



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Katedra i Klinika Położnictwa Chorób Kobięcych
i Ginekologii Onkologicznej II WL



Warszawa, 10.09.2021 r

Ocena rozprawy doktorskiej Mgr ALICJI BEREZOWSKIEJ pt.:

„Kliniczna przydatność oznaczania i ocena prognostyczna markerów nowotworowych HE4 i CA125 w monitorowaniu leczenia nawrotowego raka jajnika bez i z mutacją w genach BRCA1 i/lub BRCA2 oraz w trakcie terapii celowanej Olaparybem”

Z ogromnym zainteresowaniem zapoznałem się z przedstawioną do oceny przez Wysoką Radę ICO w Warszawie rozprawą doktorską pt. *„Kliniczna przydatność oznaczania i ocena prognostyczna markerów nowotworowych HE4 i CA125 w monitorowaniu leczenia nawrotowego raka jajnika bez i z mutacją w genach BRCA1 i/lub BRCA2 oraz w trakcie terapii celowanej Olaparybem”*. Dotyczy ona wciąż aktualnych zagadnień związanych z problematyką ginekologii onkologicznej a w szczególności leczenia raka jajnika.

Niewątpliwy wpływ na podjęcie i realizację badań w zakresie tak aktualnej, ważnej i trudnej problematyki miała Promotor Prof. Beata Kotowicz, posiadająca duży dorobek naukowy, ogromne doświadczenie w zakresie diagnostyki laboratoryjnej oraz autorytet w środowisku diagnostów i onkologów.

Wśród nowotworów układu rozrodczego, rak jajnika jest jedną z głównych przyczyn zgonów. Ciągłe niezadawalające efekty leczenia sprawiają a wręcz wymuszają poszukiwanie nowych metod i schematów postępowania. Wykazano istnienie predyspozycji genetycznych raka jajnika, a wśród nich najczęściej występujące mutacje w sekwencjach genów BRCA1, BRCA2. W grupie pacjentek z potwierdzoną mutacją w genach BRCA, po leczeniu systemowym, możliwe jest leczenie z użyciem inhibitora PARP. Uważa się, że tego typu terapię, stosowane samodzielnie lub w skojarzeniu ze standardową chemioterapią, przyczyniają się do stabilizacji choroby lub opóźnienia jej rozwoju. Uzasadnione jest zatem



poszukiwanie czynników mogących mieć znaczenie w ocenie skuteczności przebiegu leczenia zarówno systemowego jak i uzupełniającego oraz w prognozowaniu wznowy po zakończeniu terapii. Przedmiotem niniejszej pracy była próba wykazania użyteczności klinicznej markerów nowotworowych w czasie monitorowania przebiegu leczenia systemowego i uzupełniającego inhibitorem PARP oraz kontroli chorych po zakończonej terapii, celem wczesnego wykrycia wznowy.

Dlatego temat rozprawy Alicji Berezowskiej, należy uznać za bardzo ciekawy i nowatorski.

Rozprawa doktorska posiada układ typowy i składa się ze wstępu, celu pracy, materiału i metodologii badań, wyników, dyskusji, wniosków, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz bibliografii. Proporcje rozdziałów zostały właściwie zachowane.

Na szczególną uwagę zasługuje wstęp, który w sposób bardzo przystępny wprowadza w problematykę etiologii, diagnostyki i czynników rokowniczych raka jajnika. O ile podrozdziały 1.3. i 1.4. zawierają podstawy, ważne, jednak nie wnoszące nowych informacji, a tylko systematyzujące wiedzę, o tyle dalsze podrozdziały wstępu, szczególnie 1.5 i 1.6. są bardzo istotne dla realizacji doktoratu zapoznając w sposób bardzo wnikliwy i zrozumiały z istotą pracy, czyli problematyką leczenia raka jajnika i monitorowania leczenia nawrotów.

