

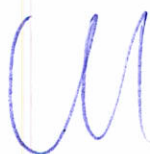
Warszawa, dn. 27.07.2019

Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. Katarzyny Pogody p.t. „Analiza czynników ryzyka nawrotu, charakterystyka rozsiewu i wyniki leczenia chorych na potrójnie ujemnego raka piersi”

Ocena wyboru tematu rozprawy: Potrójnie ujemny rak piersi (TNBC) stanowi duże wyzwanie dla onkologów, gdyż ma bardziej agresywny przebieg niż inne podtypy biologiczne raka piersi. Dodatkowo, skuteczne w innych podtypach raka piersi, metody leczenia systemowego, takie jak hormonoterapia czy leczenie celowane molekularnie nie mają zastosowania. Autorka podjęła się analizy retrospektywnej szerokiego materiału własnego ośrodka, dotyczącego grupy chorych na TNBC, aby ocenić przebieg kliniczny nowotworu u tych chorych (charakterystykę nawrotów) oraz związek czynników klinicznych i molekularnych z przeżyciem oraz wynikami poszczególnych typów leczenia. Obecnie zgromadzono już dużą wiedzę na temat przebiegu tego nowotworu, wpływu chemioterapii na przeżycie, co również bardzo rzetelnie omówiła Doktorantka we Wstępie i Dyskusji. Jednak opracowanie tego tematu na dużej grupie chorych z długim okresem obserwacji i regularnymi badaniami kontrolnymi, z leczeniem prowadzonym w ośrodku referencyjnym, gdzie chore otrzymywały jednorodne leczenie zgodne ze standardami, które obowiązywały w okresie, gdy były leczone, jest bardzo wartościowym opracowaniem. Wyniki te są interesujące, nie tylko dla Zespołu, w którym pracuje Doktorantka, ale dla wszystkich polskich onkologów, zajmujących się rakiem piersi, a także w pewnych aspektach dla społeczności międzynarodowej. Ja osobiście przeczytałam tę pracę z dużym zainteresowaniem.

Układ pracy: Przedstawiona mi do oceny rozprawa ma układ typowy dla tego typu opracowań. Obejmuje 178 stron maszynopisu w układzie typowym, wstęp, cel pracy, materiał i metoda, wyniki, dyskusja, wnioski, streszczenie, załączniki, spis tabel, spis rycin, piśmiennictwo i aneks. Pragnę zaznaczyć, że zaletą pracy jest jej bardzo przejrzysty układ,



mimo licznych celów pracy, co powoduje jej pewną heterogenność, Autorka konsekwentnie omawia poszczególne cele, podając dla każdego zastosowaną metodykę, potem podaje uzyskane wyniki w zakresie poszczególnych celów, a w Dyskusji kolejno je omawia. Bardzo przydatny jest również spis skrótów zamieszczony na początku pracy. Praca jest napisana poprawną polszczyzną, w sposób przystępny i rzeczowy, terminologia użyta jest poprawna. Osobiście czytałam tę pracę z przyjemnością i nie miałam żadnych trudności z rozumieniem toku wywodu Doktorantki. Praca zawiera 52 ryciny oraz 27 tabel. Dodatkowo, pokaźna część rycin i tabel została przeniesiona do Aneksu, co uważam za słuszną decyzję, bo bardzo duża ilość informacji zawarta w tabelach i rycinach, była nieco przytłaczająca przy lekturze rozprawy. Nie czynię z tego zarzutu, bo wynika to wyłącznie z bardzo szczegółowego i wnikliwego zajęcia się tematem przez Doktorantkę i ogromu pracy, jaki wykonała, opracowując materiał. Na pewno jednak przy publikacji będzie bardziej wybiórcza w prezentacji Wyników.

We **Wstępie** Doktorantka omówiła zagadnienia dotyczące epidemiologii i leczenia raka piersi, koncentrując się stosownie do tematu pracy na charakterystyce i leczeniu TNBC. Omówienie to jest oparte na najnowszej wiedzy w tej dziedzinie i świadczy o doświadczeniu i dużej wiedzy doktorantki w zakresie leczenia chorych na raka piersi. Podjęcie tematu pracy jest jasno uzasadnione.

Cel pracy: Inaczej, niż w innych doktoratach, Doktorantka nie formułuje głównego celu pracy i celów dodatkowych, tylko podaje 4 cele, niejako równorzędne. Czyni to pracę nieco heterogenną, ale myślę, że w kontekście opracowania retrospektywnego na bardzo dużej grupie chorych, jest to dopuszczalne i pozwala Autorce przedstawić dogłębnie swój bardzo bogaty materiał. Gdyby to był artykuł, można by uczynić z tego zarzut, ale w kontekście rozprawy doktorskiej należy to zaakceptować. Cele pracy to skrótowo: 1/ ocena przebiegu i typu nawrotów TNBC; 2/ ocena skuteczności chemioterapii u chorych bez rozsiewu oraz porównanie sposobów leczenia w st. I; 3/ Kliniczne i molekularne czynniki ryzyka nawrotu w I-III st. zaawansowania; 4/ Ocena przeżycia.

