



Warszawa, dnia 23 czerwca 2022 r.

**Recenzja rozprawy na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych
i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne**

Lek. Aleksandry Koniecznej

**Pt. „Antygen Ki67 jako marker odpowiedzi na hormonoterapię
przedoperacyjną w hormonozależnym raku piersi”.**

Rak piersi to najczęstszy na świecie nowotwór złośliwy u kobiet z liczbą nowych zachorowań ponad 2 mln 200 tys. W Polsce wg Krajowego Rejestru Nowotworów w 2019 roku stwierdzono prawie 20 tys. zachorowań i był on przyczyną zgonów u prawie 7 tys. chorych. Czas wzrostu zachorowań na raka piersi to wiek powyżej 45 roku życia, ze szczytem pomiędzy 50 a 69 rokiem życia.

Etiologia raka piersi podobnie jak wielu innych nowotworów często jest wieloczynnikowa. Jednym z najważniejszych czynników jest płeć żeńska, co związane jest z endogenną stymulacją hormonalną i wrażliwością komórek gruczołu sutkowego na działanie hormonów, w tym szczególnie estrogeny i progesteronu. Kancerogeneza w oparciu o działanie żeńskiego układu hormonalnego wiąże się istotnie ze zmianami hormonalnymi w życiu kobiety: pierwsza miesiączka, ciąża, karmienie piersią czy menopauza. Protekcyjnie działa urodzenie więcej niż jednego dziecka w młodym wieku oraz naturalne karmienie, natomiast przeciwny wpływ wywiera wczesne wystąpienie miesiączki, późna menopauza czy bezdzietność. Inne czynniki wpływające na zwiększenie ryzyka zachorowania na rak piersi obejmują: predyspozycje genetyczne (m.in. mutacje genów supresorowych *BRCA1* oraz *BRCA2*, biała rasa, wcześniejsze rozpoznanie raka piersi, rozpoznanie raka in situ czy zmian proliferacyjnych, ekspozycja na promieniowanie jonizujące przed 30 rokiem życia, a także styl życia (obciążające są: nadwaga, otyłość, niska aktywność fizyczna, palenie papierosów, stosowanie antykoncepcyjnych środków hormonalnych, hormonalna terapia zastępcza czy spożycie wysoce przetworzonej żywności).

Podstawowym czynnikiem decydującym o strategii leczenia oraz rokowaniu chorych na raka piersi jest rozpoznanie histopatologiczne i ustalenie określonego podtypu molekularnego nowotworu.



Określenie podtypu biologicznego nowotworu (Luminalny A, Luminalny B, Luminalny B HER-2 dodatni, Nieluminalny HER-2 dodatni, Trójnegatywny) odbywa się w oparciu o status receptorów estrogenowych (ER) i progesteronowych (PgR), status receptora HER2/brak lub obecność amplifikacji genu *HER2*, a także antygen Ki67.

Dodatkowe czynniki histopatologiczne o znaczeniu rokowniczym obejmują: obecność/brak inwazji podścieliska, stopień zróżnicowania komórek rakowych (G, *grading*), status regionalnych węzłów chłonnych oraz margines chirurgiczny.

W leczeniu radykalnym raka piersi najważniejszą rolę odgrywa leczenie chirurgiczne często poprzedzone przedoperacyjną, neoadiuwantową lub indukcyjną chemioterapią/hormonoterapią/terapią anti-HER2 lub pooperacyjną, uzupełniającą hormonoterapią, terapią anti-HER-2, czy chemioterapią. Radioterapia standardowo stosowana jest jako leczenie uzupełniające po zabiegu oszczędzającym oraz w niektórych sytuacjach klinicznych po mastektomii.

W przypadku rozsiewu choroby nowotworowej zastosowanie ma głównie paliatywna chemioterapia, immunoterapia (anty HER-2), hormonoterapia, leczenie ukierunkowane molekularnie.