Autorka w sposób bardzo logiczny i przemyślany sformułowała cele dysertacji. Głównymi celami pracy było określenie klinicznej użyteczności oraz wartości predykcyjnej stężeń CA125 i HE4 u chorych na nawrotowego raka jajnika z potwierdzoną bądź nie, mutacją w genach BRCA w ocenie odpowiedzi na leczenie systemowe oraz analiza użyteczności klinicznej i ocena wartości predykcyjnej stężeń CA125 i HE4 u chorych z potwierdzoną mutacją w genach BRCA w trakcie terapii celowanej inhibitorem PARP - Olaparybem. Powyższe cele realizowała autorka w oparciu o: -ocenę dynamiki zmian stężeń CA125 i HE4 oraz ich korelacji ze stanem klinicznym według tomografii komputerowej w trakcie monitorowania leczenia i w pierwszym roku po zakończeniu chemioterapii, -analizę krzywych ROC i ustalenie własnych punktów odcięcia dla stężeń CA125 i HE4 różnicujących chore z progresją, co umożliwiło identyfikację grupy chorych o wysokim ryzyku nawrotu do roku po zakończonym leczeniu, -analizę przeżycia chorych - ustalenie związku pomiędzy



stężeniami badanych markerów nowotworowych a czasem wolnym od choroby (PFS) oraz całkowitym czasem przeżycia chorych (OS).

Do badania zakwalifikowano 111 pacjentek leczonych w Klinice Ginekologii Onkologicznej Narodowego Instytutu Onkologii - Państwowego Instytutu Badawczego im. Marii Skłodowskiej – Curie w Warszawie z potwierdzonym nawrotem raka jajnika. W badanej grupie chorych stosowano standardową chemioterapię. U 50% chorych potwierdzono pierwszy nawrót choroby. U ponad 90% chorych stwierdzono wysoki stopień zaawansowania klinicznego według klasyfikacji FIGO (III i IV). Spośród badanej grupy chorych u 48 pacjentek (43%) z mutacjami w genie/nach BRCA1 i lub BRCA2, po zakończeniu leczenia systemowego wdrożono terapię celowaną Olaparybem w ramach programu lekowego: „Leczenie podtrzymujące Olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej”. Chore zakwalifikowane do programu, poza obecnością mutacji w genie/nach BRCA1 i lub BRCA2 i potwierdzonym nisko dojrzałym surowiczym rakiem jajnika (HGSC), pozytywnie odpowiadały na wcześniejsze leczenie związkami platyny. U wszystkich monitorowanych chorych pobierano krew w kierunku markerów nowotworowych CA125 i HE4 przed leczeniem, w trakcie jego trwania oraz w obserwacji po jego zakończeniu. Stężenia CA125 i HE4 w surowicy krwi oznaczano metodą elektrochemiluminescencji. Materiał pobierano przed rozpoczęciem kolejnego rzutu chemioterapii, w trakcie leczenia (po 3 i 6 kursie CHT) oraz po jego zakończeniu (po 6 i 12 miesiącach). Status mutacji w genach BRCA, u chorych określano metodą NGS – sekwencjonowanie następnej generacji.

Wyniki autorka przedstawiła w 15 tabelach i 25 rycinach oraz w formie opisowej załączonej do każdej formy graficznej, w sposób przystępny i dobrze wyjaśniający bardzo trudne zagadnienie. U chorych leczonych systemowo wykazano, że podwyższone stężenia CA 125 i HE4 korelowały z obrazem klinicznym według TK. Wykazano, że po roku od zakończenia leczenia systemowego, aż 93% chorych bez potwierdzonej mutacji w genach BRCA miało podwyższone stężenia CA125, podczas gdy u pacjentek z potwierdzoną mutacją, odsetek ten wynosił jedynie 36%. Ponadto u chorych BRCA dodatnich zarówno czas wolny od choroby jak i całkowity czas przeżycia był znamienne dłuższy. U chorych z



potwierdzoną mutacją w genach BRCA, u których wdrożono terapię podtrzymującą Olaparybem, wykazano silniejszą moc diagnostyczną CA125 do wykrywania wznowy w trakcie leczenia. Wykazano ponad trzykrotny wzrost stężeń CA125 u chorych z progresją potwierdzoną w TK.

W oparciu o uzyskane wyniki doktorantka przeprowadziła dyskusję, w której wykazała się dużą swobodą wypowiedzi naukowej oraz krytycyzmem uzyskanych wyników. Jedynie ostatni akapit dyskusji wydaje się być trochę życzeniowy, mało uniwersalny i odnoszący się do aktualnej sytuacji prowadzenia refundacji leczenia a nie wyników badań.

