

**UNIwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera
w Bydgoszczy**

**Wydział Nauk o Zdrowiu
Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej**

AUTOREFERAT

Załącznik nr 2a do wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego

dr n. med Tomasz Nowikiewicz

Bydgoszcz 2019

Spis treści

1. IMIĘ I NAZWISKO	3
2. POSIADANE DYPLOMY, STOPNIE NAUKOWE / ARTYSTYCZNE - Z PODANIEM NAZWY, MIEJSCA I ROKU ICH UZYSKANIA ORAZ TYTUŁU ROZPRAWY DOKTORSKIEJ)	3
2.1 UKOŃCZONE PODYPLOMOWE KURSY DOSKONALĄCE	3
3. INFORMACJE O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH / ARTYSTYCZNYCH	4
4. WSKAZANIE OSIĄGNIĘCIA WYNIKAJĄCEGO Z ART. 16 UST. 2 USTAWY Z DNIA 14 MARCA 2003 R. O STOPNIACH NAUKOWYCH I TYTULE NAUKOWYM ORAZ O STOPNIACH I TYTULE W ZAKRESIE SZTUKI (DZ. U. NR 65, POZ. 595 ZE ZM.).....	5
4.1 TYTUŁ OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO.....	5
4.2 WYKAZ PUBLIKACJI WCHODZĄCYCH W SKŁAD OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO.....	5
4.3 OMÓWIENIE CELU NAUKOWEGO WYŻEJ WYMNIENIONYCH PRAC I OSIĄGNIĘTYCH WYNIKÓW WRAZ Z OMÓWIENIEM ICH EWENTUALNEGO WYKORZYSTANIA	7
4.3.1 Wprowadzenie i całościowe omówienie celu naukowego osiągnięcia	7
4.3.2 Publikacja 1: Application of immunohistochemistry for detection of metastases in sentinel lymph nodes of non advanced breast cancer patients. Pol J Pathol. 2015;66(1):22-29.	9
4.3.3 Publikacja 2: Management and results of treatment of breast cancer patients in case of sentinel lymph node micrometastases. Neoplasma. 2014;61(3):299-304.....	10
4.3.4 Publikacja 3: Diagnostic value of preoperative axillary lymph node ultrasound assessment in patients with breast cancer qualified for sentinel lymph node biopsy. Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne. 2015;10(2):170-177..	11
4.3.5 Publikacja 4: Does the presence of sentinel lymph node macrometastases in breast cancer patients require axillary lymph node dissection? – single center analysis. Breast J. 2018; 24(5):724-729	14
4.3.6 Publikacja 5: Application of artificial neural networks for predicting presence of non-sentinel lymph node metastases in breast cancer patients with positive sentinel lymph node biopsies. Arch Med Sci. 2017; 13(6):1399-1407... ..	16
4.3.7 Publikacja 6: The current application of ACOSOG Z0011 trial results: Is further implementation of sentinel lymph node intra-operative histopathological examination mandatory in breast cancer patients – a single-centre analysis. Neoplasma. 2018;65(3):449-454	19
4.3.8 Podsumowanie	22
5. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH (ARTYSTYCZNYCH)	23
5.1 ZARYS ZAGADNIEŃ ANALIZOWANYCH W PRACACH NAUKOWYCH SPOZA OSIĄGNIĘCIA	23
5.2 POPULARYZACJA WYNIKÓW PRAC BADAWCZYCH	25
5.3 DANE BIBLIOMETRYCZNE PUBLIKACJI (PODSUMOWANIE WSPÓŁCZYNNIKA ODDZIAŁYWANIA IF, PUNKTACJI MNISW ORAZ PUBLIKACJI W POSZCZEGÓLNYCH KATEGORIACH) I INNA AKTYWNOŚĆ NAUKOWA	25

1. Imię i Nazwisko: Tomasz Nowikiewicz**2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe / artystyczne**

(z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytuł rozprawy doktorskiej)

- **Dyplom lekarza**, Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Bydgoszczy
(dyplom nr 594/1994), 07.11.1994
- **Stopień doktora nauk medycznych**, Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Bydgoszczy, 28.03.2002. Tytuł rozprawy doktorskiej: „Przydatność wybranych skal punktowych do oceny chorych z obrażeniami ciała – analiza kliniczna i epidemiologiczna”. Promotor: prof. dr hab. n. med. Piotr Biliński
- **Dyplom I stopnia specjalizacji w dziedzinie chirurgii ogólnej**
(dyplom nr 430/1998/52-03048), 07.11.1998
- **Dyplom specjalisty II stopnia w dziedzinie chirurgii ogólnej**
(dyplom nr 0703/2006.1/29), 14.04.2006
- **Dyplom specjalisty II stopnia w dziedzinie chirurgii onkologicznej**
(dyplom nr 0737/2009.2/12), 04.12.2009

2.1 Ukończone podyplomowe kursy doskonalące

- 1) Kurs doskonalący: “Warsztaty chirurgii onkologicznej – zabiegi rekonstrukcyjne i onkoplastyczne w leczeniu raka piersi” – Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań 21.-22.10.2016
- 2) Kurs doskonalący: „Komunikacja i umiejętności prowadzenia rozmowy z pacjentem” – Polskie Centrum Edukacji Anna Osińska Warszawa, Bydgoszcz 20.02.2016
- 3) Kurs doskonalący: “Warsztaty szkoleniowe z zakresu psychoonkologii” – Warszawa 15.01.2011
- 4) Kurs doskonalący: “European Workshop on Ultrasound guided VAB Breast Care” – Berlin 23.-24.10.2008
- 5) Kurs międzynarodowy “Onkoplastyka piersi” – Gdańsk 14.-15.03.2008

- 6) Kurs doskonalący: "Szkolenie dla realizatorów programu skryningowych badań raka piersi" – Wojewódzki Ośrodek Koordynujący Populacyjny Program Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Piersi, Bydgoszcz 26.-27.10.2007
- 7) Kurs doskonalący: "Ultrasonografia gruczołu piersiowego" – Wielkopolska Szkoła Diagnostyki Obrazowej, Brodnica Śremska 18.-21.10.2007
- 8) Kurs doskonalący: "Ultrasonografia dopplerowska" – Wielkopolska Szkoła Diagnostyki Obrazowej, Puszczykowo 22.-25.09.2005
- 9) Kurs doskonalący: "15th International Workshop for Gastrointestinal Surgery with conventional and laparoscopic techniques", Davos 28.02.-06.03.1998

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych / artystycznych

- a) Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Oddział Kliniczny Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii im. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy
 - Starszy asystent, 01.10.2015-31.12.2016
 - Adiunkt, od 01.01.2017 do chwili obecnej
- b) Oddział Kliniczny Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii im. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy
 - Starszy asystent, od 01.07.2006 do chwili obecnej
- c) Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. Emila Warmińskiego w Bydgoszczy
 - Stażysta podyplomowy, młodszy asystent, asystent, następnie starszy asystent Oddziału Chirurgicznego – 1994-2006

4. Wskazanie osiągnięcia naukowego wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.)

4.1 Tytuł osiągnięcia naukowego:

„Opracowanie schematów postępowania diagnostycznego i terapeutycznego dotyczących możliwości zastosowania procedur chirurgicznych leczenia oszczędzającego węzły chłonne jamy pachowej u chorych na miejscowo zaawansowanego raka gruczołu piersiowego – analiza wielopłaszczyznowa z uwzględnieniem wybranych aspektów klinicznych”
na podstawie cyklu 6 publikacji naukowych

4.2 Wykaz publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego
(autorzy, tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa*)

- 1) **Tomasz Nowikiewicz**, Ewa Śrutek, Wojciech Zegarski. (2015) Application of immunohistochemistry for detection of metastases in sentinel lymph nodes of non advanced breast cancer patients. Polish Journal of Pathology, 66(1):22-29.

