

dr hab. med. Radosław Mądry
specjalista ginekolog położnik / specjalista ginekolog onkolog
Klinika Onkologii Katedry Onkologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego Poznań
ul. Szamarzewskiego 82/84, 60-569 Poznań
tel +48 61 854 90 20, fax. +48 61 851 04 90
komórka +48 501 149 213
radoslaw.madry@oncology.usoms.poznan.pl

Poznań 06-02-2021

Recenzja pracy doktorskiej lek. med. Maksymiliana Kruczały pod tytułem: **WARTOŚĆ
PROGNOSTYCZNA MUTACJI GENU BRCA1 U CHORYCH NA RAKA PIERSI.**

Rak gruczołu piersiowego od lat jest najczęściej rejestrowanym nowotworem wśród kobiet w Polsce. W 2015 roku wg danych KRN dotyczył 22,2% nowych zachorowań u kobiet. W liczbach bezwzględnych stanowiło to 18869 zachorowań w roku 2018 i ciągle rośnie.

Od połowy lat 70. aż do połowy pierwszej dekady XXI wieku w populacji kobiet w Polsce rak piersi był najczęstszą przyczyną zgonów. Od początku lat 80. nastąpiła stabilizacja umieralności, a ostatnia dekada przyniosła nawet spadek współczynników. Od 2007 gwałtowny przyrost zachorowań i zgonów z powodu raka płuca spowodował, że to rak płuca stał się najczęstszą przyczyną zgonów wśród kobiet. Nadal jednak rak piersi pozostaje drugą przyczyną zgonów wśród kobiet z powodu nowotworów. W liczbach bezwzględnych w 2018 roku zmarło z tego powodu w Polsce 6895 kobiet.

Postęp w leczeniu raka piersi związany jest z wieloma elementami procesu diagnozowania i leczenia. Nie jest to możliwe bez zrozumienia biologii tego nowotworu – w tym istotnego zjawiska biologicznego jakim jest występowanie mutacji w genach związanych z procesem powstawania nowotworów. Gen BRCA1 jest jednym z najczęstszych genów związanych z powstawaniem nowotworów piersi.

Raki piersi u chorych z mutacją w genie BRCA1 mają najczęściej charakter TNBC – „triple negative breast cancer” - nowotworu „potrójnie ujemnego” (57%). Rokowanie u tych

chorych jest zazwyczaj gorsze niż w przypadkach hormonozależnego raka piersi, częściej obserwuje się przerzuty w narządach mięsaszowych i ośrodkowym układzie nerwowym. Dodatkowo obciążenie mutacją w genach BRCA1/2 jest związane z większym ryzykiem wystąpienia innych nowotworów – BRCA - zależnych.

Mutacje genu BRCA1 są spotykane często. Przypuszcza się, że jest to związane z efektem założyciela, czego potwierdzeniem jest wysoka częstość mutacji w populacjach jednorodnych etnicznie, a co jest z tym związane, bardziej homogenne genetycznie. Populacją taką jest między innymi populacja polska. Przez lata, wg danych ośrodka Prof. Lubińskiego najczęstsze mutacje c.5382insC, c.C61G i c.4153delA, stanowiące 91% wszystkich mutacji genu.

W chwili obecnej mutacja w genach BRCA1 i BRCA2 nie jest traktowana powszechnie jako czynnik rokowniczy.

Przedstawiona mi do recenzji praca pt. **WARTOŚĆ PROGNOSTYCZNA MUTACJI GENU BRCA1 U CHORYCH NA RAKA PIERSI** lekarza medycyny Maksymiliana Kruczały jest próbą odpowiedzi na to pytanie.

Autor dokonał porównania przebiegu leczenia i losów 45 chorych z mutacją w genach BRCA1 i rakiem piersi do 52 chorych na raka piersi TNBC bez mutacji.

Chore z mutacją pochodziły z pacjentek Poradni Genetycznej Centrum Onkologii – Oddział w Krakowie (COOK) (obecnie Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej – Curie Państwowego Instytutu Badawczego) gdzie po przeanalizowaniu 196 historii z lat 2005 - 2016 zidentyfikowano 40 pacjentek, u których doszło do zachorowania na raka piersi. Jako grupę kontrolną wyodrębniono dane z Kliniki Chirurgii Onkologicznej COOK z roku 2013, gdzie wyodrębniono 52 chore z TNBC oraz 5 z TNBC oraz mutacją (które, autor włączył do grupy badanej).

Celami pracy była ocena wartości prognostycznej mutacji BRCA1 w populacji chorych z rakiem piersi, leczonych radykalnie, a w szczególności:

- a) wpływu mutacji na czas całkowitego przeżycia,
- b) wpływu mutacji na czas wolny od choroby,
- c) wpływu mutacji na częstość występowania nowotworów metachronicznych,
- d) ocenę przyczyn niepowodzeń leczenia chorych na BRCA1 – zależnego raka piersi

- e) porównanie wyników leczenia chorych na BRCA1 - zależnego raka piersi i chorych na trójjujemnego raka piersi bez mutacji

Praca jest skonstruowana klasycznie i składa się z 9 części. Ma 92 strony i zawiera 16 tabel i 5 rycin.