Na podstawie przeprowadzonych badań i wyczerpującej dyskusji, doktorantka przedstawiła trzy wnioski, które w zupełności odpowiadają celom zawartym w dysertacji. We wniosku pierwszym zwróciła uwagę na wartość predykcyjną CA125 i HE4 w ocenie odpowiedzi na leczenie systemowe, wskazując na ryzyko progresji choroby w badanej grupie do roku od zakończenia leczenia przy wzroście stężeń między 3 a 6 kursem chth, jak również progresję przy punktach odcięcia dla stężeń: CA125 > 29 IU/mL; HE4 > 100 pmol/L, wyznaczonych u chorych po 6 i 12 miesiącach od zakończenia leczenia systemowego. Za szczególnie istotny, z praktycznego punktu widzenia należy uznać wniosek drugi, w którym Doktorantka stwierdziła, że u chorych z mutacją w genach BRCA, w trakcie chemioterapii stężenia CA125 i HE4 są znacznie niższe, a wznowę potwierdza się u mniejszego odsetka chorych, co wskazuje na lepszą odpowiedź na leczenie. Wykazała także, że okres bez progresji oraz czas całkowitego przeżycia w tej grupie jest dłuższy, niż u chorych bez mutacji w genach BRCA. Przedstawione wnioski odnoszą się do wyodrębnionych w projekcie pracy problemów badawczych co wskazuje, że założone cele pracy zostały zrealizowane.

Praca doktorska zawiera streszczenie polskie i angielskie oraz kończy ją bibliografia obejmująca 120 pozycji piśmiennictwa, głównie angielskiego, dobrze dobrane i cytowane w tekście pracy, z tego 76 opublikowano po 2010 roku, wśród tych, 8 z 2020 roku. Rozprawa doktorska została napisana w sposób przejrzysty, a zamieszczone tabele i ryciny bardzo ułatwiają orientację w dość skomplikowanym materiale.



WARSZAWSKI UNIwersYTET MEDYCZNY

MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Katedra i Klinika Położnictwa Chorób Kobięcych i
Ginekologii Onkologicznej WL



Z obowiązku recenzenta, pragnę zwrócić uwagę na nieliczne błędy edytorskie dotyczące głównie strony redakcyjnej pracy: (str. 18) lizosomalna Doxorubicyna, powinno być liposomalna Doxorubicyna, brak w wykazie skrótów na str. 9-10 następujących skrótów: SD-stabilizacja choroby (str.17), PD-progresja choroby (str.17), RF- wideki replikacyjne (str.22), brak rocznika (2017) pracy nr 113 (str.89), pozycje piśmiennictwa 34 i 35 powinny być rozpoczęte od nazwiska autora (str.84). Uwagi te nie mają znaczenia w ogólnym odbiorze całości dysertacji.

Podsumowując stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr Alicji Berezowskiej wykonana została z niezwykłą dbałością, obejmuje bardzo ciekawy materiał badawczy, a szczególną uwagę zwraca staranna edycja i nienaganna estetyka pracy. Praca doktorska jest bardzo dobrze zaplanowanym i wykonanym projektem badawczym. Badania zostały przeprowadzone poprawnie pod względem merytorycznym, a wnioski wynikające z analiz zostały prawidłowo sformułowane. W tym miejscu pozwalam sobie na opinię, że podjęte przez Doktorantkę wyzwanie wymagało dużej wiedzy, sprawności i dojrzałości naukowej. Opracowanie to wymagało od doktorantki znacznego nakładu pracy w celu poznania biologii raka jajnika i w ostateczności pozwoliło na wyciągnięcie bardzo istotnych, z punktu widzenia klinicznego, wniosków. Należy podkreślić, iż wobec sporej ilości takich opracowań w skali piśmiennictwa światowego i polskiego, uzyskane przez doktorantkę wyniki i wnioski, wnoszą nowe bardzo istotne informacje przydatne do rutynowej praktyki klinicznej.

Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych mgr Alicji Berezowskiej, spełnia warunki określone w art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U- 2016 poz. 882 z późn. zm.). W związku z powyższym wnoszę do Wysokiej Rady Narodowego Instytutu Onkologii wniosek o dopuszczenie mgr Alicję Berezowską do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med.
KRZYSZTOF CENDROWSKI
Specjalista położnictwa
chorób kobiecych
ginekologii onkologicznej
662182