W rozdziale **Materiał i Metoda** Doktorantka scharakteryzowała badaną grupę, szczegółowo omówiła zastosowane analizy, oraz metody statystyczne. Do badania włączono 502 kolejne chore na TNBC leczone w Centrum Onkologii – Instytucie w Warszawie w latach 2005-2008. Podaje jakie czynniki kliniczne i biologiczne były włączone do analizy wpływu na wyniki leczenia, przebieg choroby oraz przeżycie. Wobec zmieniających się klasyfikacji stopni zaawansowania nowotworów TNM oraz coraz większego ich skomplikowania, mnie

osobiście trochę brakowało informacji, na której edycji oparta została klasyfikację stopni zaawansowania w pracy. Może też przydatne byłoby umieszczenie takiej Tabeli z klasyfikacją zaawansowania w Aneksie, tym bardziej że również w tej pracy stopień zaawansowania był najsilniejszym czynnikiem prognostycznym. Prawdopodobnie jednak Autorka nie chciała już bardziej rozwijać i tak bardzo obszernej rozprawy. Oprócz ogólnie uznanych czynników klinicznych, Autorka oceniła wartość prognostyczną i predykcyjną biomarkerów, które nie były oznaczane w latach 2005-2008. Zostało to ocenione dodatkowo dla potrzeb tej rozprawy w losowo wybranej grupie 157 chorych. Brak mi informacji w jaki sposób odbywał się ten losowy wybór. Opis przeprowadzonych analiz i metod statystycznych jest rzetelny i dokładny. Wybór metod statystycznych uważam za właściwy.

Wyniki: Autorka przedstawiła różnorodne wyniki swoich analiz na 74 stronach (+ aneks). To nie dziwi, przy tak bardzo rozbudowanych i szczegółowych celach pracy. Ilość i szczegółowość informacji w długim okresie obserwacji zgromadzona przez doktorantkę na temat włączonych do badania chorych jest imponująca. Powstaje jednak pytanie, bo tej informacji zabrakło w pracy, jaka była kompletność badań w okresie informacji oraz odsetek chorych straconych z informacji i po jakim czasie od leczenia następowały ewentualne utraty informacji.

Podsumowując przedstawione wyniki, w pracy wykazano, że około 30% chorych na TNBC ma nawrót choroby, do którego dochodzi najczęściej pomiędzy 6 a 24 miesiącem obserwacji. Pięcioletnie przeżycie całkowite w I, II i III stopniu zaawansowania klinicznego wyniosło odpowiednio 87%, 70%, i 29%, $p < 0,001$. Wpływ na przeżycie całkowite został więc wykazany dla uznanego czynnika rokowniczego, tj. stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu. Osiągnięcie pCR w wyniku zastosowania chemioterapii przedoperacyjnej było związane ze zmniejszeniem ryzyka nawrotu oraz dłuższym przeżyciem. Chemioterapia pooperacyjna wiązała się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu. Potwierdzono wartość dwóch opisanych w literaturze indeksów prognostycznych CPS+EG i PS+EG. W pracy nie potwierdzono rokowniczej wartości nowych biomarkerów – ekspresji AR, CD24, CD44 i odsetka TILs. Podobnie nie wykazano wpływu mutacji BRCA1/2 na przeżycie całkowite i ryzyko nawrotu. Autorka również potwierdziła złe rokowanie chorych na TNBC z przerzutami do mózgu. Dla mnie interesujący jest opis przerzutowania w TNBC. U 17 chorych w chwili rozpoznania przerzuty odległe były zlokalizowane tylko w jednym narządzie. Stanowiło to 63% przypadków wszystkich chorych z przerzutami odległymi.



