

Lublin, 25/08/2024

dr hab. n. med. Andrzej Kurylcio, prof. UM
Katedra Onkologii
Klinika Chirurgii Onkologicznej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1
20 – 090 Lublin, ul. Radziwiłłowska 13
tel. 605054509
andrzej.kurylcio@umlub.pl

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Lekarza Marcina Jakuba Napierały z Kliniki Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Państwowego Instytutu Badawczego:

Ocena radykalności resekcji tkanki gruczołowej piersi po zabiegach mastektomii

1. Tematyka rozprawy doktorskiej

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym rozpoznawanym u kobiet na całym świecie. W Polsce również, i stanowi ok 24 % wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet. Jest także drugą przyczyną zgonów z powodu nowotworów złośliwych u kobiet w Polsce. Leczenie raka piersi, aby osiągnąć jak najlepsze wyniki, powinno być prowadzone pod kierunkiem wielodyscyplinarnych zespołów specjalistów (min. chirurg onkolog, chirurg plastyk, onkolog kliniczny, radioterapeuta, patomorfolog, psychoonkolog, radiolog, genetyk kliniczny) w ośrodkach leczenia raka piersi. Decyzje o wyborze metody leczenia miejscowego (chirurgia) czy systemowego (chemioterapia, hormonoterapia, immunoterapia) zależą min. od stopnia zaawansowania klinicznego choroby, typu biologicznego nowotworu złośliwego, stanu ogólnego, chorób towarzyszących czy preferencji chorej.

Standardem postępowania chirurgicznego jest leczenie oszczędzające pierś (BCT, *ang. breast conserving therapy*) polegające na wycięciu zmiany pierwotnej piersi z marginesem tkanki zdrowej, zabiegu diagnostyczno – leczniczego w obrębie regionalnego pachowego spływu chłonnego (biopsja węzła chłonnego wartowniczego/limfadenektomia pachowa) oraz pooperacyjnej radioterapii. BCT jest równoważnym postępowaniem do mastektomii. Do amputacji kwalifikowane są chore na raka piersi, u których BCT nie jest możliwe do wykonania oraz nie akceptujące BCT. Odrębną grupę pacjentek kwalifikowanych do zabiegów amputacyjnych stanowią kobiety z grupy najwyższego ryzyka zachorowania na raka piersi, min. nosicielki mutacji BRCA1/BRCA2, u których planowane jest chirurgiczne postępowanie redukujące ryzyko (tzw. mastektomia profilaktyczna). Wzrastająca świadomość kobiet, postęp leczenia onkologicznego, rozwój technik chirurgicznych i przemysłu implantologicznego sprawiły, że zabiegi mastektomii uzupełniane są jednoczasowymi lub odroczonymi zabiegami rekonstrukcji wyniosłości piersiowej, zwłaszcza dotyczy to mastektomii redukujących ryzyko. Od ponad dekady obserwowane są wzrastające odsetki wykonywanych jednoczasowo zabiegów amputacyjnych (mastektomia z zaoszczędzeniem skóry – *SSM ang. skin sparing mastectomy*; mastektomia z zaoszczędzeniem kompleksu brodawka/otoczek – *NSM ang. nipple sparing mastectomy*) i rekonstrukcyjnych (implantacja protez piersiowych/ekspanderów podskórnym mięśniem piersiowym lub pod mięsień). Rozwój tych technik, rozwój wskazań do tych zabiegów nasuwa pytania o ich bezpieczeństwo dla pacjentów, przede wszystkim w ujęciu onkologicznym związanym z możliwością wznowy procesu nowotworowego w wyniku nieradykalnego usunięcia tkanki piersi.

Temat podjęty przez dr. Marcina Napierałę w pracy doktorskiej uważam za ważny oraz niezwykle przydatny klinicznie, szczególnie w praktyce chirurga onkologa.