Przedoperacyjna hormonoterapia jest jedną z ciekawych opcji terapeutycznych, która ma udowodnioną skuteczność i bezpieczeństwo w danej grupie pacjentek z rozpoznaniem luminalnym rakiem piersi. Nie ma jednak jasnych kryteriów kwalifikacji, ani jednoznacznych wytycznych postępowania w tym zakresie opartych np. na określonych biomarkerach. Dotychczas powszechnie używanymi w praktyce klinicznej czynnikami predykcyjnymi oraz molekularnymi decydującymi o wyborze tej metody leczenia są: ekspresja receptorów estrogenowych i progesteronowych, indeks Ki67, indeks PEPI (*preoperative endocrine prognostic index*) czy sprofilowane testy genetyczne.

Interesującym kierunkiem badawczym dla przedoperacyjnej hormonoterapii jest zmiana wartości antygenu Ki67 w trakcie terapii. Sugeruje się, że obniżenie jego wartości w trakcie leczenia może korelować z zahamowaniem proliferacji guza. Dotychczas udowodniono, że po krótkotrwałym zastosowaniu hormonoterapii indeks Ki67 korelował z przeżywalnością; niższa jego wartość wiązała się z wydłużeniem przeżycia (dodatnia wartość prognostyczna).

Wg dotychczasowej wiedzy używa się najczęściej dwóch punktów odcięcia wartości Ki67 dla neoadiuwantowej hormonoterapii korelujące z zachowaną odpowiedzią na stosowane leczenie i lepszym rokowaniem: Ki67 < 10% oraz < 2,7%.



Wartość Ki67 < 2,7 używana jest w PEPI *score*, który jest obliczany na podstawie materiału pooperacyjnego i obejmuje: wielkość guza, wartość Ki67, pooperacyjny status węzłów chłonnych oraz wskaźnik Allreda. Indeks PEPI używany jest w celu określenia grupy chorych, u których istnieje podwyższone ryzyko nawrotu choroby po neoadiuwantowej hormonoterapii. Niewątpliwie pozyskanie biomarkera, który definiowałoby wrażliwość na hormonalną terapię mogłoby istotnie zmienić praktykę kliniczną i zwiększyć odsetek chorych leczonych przedoperacyjną hormonoterapią, a zmniejszyć liczbę chorych otrzymujących przedoperacyjną chemioterapię.

Lek. Aleksandra Konieczna precyzyjnie przedstawiła główny cel swojej pracy:

1. „Określenie odpowiedzi klinicznej i histopatologicznej na przedoperacyjną hormonoterapię u pacjentek z hormonozależnym, HER2 ujemnym rakiem piersi ze szczególnym uwzględnieniem oceny antygenu Ki67 jako markera odpowiedzi wczesnej (w materiale z biopsji gruboigłowej) i późnej (w materiale pooperacyjnym)”.

Pod względem formalnym rozprawa doktorska liczy 107 stron oraz zawiera 127 pozycji piśmiennictwa, które dobrane jest w sposób prawidłowy oraz podzielona jest na typowe dla dysertacji rozdziały: wstęp, cel pracy, metody statystyczne, materiał i metody, wyniki, dyskusje, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim, spis tabel, wykresów i rycin, bibliografię, zgodę komisji bioetycznej, zgodę pacjenta na udział w badaniu.

W tym miejscu chciałbym podkreślić fakt interdyscyplinarności przeprowadzonych badań naukowych, co nadaje im praktycznego znaczenia i być może zastosowania w przyszłości.

Na projekt badawczy uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Centrum Onkologii-Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie nr: 22/2019.

