Klinika Chirurgii Nowotworów Głowy i Szyi
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Oddział Laryngologii Onkologicznej
Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii

Kierownik: prof.zw.dr hab. n.med. Alina Morawiec-Sztandera

RECENZJA
rozprawy doktorskiej
lek. med. Karoliny Brzuszkiewicz pt.:

„Nowoczesne małoinwazyjne metody biopsyjne w diagnostyce i leczeniu zmian ogniskowych piersi"

W erze postępu diagnostyki obrazowej i wczesnego, precyzyjnego wykrywania patologii piersi, coraz dobitniej wybrzmiewają zagadnienie: *overdiagnosis*- rozpoznania patologii, która prawdopodobnie nigdy nie wywoła objawów czy śmierci pacjenta *underdiagnosis*- niepowodzenie prawidłowego rozpoznania schorzenia, niedoszacowanie, *overtreatment*- nadmierne leczenie, jako „skutek uboczny" skryningu, *undertreatment*- niedostateczne leczenie, mogące niekorzystnie wpływać na przeżycia chorego. Kluczowe staje się zachowanie równowagi między tymi czterema elementami w aspekcie wyważenie efektywności leczenia, jego toksyczności i jakości życia. Dlatego też praca Doktorantki, dotycząca nowoczesnych małoinwazyjnych metod biopsyjnych w diagnostyce i leczeniu zmian ogniskowych piersi, doskonale wpisuje się w powyższą tendencję. Przedstawiona mi do recenzji dysertacja obejmuje cykl 4 prac monotematycznych, o łącznym wskaźniku wpływu (impact factor IF) = 5,021, w 2 pracach Doktorantka jest pierwszym autorem, w jednej 2. autorem i autorem korespondencyjnym, w jednej pracy 3. autorem. Szczegółowy spis publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej przedstawia się następująco:

1. Brzuszkiewicz K, Hodorowicz-Zaniewska D, Miękisz J, Matyja A. Comparison of two minimally invasive biopsy techniques – Breast Lesion Excision System and vacuum-assisted biopsy – for diagnosing and treating breast lesions. Arch Med Sci. Online publish date: 2019/06/06. doi: https://doi.org/10.5114/aoms.2019.85656 (IF=2,38)

2. Hodorowicz-Zaniewska D, Brzuszkiewicz K, Szpor J, Kibil W, Matyja A, Dyląg-Trojanowska K, Richter P, Szczepanik AM. Clinical predictors of malignancy in patients diagnosed with atypical ductal hyperplasia on vacuum-assisted core needle

biopsy. Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne. 2018 Jun;13(2):184-191. doi: 10.5114/wiitm.2018.73528. (IF=1,147)

3. Hodorowicz-Zaniewska D, Siarkiewicz B, Brzuszkiewicz K, Szpor J. Underestimation of breast cancer in intraductal papillomas treated with vacuum-assisted core needle biopsy. Ginecol Pol. 2019;90(3):122-127. doi: 10.5603/GP.2019.0022. (IF=0,747)

4. Brzuszkiewicz K, Schwarz J, Szpor J, Matyja A, Hodorowicz-Zaniewska D. Atypical ductal hyperplasia – evaluation of breast lesion morphology on ultrasound and mammogram imaging. Artykuł przyjęty do publikacji w czasopiśmie Ginekologia Polska. (IF=0,747)

Cykl publikacji w języku angielskim, poprzedzony jest w dysertacji w języku polskim streszczeniem (oraz w języku angielskim), spisem publikacji, celami pracy, metodą i organizacją badań, wynikami badań i podsumowaniem, wnioskami, słownikiem skrótów, piśmiennictwem oraz oświadczeniami autorów.

Wstęp zawarty jest na 3 stronach. Jest napisany przejrzyście, stanowi syntezę poglądów dotyczących mniej inwazyjnych metod diagnostyki i leczenia podejrzanych zmian guzkowych piersi: biopsji gruboigłowej wspomaganej próżnią (VAB- *vacuum assisted biopsy)* i diagnostycznego systemu biopsyjnego BLES (*breast lesion excision system*) oraz charakterystyki zmian o pośrednim i wysokim ryzyku raka piersi, takich jak: brodawczak wewnątrzprzewodowy IP *intraductal papilloma*, atypia nabłonkowa płaska FEA-*flat epithelial atypia*, atypowa hyperplazja zrazikowa ALH- *atypical lobular hyperplasia*, blizna promienista radial scar, etc. **Ta część pracy świadczy o umiejętności Doktorantki korzystania z piśmiennictwa i wielopłaszczyznowego zrozumienia badanego zagadnienia.**

Cel i założenia pracy sprecyzowano jednoznacznie, rzeczowo na jednej stronie maszynopisu. Doktorantka postawiła sobie za zadanie badawcze:

Celem badania jest porównanie diagnostycznego systemu biopsyjnego (BLES) i biopsji gruboigłowej wspomaganej próżnią (VAB), ich ocena w kontekście możliwości diagnostycznych i leczniczych z uwzględnieniem charakterystyki badanej populacji kobiet i cech samej zmiany oraz ocena przydatności małoinwazyjnych technik biopsyjnych do diagnostyki i leczenia zmian pośredniego i wysokiego ryzyka raka piersi.

