

Válasz Professor Dr. Damjanovich László opponensi véleményére
Dr. Romics László „Oncological safety of oncoplastic breast surgery” című
MTA doktori pályázatáról

Tisztelt Dr. Damjanovich László Professor Úr!

Nagyon köszönöm bírálói munkáját és támogató véleményét az MTA doktori értekezésemről.

Az alábbiakban részletesen válaszolok az opponensi véleményben megfogalmazott kérdésekre, felvetésekre.

- 1. 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.*

Köszönöm a kérdést. A bemutatott technikák inkább azoknak az olvasóknak szól, akiknek nem az onkoplasztikai emlősebészet a közvetlen szakterületük, így betekintést kaphatnak az alapvető műtéti technikákba, segít megérteni a későbbi fejezetek eredményeit. Jelentős technikai újítást, módosítást nem végeztem, inkább a legújabb technikák regionális bevezetésével, elterjesztésével és azok auditálásával foglalkoztam.

- 2. 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?

Köszönöm az abszolút releváns észrevételt. Ezeket a betegeket 1995 és 2000 között operálták Glasgow-ban. 25 – 30 évvel ezelőtt teljesen újdonságnak számított az, hogy cT2 vagy cT3 stádiumú emlőráknál azonnali rekonstrukciót végeztek bőrkímélő mastectomia után, ezért tartottuk fontosnak a 10 éves utánakövetési adatokat bemutatni ebben a tanulmányban. Első ránézésre valóban úgy tűnik, hogy magasabb stádiumban óvatosabbnak kellene lennünk, de a fent említett recidíva arányok az összes relapszusra vonatkoznak, lokális, lokoregionális és disztális arányokra együttvéve. Ha a lokális kontrollt nézzük, akkor látható, hogy

bőrkímélő mastectomia ellenére az 59 cT2 – cT4 stádiumú betegeben – egy eset kivételével – nem észleltünk lokális recidívát 10 év alatt. Úgy gondolom, hogy a magasabb regionális és disztális relapszus arány inkább a tumor biológiájával függ össze, mint az esetleges inadekvát lokális kontrollal. Természetesen, mai modern viszonyok között ezt a feltevést bizonyítani kellene olyan betegekben, akiket hasonló daganatok miatt rekonstrukció nélküli hagyományos mastectomia-val kezeltünk, ezért a tanulmányban ilyen módon közölt adatoknak inkább történelmi jelentősége van, és jelen gyakorlatunkat – hogy azonnali rekonstrukciót fel kell ajánlanunk minden arra alkalmas betegeknek – jóval erősebb evidencia támogatja.

3. *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.*

Teljesen egyetértek ezzel a megállapítással. Mai szemmel szinte hihetlennek tűnik, hogy egy ilyen kis esetszámú vizsgálatot az EJSO leköszölt 2013-ban. Ez is jól mutatja, hogy 12 évvel ezelőtt mennyire gyerekcipőben járt még az onkoplasztikai emlősebészet, mennyire nem volt adatunk arra, hogy a módszer megbízható, biztonságos. Ennek a cikknek is tehát inkább történelmi jelentősége van, és jóval erősebb evidencia (köztünk a mi skóciai országos eredményeink is: „A population-based audit of surgical practice and outcomes of oncoplastic breast conservations in Scotland - An analysis of 589 patients. Romics L et al. Eur J Surg Oncol. 2018 Jul;44(7):939-944” és „Oncoplastic breast conservation occupies a niche between standard breast conservation and mastectomy - A population-based prospective audit in Scotland. Morrow ES et al. Eur J Surg Oncol. 2019 Oct;45(10):1806-1811”) támogatja azt, hogy az onkoplasztikai emlőmegtartás nem késlelteti az adjuváns kemoterápia megkezdését hagyományos széles excisio-hoz képest.

4. *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 utánpótlás alatt volt-e tumoros recidíva ill. a kritikusabb későbbi időpontokban (évek múlva) okozott-e nehézséget a benignus csomók elkülönítése a tumortól?*

Köszönöm az abszolút releváns kérdést. Nem találtunk tumoros recidívát ebben a vizsgálatban. Az elkövetkező években észleltük, hogy a sebészek és az emlő radiológusok tapasztalatának növekedésével csökkent a rövid távú utánpótlások és biopsziák száma. Nem ismételtük meg az auditot, mert úgy gondoltuk, hogy felesleges lenne, ezért adatunk sincs arra, ami azt bizonyítaná, hogy a benignus csomók és a tumoros recidívák elkülönítése nem probléma. Úgy vélem, azonban,

hogy sebészi indikációk felállításában sokat javultunk az elmúlt évtizedben, ezért a klinikailag jelentősebb zsírnekrózisok száma is jelentősen csökkent, ami szintén magyarázhatja azt, hogy a radiológiai utánkövetés során könnyebb a recidíva gyanús elváltozásokat észlelni.

