



CENTRUM ONKOLOGII

IM. PROF. FRANCISZKA ŁUKASZCZYKA

85-796 BYDGOSZCZ, UL. DR I. ROMANOWSKIEJ 2

tel. (52) 37 43 000; fax. (52) 37 43 301
e-mail: co@co.bydgoszcz.pl

konto: PKO Bank Polski
87 1440 1215 0000 0000 0615 4387

REGON 001255363
NIP 554-22-17-419

dr hab. n. med. i n. o zdrowiu Tomasz Nowikiewicz, prof. uczelni
Katedra Chirurgii Onkologicznej Collegium Medicum
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Oddział Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej
Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy



RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lekarza Marcina Jakuba Napierały

„Ocena radykalności resekcji tkanki gruczołowej piersi po zabiegach mastektomii”



1. Tematyka i zakres rozprawy

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet w krajach rozwiniętych. Leczenie tego nowotworu jest leczeniem skojarzonym, w którym w zależności od wskazań klinicznych stosuje się postępowanie chirurgiczne, terapię systemową oraz radioterapię. Mimo znacznego odsetkowo i stale zwiększającego się wykorzystania u pacjentek z nowotworami złośliwymi piersi leczenia oszczędzającego gruczoł piersiowy, nadal w części przypadków konieczne jest wykonanie mastektomii. Wskazaniem do tego rodzaju zabiegu operacyjnego jest nie tylko zbyt duże zaawansowanie miejscowe dotyczące zmiany pierwotnej, ale w wielu przypadkach także indywidualna decyzja chorych, niewyrażających zgody na leczenie oszczędzające.

Mastektomia to procedura chirurgiczna, której podstawowym celem jest radykalne usunięcie tkanki gruczołowej piersi. Jednak, jak wynika z analizy piśmiennictwa naukowego, pomimo tak sprecyzowanej intencji chirurga, niezależnie od rodzaju wykonanej przez niego amputacji, w pozostającej po mastektomii kopercie skórnej stwierdza się obecność tkanki gruczołowej (*residual breast tissue*, RBT). Jak dotychczas, wskazany problem nie był przedmiotem badań przeprowadzanych na populacji polskich pacjentek z rakiem piersi. W szczególności w żadnym ośrodku onkologicznym w Polsce nie podjęto do tej pory oceny częstości pozostawiania RBT i jego znaczenia klinicznego. Brakuje również analiz, które porównywałyby częstość występowania RBT po różnych typach mastektomii, obejmujących jednocześnie odpowiednio duże grupy pacjentek. Dlatego też, ze wspomnianych powyżej względów, temat podjęty przez lekarza Marcina Napierały w pracy doktorskiej pod tytułem „Ocena radykalności resekcji tkanki gruczołowej piersi po zabiegach mastektomii” ma niezwykle ważny aspekt praktyczny.



Województwo
Kujawsko-Pomorskie

Wpisuje się jednocześnie w kierunek badań opisujących w bardzo szczegółowym zakresie liczne aspekty tego bardzo ważkiego zagadnienia klinicznego.

2. Ocena zawartości rozprawy

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska posiada tradycyjny, prawidłowy układ. Obejmuje 99 numerowanych stron druku i jest podzielona na 11 rozdziałów. Sześć głównych rozdziałów: „Wstęp”, „Cel pracy”, „Materiał i Metody”, „Wyniki”, „Dyskusja”, „Wnioski” w sposób właściwy wypełnia zaplanowane zadania. Następne rozdziały: „Wykaz skrótów”, „Spis treści”, „Streszczenie” w języku polskim, „Streszczenie” w języku angielskim, „Bibliografia”, „Spis tabel i rysunków”, „Załączniki” dopełniają całość pracy. Kolejność rozdziałów i analizowane w nich problemy pozwalają Doktorantowi na podjęcie próby rozwiązania założeń i celów zagadnień związanych z pracą.