Ponadto wyodrębniono następujące cele szczegółowe:

1. Porównanie diagnostycznego systemu biopsyjnego (BLES) i biopsji gruboigłowej wspomaganej próżnią (VAB) pod kątem powikłań, efektywności, czasu trwania, uciążliwości procedury, efektu estetycznego, oceny radykalności procedury.

2. Ocena przydatności małoinwazyjnych technik biopsyjnych do diagnostyki i leczenia zmian pośredniego i wysokiego ryzyka raka piersi, takich jak: brodawczak, FEA (*flat epithelial atypia*), ADH (*atypical ductal hyperplasia*), ALH (*atypical lobular hyperplasia*), LCIS (*lobular carcinoma in situ*), *radial scar* (RS), *columnar cell hyperplasia* (CCH), *complex sclerosing lesion* (CSL) oraz próba identyfikacji klinicznych czynników zwiększających prawdopodobieństwo rozpoznania raka piersi u pacjentek ze zdiagnozowaną w biopsji mammotomicznej zmianą typu B3, ocena ryzyka niedoszacowania raka piersi w biopsji i ustalenie wskazań do radykalizacji chirurgicznej.

Rozdział dotyczący **materiału i metod** użytych w badaniach obejmuje 6 stron i opisuje szczegółowo badaną grupę: w pierwszej części badania 173 pacjentek, 81 poddanych biopsji BLES, 88 biopsji VAB; w drugiej części badania pośród 5200 biopsji wspomaganych próżnią, 410 pacjentek, u których stwierdzono zmiany B3; w trzeciej części badania 109 pacjentek z atypowym rozrostem wewnątrzprzewodowym oraz precyzyjny opis metod stosowanych w badaniu VAB i BLES.

Na kolejnych 7 stronach Doktorantka relacjonuje **wyniki badań, niezwykle skrupulatnie,** nawiązując do czytelnych wykresów i tabel bardzo dobrze ilustrujących uzyskane dane oraz pełnego tekstu wyników zawartych w poszczególnych publikacjach. **Jest to dowód rzetelnej analizy najważniejszych parametrów klinicznych.**

Dyskusja zawarta jest w tekście poszczególnych publikacji. Oparta jest o dobrze wyselekcjonowane piśmiennictwo, merytoryczna. Akcentuje własne poglądy Autorki w kontekście dyskutowanych wyników innych badaczy.

W oparciu o przeprowadzone badania oraz analizę biostatystyczną, zawarte w cyklu 4 prac monotematycznych, po przedstawieniu wyników, Autorka dysertacji sformułowała 3 **wnioski będące jednoznaczną odpowiedzią na ustalone cele pracy. Wnioski są wyważone i wynikają z przeprowadzonych badań i ich dogłębnej analizy.** Przedstawione wnioski to:

1. Nie stwierdzono istotnych różnic między biopsją piersi VAB a BLES pod względem przebiegu zabiegu, wczesnych i późnych powikłań oraz efektu estetycznego. Ponieważ materiał uzyskany z BLES pozwala na ocenę histopatologiczną marginesów wyciętej zmiany, jest to dobra alternatywą dla otwartej biopsji chirurgicznej i biopsji gruboigłowej wspomaganej próżnią VAB, dającej pofragmentowany materiał. Takie podejście wymaga jednak dalszych badań, dobrej jakości badań obrazowych i dobrej współpracy z patologami.

2. Pomimo tego, iż biopsja gruboigłowa wspomagana próżniowo dostarcza próbek o większej średnicy, dzięki czemu ma większą trafność diagnostyczną niż standardowa biopsja gruboigłowa, ryzyko niedoszacowania raka piersi w przypadku rozpoznania ADH pozostaje stosunkowo wysokie (29,2%). W takich przypadkach, terapeutyczna otwarta biopsja chirurgiczna powinna pozostać standardowym postępowaniem, szczególnie wśród pacjentek ze zmianami widocznymi zarówno w mammografii jak i w badaniu USG, przy pozostawieniu zmiany resztkowej oraz w populacji starszych kobiet. Biopsja gruboigłowa wspomagana próżnią może być natomiast skuteczną metodą wykorzystywaną w diagnostyce oraz leczeniu brodawczaków wewnątrzprzewodowych piersi. Doświadczenie autorów jak i dane z piśmiennictwa wskazują, że przy stwierdzeniu w badaniu histopatologicznym czystego brodawczaka i przy zgodnym obrazie klinicznym nie ma wskazań do dalszego leczenia chirurgicznego. Szczególną uwagę należy jednak zachować u starszych pacjentek i w sytuacji pozostawienia zmian resztkowych. W przypadku towarzyszącego atypowego

rozrostu wewnątrzprzewodowego bądź braku korelacji kliniczno-patologicznej, metodą z wyboru powinna pozostać otwarta biopsja chirurgiczna.