IF₂₀₁₄ 1,240; punktacja MNiSW - 15 pkt.

- 2) **Tomasz Nowikiewicz**, Ewa Śrutek, Michał Jankowski, Manuela Las-Jankowska, Michał Klag, Dominika Kozak, Iwona Głowacka, Wojciech Zegarski. (2014) Management and results of treatment of breast cancer patients in case of sentinel lymph node micrometastases. Neoplasma, 61(3):299-304.

IF₂₀₁₃ 1,865; punktacja MNiSW - 15 pkt.

- 3) **Tomasz Nowikiewicz**, Adam Nowak, Magdalena Wiśniewska, Michał Wiśniewski, Wojciech Zegarski. (2015) Diagnostic value of preoperative axillary lymph node ultrasound assessment in patients with breast cancer qualified for sentinel lymph node biopsy. Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques, 10(2):170-177.

IF₂₀₁₄ 0,920; punktacja MNiSW - 14 pkt.

- 4) **Tomasz Nowikiewicz**, Wojciech Zegarski, Konrad Pagacz, Maciej Nowacki, Alina Morawiec-Sztandera, Iwona Głowacka-Mrotek, Magdalena Sowa, Marta Biedka, Agnieszka Kołacińska. (2018) Does the presence of sentinel lymph node macrometastases in breast cancer patients require axillary lymph node dissection? – single center analysis. Breast Journal, 24(5):724-729.

IF₂₀₁₆ 2,424; punktacja MNiSW - 25 pkt.

- 5) **Tomasz Nowikiewicz**, Paweł Wnuk, Bogdan Małkowski, Janusz Kowalewski, Andrzej Kurylcio, Wojciech Zegarski. (2017) Application of artificial neural networks for predicting presence of non-sentinel lymph node metastases in breast cancer patients with positive sentinel lymph node biopsies. Archives of Medical Science, 13(6):1399-1407.

IF₂₀₁₆ 2,344; punktacja MNiSW - 30 pkt.

- 6) **Tomasz Nowikiewicz**, Wojciech Zegarski, Konrad Pagacz, Maciej Nowacki, Alina Morawiec-Sztandera, Iwona Głowacka-Mrotek, Magdalena Sowa, Marta Biedka, Agnieszka Kołacińska. (2018) The current application of ACOSOG Z0011 trial results: Is further implementation of sentinel lymph node intra-operative histopathological examination mandatory in breast cancer patients – a single-centre analysis. Neoplasma, 65(3): 449-454.

IF₂₀₁₆ 1,696; punktacja MNiSW - 15 pkt.

Całkowity Impact Factor powyższych prac: 10,489

Całkowita punktacja MNiSW powyższych prac: 114 pkt.

* Określenie mojego indywidualnego wkładu autorskiego w każdą z wyżej wymienionych prac znajduje się w załącznikach nr 3a i nr 3b, a oświadczenia współautorów o ich indywidualnym wkładzie autorskim – w załączniku nr 6, zaś pełne teksty tych prac w załączniku nr 5.

4.3 Omówienie celu naukowego/artystycznego wyżej wymienionych prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

4.3.1 Wprowadzenie i całościowe omówienie celu naukowego osiągnięcia

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce i innych krajach wysoko rozwiniętych. W roku 2006 w Europie zdiagnozowano ogółem ponad 429 900 nowych zachorowań na ten nowotwór, co stanowiło 28,9% łącznej liczby przypadków raka wykrytych w tym okresie. Jednocześnie obserwowany jest stały wzrost liczby stwierdzanych zachorowań. Jak wynika z dotyczących Polski prognoz epidemiologicznych, należy spodziewać się utrzymania tej tendencji – do około 19500-20500 nowych przypadków w roku 2019.

Polska należy do krajów o dynamicznym wzroście liczby nowych przypadków raka piersi. W roku 2010 zdiagnozowano w naszym kraju 15981 nowych zachorowań (o ponad 30% więcej niż dziesięć lat wcześniej), odpowiadających zachorowalności na nowotwory złośliwe piersi na poziomie około 50/100 000 nowych przypadków rocznie. Stanowiło to 22,4% ogólnej liczby zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet, będąc w tej grupie jednocześnie przyczyną 12,8% zgonów z przyczyn onkologicznych (umieralność chorych z wymienionej przyczyny na poziomie nieco ponad 14/100 000). Wartość wskaźnika przeżyć 5-letnich wyniosła 77,4 będąc jednym z niższych w Europie.

Rozpoznanie choroby nowotworowej w sposób znaczący ułatwiają populacyjne programy profilaktyki i wczesnego wykrywania nowotworów, w tym program mammografii przesiewowej. Jednak nadal nierozwiązanym w naszym kraju problemem jest niska frekwencja kobiet z dedykowanego przedziału wiekowego. Mimo prowadzonych akcji informacyjnych, nieco ponad 40-procentowy udział Polek we wspomnianych badaniach znacznie odbiega od komplementarnych wskaźników skandynawskich (z prawie 90% uczestnictwem w programie Two County Study przeprowadzonym w Szwecji).

Głównym celem skryningu mammograficznego jest obniżenie umieralności chorych na raka piersi. Jak wykazano na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań, bezpośrednim skutkiem jego wprowadzenia jest zmniejszenie o około 30-32% ryzyka zgonu z powodu tej choroby, w grupie kobiet objętych przesiewem (USA, Australia).

Kolejną korzyścią uzyskaną dzięki prowadzeniu programu wczesnego wykrywania raka piersi jest możliwość zastosowania u większego odsetka chorych procedur leczenia oszczędzającego gruczoł piersiowy (Breast Conserving Treatment = BCT) oraz węzły

chłonne dołu pachowego – biopsji węzła wartowniczego (Sentinel Lymph Node Biopsy = SLNB). Z tego powodu leczenie operacyjne chorych na raka piersi, zdiagnozowanego w początkowym stadium zaawansowania choroby, może być postępowaniem mniej okaleczającym. Jest również w znacznie mniejszym stopniu związane z możliwością wystąpienia powikłań, będących bezpośrednim następstwem zastosowanych procedur chirurgicznych.

Opublikowane aktualnie wytyczne określające zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na raka piersi, uwzględniają opisaną powyżej sytuację. Dotyczy to przede wszystkim rosnącego odsetka przypadków choroby zdiagnozowanych we wczesnym stadium zaawansowania. Jednak w ostatnich latach pewnym zmianom uległo także podejście dotyczące możliwości wykorzystania poszczególnych rodzajów leczenia oszczędzającego oraz szczegółowych zasad ich stosowania. Do najważniejszych zmian należy możliwość leczenia zachowawczego chorych ze zdiagnozowanymi w węźle wartowniczym (Sentinel Lymph Node = SLN) przerzutami raka. Postępowanie to jest uzależnione od wielkości stwierdzonych przerzutów. Obecność w SLN zmian o charakterze mikroprzerzutów oraz izolowanych komórek guza (Isolated Tumor Cells = ITC – zgodnie z nomenklaturą według American Joint Committee on Cancer), w sposób standardowy nie wymaga przeprowadzenia u chorych radykalizacji leczenia operacyjnego. Brak konieczności wykonania w powyższej sytuacji uzupełniającej limfadenektomii dołu pachowego dotyczy także wyselekcjonowanych grup chorych z obecnością w SLN makroprzerzutów. W tym ostatnim przypadku **jest to jednak nadal postępowanie opcjonalne i niestandardowe, wymagające potwierdzenia wyników** uzyskanych w badaniu American College of Surgeons Oncology Group Z0011 (które jako pierwsze opisało tę możliwość terapeutyczną), **we wnioskach z kolejnych prób klinicznych.**

Zgodnie z kolejnymi uzupełnieniami standardu terapeutycznego u chorych na raka piersi, przed rozpoczęciem leczenia nowo zdiagnozowanej choroby konieczne jest ustalenie typu biologicznego (molekularnego) nowotworu. Uzyskany wynik (typ luminalny A, typ luminalny B HER2-ujemny, typ luminalny B HER2-dodatni, typ HER2-dodatni bądź typ potrójnie ujemny) umożliwia określenie niezbędnego zakresu leczenia chorego, zwłaszcza leczenia systemowego. Dotyczy to przede wszystkim wskazań do zastosowania chemioterapii (neoadjuwantowa, adjuwantowa) oraz wyboru leków w terapii celowanej (szczególnie w zakresie leczenia biologicznego anty-HER2).

