



**UNIwersYTET MEDYCZNY**  
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

WYDZIAŁ LEKARSKI  
KATEDRA ONKOLOGII I ZAKŁAD CHIRURGII ONKOLOGICZNEJ  
kierownik: prof. dr hab. n. med. Rafał Matkowski

Wrocław, 11 grudnia 2022 r.

**Recenzja rozprawy doktorskiej**  
**Pana Olivera Michała Budnera**

pt. „Ocena przydatności klinicznej fluorescencji błękitu metylenowego  
w biopsji węzła wartowniczego w raku piersi”

wykonanej w

Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej, Transplantacyjnej i Ogólnej  
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

pod opieką promotora – dr hab. n. med. Karola Połoma

**OCENA METODOLOGICZNA I FORMALNA PRACY**

**Ocena formalna**

Przedstawioną do recenzji dysertację Pana lek. Olivera Budnera stanowi zbiór opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych i powiązanych tematycznie artykułów naukowych zatytułowany „**Ocena przydatności klinicznej fluorescencji błękitu metylenowego w biopsji węzła wartowniczego w raku piersi**” (ang. „*Clinical evaluation of methylene blue dye in sentinel node biopsy in breast cancer*”) opatrzone streszczeniami w języku angielskim i polskim. Zbiór opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów naukowych stanowią 2 publikacje (1 oryginalna i 1 poglądowo-przeładowa) z listy MEiN w tym jedna posiadająca współczynnik wpływu IF. Obie prace opublikowano w 2022 roku. Do rozprawy dołączono oświadczenia wszystkich współautorów publikacji o ich wkładzie merytorycznym oraz zgody na włączenie przez Pana dr Budnera ww. publikacji do zbioru publikacji stanowiących rozprawę doktorską. W obu pracach dr Budner jest pierwszym autorem:

1.

Budner, O.; Cwalinski, T.; Skokowski, J.; Marano, L.; Resca, L.; Cwalina, N.; Kalinowski, L.; Hoveling, R.; Roviello, F.; Polom, K.

Methylene Blue Near-Infrared Fluorescence Imaging in Breast Cancer Sentinel Node Biopsy. *Cancers* 2022, 14, 1817. <https://doi.org/10.3390/cancers14071817>

<https://www.mdpi.com/journal/cancers>

Impact Factor: Current Impact Factor: 6.575; 5-year Impact Factor: 6.886

MEiN – 140 punktów

2.

Budner, O.; Polom, K.

Trends and future perspective in Sentinel Node Biopsy in Breast Cancer Patients

*FARMACJA WSPÓŁCZESNA* 2022; 15: 137-142; doi: 10.53139/FW.20221520

[https://www.akademiamedycyny.pl/wp-content/uploads/2022/11/Farmacja\\_3\\_2022\\_01.pdf](https://www.akademiamedycyny.pl/wp-content/uploads/2022/11/Farmacja_3_2022_01.pdf)

MEiN – 20 punktów

Index Copernicus 2019 – 100,00 punktów

Rozprawa wykazuje i oświadczenia potwierdzają indywidualny wkład Kandydata przy tworzeniu koncepcji, wykonywaniu części badawczej, opracowaniu i interpretacji wyników pracy odpowiadający warunkom określonym w art.13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach naukowych i tytule naukowym w zakresie sztuki (tekst jedn. Dz.U. z 2017 r., poz. 1789). Rozprawa spełnia również kryteria formalne (art. 186.1.10 i 3a) oraz art.187) Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2021 poz. 478 ze zm.).

### **Poprawność formułowania problemów, hipotez, założeń badawczych**

Cele badań sprecyzowano jednoznacznie i rzeczowo. Głównym celem prezentowanej pracy oryginalnej było przedstawienie - **po raz pierwszy w klinicznej serii chorych** - możliwości zastosowania błękitu metylenowego (MB) jako barwnika fluorescencyjnego w wycięciu węzła wartowniczego (SNB, SLNB) wykonywanym podczas operacji z powodu raka piersi. Autorzy badali również stopień wykrywalności różnych rozcieńczeń MB oraz odpowiadającą im fluorescencję. Opisali również wpływ innych czynników kliniczno-patologicznych na wizualizację węzłów wartowniczych. Druga – pogładowa publikacja zawiera przegląd aktualnych metod obrazowania węzła wartowniczego piersi, kierunki dalszych badań oraz trendy zmierzające do deeskalacji leczenia chirurgicznego raka piersi w zakresie dołu pachowego.