5. *A 4.5. fejezet a therápiás 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 kritikusan 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 meaningless 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.

Teljesen egyetértek a fenti megállapításokkal. A 4.5. fejezetben közölt adatok 2005 és 2010 között operált betegek 6 éves utánkövetését mutatják be, ami szintén az onkoplasztikai emlőmegtartás úttörő időszakába tartozik. Nem volt sok adat még 2015-ben 5 évnél hosszabb utánkövetésre – ahogy Damjanich Professzor Úr is említi – csak 10 tanulmány jelent meg korábban. Azonban az Egyesült Királyságból nem volt adatunk még ekkor, ezért tartottuk fontosnak akkoriban, hogy a mi körülményeink között is megvizsgáljuk ezt. Hasonlóképpen, volumen pótló onkoplasztikai emlőmegtartás – a később leterjedt mellkasfali perforátor lebenyek előtt – nagyon ritka műtétnek számítottak. Ezeket a relatíve ritkán alkalmazott sebészeti technikákat tehát mindenképpen auditálni kellett, és kezdeti eredményeinket tükrözi a 4.6. fejezetben közölt adatok. Egyetértek tehát azzal a megállapítással, hogy a betegszám és az utánkövetési idő rendkívül alacsony a mai viszonyokhoz képest, de 10 -15 évvel ezelőtt – amikor Skóciában és az egyik első centrumként az Egyesült Királyságban bevezettük ezeket a műtéteket – ez volt a realitás.

6. *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 pathológiai jellemzőit. Ezt a szerző is megemlíti a diszkusszióban:*

„The proportion of patients with DCIS was higher in patients treated with WLE (16.3 percent) 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.

Köszönöm a kérdést. Amikor még csak a glasgow-i onkoplasztikai adatbázist volt lehetőségünk vizsgálni – országos adatbázisok hiányában – feltűnt, hogy milyen nagy tumorok vagy multifokális / multicentrikus tumorok esetében is képesek vagyunk emlőmegtartó műtéteket végezni onkoplasztikai technikák alkalmazásával. Ezeket az emlőtumorokat – onkoplasztikai technika nélkül – mastectomia-val kezeltük volna. Ezért először egy 2015-ben publikált, a műben 4.2 fejezet alatt tárgyalt tanulmányban megvizsgáltuk, hogy az onkoplasztikai emlőmegtartással kezelt betegek hisztopatológiai eredményei a mastectomia-val kezelt betegekéhez, vagy a széles excisio-val kezelt betegekéhez hasonlítanak-e jobban (How to compare the oncological safety of oncoplastic breast conservation surgery - To wide local excision or mastectomy? Mansell J, Weiler-Mithoff E, Martin J, Khan A, Stallard S, Doughty JC, Romics L Jr. Breast. 2015 Aug;24(4):497-501.). Azt találtuk, hogy nincs különbség az onkoplasztikai emlőmegtartással és mastectomia-val kezelt betegek hisztopatológiai eredményei között, ugyanakkor a széles excisio-val kezelt betegek hisztopatológiai eredményei jóval kedvezőbbek voltak. Ez 2015-ben relatíve újdonságnak számított, mert rajtunk kívül mindössze 14 másik munkacsoport közölt bármilyen hisztopatológiai összehasonlító elemzést megfelelő kontrollcsoporttal a témában, de ezekből egy sem hasonlította az onkoplasztikai emlőmegtartást egyszerre széles excisio-val és mastectomia-val, hanem vagy csak egyikkel, vagy másikkal (lásd Table 9, 66. oldal a műben). Azt is észleltük, hogy nagyon kevés, rajtunk kívül csak másik három vizsgálatba vontak be olyan betegeket, akiket relatíve nagyobb, pT2 – pT3 tumor miatt kezelték onkoplasztikai emlőmegtartással. Ezzel a tanulmánnyal azt kívántuk leírni, hogy – a mi gyakorlatunkban a glasgow-i emlősebészeti osztályokon – onkoplasztikai emlőmegtartással olyan betegeket kezelünk, akiket hagyományosan – onkoplasztikai technikák alkalmazása nélkül – mastectomiával kezelnénk. Azaz, onkoplasztikai technika alkalmazásával mastectomia helyett emlőmegtartó műtétet lehet végezni, az emlőmegtartás minden előnyével (legyen az esztétikai, pszichológiai, anyagi, és – a mű utolsó fejezetében bemutatott, talán legfontosabb – onkológiai). Professzor Úr által említett 4.7-es fejezetben egy hasonló adatbázis alapján 5 éves összehasonlító recidíva adatokat mutattunk be. Míg a lokális recidíva hasonló volt onkoplasztikai emlőmegtartás, széles excisio és mastectomia után, a DFS, a breast cancer specific survival és az overall survival nem csak megegyező volt, hanem onkoplasztikai emlőmegtartás után szignifikánsan jobb is volt, mint mastectomia után (lásd Figure 10, Figures 12-14 a műben). Szándékunk a

