

Prof. dr hab. med. Romana Tomaszewska  
Zakład Diagnostyki Patomorfologicznej  
Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

## RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

pt. „Analiza wybranych czynników morfologicznych i molekularnych u chorych na apokrynowego raka piersi” lekarz Joanny Wysockiej, przeprowadzona dla Rady Naukowej Centrum Onkologii – Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie.

Rak piersi jest obecnie najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet w krajach Unii Europejskiej i jego częstość wykazuje tendencję rosnącą. Stanowi on nie tylko poważny problem społeczny, ale również narastające obciążenie finansowe, z uwagi na wprowadzanie nowych, choć nie zawsze wystarczająco skutecznych metod leczenia. W większości krajów rozwiniętych wdrażane są programy mające na celu ograniczenie społecznych i ekonomicznych skutków związanych z rakiem piersi. Przede wszystkim dąży się do tworzenia wyspecjalizowanych ośrodków, w których winna być prowadzona diagnostyka i leczenie raka piersi, zgodnie z najnowszymi osiągnięciami nauki. Ma to zapewnić chorym optymalne leczenie raka, dostosowane do określonego typu histologicznego, z uwzględnieniem obowiązującej klasyfikacji molekularnej. Pomimo szybkiego postępu w metodach leczenia (w tym leków ukierunkowanych molekularnie) wciąż istnieje pewna grupa raków piersi, w tym raka apokrynowego, w przypadku których intensywnie poszukuje się nowych czynników rokowniczych i punktów uchwytu dla leków, przydatnych w praktyce klinicznej. Raki apokrynowe stanowią od 0,3 – 4% raków piersi i z molekularnego punktu widzenia po części pokrywają się z grupą raków „potrójnie ujemnych” i HER-2 dodatnich. Rozbieżne dane przytaczane w piśmiennictwie, dotyczące częstości występowania apokrynowego raka piersi, wynikają zapewne z braku jednorodnych, powszechnie akceptowanych kryteriów rozpoznania. Dane na temat rokowania w przypadku raków piersi o fenotypie apokrynowym również nie są jednoznaczne, ale raki tego typu (o wysokim stopniu złośliwości histologicznej) związane są zazwyczaj z niekorzystnym przebiegiem klinicznym. Rzadkość występowania raka apokrynowego piersi utrudnia wiarygodne porównania oparte na badaniach jednorodnych, odpowiednio liczebnych grup chorych.

Powyższe spostrzeżenia skłoniły doktorantkę do przeprowadzenia badania, którego zasadniczym celem była charakterystyka morfologiczna i immunofenotypowa apokrynowego raka piersi oraz analiza czynników prognostycznych u chorych leczonych z powodu

apokrynowego raka piersi. Do ich realizacji autorka zaplanowała cele szczegółowe, tj. ocenę częstości występowania określonych cech morfologicznych i immunohistochemicznych apokrynowego raka piersi, analizę zależności pomiędzy cechami morfologicznymi i immunohistochemicznymi, analizę przeżycia całkowitego (OS) i bez objawów nowotworu (DFS) z uwzględnieniem badanych cech morfologicznych i immunohistochemicznych oraz ocenę wpływu badanych czynników prognostycznych na wyniki leczenia chorych na apokrynowego raka piersi.

W świetle danych literaturowych założone przez doktorantkę cele pracy są aktualne i ważne, zarówno z poznawczego jak i praktycznego, klinicznego punktu widzenia.

Przeprowadzone badanie miało charakter analizy retrospektywnej, w której źródłem informacji klinicznych była dokumentacja medyczna 59 chorych na apokrynowego raka piersi, leczonych w latach 1987-2010 w Centrum Onkologii – Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie w Krakowie. Z tej grupy wyodrębniono 57 pacjentek, spełniających aktualnie obowiązujące kryteria morfologiczne rozpoznania tej postaci naciekającego raka piersi. Do oceny parametrów morfologicznych i immunohistochemicznych wykorzystano archiwalny materiał tkankowy utrwalony w formalinie i zatopiony w bloczkach parafinowych. W badaniu histopatologicznym oceniano stopień złośliwości histologicznej raka, indeks proliferacyjny Ki-67, obecność cech angioinwazji oraz natężenie nacieku limfocytarnego. Metodą immunohistochemiczną oceniano ekspresję receptorów steroidowych (ER, PgR, AR), białek HER-2, GCDFP-15, EGFR oraz cytokeratyny 5/6 i 8/18. Do oceny amplifikacji genu *HER-2* autorka zastosowała metodę FISH. Wszystkie analizy statystyczne zostały przeprowadzone z wykorzystaniem pakietu STATISTICA v.12.

