

Opponensi vélemény Dr. Romics László „Oncological safety of oncoplastic breast surgery” című MTA doktori pályázatáról

A doktori értekezésben a szerző a modern onkoplasztikus emlősebészet Glasgow-i bevezetésének aktív részeseként foglalja össze a különféle eljárások lényeges sajátosságait, saját tapasztalatait, ajánlásait, és azokat az analíziseket, amelyekkel retrospektíve értékeli a beavatkozások kockázatait regionális, nemzeti és nemzetközi kontextusban, illetve határozza meg az onkoplasztikus emlősebészet különféle módszereinek helyét az emlősebészeti eljárások armamentariumában. A doktori mű bemutatja a terület elmúlt 20 évben történt megjelenését és fejlődését, sőt azokat a nehézségeket, köztük a helytállást a COVID időszakban, melyek a jövőre nézve tanulságosak; a mű végén a szerző saját munkásságára támaszkodva jövőbe mutató perspektívát nyújt.

A doktori mű terjedelmes, 251 oldalban kap helyet a Bevezetés, Háttér, Célkitűzések, majd külön 14 projektet ismertet, mindben Bevezetés, Célkitűzések, Módszerek, Eredmények, Megbeszélés, Új eredmények szekciókkal, majd eredményeit új fejezetben foglalja össze és helyezi kontextusba, végül fejezet következik az onkoplasztikus sebészet jövőbeni perspektíváiról; saját közleményeit műfaj és tematika szerint csoportosítva sorolja fel, ezt 369 hivatkozás követi, majd rövid köszönetnyilvánítás. E sajátos szerkezet ellenére kevés az ismétlés, a hosszú szövegben mindvégig kap az olvasó mankóként olyan új információkat, melyek segítik a megértést, és a szerző által kitűzött célt szolgálják, hogy az onkoplasztikus emlősebészet különféle módszereinek valódi helyére vonatkozóan meggyőző útmutatást adjon. A doktori értekezést érthető logika mentén gondosan építi fel.

A cím találó, tükrözi a szerző elmúlt 25 éves az onkoplasztikus emlősebészet biztonságának vizsgálatára irányuló elhivatott, nemzetközileg is elismert munkásságát. E munkásság egyik legfontosabb értéke, hogy az onkoplasztikus emlősebészeti terminológiát tekintve szigorú klasszifikációt alkalmazva az új sebészeti eljárások biztonságosságára vonatkozóan teljesítménymutató és akkreditációs rendszert dolgoz ki, mely alapja lehet a regionális, nemzeti illetve nemzetközi hasonló törekvéseknek. Egyes közleményei a szakirodalomban jelenlévő feldolgozások hiányosságait pótolják, mások „real-life” adatokat közölve adnak útmutatást.

A doktori mű élvezetes stílusban van megírva, érzékelteti azt a hitet és egyben felelősséget, amelyet egy új sebészeti eljárás bevezetése megkövetel. A fókuszban álló technikai adatok és eredmények ismertetése mellett bepillantást nyerünk a mindennapos problémák és dilemmák mellett az Egyesült Királyságban az onkoplasztikus emlősebészeti képzés és onkoplasztikus

emlősebészeti hálózat felépítésének gyakorlatába, mely példa lehet más országok számára. A dolgozatban sok gyakorlati tapasztalatot és az analízisekből származó aggályt is megfogalmaz, mely hasznos lehet a szakmabéli olvasónak.

A *módszertanból* adódó lehetséges gyengeségeket a szerző rendre maga emeli ki és válaszolja meg. A következő kérdések nyitva maradnak:

- Vizsgálatai kontroll karjaként adatbázisok prospektíven gyűjtött adatait használják fel, kevés kivétellel egyetlen kohorszként. Kérdésem, hogy a West of Scotland Managed Clinical Networks (Breast Cancer) adatbázis milyen klinikai eseteket tartalmazott, illetve a Victoria Infirmary and Western Infirmary in Glasgow adatbázisaihoz hogyan viszonyul? Ezek időben és ellátási elvekben mennyire hasonlóak a különböző vizsgálatokban a kísérleti karon szereplő esetekhez?
- A szerző többször is említi a tumor cavity shavings intraoperatív alkalmazását. Mennyiben elérhető vagy rutinszerűen alkalmazott módszer ez manapság? Bár a szerző szerint azért nem végzik rutinszerűen onkoplasztikus emlőműtéteknél, mert a tumor ágy nagyobb, mint széles excisio után (4.7 fejezet, 104. oldal). Nem tűnik logikusnak, ha tekintetbe vesszük, hogy a posztoperatív sebészi szél érintettség arány magasabb az előbbi, mint az utóbbi megoldásnál. A műtét alatt végzett specimen mammogram vizsgálata mellett milyen módszerrel vizsgálják még az excisio teljességét? A műtéti anyagot van-e mód nagymetszet technikával és ennek képkötő vizsgálatokkal történő korreláltatásával analizálni a posztoperatív tumor board-on?
- Az 5.5.3 fejezetből nem derül ki, hogy egyváltozós vagy többváltozós analízist végeztek, meddig vizsgálták az adatokat, mi volt a cenzorálás dátuma, vajon csak az 54-55. táblázatban található kovariánsokat alkalmazták-e, a Kaplan-Meier módszer során alkalmaztak-e valamilyen tesztet a túlélési görbék összehasonlítására (pl. Log-Rank teszt), a Cox-regressziós modellt hogyan nyerték? A táblázatban közölt modelleket valamilyen stepwise modellezés után kapták, melyben egyéb változók is voltak, melyek a modellezés során kiestek? Vizsgálták-e a műtét típusa és a kovariánsok közötti interakciót? Az 54-55. táblázatban nem szerepel, hogy melyik a referencia kategória, és emiatt sorelcsúszással helytelen sorban jelenik meg az adott kategóriához tartozó HR.

További kérdéseim:

- **Bevezetés:** McIntosh et al. 2012. évi publikációjára hivatkozva felvetődik az onkoplasztikus emlősebészet mint emlő megkisebbitő eljárás a sugárterápia toxicitásának csökkentésére nagy emlő esetén. Új indikáció az onkoplasztikus emlősebészetben?
- **4.1 fejezet:** A mastectomia vs. azonnali helyreállítás összehasonlítás kapcsán mint a szerző írja, szignifikánsan több lokális recidívát észleltek az autológ pótlás vs. protézis beültetés vonatkozásában. Amennyiben az 5. táblázatban (a szövegben egyébként 93 implantátum eset szerepel) az egyedüli implantátum beültetést a „Becker only” jelzi, ebben az alcsoportban szerepel a legtöbb lokális relapsus, mely az opponens szerint a legfontosabb parameter a daganatsebészet vizsgálatára (míg a regionális és távoli áttétek inkább a betegség természetét tükrözik), és az eredmény rendkívül fontos megállapítás. Mi a magyarázat? Talán éppen a szerző által tisztázott nagyobb arányú posztoperatív szövődmény ráta? Miért alkalmaznak előrehaladottabb stádiumban inkább autológ pótlást, és korábbi stádiumban implantátumot? Ugyanebben a szövegrészben említi a szerző, hogy a lokális relapsusok kis százaléka 60 hónapnyi follow-up után jelentkezett. Ez fontos az analízisek módszertanára is reflektáló észrevétel, hiszen daganat altípusok szerint – és az újabban alkalmazott potens adjuváns szisztémás terápiák szerint is megváltozhat a betegség természetes lefolyása.
- **4.4. fejezet:** Az onkoplasztikus emlősebészeti beavatkozások után szükséges képalkotó vizsgálatok elemzése kapcsán nehéz megérteni a követéses ultrahang és mammográfia vizsgálatok számát, hogyan lehet az 1-nél kevesebb, és vajon mennyi idő alatt (80. oldal alul)? Van-e adatuk arra, hogy intézetükben csökkent a követő képalkotó és biopsziás vizsgálatok száma onkoplasztikus emlősebészeti beavatkozások után?
- **4.5-6. fejezet:** Az onkoplasztikus emlőmegtartó műtétekről így ír: „Due to the difficulties of correctly identifying margins of the tumour bed tissue after the parenchymal reshaping, we feel that further excision may not be oncologically safe if the excision is incomplete after ORM” (93. oldal első bekezdés). A következő fejezetben a volumen-pótló onkoplasztikus műtétekre vonatkozóan magas, 16,7% saját, és az irodalomban 26,6%-ig menő R1 rátát említ. Mi a helye a reexcisionak vs. komplettáló mastectomiának ilyen helyzetben, és a sebészi klipp mennyiben segíti ezt technikailag?