Rozdział „1.Wstęp” zajmuje 18 stron, napisany jest przejrzysto, stanowi syntezę poglądów dotyczących epidemiologii, etiopatogenezy, czynników ryzyka, objawów klinicznych, diagnostyki oraz leczenia skojarzonego raka piersi. W sposób bardzo szczegółowy zostały przedstawione poszczególne rodzaje mastektomii oraz wskazania kliniczne do ich wykonania. Ta część pracy świadczy o umiejętności korzystania przez Doktoranta z piśmiennictwa i wielowątkowego zrozumienia badanego zagadnienia.

Kolejny rozdział „2. Cel pracy” zawiera jednoznacznie sprecyzowany cel główny oraz dwa cele szczegółowe, które mają pozwolić na udokumentowanie celu głównego. Głównym celem niniejszej rozprawy była ocena radykalności resekcji tkanki gruczołowej piersi po mastektomii u kobiet operowanych z powodu raka piersi lub nosicielstwa mutacji zwiększających ryzyko zachorowania na raka piersi. Celami szczegółowymi pracy była ocena wpływu rodzaju mastektomii na radykalność resekcji tkanki gruczołowej piersi, jak również ocena wpływu czynników klinicznych oraz histopatologicznych na obecność tkanki gruczołowej piersi pozostającej po mastektomii. Powyższe cele zostały zrealizowane poprzez szczegółową analizę danych klinicznych włączonych do badania pacjentek, na którą Doktorant uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej przy Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowym Instytucie Badawczym w Warszawie.

W rozdziale: „3. Materiał i metody”, obejmującym 12 stron, Autor dysertacji dokonał prezentacji gromadzonej prospektywnie, w okresie od maja 2020 r. do lipca 2022r., grupy 350 pacjentek Kliniki Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie, u których wykonano amputację 403 gruczołów piersiowych.

W oparciu o czytelne kryteria włączenia i wyłączenia z badania oraz zgromadzone dane, w analizowanym materiale klinicznym wyodrębniono następujące grupy chorych: poddanych mastektomii prostej (SM – 101 gruczołów piersiowych), mastektomii radykalnej zmodyfikowanej (MRM – 100 gruczołów piersiowych), mastektomii z zaoszczędzeniem skóry (SSM – 101 gruczołów piersiowych) oraz mastektomii z zaoszczędzeniem skóry i kompleksu

otoczka-brodawka (NSM – 101 gruczołów piersiowych). U 181 pacjentek wykonano jednoczasową rekonstrukcję 202 piersi. Rozdział ten został zakończony szczegółowym opisem metodyki analizy statystycznej.

W rozdziale „4. Wyniki”, Doktorant na kolejnych 24 stronach przedstawił w sposób bardzo przejrzysty wyniki przeprowadzonych badań własnych. Wykorzystał w tym celu między innymi 16 czytelnych tabel i 4 wykresy, bardzo dobrze ilustrujących uzyskane dane. Dokumentuje to rzetelną analizę najważniejszych parametrów klinicznych.

Tkanka gruczołowa (RBT) pozostawała po wszystkich rodzajach mastektomii średnio w 34,2% przypadków. W przypadku wykonania NSM RBT za brodawką pozostawała prawie zawsze (93,1%). Z wyłączeniem okolicy zabrodawkowej po zabiegach NSM, nie wykazano zależności częstości pozostawiania RBT od rodzaju mastektomii.

W analizie wybranych parametrów, które mogły mieć wpływ na częstość pozostawiania RBT po mastektomii, w całej grupie badanej wykazano, że tkanka ta pozostawała istotnie częściej ($p < 0,05$) w przypadku, gdy masa i objętość usuniętych gruczołów piersiowych były mniejsze. W grupie pacjentek, u których pozostała RBT, mediana masy gruczołu wynosiła 410 g (objętość 428,5 ml), podczas gdy w grupie, w której RBT nie stwierdzono – 500 g (514 ml). Ponadto częstość RBT była istotnie wyższa ($p = 0,03$) w przypadku gruczołów piersiowych, w których wykonano w przeszłości tumorektomię (51,6% vs 48,4%).