3. Chociaż w przypadku ADH mammografia cechuje się wyższą czułością diagnostyczną niż ultrasonografia, to żadne z tych badań nie prezentuje satysfakcjonujących wyników w rozpoznawaniu tej patologii. W żadnej z technik nie udało się przypisać ADH charakterystycznych cech morfologicznych, a wygląd zmian nie miał wpływu na ryzyko niedoszacowania raka. Pomimo tego, że ADH jest częściej widoczna w MMG, istnieje znaczna grupa kobiet, u których tę patologię można zdiagnozować wyłącznie w USG. Fakt ten mogą tłumaczyć widoczne zmiany towarzyszące, których przynależność do kategorii B3 zwiększa ryzyko niedoszacowania raka. Potwierdza to w tych przypadkach rolę USG piersi jako badania o wyższej specyficzności niż MMG. W obrazowaniu zmian patologicznych piersi warto zatem oprócz stosowanej w badaniach przesiewowych mammografii, poszerzyć diagnostykę o ultrasonografię, szczególnie pamiętając o pacjentkach w starszym wieku, z wyższym ryzykiem rozpoznania raka piersi.

Stwierdzenia te są ważne i dlatego też znalazły rozwinięcie w postaci 4 publikacji w recenzowanych periodykach medycznych.

Wnikliwa lektura rozprawy pozwoliła wykryć drobne uchybienia, które w żaden jednak sposób nie umniejszają wartości merytorycznej pracy:

1. **hormonalna terapia zastępcza, prestiżowe czasopismo Lancet w roku 2019, rekomenduje użycie nazewnictwa menopauzalna terapia hormonalna (*menopausal hormone therapy* MHT)**
2. **biopsja mammotomiczna może delikatnie wskazywać na określonego producenta, użyłabym tak jak w pozostałej części pracy terminologii biopsja wspomagana próżnią**
3. **str. 12, wers 3 od góry, wykreśliłabym B3, pozostawiając: „zmian o pośrednim i wysokim ryzyku raka piersi"**

Klinika Chirurgii Nowotworów Głowy i Szyi
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Oddział Laryngologii Onkologicznej
Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii

Kierownik: prof.zw.dr hab. n.med. Alina Morawiec-Sztandera

Po dokładnej lekturze dysertacji Pani lek. med. Karoliny Brzuszkiewicz oceniam ją wysoko. Jest to wieloaspektowe opracowanie materiału badawczego, posiadające wymiar praktyczny, zwłaszcza w aspekcie procedur onkologicznych minimalnie inwazyjnych, a maksymalnie efektywnych, z minimalną toksycznością, a maksymalną jakością życia Chorej na raka piersi.

Podsumowując recenzję stwierdzam, że oceniana praca lek. med. Karoliny Brzuszkiewicz pt. „Nowoczesne małoinwazyjne metody biopsyjne w diagnostyce i leczeniu zmian ogniskowych piersi" spełnia kryteria przypisane rozprawom na stopień naukowy doktora określone w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018 poz. 1668). Dlatego też zwracam się z pełnym przekonaniem do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie o dopuszczenie Pani lek. med. Karoliny Brzuszkiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie zgłaszam wniosek, do Wysokiej Rady, o wyróżnienie pracy doktorskiej lek. med. Karoliny Brzuszkiewicz, ze względu na benedyktyńską pracę włożoną przez Doktorantkę podczas analizy ponad 5000 bioptatów, w aspekcie kluczowego zagadnienia dla życia kobiet, a mianowicie niedoszacowania raka piersi pośród wachlarza zmian pośredniego i wysokiego ryzyka tego nowotworu złośliwego.

prof. dr hab. med.
Agnieszka Kołacińska-Voytkuv
specjalista chirurg
1955971
Hon. EBSQBreastSurgery
Hon. EBSQSurgicalOncology

Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Kołacińska-Voytkuv
specjalista chirurg
Ex-member of the Board of Directors of the European Society of Surgical Oncology
Hon. European Board of Surgery Qualification in Breast Surgery
Hon. European Board of Surgery Qualification in Surgical Oncology
Breast Cancer Unit
Klinika Chirurgii Nowotworów Głowy i Szyi
Oddział Chirurgii Onkologicznej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Centrum Onkologii w Łodzi

Klinika Chirurgii Nowotworów Głowy i Szyi
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Oddział Laryngologii Onkologicznej
Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii

Kierownik: prof.zw.dr hab. n.med. Alina Morawiec-Sztandera

ul.Paderewskiego 4
93-509 Łódź
tel. 42 689 54 61
email: agnieszka.kolacinska@umed.lodz.pl