Materiał badawczy stanowiła grupa stanowiąca 127 pacjentek z rozpoznaniem rakiem piersi leczonych w Klinice Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie, które spełniły następujące kryteria: stan sprawności ogólnej 0-2 wg skali WHO, histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, bez nadekspresji receptora HER2 (ER+, PgR +/-, HER2 -), stopień zaawansowania wg TNM: T1-4, N0-3 M0, wielkość guza w badaniu fizykalnym (mierzona kaliperem) > 1 cm, prawidłowa czynność układu krążenia, nerek i wątroby, zdolność do współpracy i uzyskanie



pisemnej zgody na udział w badaniu, stan pomenopauzalny. Natomiast kryteria wykluczające obejmowały: inny nowotwór złośliwy w wywiadzie lub współistniejący, przewlekłe choroby: ciężka niewydolność wątroby, ciężka niewydolność nerek ($eGFR < 10$ ml/min), zaawansowana osteoporoza, choroby psychiczne lub neurologiczne przebiegające z zaburzeniami świadomości, które mogą utrudnić zrozumienie zgody na leczenie i uniemożliwić współpracę.

Chore zostały podzielone na dwie grupy: 47 pacjentek leczono według standardowego postępowania (grupa A), natomiast u 80 chorych wykonano dodatkową kontrolną biopsję gruboigłową w trakcie stosowania systemowej hormonoterapii (grupa B). Schemat postępowania obejmował w skrócie: diagnostykę ambulatoryjną, w następnym etapie konsylium wielospecjalistyczne MDT z kwalifikacją do hormonalnej terapii przedoperacyjnej założenie znacznika do guza wraz biopsją gruboigłową (dla grupy badanej) lub tylko założenie znacznika dla grupy obserwacyjnej, ponowne konsylium wielospecjalistyczne MDT, leczenie operacyjne i leczenie pooperacyjne. Kolejny etap prac badawczych zawierał rutynowe badania w Zakładzie Patologii, wykonywane według wytycznych Polskiego Towarzystwa Patologów: ocena receptorów estrogenowych, progesteronowych, HER2 oraz Ki67, stopień złośliwości histologicznej (G, *grading*).

Zgodnie ze standardami światowymi preparaty zostały obejrzone oraz ocenione przez dwóch niezależnych patomorfologów chociaż z jednego ośrodka, natomiast ostateczny wynik uwzględniony w analizie materiału zawsze zawierał konsultacje preparatów przez doświadczonego patologa.

Mediana wieku chorych włączonych do badania wyniosła 67 lat (zakres od 51 do 82 roku życia), najczęściej rozpoznawano guz w stadium zaawansowania klinicznego cT2 – 53,3% badanych (46,8% grupa A; 57,0% grupa B), a drugim w kolejności cT3 – 31,7% badanych (36,2% grupa A; 29,1% grupa B) [bez znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami], klinicznie zmienione węzły chłonne (cN1, cN2) w grupie B stwierdzano u 47 (58,8%) pacjentek, a w grupie A u 16 (34,0%) pacjentek [znamienna statystycznie różnica pomiędzy grupami], stopień zaawansowania zgodnie z VIII edycją klasyfikacji AJCC/UICC - II: w grupie A u 34 (72,3%) pacjentek a w grupie B u 55 (68,7%), - III: u 12 pacjentek (25,5%) w grupie A oraz u 22 pacjentek (27,6%) w grupie B.

W badaniu histopatologicznym najczęściej rozpoznawano raki naciekające przewodu NOS (80,3%), przy czym w grupie B, w stosunku do grupy A odnotowano większy odsetek raków zrazikowych (22,8% vs 14,9%, ale bez znamienności statystycznej), o średnim stopniu zróżnicowania (G2), który stwierdzono u 86 (67,7%) chorych (wysoki stopień zróżnicowania raka G1 ustalono u 32 (25,2%) pacjentek, bez znamienych różnic pomiędzy grupami).