Znaczna modyfikacja dotychczasowych ustaleń dotyczy również dopuszczalnej szerokości marginesów wycięcia guza pierwotnego u chorych poddanych leczeniu oszczędzającemu gruczoł piersiowy.

Mimo istnienia ogólnie przyjętego standardu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, dotyczącego pacjentów z rakiem piersi o zaawansowaniu miejscowym, niektóre sytuacje kliniczne są nadal powodem istnienia pewnych kontrowersji. Z tego względu moim szczególnym zainteresowaniem badawczym, a jednocześnie celem niniejszej pracy habilitacyjnej, było **poszerzenie wiedzy dotyczącej możliwości wykorzystania leczenia oszczędzającego elementy układu chłonnego jamy pachowej u chorych na raka piersi o zaawansowaniu miejscowym.**

4.3.2 Publikacja 1: Application of immunohistochemistry for detection of metastases in sentinel lymph nodes of non advanced breast cancer patients. Pol J Pathol 2015; 66(1):22-29

Stan węzłów chłonnych dołu pachowego należy do najważniejszych czynników prognostycznych wpływających na odległe wyniki leczenia chorych na raka piersi. Stąd niezwykle ważne jest rozpoznanie zmian przerzutowych obecnych w pobranych podczas SLNB węzłach chłonnych. Badanie zaplanowano i przeprowadzono **w okresie trwania dyskusji o zasadności dodatkowego stosowania technik immunohistochemicznych (IHC)** podczas oceny patologicznej węzłów wartowniczych. Do analizy zakwalifikowaliśmy 773 chore poddane SLNB. W 293 przypadkach, oprócz standardowej weryfikacji histopatologicznej SLN obejmującej ocenę preparatów barwionych metodą hematoksylina-eozyna (HE), wykonano odczyny na obecność cytokeratyn o szerokim spektrum (AE1/AE3 oraz CK7). W wyniku przeprowadzonych badań IHC, stwierdzony wyjściowo (metoda HE) odsetek zmian przerzutowych zdiagnozowanych w SLN, wzrósł z 17,0% do 21,2%. Tym samym rozszerzenie zakresu metod diagnostycznych umożliwiło wykazanie obecności zmian węzłowych u kolejnych 30 chorych.

W przeciwieństwie do standardowej metody HE, **większość zmian przerzutowych zdiagnozowanych przy użyciu technik IHC** nie przekraczała wielkości 2 mm (zmiany o charakterze mikroprzerzutów – 63,3% vs 10,5% – w przypadku barwienia HE). Stąd wykrycie ich obecności spowodowało zmianę stopnia ryzyka nawrotu choroby jedynie u co piątej chorej (z jednoczesną koniecznością modyfikacji zaplanowanego wyjściowo leczenia adjuwantowego – w postaci zastosowania chemioterapii).

Oryginalne osiągnięcie:

1. Wykazano **wysoką czułość badań immunohistochemicznych w diagnostyce zmian przerzutowych w SLN** u chorych na raka piersi zakwalifikowanych do biopsji węzła wartowniczego (wzrost liczby rozpoznań przerzutów o 24,2% w porównaniu z wybiórczym użyciem standardowego badania histopatologicznego).
2. Wykazano, iż **większość spośród zmian przerzutowych wykrytych przy użyciu technik IHC, nie posiada znaczenia klinicznego**, nie wpływając jednocześnie na konieczność zmodyfikowania leczenia adjuwantowego u chorych poddanych SLNB.
3. Poczynione obserwacje potwierdziły ustalenia dotyczące standardów oceny patologicznej węzła wartownika u chorych na niezaawansowanego raka piersi.

4.3.3 Publikacja 2: Management and results of treatment of breast cancer patients in case of sentinel lymph node micrometastases. Neoplasma 2014; 61(3):299-304

Z powodu braku różnic istotnych statystycznie dotyczących czasu przeżycia całkowitego oraz okresu przeżycia wolnego od nawrotu choroby, zdaniem ekspertów konferencji St. Gallen nie zachodzi konieczność wykonywania ALND u chorych na raka piersi w przypadku wykrycia w SLN zmian o charakterze ITC lub mikroprzerzutów. W poddanej przez nas analizie grupie 1071 chorych zakwalifikowanych do SLNB, wymienione powyżej zmiany przerzutowe zdiagnozowano łącznie u 49 pacjentek. Stanowiło to 20% przypadków obecnych w SLN przerzutów raka. Niezależnie od sposobu dalszego leczenia chorych (uzupełniająca limfadenektomia dołu pachowego lub leczenie zachowawcze – w postaci aktywnego nadzoru pooperacyjnego po SLNB), określiliśmy odległe wyniki zastosowanego postępowania terapeutycznego (średnia długość okresu obserwacji pacjentek wyniosła w poszczególnych przypadkach 18-22 miesiące).

W grupie pacjentek ze zdiagnozowanymi w SLN zmianami o charakterze mikroprzerzutów bądź ITC, weryfikacja histopatologiczna węzłów chłonnych usuniętych podczas uzupełniającej ALND, wykazała obecność przerzutów w węzłach niewartowniczych u 7,9 % badanych chorych. W przypadku zajęcia SLN przez przerzuty o wielkości powyżej 2 mm (makroprzerzuty) omawiana sytuacja dotyczyła 37,9% chorych, a stwierdzona różnica wykazywała znamienność statystyczną ($p=0,0004$).

W grupie chorych z obecnością w SLN mikroprzerzutów lub ITC (poddanych ALND bądź leczonych zachowawczo), nie zaobserwowaliśmy żadnego przypadku nawrotu miejscowego lub rozsiewu choroby nowotworowej. Stwierdzone niepowodzenia leczenia dotyczyły natomiast pozostałych pacjentek poddanych SLNB – ze zdiagnozowanymi w SLN makroprzerzutami oraz u części chorych bez obecności zmian węzłowych (z oceną pN0 w badaniu histopatologicznym SLN).

Celem naszego badania było także określenie, **czy rozpoznanie mikroprzerzutów w SLN w trakcie badania histopatologicznego wykonywanego śródoperacyjnie** (przy wykorzystaniu preparatów mrożonych), **wskazuje na równoczesną obecność zmian przerzutowych zajmujących węzły niewartownicze.** Jak wynika z przedstawionych obserwacji, nie potwierdziliśmy istnienia takiej zależności. Opisane okoliczności, naszym zdaniem, nie muszą zatem stanowić wskazania do jednoczasowego rozszerzania zakresu zabiegu operacyjnego.