- **Tézisek**, 7. táblázat: arra utal, hogy a mellkasfali perforátor lebennyel végzett volumen-pótló műtétek esetében az onkoplasztikus megoldását lehet halasztani (halasztott és azonnali-halasztott)? Ilyen esetekben hogyan történhet a posztoperatív sugárterápia?

A dolgozat szinte valamennyi következtetését elfogadom. Az onkoplasztikus műtéti kezelések-túlélés kapcsolatára vonatkozóan a vizsgálati eredmények interpretációja azonban helytelen. E vizsgálatok hypothesis (akár ha Romics dr. vizsgálatát, vagy a többi hivatkozott korai vizsgálatot vesszük), hogy a helyreállítás nélkül végzett mastectomiához képest kedvezőbb a kimenetel onkoplasztikai beavatkozások után. Valamennyi vizsgálat válasza a kérdésre az, hogy igen, a kimenetel emlőmegtartás vagy helyreállítás után kedvezőbb. A háttérben rejlő magyarázat azonban a betegek kiválogatódása egyik vagy másik megoldásra, mely akár hasonló daganatjellemzők mellett is függ a beteg korától, testtömeg indexétől, társbetegségeitől, általános állapotától és ennek megfelelően igényeitől, társadalmi-gazdasági helyzetétől, megküzdési képességétől. Így ok-okozati kapcsolatot az onkoplasztikai beavatkozás és a kedvezőbb túlélés között nem tételezhetünk fel; hiba volna ezt a fajta interpretációt a szakma vagy a betegek felé kommunikálni, hiszen téves felelősségérzetet vagy bűntudatot generálna. Maga a szerző írja helyesen: „Disease free and cancer specific survival after oncoplastic conservation is comparable to mastectomy”.

Formai kifogásaim eltörpülnek a dolgozat erényei mellett, a teljesség kedvéért adom meg: a rövidítésjegyzékben nem konzekvens a nagy és kis betűk alkalmazása, egy sajtóhibát is találtam (EPBVEE), egyetlen kategóriára több (mastectomia három!) rövidítés is szerepel, míg mások nincsenek megemlítve (RX, OPBS, a 33. és 35. táblázat számos tétele, 19. ábra IQR), a „mammaplasty” néhol „mammoplasty”.

Table 1: e, f magyarázata nincs megadva

Table 49: hormone expression hormone receptor expression helyett

Figure 19: A műtéti anyagban a tumorméretetek esetében vagy az esetszámot kellett volna feltüntetni, vagy a range-et helyesen 0- -ként. A mediant hogyan számította?

A cT és cN a neoadjuváns kezelés esetében melyik időpillanatot reprezentálja? VAGY: azokat nem is tartalmazza a táblázat?

Összefoglalásul, Romics László MTA doktori munkájában az onkoplasztikai emlősebészet bevezetésének aktív részeseként imponálóan nagyszámú eseten megfelelően megválasztott tudományos módszereket alkalmazva a klinikai alkalmazás és a módszerek széleskörű elterjesztésének érdekében az eljárás onkológiai biztonságosságának szisztematikus és komprehenzív analízisét végezte el.

Alapvető következtetések:

- Az onkoplasztikus emlősebészeti eljárások megfelelő indikációban történő alkalmazása legyen szó mastectomiáról és azonnali helyreállításról, vagy az emlő megtartó megoldások egyénileg kiválasztott valamelyik lehetőségéről, valamennyi onkológiai szempont szerint (lokális relapsus, adjuváns kezelés megkezdése, követés képalkotó vizsgálatokkal) biztonságos.
- A tumorsajátosságoktól függően alakítva a műtéti stratégiát (DCIS és lobuláris carcinoma esetében R1 rezekció nagyobb kockázata) kell törekedni az elsődleges R0 rezekcióra, továbbá a hátrányos posztoperatív szövődmények megelőzésére
- A jelenleg mastectomiával kezelt betegek többsége akár nagy vagy többgócú elváltozás esetén is részesülhetne onkoplasztikus műtéti megoldásban, amennyiben óhajtaná, és volna elegendő dedikált kapacitás, ugyanakkor az onkoplasztikus műtéti kezelés önmagában nem befolyásolja a betegség kimenetelét.

Dr. Romics László úttörő munkásságát megfelelő alapnak találom a MTA doktora cím elnyerésére, és pályázatát javaslom nyilvános vitára bocsátani.

Szeged, 2025. július 31.

Dr. Kahán Zsuzsanna
az MTA doktora