

Klinika Onkologii Klinicznej

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Bożenna Karczmarek-Borowska

Sekretariat oddziału: (17) 8666451, fax (17) 8666465, email: onkologia@szpital.rzeszow.pl

Rzeszów 31.07.2019

Ocena

rozprawy doktorskiej na stopień doktora nauk medycznych lek. Katarzyny Pogody pt.” Analiza czynników ryzyka nawrotu, charakterystyka rozsiewu i wyniki leczenia chorych na potrójnie ujemnego raka piersi” przedstawionej Radzie Naukowej Centrum Onkologii-Instytut w Warszawie. Promotorem pracy jest prof. inst. dr hab. med. Anna Niwińska.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska ma charakter retrospektywnej analizy czynników ryzyka nawrotu, rozsiewu oraz wyników leczenia chorych na potrójnie ujemnego raka piersi.

Rak piersi jest heterogenną chorobą, złożoną z kilku podtypów biologicznych. Podtyp TNBC stanowi obecnie największe wyzwanie dla onkologów z uwagi na agresywny przebieg choroby, małą skuteczność chemioterapii paliatywnej oraz brak skutecznych metod terapeutycznych w tym nieskuteczność hormonoterapii i terapii celowanych. Chemioterapia jest jedyną standardową metodą leczenia systemowego TNBC, jednakże nie stwierdzono, który schemat leczenia jest najskuteczniejszy. Wydaje się, że dokładne poznanie danych epidemiologicznych, czynników ryzyka nawrotu i rozsiewu umożliwi dobór optymalnego leczenia okołoperacyjnego i bardziej świadomą

opiekę nad chorymi w postaci intensywnych badań kontrolnych w przedziale czasu, kiedy dochodzi do najczęstszych nawrotów i rozsiewu.

Istnieją różnice w czynnikach zwiększających ryzyko zachorowania na TNBC w porównaniu z czynnikami ryzyka raka piersi ogółem. Dla TNBC charakterystyczne są: młodszy wiek zachorowania, liczne potomstwo, otyłość przed menopauzą i obecność mutacji w genie BRCA1. Szacuje się, że u około 10-25% chorych na TNBC stwierdza się nosicielstwo mutacji w genie BRCA, zwłaszcza w BRCA1. Różnice w odsetkach chorych na TNBC obciążonych mutacją opisywane w różnych publikacjach wynikały z odmiennych kryteriów doboru chorych do badań genetycznych, jak i różnic geograficznych w częstości występowania tych mutacji. U 75% nosicielek mutacji BRCA1, u których rozpoznano raka piersi, stwierdzono podtyp TNBC. Inną cechą charakterystyczną u chorych na TNBC jest wykrycie tej choroby w bardziej zaawansowanym stopniu w porównaniu z innymi podtypami raka piersi. U większego odsetka chorych rozpoznaje się TNBC w II lub III stopniu zaawansowania. Jedną z przyczyn tego zjawiska jest bardziej agresywny wzrost TNBC oraz częstsze występowanie u młodszych kobiet. Obserwuje się u TNBC duży odsetek raków z wysokim stopniem złośliwości histologicznej (G3). W badaniu histologicznym stwierdza się również częściej wysoki wskaźnik proliferacji komórkowej mierzony poziomem ekspresji białka Ki-67. Doktorantka podjęła się analizy nowych markerów, takich jak, CD24, CD44, AR i TILs co jest zasadne z uwagi na złe rokowanie części chorych i związane z potrzebą poszukiwania nowych czynników predykcyjnych i prognostycznych, które pozwoliłyby na wyodrębnienie grup rokowniczych w TNBC oraz poprawę wyników leczenia.

Uważam, że zaproponowany przez Doktorantkę temat badawczy jest ważny pod względem poznawczym i ma znaczenie praktyczne oraz wpisuje się doskonale w nurt badań nad oceną czynników predykcyjnych i prognostycznych u chorych na TNBC.

Przedstawiona do oceny dysertacja ma charakter rozprawy naukowej opracowanej według ogólnie przyjętych zasad. Praca liczy 178 stron wydruku komputerowego i pod względem redakcyjnym nie odbiega od typowego układu. Podzielona została na 8 głównych rozdziałów: wstęp, cel pracy, uzasadnienie podjęcia pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja oraz wnioski. W pracy umieszczono 28 tabel, 92 ryciny w tym 40 rycin w aneksie. Niezrozumiałym dla mnie jest umieszczenie tych 40 rycin w aneksie (jakie były przesłanki- pytanie) Dołączono ponadto, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz spis rycin i tabel. Spis piśmiennictwa obejmuje 176 pozycji anglojęzycznych i tylko 3 w j. polskim, które zostały dobrze dobrane, są aktualne i obejmują szereg prac opublikowanych w ostatnich latach w renomowanych czasopismach zagranicznych. Doktoantka nie umieściła w tekście pozycji piśmiennictwa nr 84. Praca doktorska została zredagowana w sposób staranny, co świadczy o znajomości przedmiotu i napisana przejrzystym językiem.

W wstępie autorka w sposób wyczerpujący i przystępny przedstawiła aktualne poglądy na temat epidemiologii, klasyfikacji molekularnej, charakterystyki chorych na TNBC oraz znane i nowe czynniki prognostyczne. Umiejętnie powoływała się na właściwe pozycje piśmiennictwa, w sposób który dowodzi wiedzy oraz dogłębnej znajomości tematu.