Dane kliniczno-doświadczone są starannie udokumentowane i opisane. Wnioski są jednoznaczną odpowiedzią na ustalone cele pracy.

### **Trafność doboru metod i narzędzi badawczych, umiejętność ich zastosowania**

Założenia i metody pracy, dobór technik i analiza uzyskanych wyników nie budzą zastrzeżeń. Wnioski są wyważone i wynikają z przeprowadzonych badań, obserwacji klinicznych i ich analizy. Doktorant podkreśla poznawcze i praktyczne implikacje wyników pracy poparte danymi z piśmiennictwa.

### **Dobór piśmiennictwa, umiejętność wykorzystywania źródeł**

Piśmiennictwo obejmuje pozycje bezpośrednio związanych z tematyką pracy - są właściwie dobrane i odpowiednio cytowane. Autor poprawnie prezentuje swoje poglądy oraz jest w stanie sprawnie je wspierać posługując się wynikami badań własnych oraz piśmiennictwem.

## **OCENA MERYTORYCZNA PRACY**

### **Temat pracy, trafność podjętej problematyki badawczej i jej oryginalność**

Dla skuteczności współczesnego skojarzonego leczenia raka piersi ogromne znaczenie mają nie tylko postępy w radioterapii, leczeniu systemowym, ale przede wszystkim sam proces doboru właściwej terapii i leczenie operacyjne. W najnowszych badaniach obserwuje się wyraźny trend w kierunku deeskalacji leczenia chirurgicznego w obrębie pachy u chorych na raka piersi. Obecnie

SLNB jest standardową techniką redukującą w większości przypadków klinicznych wskazania do wycięcia węzłów chłonnych pachowych (ALND) w raku piersi. To podejście do leczenia chirurgicznego zmniejszyło liczbę powikłań pooperacyjnych związanych z ALND takich jak obrzęk limfatyczny, ból, uszkodzenie nerwów, pooperacyjne tworzenie się surowiczaków, incydenty zakrzepowo-zatorowe i infekcje. Dlatego - aby podtrzymać i rozwijać trend do deeskalacji interwencji chirurgicznej w obrębie dołu pachowego - nowe, minimalnie inwazyjne technologie są niezbędne do optymalnego przed- i śródoperacyjnego obrazowania węzła wartowniczego.

Koncepcja rozprawy doktorskiej – badanie nowych, innowacyjnych technik **wizualizacji i identyfikacji węzłów wartowniczych** jest aktualna i ciekawa z punktu widzenia poznawczego i praktycznego. Uważam, że podejmowanie tej tematyki badań jest uzasadnione i bardzo pożądane.

### **Uzyskane rezultaty i ich znaczenie dla nauki i praktyki**

Doktorant przeprowadził doświadczenia oraz opisał obserwacje będące jednoznaczną odpowiedzią na ustalone cele pracy:

- publikacja przedstawia możliwość wykonania SNB z użyciem starego barwnika w nowy sposób - wizualizacją fluorescencji,
- niski odsetek fluoryzujących węzłów chłonnych przy zastosowaniu MB wynika prawdopodobnie z efektu „quenching”,
- rozcieńczenie może być kluczem do poprawy intensywności fluorescencji.

Badania przeprowadzone przez dr Budnera mają zatem istotne implikacje poznawcze i kliniczne. Jednocześnie dr Budner wskazuje, że Jego badania stanowią solidną podstawę do dalszych doświadczeń, zwłaszcza mających na celu określenie optymalnego rozcieńczenia w warunkach klinicznych, które może różnić się od wartości laboratoryjnych przedstawionych w Jego badaniu.

### **Poprawność językowa, stylistyczna i interpunkcyjna**

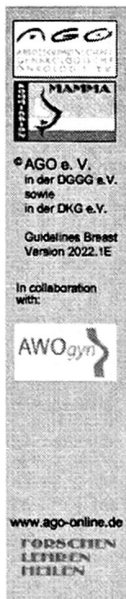
Rozprawa doktorska napisana jest w języku angielskim (streszczenie w języku polskim) - poprawnym językiem z użyciem prawidłowej stylistyki i terminologii. Wartość merytoryczna publikacji idzie w parze z umiejętnością argumentacji i polemiki. Edycja pracy jest prawidłowa i staranna.

### **UWAGI I PROPOZYCJE**

Z obowiązku Recenzenta chciałbym zwrócić uwagę i uściślić dwie kwestie:

1.