2. Analiza rozprawy doktorskiej

Rozprawa doktorska *Ocena radykalności resekcji tkanki gruczołowej piersi po zabiegach mastektomii* posiada standardowy układ pracy doktorskiej i jest podzielona na 11 rozdziałów zapisanych na 99 stronach druku. Kolejność rozdziałów, czytelne przedstawienie zawartej problematyki pozwala na łatwe zrozumienie pracy napisanej przystępnym językiem. Podstawowe rozdziały: *Wstęp, Cel pracy, Materiał i metody*,

Wyniki, Dyskusja, Wnioski są napisane prawidłowo, zwięźle z zachowaniem istoty danego rozdziału. Dopelnienie pracy stanowią rozdziały: *Streszczenie* (w języku polskim i angielskim), *Bibliografia, Spis tabel i rysunków, Załączniki*.

We *Wstępie* Doktorant opisuje syntetycznie epidemiologię i etiologię raka piersi. W podrozdziale o diagnostyce porusza aspekty: badań przesiewowych, diagnostyki radiologicznej z uwzględnieniem rodzajów mammografii, badania histopatologicznego. Oddzielnie w podrozdziałach omawia podtypy biologiczne raka piersi, uwarunkowania genetyczne tej choroby i ogólne informacje dotyczące leczenie raka piersi (chirurgia, radioterapia, leczenie systemowe). Kolejne podrozdziały *Wstępu* poświęcone są anatomii gruczołu piersiowego, zabiegowi mastektomii i tkance gruczołowej pozostającej po mastektomii (RBT ang. *residual breast tissue*). Autor omawia definicje, rodzaje i wskazania do mastektomii oraz metody oceny RBT. Podrozdziały uzupełnione są czytelnie obrazującymi zdjęciami rodzajów mastektomii i RBT pochodzącymi z oceny w badaniu piersi rezonansem magnetycznym.

Rozdział 2. – *Cel pracy* jasno przedstawia wytyczone tezy rozprawy: cel główny i szczegółowe: ocena radykalności resekcji tkanki gruczołowej piersi po mastektomii u kobiet operowanych z powodu raka piersi i ub nosicielstwa mutacji zwiększających ryzyko zachorowania na raka piersi, ocenę wpływu rodzaju mastektomii na radykalność resekcji tkanki gruczołowej piersi i ocenę wpływu czynników klinicznych oraz histopatologicznych na obecność tkanki gruczołowej piersi pozostającej po mastektomii.

W rozdziale dysertacji *Materiał i metody* Doktorant przedstawia prospektywnie zakwalifikowaną do badania grupę 350 kolejnych chorych Kliniki Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej (KNPCHR) Narodowego Instytutu Onkologii - Państwowego Instytutu Badawczego (NIO-PIB), u których wykonano amputację 403 gruczołów piersiowych w okresie od maja 2020 do lipca 2022. Wykonano operacje: SM (101), MRM (100), SSM (101), NSM (101). Charakteryzuje szczegółowo pobieranie i oznakowanie wycinków tkankowych z określonych miejsc spod płata skór nego po mastektomii do badań RBT, określa dodatkowe dane kliniczne uwzględnione do oceny, jak również szczegóły wykonywanej analizy statystycznej. Badanie zostało zatwierdzone przez Komisję Bioetyczną przy NIO-PIB (Rozdział 11). Rozdział jest uzupełniony bogatą dokumentacją fotograficzną ilustrującą pobieranie tkanek.

Rozdział 4. *Wyniki*: Na 24 stronach druku, w postaci 4 wykresów i 15 obszernych tabel zostały szczegółowo przedstawione i opisane wyniki badanych zależności. Pokazano charakterystykę badanej grupy w odniesieniu do rodzaju wykonanych mastektomii, danych antropometrycznych (wiek, BMI, objętość gruczołu piersiowego), stopnia zaawansowania klinicznego choroby nowotworowej (cecha T), typów biologicznych raka piersi czy doświadczenia operatora. Bardzo ściśle Doktorant przedstawił uzyskane wyniki i zależności dotyczące RBT w odniesieniu do rodzaju wykonanej mastektomii.

W *Dyskusji* dr Marcin Napierała bardzo wnikliwie, polemicznie odniósł uzyskane wyniki swojego badania do opublikowanych prac poruszających podobne zagadnienia. Należy podkreślić, że prospektywne badanie Doktoranta oparte jest na dużej liczbie chorych, porównuje RBT wg jednolitej metody oceny w 4 różnych rodzajach mastektomii co pokazuje oryginalność pracy.