Wyniki badań potwierdziły m.in. statystycznie istotną zależność pomiędzy wielkością ogniska pierwotnego raka a ryzykiem zajęcia regionalnych węzłów chłonnych. Autorka stwierdziła także zależność pomiędzy stopniem zróżnicowania histologicznego raka apokrynowego a zaawansowaniem miejscowym. Wykazała, że istnieje zależność pomiędzy dwoma podstawowymi molekularnymi czynnikami charakterystycznymi dla raka apokrynowego, tj. receptora androgenowego i białka GCDFP-15. Ekspresji pierwszego wymienionego wyżej czynnika w 92% przypadków towarzyszyła ekspresja drugiego z nich ( $p=0,00048$ ). W zakresie oceny wyników leczenia potwierdzono m.in., że na zmniejszenie ryzyka nawrotu lokoregionalnego istotnie statystycznie wpływała radioterapia (w grupie poddanej radioterapii w okresie obserwacji nie odnotowano nawrotu lokoregionalnego; 0 vs 100%;  $p = 0,03100$ ), a na zmniejszenie ryzyka nawrotu systemowego wpływało zastosowanie chemioterapii (34,4% vs 65,5%,  $p = 0,01853$ ). Czynnikiem, które w analizie wieloczynnikowej zidentyfikowano jako mające istotny statystycznie wpływ na całkowite przeżycie było zaawansowanie miejscowe guza (cecha T – znaczne zaawansowanie miejscowe nowotworu (pT3-4) wiązało się z niemal 5-krotnym gorszym rokowaniem w



odniesieniu do całkowitego czasu przeżycia), obecność zatorów z komórek raka (3-krotne pogorszenie rokowania), wartość wskaźnika proliferacyjnego Ki-67 wynosząca więcej niż 20% (ponad 6-krotne pogorszenie rokowania) oraz brak ekspresji białka GCDFP-15 (niemal 6-krotne zmniejszenie czasu całkowitego przeżycia).

Uzyskane wyniki autorka przedstawiła na tle danych z piśmiennictwa, dowodząc nie tylko głębokiej znajomości problemu, ale również umiejętności interpretowania i krytycznej oceny własnych dokonań.

Przeprowadzone badania stały się podstawą do sformułowania pięciu wniosków, w których została zawarta odpowiedź na założone cele pracy. Doktorantka wykazała, że immunofenotypowa charakterystyka apokrynowego raka piersi wskazuje na dominację cech różnicowania apokrynowego i „bazalnego”. W apokrynowym raku piersi występuje istotna zależność pomiędzy współwystępowaniem ekspresji receptora androgenowego, białka GCDFP-15 i badanych cytokeratyn. Niezależnymi czynnikami prognostycznymi są w odniesieniu do przeżycia całkowitego: wielkość guza, obecność zatorów z komórek nowotworowych, wartość indeksu Ki-67  $\geq 20\%$  oraz brak ekspresji białka GCDFP-15, a w odniesieniu do przeżycia bez objawów nowotworu: obecność przerzutów w pachowych węzłach chłonnych, brak radykalności zabiegu oraz wartość indeksu Ki-67  $\geq 20\%$ . Wartość wskaźnika proliferacyjnego Ki-67  $\geq 20\%$  jest nie tylko niezależnym czynnikiem prognostycznym, ale również istotnie koreluje z ekspresją badanych cytokeratyn. Korzystne rokowanie u chorych na apokrynowego raka piersi związane jest z niskim stopniem zaawansowania lokoregionalnego, który koreluje ze współistnieniem innego korzystnego czynnika prognostycznego, jakim jest brak inwazji naczyniowej.

Recenzowana rozprawa stanowi samodzielne rozwiązanie problemu naukowego, została wykonana starannie i dowiodła dużej wiedzy teoretycznej doktorantki, jak również umiejętności praktycznego rozwiązywania problemów klinicznych. Nie budzi zastrzeżeń strona edytorska pracy, ilustracje są dobrej jakości, a piśmiennictwo w liczbie 57. pozycji aktualne i prawidłowo zacytowane.

Przedstawiona do oceny rozprawa spełnia wszelkie wymagania stawiane dysertacjom doktorskim, wobec czego zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Centrum Onkologii – Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie z wnioskiem o dopuszczenie lekarz Joanny Wysockiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kraków, 2018-06-12

Prof. dr hab. med. Romana Tomaszewska