Strona 19, wers 7 oraz odpowiadające im fragmenty w części anglojęzycznej: wg. aktualnych wytycznych w metodzie podwójnej bardziej wskazane jest dołączenie do metody izotopowej znakowania błękitem patentowym niż metylenowym. Poniżej zamieszczam wycinek z aktualnych (V. 2022.1E) zaleceń AGO.



## Sentinel Lymph Node Excision (SLNE) Marking

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ <sup>99m</sup> Tc Kolloid	1a	A	++
▪ Preoperative lymphoscintigraphy (added information limited, but mandatory by legal regulations)*	1b	A	+
▪ Patent blue dye	1a	A	+/-
▪ Indocyanin green (ICG)	2a	B	+/-
▪ SPIO#	2a	B	+/-
▪ Methylene blue	4	D	-

- \* In Germany required for quality assurance of nuclear medicine
- # SPIO: Superparamagnetic Iron Oxide (Caveat: impaired MRI-sensitivity during follow-up)

2.

W podrozdziale pracy poglądowej „*Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in node positive patients (cN1)*” (strony 139-140) dodałbym celem uściślenia, że jak dotychczas w żadnej z analiz nie wykazano aby „klipsowanie” patologicznych węzłów chłonnych przed leczeniem neoadjuwantowym (NAC) a następnie wykonywanie *Targeted Axillary Dissection* (TAD) poprawiało wyniki onkologiczne (nawroty i przeżycia). Uwagę tę potwierdza aktualne doniesienie z SABC z 6-10 grudnia 2022 (do której Doktorant na etapie składania rozprawy doktorskiej nie mógł mieć jeszcze dostępu z uwagi na datę konferencji) referujące badanie OPBC-04/EUBREAST-06/OMA Study autorstwa Montagna et al.) - wskazują, że nawrót w węzłach pachowych po pominięciu ALND u chorych węzłowo-dodatnich, u których doszło do remisji węzłowej po NAC, nie był istotnie niższy w przypadku TAD niż SLNB (mimo że więcej chorych w TAD otrzymało radioterapię na pola węzłowe).

Wszystkie wymienione zastrzeżenia w żaden jednak sposób nie umniejszają wartości pracy. **Po wnikliwej lekturze dysertacji Pana lek. Olivera Michała Budnera oceniam ją bardzo wysoko. Jest to obszerne i samodzielne opracowanie i rozwiązanie oryginalnego, nowatorskiego zagadnienia naukowego przy użyciu nowoczesnych metod i jest dowodem umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.** Konkluzje Autora ukazują Jego świadomość, że przeprowadzone doświadczenia i analizy mają charakter wstępny i nie pozwalają jednoznacznie określić przydatności klinicznej fluorescencji błękitu metylenowego w biopsji węzła wartowniczego w raku piersi ale stanowią solidną podstawę do dalszych badań.

### PODSUMOWANIE

Badanie dotyczy istotnego zagadnienia, jest nowatorskie i jest ważnym głosem w dyskusji na temat innowacyjnych technik mogących znaleźć zastosowanie w operacyjnym leczeniu raka piersi. **Dlatego stawiam wniosek o wyróżnienie niniejszej rozprawy doktorskiej przez Radę Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za rzetelne opracowanie ważnego tematu badawczego.**

Zdaniem Recenzenta, oceniana **dysertacja doktorska Pana lek. Olivera Michała Budnera** pt. „**Ocena przydatności klinicznej fluorescencji błękitu metylenowego w biopsji węzła wartowniczego w raku piersi**” wykonana w Katedrze i Klinice Chirurgii Onkologicznej, Transplantacyjnej i Ogólnej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego pod opieką promotora – dr hab. n. med. Karola Połoma **spełnia kryteria przypisane rozprawom na stopień naukowy doktora** zdefiniowane w art.187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2021 poz. 478 ze zm.). Recenzowana przez mnie **rozprawa doktorska autorstwa Pana lek. Olivera Michała Budnera prezentuje adekwatną ogólną wiedzę teoretyczną Kandydata w dyscyplinie oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Przedmiotem rozprawy jest oryginalne rozwiązanie problemu naukowego a indywidualny wkład Kandydata w powstanie tej pracy jest wystarczający i udokumentowany.**

Dlatego zwracam się do Rady Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Pana Olivera Michała Budnera do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

*Z wyrazami szacunku,*  
*Reżis M. Stelmach*