W podgrupie pacjentek poddanych SM wykazano, że RBT była obecna częściej w przypadku niższej masy i objętości usuniętego gruczołu piersiowego. Nie stwierdzono zależności pomiędzy pozostałymi badanymi czynnikami a występowaniem RBT w tej podgrupie.

W podgrupie pacjentek poddanych mastektomii NSM wykazano, że leczenie chirurgiczne tej samej piersi w przeszłości istotnie korelowało ($p = 0,003$) z ryzykiem występowania RBT. Ponadto stwierdzono, że w tej grupie chorych RBT występowała istotnie rzadziej w przypadku, gdy operator wykonywał co najmniej 50 mastektomii rocznie ($p = 0,048$).

W pozostałych dwóch podgrupach pacjentek (tj. poddanych mastektomii MRM oraz poddanych mastektomii SSM) nie wykazano żadnych zależności pomiędzy badanymi czynnikami a częstością występowania RBT.

Rozdział „5. Dyskusja” obejmuje aż 17 stron maszynopisu, z bardzo dobrze wyselekcjonowanym piśmiennictwem i merytorycznym skonfrontowaniem wyników własnych z literaturowymi. Objętość tego rozdziału jest imponująca, dowodzi wykonania przez lekarza Marcina Napieralę wnikliwej, wielowątkowej analizy porównawczej. Jestem pod bardzo dużym, jednoznacznie pozytywnym wrażeniem stopnia dojrzałości, z którą Autor dysertacji dokonał omówienia poczynionych przez niego kroków badawczych i otrzymanych w ich efekcie wyników.

W oparciu o wyniki przeprowadzonych badań oraz analizę statystyczną, Doktorant sformułował w rozdziale „6. Wnioski” następujące konkluzje, stanowiące jednocześnie wyczerpujące odpowiedzi na ustalone cele pracy:

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 w obrębie płatów skórnych 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.

Rozdział „9. Bibliografia” zawiera 81 pozycji umiejętnie dobranego piśmiennictwa. Należy zwrócić uwagę, że w zdecydowanej większości wykorzystane zostały prace zagraniczne, opublikowane w okresie ostatnich dziesięciu lat.

Rozdział „7. Streszczenie” i „8. Summary” zawierają streszczenia dysertacji w języku polskim i angielskim. Całość rozprawy dopełniają „Spis treści”, „Wykaz skrótów” oraz rozdziały: „10. Spis tabel i rysunków” i „11. Załączniki”.

3. Uwagi ogólne i krytyczne

Jak wspomniałem już we wstępie recenzji, praca doktorska lekarza Marcina Jakuba Napierały zatytułowana „Ocena radykalności resekcji tkanki gruczołowej piersi po zabiegach mastektomii” porusza bardzo ważny problem kliniczny, dotyczący leczenia chirurgicznego pacjentek wymagających mastektomii. Zagadnienie to – możliwość pozostawienia po takim zabiegu operacyjnym tkanki gruczołowej, w tym ocena jego częstości i przyczyn, była w rodzimym piśmiennictwie naukowym dotychczas praktycznie całkowicie pomijana. Sytuację tę radykalnie zmieniają badania Autora przedstawionej mi do recenzji pracy. Dodatkowo – co należy także podkreślić, wśród dostępnych na ten temat publikacji zagranicznych, oceniane w nich grupy chorych są zwykle niejednorodne lub mało liczne. Nie wykorzystują również materiału klinicznego, w którego skład wchodziłyby wszystkie z wykonywanych obecnie

rodzajów mastektomii. Uniemożliwia to wyciągnięcie spójnych i jednoznacznych wniosków, porównywalnych z zawartymi w recenzowanej obecnie rozprawie doktorskiej.