Uzyskane *Wyniki* i prawidłowo przeprowadzona *Dyskusja* posłużyły do sformułowania zawartych w Rozdziale 6. *Wniosków*:

1. W oparciu o prospektywne badanie kliniczne przeprowadzone w Klinice Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Państwowego Instytutu Badawczego, oceniające radykalność resekcji tkanki gruczołowej piersi po mastektomii u kobiet operowanych z powodu raka piersi lub nosicielstwa mutacji zwiększających ryzyko zachorowania na raka piersi należy stwierdzić, że tkanka gruczołowa piersi pozostaje po wszystkich typach ocenianych w badaniu mastektomii.

2. W każdym typie wykonywanej mastektomii tkanka gruczołowa pozostaje na skórze operowanej piersi („kopercie skórnej”) średnio u 1/3 operowanych, którym wykonano: mastektomię radykalną (MRM), mastektomię prostą (SM), mastektomię z zaoszczędzeniem skóry (SSM) oraz mastektomię z zaoszczędzeniem skóry i kompleksu otoczka-brodawka (NSM). Podczas wykonywania mastektomii z zaoszczędzeniem skóry i kompleksu otoczka-brodawka (NSM) w okolicy zabrodawkowej tkanka gruczołowa piersi pozostaje u ponad 90% operowanych.

3. Na podstawie przeprowadzonego badania można stwierdzić, że następujące czynniki mają wpływ na pozostawianie tkanki gruczołowej piersi po operacji mastektomii:

- doświadczenie operującego, czyli wykonywanie ponad 50 mastektomii rocznie, zmniejsza ryzyko pozostawienia tkanki gruczołowej;
- przebyta wcześniej operacja tej samej piersi, zwiększa ryzyko pozostawienia tkanki gruczołowej;
- waga i objętość usuwanego gruczołu – w przypadku, gdy usuwany jest większy gruczoł, ryzyko pozostawienia tkanki gruczołowej piersi, jest mniejsze.

Zamykające dysertację: Rozdziały 7. i 8.: *Streszczenie* - zawiera streszczenie pracy w języku polskim; *Summary* – streszczenie w języku angielskim. Rozdział 9. *Bibliografia* obejmuje prawidłowo cytowane 81 pozycji piśmiennictwa autorów polskich i zagranicznych. Rozdziały 10. *Spis tabel i rysunków* i 11. *Załączniki* czytelnie uzupełniają przedstawioną pracę.

Uwagi krytyczne

Przedstawioną rozprawę mimo drobnych błędów językowych oceniam wysoko. Zastanowienie i uwagę zwraca jedynie fakt używanego nazewnictwa dotyczącego rodzajów mastektomii w rozdziale 1.3.3.2. Mastektomia radykalna (RM ang. radical mastectomy) – rozumiana w piśmiennictwie jako zabieg m. Halsted. Zabieg MRM (ang. modified radical mastectomy) to zabiegi w modyfikacji Patey'a, Maddena. Ta uwaga nie umniejsza pracy jaką poświęcił i wykonał Doktorant.

Wniosek końcowy

Redakcja pracy, opis przeprowadzonych badań i analiz, przedstawienie otrzymanych wyników oraz wykorzystanie materiałów źródłowych świadczą o wysokiej znajomości poruszanych problemów przez doktoranta.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lekarza Marcina Jakuba Napierały z Kliniki Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Państwowego Instytutu Badawczego *Ocena radykalności resekcji tkanki gruczołowej piersi po zabiegach*

mastektomii stanowi bardzo wartościowy i unikalny wkład w problematykę chirurgii raka piersi.

Rozprawa spełnia wymogi określone w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o Stopniach Naukowych i Tytule Naukowym (Dz. U. nr 65, poz. 595, z późn. zm.). Wobec powyższego wnoszę do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Państwowego Instytutu Badawczego o dopuszczenie lekarza Marcina Jakuba Napierały do publicznej obrony i dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Doceniając wybór tematyki, sposób jej badania oraz wkład pracy wnoszę do Wysokiej Rady Naukowej NIO-PIB o wyróżnienie pracy doktorskiej.

1626325
dr hab. med. Andrzej Kępczyński
specjalista prof. UMiA
chirurgia onkologiczna
tel. 605 054 509