Oryginalne osiągnięcie:

1. Wykazano, że **brak radykalizacji leczenia operacyjnego** (poprzez wykonanie ALND) w przypadku zdiagnozowania w SLN mikroprzerzutów u chorych z niezaawansowanym rakiem piersi, **nie powoduje wzrostu odsetka niepowodzeń** prowadzonego postępowania terapeutycznego (wznowy pachowe, przerzuty odległe).
2. Potwierdzono **bezpieczeństwo stosowania opcji leczenia zachowawczego** u analizowanych w badaniu chorych, która nie wymaga ponadto dodatkowego modyfikowania terapii adjuwantowej.
3. Wykazano, iż **zdiagnozowanie w SLN zmian przerzutowych o charakterze mikroprzerzutów podczas śródoperacyjnej oceny histopatologicznej węzłów chłonnych, nie jest wskazaniem do jednoczasowej radykalizacji leczenia operacyjnego** i nie powoduje konieczności wykonania uzupełniającej ALND.

4.3.4 Publikacja 3: Diagnostic value of preoperative axillary lymph node ultrasound assessment in patients with breast cancer qualified for sentinel lymph node biopsy.

Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne 2015; 10(2):170-177

Właściwie zaplanowane i przeprowadzone badania diagnostyczne dotyczące nowo zdiagnozowanego zachorowania na nowotwór złośliwy pozwalają w wiarygodny sposób

określić stopień zaawansowania klinicznego choroby. Umożliwiają także wybór odpowiedniej strategii leczenia chorego, a w przypadku raka piersi również prawidłowe określenie rodzaju niezbędnej procedury operacyjnej.

Ograniczenie poprzedzającej procedurę SLNB oceny stanu węzłów chłonnych dołu pachowego do badania fizykalnego chorego, jest obarczone wysokim ryzykiem błędu. Dotyczy to przede wszystkim znacznego odsetka wyników fałszywie dodatnich takiej oceny, szacowanego na około 53% przypadków. Niezbędne jest więc uzupełnienie i zobiektywizowanie wyniku badania fizykalnego przez wykorzystanie metod obrazowych. Głównym celem kolejnej analizy była **ocena wartości diagnostycznej badania ultrasonograficznego (USG) podczas kwalifikacji chorych na niezaawansowanego raka piersi do SLNB**. Podjęliśmy w niej także próbę **ustalenia optymalnego momentu przeprowadzenia tego badania** w ramach poprzedzającej zabieg operacyjny oceny klinicznej stanu węzłów chłonnych dołu pachowego.

Do badania przeprowadzonego w formie analizy prospektywnej, włączyliśmy 702 chorych na raka piersi o zaawansowaniu miejscowym. Obecność cechy cN0 potwierdzaliśmy na podstawie oceny palpacyjnej podczas badania przedmiotowego chorych oraz wyniku badania USG (wykorzystanego podczas kwalifikacji chorych do SLNB). Stwierdziliśmy **istnienie zależności pomiędzy długością okresu poprzedzającego przeprowadzenie SLNB** (liczonego od momentu wykonania wyjściowego badania USG do daty zabiegu operacyjnego) **oraz odsetkiem zmian przerzutowych w SLN**. Jego **najniższą wartość (18,9%)** obserwowaliśmy u chorych poddanych leczeniu operacyjnemu **w okresie do 4 tygodni od zdiagnozowania choroby**. Natomiast, mimo braku obecności w dole pachowym podejrzanych węzłów chłonnych w ocenie USG, **w przypadku wykonania SLNB w drugim i trzecim miesiącu** od rozpoczęcia diagnostyki przedoperacyjnej, **odsetek zdiagnozowanych w SLN przerzutów raka był wyraźnie wyższy**. W grupie chorych, u których badanie USG przeprowadzono na 5 do 8 tygodni przed SLNB, wyniósł on 26,2%, a w przypadku okresu od 9 do 12 tygodni przed zabiegiem – 22,4% (przy wartości średniej dla całej badanej grupy na poziomie 21,9%). Stwierdzone różnice pomiędzy otrzymanymi wartościami nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej ($p < 0,05$). Jednak wykazaliśmy, że istnieje pewien optymalny okres wykonania procedury SLNB u chorych na niezaawansowanego raka piersi. Natomiast konsekwencją jego przekroczenia może być, z dużym prawdopodobieństwem, wykorzystanie w trakcie diagnostyki przedoperacyjnej chorych wyników oceny USG o ograniczonej wartości klinicznej.

W kolejnej części pracy zbadaliśmy istnienie wpływu na wartość diagnostyczną przedoperacyjnego badania USG wybranych czynników klinicznych. W analizie statystycznej uwzględniono wielkość guza pierwotnego (określona w wyjściowym badaniu USG), stopień złośliwości histologicznej (G), rodzaj diagnostyki przedoperacyjnej guza (biopsja cienkoigłowa, gruboigłowa lub chirurgiczna), wartość indeksu mitotycznego Ki-67 (z podziałem na przedziały: 0-14%, 15-30%, 30-45%, >45 %), typ biologiczny nowotworu (według St Gallen 2011) oraz wiek chorych (<40 lat, 40-60 lat, >60 lat). **Jednak żadna z wyróżnionych zmiennych nie wpływała w sposób istotny statystycznie na różnice dotyczące odsetka zmian przerzutowych w SLN w wyróżnionych przedziałach czasowych.** Poczynione obserwacje dotyczyły zarówno analizy jednoczynnikowej (opisującej odsetek przerzutów raka w poszczególnych przedziałach czasowych), jak również analizy wielowymiarowej (wskazującej wysokość odsetka przerzutów w zależności od wybranych czynników klinicznych, ocenianej w funkcji czasu).

Mimo prognozowanego w badaniach demograficznych wzrostu liczby nowych zachorowań na raka piersi można sądzić, że będzie on w pierwszej kolejności dotyczył przypadków choroby o zaawansowaniu miejscowym (jako wynik kontynuowania narodowych programów skryningu mammograficznego). Stąd tym większe znaczenie prawidłowego zaplanowania przebiegu leczenia, opartego na właściwej diagnostyce przedoperacyjnej chorych.

Oryginalne osiągnięcie:

1. Wykazano, iż **najniższy odsetek zmian przerzutowych w SLN dotyczy chorych**, u których wykorzystane podczas kwalifikacji do SLNB **badanie USG wykonano w okresie** bezpośrednio poprzedzającym zabieg operacyjny (maksymalnie **do czterech tygodni przed zabiegiem**).
2. Wykazano, że przekroczenie wymienionego powyżej przedziału czasowego powoduje wyraźny wzrost odsetka wyników fałszywie dodatniej oceny stanu węzłów chłonnych dołu pachowego. Tym samym **obserwowana wartość diagnostyczna badania USG ulega obniżeniu do nieakceptowalnego poziomu**.
3. Potwierdzono, iż ultrasonograficzna ocena stanu węzłów chłonnych dołu pachowego u chorych na raka piersi kwalifikowanych do SLNB, jest badaniem o wysokiej przydatności klinicznej (czułość, swoistość, wysoka wartość predykcyjna ujemnego wyniku testu), umożliwiającym **minimalizowanie liczby**

wyników fałszywie ujemnych przeprowadzanego leczenia operacyjnego.**4.3.5 Publikacja 4: Does the presence of sentinel lymph node macrometastases in breast cancer patients require axillary lymph node dissection? – single center analysis. Breast J 2018; 24(5):724-729**

W zapoczątkowanych przez Giuliano i wsp. badaniach (badanie Z0011) wykazano, iż bez względu na rodzaj stwierdzanych w SLN zmian przerzutowych, w wyselekcjonowanych grupach chorych na raka piersi istnieje możliwość odstąpienia od wykonania ALND. Znalazły one kontynuację w analizach przedstawionych przez innych autorów, w tym również w pracy przeprowadzonej w naszym ośrodku. **Zgromadzenie kolejnych dowodów klinicznych**, wskazujących na słuszność takiej decyzji, **może w efekcie doprowadzić** (analogicznie do grupy chorych SLN(+) z obecnością mikroprzerzutów) **do upowszechnienia stosowania opcji leczenia zachowawczego. Ograniczy to, w konsekwencji, częstość występowania u chorych powikłań będących następstwem wykonania limfadenektomii pachowej.**

Badanie przeprowadziliśmy w grupie 3145 pacjentów z rakiem piersi poddanych SLNB w okresie 11.2008-06.2015. Dane kliniczne pacjentów pochodziły z prowadzonej prospektywnie bazy danych chorych, leczonych w naszym ośrodku z powodu nowotworów złośliwych gruczołu piersiowego. U 719 pacjentów (22,9%) stwierdzono w SLN obecność zmian przerzutowych – chorzy SLN(+). Przeważały wśród nich zmiany o charakterze makroprzerzutów – u 83,2% przypadków (mikroprzerzuty – 16,3% zmian, ITC – 0,6%).