Na kolejne podkreślenie zasługuje dokonany przez Doktoranta wybór trudniejszego, bardziej czasochłonnego sposobu oceny obecności pozostawionej w obrębie koperty skórnej tkanki gruczołowej. Nie bez znaczenia jest ponadto osobiste zaangażowanie Autora w ocenę przygotowanych preparatów mikroskopowych.

Cele pracy zostały sformułowane prawidłowo. Metodyka i zakres badanego materiału, uzyskane wyniki, dyskusja zostały opisane poprawnie. Na szczególną uwagę zasługuje niezwykle drobiazgowo i wyczerpująco badany temat, zawarta w pracy doktorskiej dyskusja. Dopelnieniem tytanicznej pracy Doktoranta może być określenie odległych wyników leczenia włączonych do badania chorych (w tym okresu przeżycia całkowitego oraz okresu przeżycia wolnego od nawrotu choroby), do czego gorąco zachęcam. Wymaga to oczywiście odpowiedniego wydłużenia okresu obserwacji pacjentek.

Należy podkreślić, że Doktorant poprawnie wywiązał się z obowiązku przeprowadzenia rozprawy na stopień doktora nauk medycznych. Co prawda, pojawiło się w niej kilka drobnych niedociągnięć, które jednak w żaden sposób nie wpływają na jednoznacznie pozytywną ocenę pracy. Z obowiązku recenzenta chciałbym je wskazać:

1. Niezbędna korekta nazewnictwa anatomicznego (rozdział „1. Wstęp” strona 20 i 21, rozdział „5. Dyskusja” strona 63: „zawartość/węzły chłonne dołu pachowego” > „jamy pachowej”).
2. Tumorektomia nie jest jedynym sposobem radykalnego wycięcia miejscowego guza w leczeniu oszczędzającym gruczoł piersiowy (rozdział „1. Wstęp” strona 13).
3. Niezbędna korekta warunków możliwości wykonania mastektomii zmniejszającej ryzyko zachorowania na raka piersi w ramach ubezpieczenia zdrowotnego – z refundacją z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (rozdział „1. Wstęp” strona 19-20).
4. Niezbędne uzupełnienie „Wykazu skrótów” o niektóre z użytych w tekście pracy (m.in. „ACR”, „LA”, „LB”, „TNBC”, „HER2(+)LB”, „HER2(+)NL”, „Mdn”, „Q”, „QoL”, „TRAM”).
Użyty w rozdziale „1. Wstęp” strona 24 skrót „ACR” zapewne oznacza „The American College of Radiology”.
5. Drobne, nieistotne błędy literowe (m.in. strona 63: „and” > „i”, „część” > „części”, „mięśnie” > mięśnie”, strona 64: „ekotopowo” > „ektopowo”, strona 69: „objętość” > „objętości”) oraz interpunkcyjne.

4. Wniosek końcowy

W ocenie recenzenta, ogólna redakcja pracy, sposób wykorzystania źródeł i sposób przeprowadzenia badania został oceniony jako wykonany poprawnie.

Z pełnym przekonaniem stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji dysertacja lekarza Marcina Jakuba Napierały „Ocena radykalności resekcji tkanki gruczołowej piersi po zabiegach mastektomii”, wykonana pod opieką naukową Promotora prof. dr hab. n. med. Zbigniewa I. Noweckiego, spełnia elementarne warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018, poz.1668).

Z dużym uznaniem dla umiejętności i wiedzy Autora pozwalam sobie zatem wnieść do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie o dopuszczenie Kandydata do dalszych etapów przewodu doktorskiego i publicznej dyskusji nad rozprawą.

Bydgoszcz 14 lipca 2024 r.

Recenzent

KOORDYNATOR
Oddziału Klinicznego Nowotworów Piersi
i Chirurgii Rekonstrukcyjnej

dr hab. n. med., prof. UMK Tomasz Nowikiewicz