két tanulmánnyal az volt tehát, hogy azt mutassuk be, hogy az onkoplasztikai emlőmegtartás a mastectomia-hoz képest is biztonságos, azaz – bizonyos esetekben, amennyiben technikailag lehetséges – emlőmegtartást végezhetünk mastectomia helyett biztonsággal.

7. *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?

Teljesen egyetértek a felvetéssel. Az utánkövetési idő rövid, a betegszám alacsony és a mai gyakorlatunkban jóval gyakrabban alkalmaznánk neo-adjuváns kemoterápiát. Ezeket a betegeket 2007 és 2018 között operáltuk, és 10-15 évvel ezelőtt ritkábban alkalmaztunk és kisebb hatékonysággal neo-adjuváns kemoterápiát, nem volt pertuzumab Her 2-es tumorok esetén, nem volt pembrolizumab triple negatív emlőrákban, stb. Többet felismertük, hogy a témában eddig nem közöltek nagy, regionális vagy országos, esetleg nemzetközi vizsgálatot, ami megfelelő evidenciával támogatná a gyakorlatot. A rendelkezésre álló legmagasabb evidencia a témában 2024-ben íródott (Oncological outcomes following extreme oncoplastic breast conserving surgery (eOPBCS) for locally advanced breast cancer (LABC): A systematic review and meta-analysis. Chua Wern Ee M et al, Breast. 2025 Feb;79:103869. doi: 10.1016/j.breast.2024.), munkacsoportommal jelenleg egy systematic review-n dolgozunk, ami reményeink szerint további evidenciát fog szolgáltatni a módszer onkológiai biztonságára.

8. *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 mindenképpen 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 megszűlése?

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.

Köszönöm az abszolút releváns kérdéseket és megállapításokat. A mű beadásakor még nem volt kész néhány táblázat, ezért ezek a műben nem szerepelnek. Ezért csatolom a British Journal of Surgery OPEN-ben idén januárban megjelent tanulmányunkat (1. Melléklet; Overall survival after mastectomy versus breast-conserving surgery with adjuvant radiotherapy for early-stage breast cancer: meta-analysis; BJS Open. 2024 May 8;8(3):zrae040. doi: 10.1093/bjsopen/zrae040). A tumor stádium a cikk 1. táblázatában található. Sajnos az emlő méretére nincs adatunk, ezt nem mértük. Utólag visszagondolva valószínűleg érdekesebb lett volna a műbe az összes táblázatot belefoglalni. Teljesen egyetértek Professzor Úr azon észrevételével, hogy az a megállapítás, hogy mastectomia után a prognózis rosszabb, mint emlőmegtartás után, további bizonyítást igényel. Szeretnék csatolni a témában egy meta-analízist, mely közvetlenül a mi publikációnk előtt jelent meg szintén a BJS Open folyóiratban (2. sz. Melléklet; Overall survival after mastectomy versus breast-conserving surgery with adjuvant radiotherapy for early-stage breast cancer: meta-analysis; BJS Open. 2024 May 8;8(3):zrae040. doi: 10.1093/bjsopen/zrae040). A megfigyelés nem jelent magas szintű evidenciát, de nehéz figyelmen kívül hagyni közel egymillió beteg túlélésén alapuló adatokat, még ha ezt konzisztensen vizsgálni egyelőre nem lehet.

Végezetül szeretném megköszönni Damjanovich László Professzor Úr észrevételeit, javaslatait, kérdéseit és megállapításait abban a reményben, hogy kielégítőnek találja a válaszaimat.

Tisztelettel,

2025. 10. 04.



.....
dr Romics László