Mnie, jako radioterapeutkę, interesowałoby ile chorych na TNBC ma w chwili rozpoznania lub w przebiegu swojej choroby tzw. chorobę oligometastatyczną. To ostatnio szeroko badane zagadnienie, pewna koncepcja biologiczna, która wskazuje, że wyniku nie do końca poznanych mechanizmów, u pewnych chorych na nowotwór rozwija się takie stadium zaawansowania, kiedy choroba nie jest już zlokalizowana miejscowo, rozwinęły się 1-3 do (rzadziej) 5 przerzutów w co najwyżej 2 lokalizacjach i nie ma tendencji do dalszego rozwoju choroby, w związku z tym radykalne leczenie miejscowe (chirurgia lub radioterapia) może poprawiać wyniki, prowadząc do wyleczenia lub długiej remisji. Interesujące byłoby zbadanie zagadnienia, czy w chorobie o tak agresywnym przebiegu, jak TNBC zdarzają się takie przypadki i jaki jest ich przebieg. Myślę, że dysponując tak licznymi i szczegółowymi danymi na temat przerzutowania TNBC, dodatkowo praktycznie bez radykalnego leczenia miejscowego przerzutów odległych, Autorka będzie mogła zbadać to zagadnienie i ocenić, czy takie stadium występuje i jaki ma przebieg przy leczeniu wyłącznie systemowym. Istnieje bowiem również pogląd, że skuteczność leczenia miejscowego w tych przypadkach jest ograniczona, a dobre rokowanie wynika z odmienności biologicznej tych przypadków. Sugeruję Autorce zajęcie się tym problemem w przyszłej pracy naukowej. To byłoby bardzo ciekawe badanie, stanowiące postęp w naszej znajomości tego zagadnienia.

Dyskusja: W Dyskusji Doktorantka analitycznie i krytycznie przedstawia własne wyniki w świetle innych badań. Świadczy to o jej dużej znajomości tematu. Jako ograniczenie pracy podaje jej retrospektywny charakter. Oczywiście, retrospektywny charakter prac ogranicza wnioskowanie, jednak nasza wiedza jest również poszerzana przez takie retrospektywne opracowania, jak to, którego podjęła się Doktorantka. Duża liczebność grupy, szczegółowość informacji, jednorodność sposobów leczenia, wysoka referencyjność ośrodka sprawiają, że wartość uzyskanych w badaniu Autorki wyników jest wysoka.

Autorka omawia wyniki dotyczące poszczególnych celów pracy kolejno, co jest bardzo przejrzyste i sprawia, że w tej Dyskusji nie ma zbędnych informacji i tak napisana Dyskusja może stanowić wzór dla przyszłych Doktorantów, w jaki sposób należy omawiać wyniki własnych badań.

Autorka słusznie zauważa, że leczenie chorych na TNBC już uległo zmianie od czasu, w którym były leczone pacjentki włączone do badania. Z pracy wynika, że te zmiany w terapii są uzasadnione, bo pCR uzyskana po chemioterapii przedoperacyjnej wiązała się z lepszym rokowaniem, a pacjentki, u których stwierdzano pCR miały bardziej agresywne leczenie. Omawianie zagadnień chemioterapii u chorych na TNBC przez Autorkę wskazuje na jej duże



doświadczenie w tym zakresie. Za bardzo wartościowe uznaję sformułowanie na końcu pracy sugestii, w jaki sposób uzyskane wyniki powinny się przełożyć na praktykę kliniczną. Nie ma wielu prac, które mają praktyczny wymiar, a przedstawiona mi do recenzji praca może zmienić praktykę kliniczną. Postulat konieczności indywidualizacji podejścia do badań wykonywanych w okresie obserwacji uważam za bardzo interesujący i uzasadniony. Częstość nawrotów u chorych na TNBC, szczególnie pod postacią przerzutów do płuc do 2. roku po leczeniu, uzasadnia postulat Doktorantki wykonywania w ramach badań kontrolnych badań obrazowych płuc w tej grupie chorych do 2. roku po leczeniu.

Dysertacja kończy się sformułowaniem sześciu **Wniosków** wynikających z przeprowadzonych badań i analizy uzyskanych wyników.

Piśmiennictwo zawiera 179 właściwie dobranych pozycji, bezpośrednio odnoszących się do omawianych w pracy zagadnień.

Podsumowując, przedstawioną mi do recenzji pracę, przeczytałam z dużym zainteresowaniem. Uważam, że jest ona wartościowa z klinicznego punktu widzenia. Dziękuję Wysokiej Radzie za danie mi możliwości recenzowania tej ciekawej pracy. Doktorantka wykonała bardzo ciekawe, rzetelne badanie kliniczne. Wykonała bardzo dużą liczbę analiz i porównań. Wymagało to od niej z pewnością bardzo wiele pracy. Wywiązała się z tego zadania bardzo dobrze. Praca poszerza naszą wiedzę na temat TNBC. Myślę, że na podstawie wyników przedstawionych w Dysertacji może powstać kilka publikacji, gdyż praca ta porusza wiele aspektów leczenia chorych na TNBC.

Mam więc zaszczyt stwierdzić, że przedstawiona mi do recenzji dysertacja spełnia wszystkie wymagania stawiane pracom doktorskim i zwracam się do Wysokiej Rady o dopuszczenie lek. Katarzyny Pogody do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Lucyna Kępka

Radioterapeuta – onkolog

Wojskowy Instytut Medyczny

Warszawa

ZAKŁAD KIEROWNIK
Centralnego Szpitala Klinicznego MON
Wojskowego Instytutu Medycznego
prof. dr hab. n. med. Lucyna KĘPKA