U 626 chorych SLN(+) wykonano uzupełniającą ALND. W pozostałych 93 przypadkach zastosowano leczenie zachowawcze (u 37 chorych z obecnością makroprzerzutów, u 54 – z mikroprzerzutami raka, u 2 – z ITC).

W okresie 11.2008-10.2012 uzupełniającą ALND wykonywano u wszystkich chorych SLN(+) z obecnością makroprzerzutów i u pacjentek SLN(+) z obecnością mikroprzerzutów, które nie wyraziły zgody na leczenie zachowawcze. W późniejszym okresie ALND stosowano u chorych SLN(+) z obecnością makroprzerzutów poddanych mastektomii (niespełniających kryteriów badania Z0011) oraz w przypadku stwierdzenia nacieku torebki węzła wartowniczego (również brak spełnienia kryteriów Z0011). U chorych spełniających kryteria włączenia do Z0011 wykonanie uzupełniającej ALND lub odstąpienie od niej było wynikiem indywidualnej decyzji pacjentek. Obserwację kliniczną pacjentów prowadzono do końca grudnia 2015 roku, oceniając odległe wyniki przeprowadzonego leczenia.

W grupie chorych SLN(-) nawrót choroby stwierdziliśmy u 32 pacjentów (1,32%). W grupie chorych SLN(+) z obecnością makroprzerzutów poddanych ALND, wznowa procesu nowotworowego wystąpiła u 12 pacjentów (2,01%). U chorych SLN(+) ze zdiagnozowanym z mikroprzerzutem/ITC nie zaobserwowaliśmy żadnego przypadku nawrotu choroby. Stwierdzone różnice nie wykazały istotności statystycznej ($p=0,1205$).

W grupie chorych SLN(+) bez uzupełniającej ALND, stwierdziliśmy jeden przypadek nawrotu choroby (wznowa miejscowa w bliźnie po mastektomii u chorej z obecnością w SLN mikroprzerzutu). Taka sytuacja nie miała miejsca u chorych SLN(+) ze zmianami o charakterze makroprzerzutów. Ogólny odsetek przypadków niepowodzeń leczenia w tej grupie chorych wyniósł 1,08% (1/93).

Bardziej szczegółowej analizie poddaliśmy wszystkie przypadki chorych SLN(+) z obecnością makroprzerzutów. Określiśmy w tym celu częstość występowania wybranych czynników klinicznych, porównując ich rozkład u pacjentek poddanych ALND uzupełniającej oraz zakwalifikowanych do obserwacji. **Leczenie zachowawcze stosowano zwykle u chorych, u których stwierdzano korzystniejsze czynniki prognostyczne i predykcyjne.** Dotyczyło to przede wszystkim **stopnia złośliwości histologicznej G** nowotworu oraz **statusu receptorów ER, PgR** (bez stwierdzenia różnic istotnych statystycznie) i **HER2 oraz obecności naciekania torebki SLN** (odpowiednio: $p=0,0327$ i $p=0,0004$). Obecność powyższych różnic może okazać się jednak przydatna, zwłaszcza w przypadku przyjętej w części ośrodków onkologicznych sceptycznej postawy wobec wniosków przedstawionych w badaniu Giuliano. **Być może rutynowe kwalifikowanie do aktywnego nadzoru chorych SLN(+) z obecnością makroprzerzutów, spełniających kryteria włączenia do badania Z0011, posiadających korzystny panel czynników rokowniczych, jest możliwym do przyjęcia przez wszystkich kompromisem klinicznym.**

Na uzyskane w obu grupach chorych SLN(+) z obecnością makroprzerzutów odległe wyniki leczenia, nie miał wpływu rodzaj leczenia adjuwantowego. Chemioterapię pooperacyjną zastosowano u 426 (75,9%) chorych poddanych ALND (vs 35,1% w przypadku grupy leczonej zachowawczo; $p=0,1026$ – brak znamienności statystycznej różnic był wynikiem małej liczebności jednej z porównywanych grup). Przyczyną stwierdzonych różnic była obecność u pacjentów poddanych tylko SLNB korzystniejszych rokowniczo cech klinicznych. Natomiast odsetek wykorzystania radioterapii uzupełniającej (najczęściej jako składowa leczenia z wykorzystaniem BCT) był zbliżony, wynosząc – odpowiednio – 81,8% oraz 89,2% ($p=0,1044$).

W efekcie wykazania przez nas zbliżonych wyników odległych leczenia analizowanych chorych, szczególnego znaczenia nabiera **pytanie o możliwość zwiększenia odsetka chorych SLN(+) – zwłaszcza z obecnością makroprzerzutów, u których zrezygnowano z uzupełniającej ALND**. W analizowanym materiale klinicznym brak wyboru takiego sposobu leczenia wynikał przede wszystkim z faktu zdiagnozowania naciekania torebki SLN (znacznie częstszego w przypadku obecności makroprzerzutów – 50,2% vs 10,7% – dla pozostałych zmian przerzutowych). Wydaje się, iż **niezbędnym sposobem częstszego wykorzystania leczenia zachowawczego jest aktywne propagowanie możliwości wyboru takiej opcji terapeutycznej**. W przypadku relacji lekarz-pacjent wymaga to przekazania obiektywnej i pełnej informacji na temat wszystkich rodzajów dostępnego leczenia. Powinno to w efekcie umożliwić choremu podjęcie w pełni świadomych decyzji, dotyczących sposobu dalszego postępowania.

Oryginalne osiągnięcie:

1. Wykazano, że **brak wykonania u chorych SLN(+) z obecnością makroprzerzutów uzupełniającej ALND nie powoduje wzrostu odsetka przypadków niepowodzenia leczenia** (wznowy miejscowe, przerzuty odległe). Osiągnięcie korzystnych wyników leczenia zachowawczego nie wymagało dodatkowego zmodyfikowania terapii adjuwantowej.
2. Potwierdzono, iż w **przypadku stwierdzenia w SLN zmian o charakterze makroprzerzutów, opcja leczenia zachowawczego może być w wybranych grupach chorych na niezaawansowanego raka piersi alternatywnym sposobem dalszego postępowania**.

4.3.6 Publikacja 5: Application of artificial neural networks for predicting presence of non-sentinel lymph node metastases in breast cancer patients with positive sentinel lymph node biopsies. Arch Med Sci 2017; 13(6):1399-1407

Istnienie możliwości opcjonalnego wyboru leczenia zachowawczego u chorych SLN(+) z obecnością makroprzerzutów raka piersi skłoniło nas do podjęcia badań, których głównym celem była **opracowanie statystycznego modelu przewidywania obecności zmian przerzutowych w węzłach niewartowniczych (nSLN)**. Spodziewaną korzyścią kliniczną użycia systemu prognostycznego było **ułatwienie podjęcia decyzji** (zarówno samej chorej,

jak również zespołowi terapeutycznemu) o **odstąpieniu od wykonania** w omawianej sytuacji klinicznej **uzupełniającej ALND**.