W wstępie (część 1) autor szeroko opisuje zagadnienie raka piersi – od epidemiologii przez podtypy raka, zasady diagnostyki i leczenia oraz przedstawia elementy genetyki klinicznej w raku piersi.

W kolejnej części (część 2) przedstawiono cele pracy.

W części 3 (materiał i metody) przedstawiono metodyka gromadzenia informacji o chorych, metody analizy statystycznej oraz charakterystykę badanej grupy.

W części 4 (wyniki) za pomocą tabel i opisów zaprezentowano zebrane dane.

W części 5 (omówienie wyników i dyskusja) autor rozważa uzyskane wyniki i przeprowadza dyskusję nad nimi:

W części 6 autor przedstawia słabe i mocne strony rozprawy doktorskiej

W części 7 autor przedstawia 5 wniosków:

1. W polskiej populacji nosicielstwo mutacji BRCA1 nie jest czynnikiem rokowniczym dla raka piersi. Według uzyskanych wyników nosicielstwo mutacji nie wpływa na czas przeżycia całkowitego ani czas wolny od choroby.
2. Nosicielstwo mutacji BRCA1 wiąże się z wysokim ryzykiem rozwoju nowotworu metachronicznego.
3. Mutacji BRCA1 nie zwiększa ryzyka niepowodzenia terapii raka piersi o założeniu radykalnym. Przy dłuższym okresie obserwacji na pierwszy plan wysuwają się nowotwory metachroniczne, które dotyczą nawet połowy pacjentek. Biorąc pod wieloletnie przeżycia chorych na raka piersi, u nosicieli mutacji wydają się one być większym zagrożeniem niż pierwotny nowotwór.

4. Główną przyczyną niepowodzenia leczenia pierwotnego nowotworu w obu grupach było wystąpienie rozsiewu choroby. U chorych z obecną mutacją BRCA1 częściej niż do rozsiewu choroby dochodziło do rozwoju drugiego, niezależnego nowotworu złośliwego
5. Nie stwierdzono różnic w przeżyciach całkowitych i wolnych od choroby pomiędzy oboma analizowanymi grupami po uwzględnieniu znanych czynników prognostycznych.

Dodatkowo autorowi nasuwają się trzy wnioski ujęty w recenzji skrótowo:

1. Każda chora na raka piersi powinna być kierowana na badanie genetyczne pod kątem nosicielstwa mutacji BRCA1
2. Nosicielki mutacji BRCA1 po leczeniu powinny mieć proponowane postępowanie profilaktyczne analogicznie do zdrowych nosicieli
3. Ścisła współpraca pomiędzy poradniami genetycznymi i onkologicznymi jest niezbędna...

W części 8 autor umieszcza streszczenie w języku polskim i angielskim

Część 9 pracy to bibliografia (składająca się z 103 pozycji (z czego 54 (>50%) jest z ostatnich 10 lat).

Z uwag recenzenta uważam, że niezasadne jest stwierdzenie z początku wniosku pierwszego – uzyskane wyniki dotyczyć mogą jedynie materiału z Ośrodka, w którym go przeprowadzono i nie powinny być traktowane jako odnoszące się do „polskiej populacji”.

Dodatkowe wnioski wydają się celowe umieścić w dyskusji – zwłaszcza, że w wielu ośrodkach w Polsce są składową codziennej praktyki w odniesieniu do raka piersi.

W przypadku planowania publikacji sugerowałbym podjęcie analizy porównawczej grupy TNBC bez mutacji z grupą TNBC z mutacją. Nieznacznie zmniejszyłoby to grupę badaną, ale pozwoliłoby uzyskać wnioski dotyczące jednorodnej grupy chorych.

Te uwagi nie obniżają to jakości pracy.

W podsumowaniu: uzyskane dane poddano analizie za pomocą właściwie dobranych metod statystycznych i przedstawione za pomocą przejrzystych tabel. Dyskusja jest oparta na nowoczesnym piśmiennictwie, przeprowadzono logicznie. Autor cytuje istotne prace dotyczące leczenia raka piersi oraz roli mutacji BRCA1 związanych z tym leczeniem. Wnioski uzyskane z przeprowadzonego badania są zgodne z celem pracy, logicznie uzasadnione. Piśmiennictwo jest nowoczesne i istotne w odniesieniu do badanego zagadnienia.

Uważam, że przedmiot pracy, dobór metody badawczej oraz analizy statystycznej, prezentacja wyników, dyskusja oraz wnioski odpowiadają kryteriom stawianym pracom doktorskim. W związku z powyższym przedkładam Radzie Naukowej **Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej – Curie Państwowego Instytutu Badawczego** w Warszawie wniosek o dopuszczenie lek. med. Maksymiliana Kruczały do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku

Radosław Mądry

335244 Dr hab. n. med. Radosław Mądry
specjalista ginekolog-położnik
specjalista ginekolog-onkolog
tel. 501 149 213