W pracy przedstawiono 4 cele badawcze:

1. Odrębności przebiegu TNBC: wykazanie cech charakterystycznych dla TNBC w odniesieniu do czasu do nawrotu i modelu rozsiewu.
2. Leczenie: ocena skuteczności okołoperacyjnej (przedoperacyjnej i pooperacyjnej) chemioterapii u chorych w I-III stopniu zaawansowania oraz porównanie sposobu leczenia miejscowego chorych w I stopniu zaawansowania.
3. Czynniki ryzyka nawrotu: ocena wpływu znanych i wybranych, nowych czynników histoklinicznych i molekularnych na ryzyko nawrotu u chorych w I-III stopniu zaawansowania.

4. Ocena przeżycia i przyczyn zgonu.

Do badania włączono 502 kolejne chore leczone w Klinice Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Centrum Onkologii–Instytutu w Warszawie. Przeanalizowano dane dotyczące pacjentek, histoklinicznych cech raka, sposobu leczenia i przebiegu choroby. Doktorantka przeprowadziła bardzo rzetelnie analizę statystyczną z zastosowaniem ogólnie przyjętych metod i zgodnych z obecnym stanem wiedzy.

Wyniki umieszczono w 5 podrozdziałach w postaci tabel i rycin, w których doktorantka bardzo szczegółowo analizowała swoje 4 cele pracy. Tabele i ryciny zostały przedstawione w sposób przejrzysty i zrozumiały, choć jak wspomniałam część rycin (40) zostało umieszczonych w aneksie. Zgodnie z przyjętymi standardami przy publikacji prac opisy rycin winne być umieszczone pod rycinami. Omówienie własnych wyników świadczy o dużej znajomości tematu.

W rozdziale „Dyskusja” autorka analizuje wyniki własne i konfrontuje je z wynikami innych autorów, posługując się dobrze dobranym piśmiennictwem. Omówienie prowadzone jest w sposób właściwy z znajomością literatury anglojęzycznej. Analiza własnych wyników doprowadziła doktorantkę do wyciągnięcia właściwych wniosków. Wszystkie przedstawione wnioski wynikają z przeprowadzonych badań i odpowiadają założonemu celowi pracy oraz mają znaczenie poznawcze.

Uzyskane dane z tej pracy wskazują, że:

1. Do nawrotu choroby dochodzi u 1/3 chorych na TNBC, w zdecydowanej większości przypadków w ciągu pierwszych 3 lat, szczególnie pomiędzy 6 a 24 miesiącem od rozpoznania. Charakterystyka nawrotu TNBC jest unikalna i różni się od opisywanej w innych podtypach biologicznych raka piersi. 90% chorych z

nawrotem choroby nie przeżywa 3 lat, a ⅓ chorych umiera w ciągu roku od nawrotu.

2. Ryzyko nawrotu TNBC jest wprost proporcjonalne do wyjściowego stopnia klinicznego zaawansowania choroby.

3. Poza stopniem klinicznego zaawansowania raka, nie udało się wyselekcjonować żadnego ze znanych ani wybranych, nowych czynników prognostycznych, na podstawie których można byłoby przewidzieć wysokie prawdopodobieństwo nawrotu choroby.

4. U chorych leczonych chemioterapią przedoperacyjną wykazano wartość rokowniczą całkowitej patologicznej odpowiedzi. U chorych, które po chemioterapii przedoperacyjnej nie uzyskały całkowitej patologicznej regresji zmian, gdy pozostała choroba resztkowa, ryzyko nawrotu i zgonu po 3 latach było odpowiednio o 40% i 36% większe, niż u chorych z pCR.

5. U chorych w I stopniu zaawansowania, leczenie oszczędzające (tumorektomia +radioterapia) jest bardziej skuteczne od mastektomii (bez radioterapii) w odniesieniu do ryzyka nawrotu choroby, jednak równoważne w odniesieniu do całkowitego przeżycia i przeżycia zależnego od raka piersi.

6. U chorych na raka piersi TNBC z mutacją germinálną w genach BRCA1/2 rokowanie jest porównywalne z rokowaniem chorych bez tej mutacji.

Przedstawiona do oceny praca napisana jest standardowo, zawiera wszystkie niezbędne rozdziały, prawidłowo postawione cele i odpowiadające im wnioski. Autorka udowodniła, że potrafi stawiać sobie cele, dobierać odpowiednio materiał, stosować nowoczesne metody badań, co świadczy o dużej wiedzy w zakresie przedstawionej rozprawy.

Praca doktorska lek. Katarzyny Pogody Magdy Pogody spełnia kryteria stawiane dysertacjom naukowym na stopień doktora nauk medycznych określone w art.13 ust. 1 Ustawy z dn. 14.03.2003 o stopniach naukowych i

tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz.595 z późn. zm.). Rozprawa stanowi samodzielne opracowanie problemu naukowego i wskazuje na dobry poziom wiedzy w tym zakresie.

Zwracam się do Rady Naukowej Centrum Onkologii-Instytut w Warszawie o przyjęcie pracy „Analiza czynników ryzyka nawrotu, charakterystyka rozsiewu i wyniki leczenia chorych na potrójnie ujemnego raka piersi ” jako rozprawy doktorskiej oraz dopuszczenia doktorantki lek. Katarzyny Pogody do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Pragnę również podziękować Wysokiej Radzie Centrum Onkologii-Instytut w Warszawie za obdarzenie mnie zaszczytem recenzowania powyższej rozprawy doktorskiej.

Jednocześnie zgłaszam wniosek o przyznanie wyróżnienia Autorce w/w pracy, co uzasadnia bardzo dobra metodyka , walory naukowe, spodziewane korzyści praktyczne i starannie przygotowana rozprawa doktorska.

Z poważaniem

Prof. dr hab. n. med. Bożenna Karczmarek-Borowska


KIEROWNIK
Kliniki Onkologii Klinicznej
prof. dr hab. n. med. Bożenna Karczmarek-Borowska