Do przeprowadzenia badania zakwalifikowaliśmy w sposób retrospektywny 1583 pacjentów z rakiem piersi poddanych SLNB w Centrum Onkologii w Bydgoszczy, w latach 2004-2012. Spośród tej grupy u 348 chorych (22,0%) stwierdziliśmy w SLN obecność zmian przerzutowych. Większość chorych SLN(+) – 94% (327/348) poddano radykalizacji leczenia operacyjnego, wykonując limfadenektomię dołu pachowego. Wymienieni pacjenci stworzyli grupę badawczą. Uzyskane w niej dane kliniczne posłużyły do przeprowadzenia obliczeń statystycznych, a w ich efekcie – do opracowania nowego modelu prognostycznego. U 32,1% pacjentów poddanych ALND (105/327) w nSLN zdiagnozowano zmiany przerzutowe.

Początkowa faza obliczeń polegała na **analizie jednowymiarowej wpływu ocenianych parametrów klinicznych na obecność zmian przerzutowych w nSLN – nSLN(+)**. Określono w ten sposób czynniki, w przypadku których stwierdzono **istotnie statystycznie wyższy odsetek przerzutów raka**. Należało do nich **naciekanie torebki SLN** ($p=0$), **obecność zatorów wewnątrznaczyniowych z komórek nowotworowych** ($p=0$), **liczba SLN z przerzutami raka** ($p<0,000001$), **wielkość zmian przerzutowych w SLN** ($p<0,000014$), **rodzaj metody rozpoznania przerzutu** ($p<0,008$) oraz **stopień zaawansowania klinicznego choroby** ($p<0,008$). W przypadku pozostałych analizowanych danych nie zauważono takiej zależności (wartości $p>0,05$).

Po przeprowadzeniu wymienionej powyżej oceny, przy tworzeniu nowego nomogramu wykorzystano **analizę wielowymiarową**. W odróżnieniu od dotychczas opracowanych systemów prognostycznych, **poddano w niej weryfikacji wszystkie wyszczególnione wyjściowo zmienne** (także nie posiadające znamiennej statystycznie wpływu na obecność zmian przerzutowych w nSLN). Spośród wymienionych powyżej danych klinicznych (wykazujących istotność statystyczną w analizie jednowymiarowej), jako przydatne do stworzenia nomogramu uznaliśmy trzy spośród sześciu cech (**naciekanie torebki SLN, wielkość przerzutu w SLN, zatory z komórek nowotworowych w naczyniach**). W przypadku pozostałych zmiennych w obliczeniach statystycznych uwzględniono kolejnych 14 czynników. Wśród **danych epidemiologicznych** była to obecność zachorowania na raka piersi (w wywiadzie rodzinnym oraz dotyczącym chorej – w postaci raka drugiej piersi) oraz stosowanie egzogennej hormonoterapii. Natomiast wśród **czynników klinicznych opisujących guz pierwotny** stwierdzono przydatność następujących cech: palpacyjność i wieloogniskowość guza, stopień złośliwości histologicznej G, typ biologiczny i histologiczny

raka, obecność komponenty *comedo*, lokalizacja guza, wartość indeksu mitotycznego Ki-67, status receptora ER, PgR oraz HER2.

Obliczenia statystyczne wykonano przy użyciu sztucznej sieci neuronowej o architekturze MLP 40-5-2, z algorytmem uczenia BFGS (funkcja błędu SOS, aktywacja neuronów w warstwie ukrytej – funkcja logistyczna i aktywacja neuronów w warstwie wyjściowej – funkcja logistyczna). Wartość AUC (*area under the receiver operating characteristics curve*) dla nowego nomogramu wyniosła 0,87 (przedział ufności – 95% CI: 0,81-0,92). Czułość testu wyniosła 69%, swoistość – 86%, dokładność – 80%, wartość predykcyjna dodatniego wyniku testu (PPV) – 70%, wartość predykcyjna ujemnego wyniku testu (NPV) – 15%.

Dokonałiśmy także oceny prospektywnej nowego testu. Przeprowadziliśmy ją w grupie 365 kolejnych chorych poddanych SLNB. Wymienieni chorzy byli hospitalizowani w naszym ośrodku w okresie I-VII 2013. U 73 pacjentów zdiagnozowano zmiany przerzutowe w SLN, wykonując w 67 przypadkach uzupełniającą ALND. Spośród tej grupy w 24 przypadkach (35,8% chorych) stwierdzono obecność kolejnych zmian przerzutowych – nSLN(+). Czułość testu wyniosła w tym przypadku 77%, swoistość – 46%, dokładność – 66%.

W analizowanej grupie chorych **oceniliśmy także wartość prognostyczną innych wybranych systemów statystycznych** (nomogram MSKCC, Tenon oraz Stanford). W przypadku nomogramu MSKCC obliczona wartość AUC wyniosła 0,71 (95% CI: 0,65-0,78), dla nomogramu Stanford – 0,68 (CI: 0,61-0,74), dla modelu Tenon: 0,67 (CI: 0,61-0,73). Zatem **tylko w przypadku pierwszego systemu wartość AUC przekroczyła oczekiwany poziom 0,70**. Dla dwóch pozostałych testów otrzymano mniej zadowalające wyniki.

Opracowany przez nas nomogram, wzorem wcześniejszych tego typu rozwiązań, uzyskał własną nazwę – BRDA, będącą akronimem uwzględniającym pierwsze litery jego pełnego opisu (Before Rapid Dissection Answer). Nazwa testu jest także nawiązaniem do szczegółów położenia geograficznego naszego ośrodka onkologicznego.

Oryginalne osiągnięcie:

1. Opracowanie **nowego modelu statystycznego przewidywania obecności zmian przerzutowych raka piersi w węzłach chłonnych niewartowniczych** dotyczącego grupy chorych SLN(+).

2. Przy tworzeniu **nomogramu BRDA**, w odróżnieniu od wcześniej istniejących systemów obliczeniowych, **po raz pierwszy wykorzystano zmienne** w postaci **typu biologicznego raka piersi** oraz **wartości indeksu mitotycznego Ki-67**. Oba czynniki posiadają znaną wartość predykcyjną przy określaniu wyników leczenia chorych z rakiem piersi. Nie były jednak do tej pory brane pod uwagę podczas przewidywania prawdopodobieństwa obecności zmian przerzutowych w nSLN.
3. Zastosowanie do obliczeń statystycznych bardziej wyrafinowanych metod matematycznych (**sztuczne sieci neuronowe**) pozwoliło nam na osiągnięcie lepszych wyników, dotyczących zwłaszcza wartości **współczynnika AUC** (także czułości i swoistości nowego systemu). **Obliczone w ten sposób prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutu w nSLN posiada wysoką korelację z wynikami pooperacyjnego badania histopatologicznego.**
4. Wykazano, iż w porównaniu z wykorzystaniem dotychczas dostępnych nomogramów (MSKCC, Tenon, Stanford), **przeprowadzenie obliczeń przy użyciu nomogramu BRDA umożliwia uzyskanie wyraźnie korzystniejszych prognostycznie wyników.**

4.3.7 Publikacja 6: The current application of ACOSOG Z0011 trial results: Is further implementation of sentinel lymph node intra-operative histopathological examination mandatory in breast cancer patients – a single-centre analysis.
Neoplasma 2018; 65(3):449-454

