival foglalkozik. A vizsgálatra 180 fő bevonásával került sor. Megállapításai között szerepel a későbbi tumor stádiumú betegek számának és az emlő megtartó onkoplasztikai műtétek számának növekedése a rekonstrukciókkal szemben. Felhívja a figyelmet a COVID-19 magas mortalitása miatti emlő műtét halasztására, amennyiben erre van lehetőség.

Az 5.1. fejezet egy nagy kitekintés Skócia egészére az emlő tumoros betegek sebészi ellátását illetően. 2014. és 2015. évből származó 8075 beteg adatai dolgozta fel vizsgálva, hogy hány beteg esett át OBC, SBC, MS és MIR műtéteken. A szerző inkább ajánlásokat fogalmaz meg a fejezet végén, egyértelmű új tudományos eredmény itt nem jelentkezett.

Az 5.2. fejezet a kimetszés biztonsági szegélyének szerepét vizsgálja OBCS és WLE műtétek esetén, retrospektív, nemzetközi, multicentrikus vizsgálat keretében. Nyolc ország 15 intézményéből vizsgálták 3177 beteg adatait. A legfontosabb megállapítása a tanulmánynak, hogy a szélesebb biztonsági margó nem javítja a lokális recidíva és a túlélés arányát, de a szükséges reoperációk számát jelentősen csökkenti. Az OBCII technika nagyobb tumorok

eltávolítását teszi lehetővé emlő megtartás mellett, ugyanolyan eredményekkel, mint a kisebb tumorok esetén alkalmazott CBC/OBCI műtétek.

Az 5.3. fejezet Skócia egészére kiterjesztett populációs vizsgálat az OBC technikák alkalmazását és ezek eredményeit (onkológiai biztonságát) illetően. Három nagy volumenű és további 5 kis volumenű klinika tevékenységét vizsgálták. A komplex analízis legfontosabb eredménye, hogy az országban végzett összes beavatkozás eredményeinek átlaga (magas és alacsony volumenű klinikák együttvéve) nem rosszabb mint a nagy volumenű egységek teljesítménye külön-külön.

Az 5.4. fejezet országos áttekintést ad a „chest wall perforator flap”-pel szerzett emlő rekonstrukciós tapasztalatokról. Az Egyesült Királyság egész területéről önkéntes alapon bevont 15 centrum 507 betegének eredményeit vizsgálták retrospektíven. A műtéteket 2011. és 2021. között végezték, olyan kórházakban ahol korábban elvégeztek már legalább 10 hasonló beavatkozást. A szakirodalom eddigi legnagyobb esetszámú tanulmányát vitték végbe. Legfontosabb eredményei az alacsony szövődmény arány és az alacsony recidíva arány közepes idejű utánkövetéssel. Ezek alapján véleményezi a szerző biztonságos beavatkozásnak, nagy tumor-emlő volumen esetében ezt a műtétet.

Az 5.5. fejezet a 2010-2018. években Nagy Britanniában operált 12650 beteg adatait elemzi, arra keresve választ, hogy milyen a kimenetele a túlélésre vonatkozóan három betegcsoportnak. Az első emlő megtartó műtét és radiotherápia, a második masztektómia, a harmadik masztektómia és radiotherápia kezelésen esett át. A szerző legfőbb megállapítása, hogy a masztektómiát mindeképpen el kell kerülni, mert rosszabbak a túlélési esélyei a betegnek, az emlő megtartásos betegekhez képest.

Azt gondolom ez a megállapítás még további bizonyítást igényel, különösen azt figyelembe véve amit a szerző több helyen is említ, miszerint az SSM esetén 40-50%-ban maradhat vissza emlő állomány.

Kérdéseim: Nem találtam adatot arra, hogy az egyes műtéti csoportokban milyen volt a tumor stádium megoszlása?

Arra sem utal a szerző, hogy milyen volt a tumor nagyság és az emlő nagyság viszonya, ami alapján könnyebben fel lehetne ajánlani az emlőmegtartás lehetőségét.

Összefoglalás:

Dr. Romics László a benyújtott munkában arra kereste a választ, hogy emlő tumor miatt végzett beavatkozások során biztonsággal lehet-e alkalmazni rekonstruktív, a betegek számára sok szempontból fontos emlő plasztikai technikákat anélkül, hogy az onkológiai biztonságot veszélyeztetnék. A kérdés nagyon sokoldalú megközelítését tárja az olvasó elé, nagy beteganyagon végzett, számos kérdést elemző vizsgálataival. Az eredmények legtöbbször meggyőzőek, néhány alkérdés a betegszám, vagy a követési idő miatt még további elemzést igényel. A címben megfogalmazott felvetést azonban egyértelműen alátámasztja szerző jelentős számú közleményében foglalt eredményeivel: a betegeknek megfelelő feltételek megléte esetén fel kell ajánlani a rekonstrukciót, mert szakszerűen kivitelezett terv esetén csak nyerhetnek vele.

A dolgozat nyilvános vitára bocsátását támogatom, eredményes védés esetén az akadémiai doktori fokozat megadását javaslom.

Debrecen, 2025. július 31.

Damjanovich László