Oprócz umożliwienia rozszerzenia wskazań do leczenia zachowawczego u chorych na raka piersi SLN(+), autorzy badania Z0011 zwrócili pośrednio uwagę także na inne problemy kliniczne dotyczące objętej nim grupy chorych. Zgodnie z głównym przesłaniem tego badania, możliwość odstąpienia u pacjentów SLN(+) z obecnością makroprzerzutów od wykonania uzupełniającej ALND, znacznie obniża zasadność stosowania śródoperacyjnej oceny patologicznej węzła wartowniczego. Celem naszej kolejnej analizy była więc **ocena zasadności dalszego stosowania śródoperacyjnego badania histopatologicznego SLN u chorych poddanych SLNB oraz ocena następstw klinicznych rezygnacji z tej formy weryfikacji SLN.**

Do badania przeprowadzonego w sposób **prospektywny**, w okresie od lipca 2013 do czerwca 2015 roku, włączono 1284 pacjentek poddanych SLNB. W pierwszym okresie analizy (01.07.2013-30.06.2014) podczas każdego zabiegu SLNB stosowano rutynowo

śródooperacyjne badanie histopatologiczne SLN. W przypadku wykrycia w trakcie tego badania zmian o charakterze makroprzerzutu, wykonywano jednoczesowe usunięcie węzłów chłonnych dołu pachowego. Opisane postępowanie było zgodne z przyjętym w naszym ośrodku standardem leczenia inwazyjnego raka piersi.

W drugim okresie badania (01.07.2014-30.06.2015) odstąpiono od stałego stosowania śródooperacyjnej weryfikacji SLN. Powyższa zmiana dotyczyła chorych poddanych BCT, a decyzję o sposobie oceny patologicznej węzła wartowniczego podejmował przeprowadzający zabieg chirurg. Jak wykazaliśmy, na wybór trybu badania patologicznego SLN nie miała wpływu wielkość guza pierwotnego ($p=0,1047$), jak również status innych czynników prognostycznych i predykcyjnych (obecność receptora ER: $p=0,4290$; PgR: $p=0,0340$; nadekspresja/amplifikacja HER2: $p=0,1264$; postać histologiczna raka: $p=0,0847$; stopień złośliwości histologicznej G: $p=0,2314$).

W przypadku 316 pacjentek (24,6%) w SLN stwierdzono obecność zmian przerzutowych. W pierwszym z badanych okresów zdiagnozowano je u 26,6 % chorych (174/653), w późniejszym – w 22,5 % przypadków (142/631; $p=0,0849$). Wśród stwierdzonych w SLN zmian przerzutowych przeważały makroprzerzuty – 87,3% przypadków (276 chorych). Rozkład odsetkowy poszczególnych rodzajów przerzutów w SLN był w obu analizowanych okresach zbliżony ($p=0,5018$).

W drugim okresie badania, u 79,2% chorych poddanych BCT (365/461) odstąpiono od śródooperacyjnego badania SLN. Spośród 78 chorych z tej grupy z obecnością zdiagnozowanego w SLN makroprzerzutu, w przypadku 23,1% pacjentów nie wykonano uzupełniającej ALND (vs 5,4% w grupie porównawczej; $p=0,0007$). **Za główną przyczynę wzrostu częstości wyboru leczenia zachowawczego uznaliśmy rzadsze wykorzystanie śródooperacyjnego badania SLN, umożliwiające późniejsze podjęcie ostatecznych decyzji terapeutycznych.**

Dzięki coraz wcześniejszemu zdiagnozowaniu choroby, w znacznej części przypadków możliwe jest zastosowanie u chorych na raka piersi procedur chirurgicznych leczenia oszczędzającego. W świetle wniosków przedstawionych w badaniu Z0011, **poddany przez nas analizie problem kliniczny może dotyczyć zatem szczegółów leczenia wielu tysięcy przypadków nowych zachorowań.** Zaakceptowanie przyjętej przez autorów badania Z0011 opcji terapeutycznej, umożliwia odroczenie podjęcia decyzji o ewentualnej konieczności radykalizacji leczenia operacyjnego do momentu uzyskania ostatecznego wyniku weryfikacji histopatologicznej SLN. W analizowanym przez nas materiale klinicznym, **leczenie zachowawcze (bez uzupełniającej ALND) zastosowano u jednej trzeciej chorych SLN(+)**

z obecnością makroprzerzutów poddanych BCT. Umożliwi to w dalszej perspektywie czasowej ograniczenie chorobowości związanej przyczynowo z wykonaniem u chorych limfadenektomii pachowej.

Czy zatem zasadnym jest wprowadzenie do standardu leczenia chorych na raka piersi poddanych SLNB oraz BCT, **rezygnacji z wykonywania śródoperacyjnej oceny patologicznej węzła wartowniczego**. Odpowiedź na tak postawione pytanie zależy przede wszystkim od pełnego zaakceptowania wniosków przedstawionych w badaniu ACOSOG Z0011. Wydaje się, że **całkowite odstępianie od doraźnej weryfikacji SLN znajduje uzasadnienie tylko w sytuacji, w której leczenie zachowawcze chorej na raka piersi spełniającej kryteria włączenia do badania Z0011, jest postępowaniem standardowym**. Przyjęcie innej opcji terapeutycznej może spowodować nawet znaczny wzrost odsetka powtórnych zabiegów operacyjnych (ALND). Jak wykazaliśmy, konieczność wykonania u chorych uzupełniającej limfadenektomii pachowej była ponad dwukrotnie częstsza w drugim z porównywanych okresów (11,1% vs 4,1%).

Oryginalne osiągnięcie:

1. Wykazano, iż **rezygnacja ze śródoperacyjnego wykorzystania badania histopatologicznego węzła wartowniczego umożliwia** w grupie chorych SLN(+) z obecnością makroprzerzutów w sposób istotny statystycznie **częstszy wybór opcji leczenia zachowawczego**.
2. Potwierdzono, że dzięki weryfikacji histopatologicznej SLN w trybie ostatecznym (tym samym odroczeniu podjęcia decyzji o selektywnym usunięciu węzłów chłonnych dołu pachowego), **dysponowanie kompletem danych z raportu patologicznego umożliwia bardziej obiektywny wybór sposobu dalszego postępowania terapeutycznego**. Wskazuje na to znaczny wzrost odsetka odstępiania od ALND u chorych SLN(+) leczonych w drugim okresie badania.
3. Podkreślono **konieczność ustalenia i wprowadzenia jednolitych zasad dotyczących wykorzystania leczenia zachowawczego w grupie chorych na raka piersi SLN(+) z obecnością makroprzerzutów**. Wykluczy to **niekontrolowany wzrost liczby powtórnych zabiegów operacyjnych (ALND)** wykonywanych z powodu braku zdiagnozowania zmian przerzutowych w SLN w trakcie SLNB.

4.3.8 Podsumowanie

A. Wartość merytoryczna osiągnięcia

Przedstawione osiągnięcie naukowe polega na uzyskaniu oryginalnej wiedzy, z zakresu podstawowej wiedzy medycznej, dotyczącej wielopłaszczyznowych aspektów możliwości zastosowania procedur chirurgicznych leczenia oszczędzającego gruczoł piersiowy oraz węzły chłonne dołu pachowego u chorych na nowotwory złośliwe piersi.

Pozyskano wiedzę o tym, że:

- (1) Brak radykalizacji leczenia operacyjnego u chorych na raka piersi ze stwierdzonymi w węźle wartowniczym zmianami przerzutowymi o charakterze mikroprzerzutów bądź izolowanych komórek guza, nie pogarsza odległych wyników prowadzonej terapii. [Publikacja 2]
- (2) Podczas diagnostyki patologicznej usuniętych w trakcie SLNB węzłów wartowniczych nie zachodzi konieczność poszerzania panelu metod diagnostycznych o wykonanie oznaczeń immunohistochemicznych. [Publikacja 1]
- (3) Autorskie zdefiniowanie czynników ryzyka obecności zmian przerzutowych w węzłach chłonnych niewartowniczych u chorych SLN(+) z rakiem piersi oraz stworzenie nowego modelu statystycznego prognozowania wystąpienia przerzutów w tej grupie chorych w kolejnych węzłach chłonnych. [Publikacja 5]
- (4) Niezbędnym warunkiem prawidłowej kwalifikacji chorych na niezaawansowanego raka piersi do SLNB jest właściwie przeprowadzona wstępna diagnostyka obrazowa zachorowania. [Publikacja 3]
- (5) W przypadku zdiagnozowania w SLN zmian o charakterze makroprzerzutów, opcja leczenia zachowawczego może być w wybranych grupach chorych z rakiem piersi alternatywnym sposobem dalszego postępowania, nie powodując tym samym konieczności radykalizacji leczenia operacyjnego. [Publikacja 4, Publikacja 6]
- (6) Do przeprowadzenia badań wchodzących w skład osiągnięcia naukowego włączono duże grupy chorych (w większości przypadków przekraczające liczbę 1000 pacjentów). Stanowi to o dodatkowej wartości wykonanych analiz.

B. Znaczenie praktyczne osiągnięcia

- (1) Potwierdzenie możliwości leczenia zachowawczego chorych SLN(+) z obecnością zmian przerzutowych o charakterze mikroprzerzutów/ITC. [Publikacja 2]
- (2) Wykazanie konieczności ograniczenia wykorzystania metod diagnostyki patologicznej węzłów wartowniczych (brak zasadności dalszego stosowania technik immunohistochemicznych). [Publikacja 1]
- (3) Wykazanie bezpieczeństwa stosowania opcji leczenia zachowawczego w wybranych grupach chorych ze zdiagnozowanymi w SLN makroprzerzutami. [Publikacja 4, Publikacja 6] Ułatwienie możliwości wyboru takiego sposobu postępowania poprzez udostępnienie nowego modelu statystycznego BRDA. [Publikacja 5]
- (4) Opracowanie zasad optymalnej diagnostyki obrazowej u chorych na raka piersi kwalifikowanych do procedury SLNB. [Publikacja 3]

C. Wykorzystanie w przyszłości

- (1) Poczynione obserwacje uzasadniają podjęcie dalszych badań dotyczących oceny odległych wyników leczenia chorych na wczesnego raka piersi z obecnością w węzle wartowniczym zmian przerzutowych o charakterze makroprzerzutów, bez radykalizacji leczenia operacyjnego (optymalnie w postaci randomizowanego, prospektywnego badania klinicznego).
- (2) Prospektywna ewaluacja wartości klinicznej nomogramu BRDA (także w postaci badania wieloośrodkowego).
- (3) Dalsze badania mające na celu ograniczenie częstości występowania oraz stopnia nasilenia niekorzystnych następstw leczenia operacyjnego chorych na raka piersi o zaawansowaniu regionalnym – poszukiwanie nowych wyznaczników możliwości postępowania zachowawczego w grupie pacjentów SLN(+).

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych (artystycznych)**5.1 Zarys zagadnień analizowanych w pracach naukowych spoza osiągnięcia**

Poza głównym tematem badań wchodzących w skład osiągnięcia naukowego, prowadziłem także prace badawcze oraz podejmowałem współpracę w ramach innych projektów naukowych, z których do najważniejszych należą:

1. Prospektywna analiza występowania i stopnia nasilenia następstw niepożądanych u chorych na raka piersi zakwalifikowanych do leczenia oszczędzającego układ chłonny jamy pachowej.
2. Opracowanie charakterystyki częstości występowania typów biologicznych raka piersi w populacji chorych z województwa kujawsko-pomorskiego, zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego w Centrum Onkologii w Bydgoszczy.
3. Określenie znaczenia klinicznego typu biologicznego raka piersi w aspekcie częstości występowania zmian przerzutowych w SLN u chorych poddanych biopsji węzła wartowniczego. Analiza możliwości zastosowania w poszczególnych grupach chorych procedur chirurgicznych leczenia oszczędzającego (umożliwiających zachowanie węzłów chłonnych jamy pachowej i gruczołu piersiowego) oraz wykorzystania różnych form leczenia systemowego.
4. Alternatywne metody obrazowania regionalnego układu chłonnego jamy pachowej u chorych na wczesnego raka piersi zakwalifikowanych do procedury biopsji węzła wartowniczego.
5. Ocena porównawcza jakości życia i zaburzeń postawy ciała u chorych na raka piersi po przebytej mastektomii oraz poddanych leczeniu oszczędzającemu gruczoł piersiowy.
6. Opracowanie wybranych zasad leczenia operacyjnego chorych w przypadku zdiagnozowania postaci przedinwazyjnych raka piersi.
7. Ocena nasilenia zjawiska *overtreatment* oraz innych najczęstszych problemów związanych z postępowaniem diagnostycznym i terapeutycznym u pacjentów z rakiem piersi.
8. Ocena wpływu programu skryningu mammograficznego na stwierdzany u chorych na raka piersi stopień klinicznego i patologicznego zaawansowania choroby; analiza

dostępnych możliwości postępowania terapeutycznego uwzględniająca okoliczności zdiagnozowania nowotworu złośliwego gruczołu piersiowego.

5.2 Popularyzacja wyników prac badawczych

Wyniki prowadzonych przeze mnie, lub z moim udziałem prac badawczych były przedstawiane na licznych wykładach oraz innych prezentacjach w trakcie zagranicznych i ogólnopolskich zjazdów, konferencji oraz kongresów międzynarodowych i polskich towarzystw naukowych (szczegółowe dane z tego zakresu przedstawiono w załączniku nr 3a).

5.3 Dane bibliometryczne publikacji (podsumowanie współczynnika oddziaływania IF, punktacji MNiSW oraz publikacji w poszczególnych kategoriach) i inna aktywność naukowa

Mój aktualny dorobek naukowy (szczegółowo przedstawiony w załączniku 3a) obejmuje:

– **59 publikacji**, w tym:

- a) **14** prac oryginalnych opublikowanych w czasopismach z zakresu „Listy Filadelfijskiej” – w **9** publikacjach jestem pierwszym autorem (**IF = 27.348; MNiSW = 285 pkt.**)
- b) **21** prac oryginalnych opublikowanych w czasopismach polskich bez Impact Factor (IF),
- c) **3** opisy przypadków opublikowane w czasopismach polskich i międzynarodowych bez Impact Factor (IF),
- d) **11** prac poglądowych opublikowanych w czasopismach polskich bez Impact Factor (IF),
- e) współautorstwo w **10** rozdziałach w podręcznikach o zasięgu krajowym,

– **14** streszczeń za zjazdów międzynarodowych,

– **36** streszczeń za zjazdów krajowych,

– **2** listy do redakcji czasopism posiadających IF (**IF = 3.895; MNiSW = 40 pkt.**),

– Sumaryczna wartość **IF** pełnotekstowych prac naukowych: **27,348**,

– Sumaryczna liczba punktów **MNiSW**: **577.000**,

– Sumaryczny **IF** prac z pierwszym autorstwem: **12,378**.

Wszystkie wymienione publikacje naukowe ukazały się po uzyskaniu przeze mnie stopnia doktora.

Szczegółowa lista publikacji i analiza bibliometryczna przygotowana przez Bibliotekę Medyczną Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy przedstawiona jest w odrębnym dokumencie (załącznik nr 4).

W załączniku nr 3a zostały umieszczone szczegółowe informacje dotyczące działalności naukowej, dydaktycznej i popularyzującej naukę.

Tomasz Nowikiewicz