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Klinika Onkologii

W zakresie ekspresji receptorów u wszystkich pacjentek włączonych do badania potwierdzono dodatnią ekspresję receptora estrogenowego wynoszącą od 60,0% do 100,0%, bez ekspresji receptora HER2, a ekspresję receptora progesteronowego w obu grupach o wartości powyżej 20,0% stwierdzano łącznie u 88 (69,3%) chorych. Z kolei antygen Ki67 w większości guzów stwierdzany był poniżej wartości 27% - łącznie u 102 (80,3%) pacjentek a u 3 (2,4%) wyjściowe oznaczenie Ki67 było poniżej 2,7%. Wszystkie chore otrzymały przedoperacyjną hormonoterapię, najczęściej inhibitory aromatazy [letrozol zastosowano u 124 (97,6%) ocenianych pacjentek, egistrozol stosowano u 1 (0,8%) pacjentki, a tamoksifen u 2 (1,6%)]. Natomiast w grupie A letrozol stanowił 100% zaleconego leczenia systemowego. Mediana czasu stosowanego leczenia przedoperacyjnego wynosiła 225 dni, a w grupie poddanej kontrolnej biopsji (grupa B) mediana czasu leczenia do wykonania biopsji wyniosła 29 dni. U wszystkich pacjentek wykonano zaplanowane leczenie operacyjne: mastektomię u 64 (50,4%) pacjentek, z czego u 26 (40,6%) pacjentek z tej grupy bez limfadenektomii, ale z biopsją węzłów wartowniczych, leczenie oszczędzające pierś u 63 (49,6%) pacjentek z czego u 55 (85,9%) bez limfadenektomii, ale z biopsją węzłów wartowniczych; limfadenektomię u 46 (36,2%) pacjentek, z grupy A – 13 (27,7%) i 33 (41,3%) z grupy B.

Doktorantka w swojej pracy badawczej uzyskała następujące wyniki:

Biopsja kontrolna gruboigłowa zmiany pierwotnej w piersi po przedoperacyjnym leczeniu

U wszystkich chorych z grupy B w trakcie przedoperacyjnej hormonoterapii wykonano kontrolną biopsję gruboigłową guza, natomiast dwie chore (2,5%) ze względu na brak patomorfologicznie diagnostycznego utkania z biopsji u jednej chorej oraz radiologiczny i kliniczny obraz całkowitej odpowiedzi u drugiej chorej zostały wyłączone z dalszej analizy. W kontrolnej biopsji stwierdzono więcej rozpoznań raków zrazikowych niż w biopsji wyjściowej (28,2% do 21,8%), u 5 pacjentek (6,4%) zmianę podtypu raka przewodowego NOS na raka zrazikowego, a u 1 (1,3%) zmianę raka piersi zrazikowego na NOS. Również uległ zmianie stopień złośliwości histopatologicznej w drugiej biopsji u 37 pacjentek (47,4%), przy czym u 41,0% zmniejszył się, a u 6,4% zaobserwowano jego wzrost bez obecności raków o najwyższym stopniu złośliwości G3.

Ekspresja receptora estrogenowego w porównaniu do biopsji przed leczeniem poza jedną pacjentką (nie stwierdzono obecności receptora estrogenowego w kontrolnej biopsji) nie uległa zmianie. Z kolei ekspresja receptora progesteronowego w grupie B w materiale z kontrolnej biopsji uległa zmniejszeniu u 43 (44,5%) pacjentek. Natomiast u 5 (6,4%) pacjentek potwierdzono nadekspresję receptora HER2 (pierwotnie nie była obecna). Te pacjentki wyłączono z badania oraz dalszej analizy ze względu na zmianę leczenia systemowego z uwzględnieniem leczenia anty HER2.



W grupie badanej (grupa B) w biopsji pierwszej poziom ekspresji Ki67 $\geq 27\%$ (poziom wysoki) występował u 18 (22,5%) chorych tej grupy, natomiast w biopsji kontrolnej wykonanej w trakcie leczenia systemowego taką wartość Ki67 potwierdzono jedynie u 4 (5,1%) pacjentek.

Uzyskane wyniki w zakresie badanych czynników były znamienne statystycznie dla receptora progesteronowego i antygenu Ki67 - $p=0,0001$ (dla obu czynników) oraz dla receptora estrogenowego - $p=0,004$.

Wyniki pooperacyjne.

Zabieg operacyjny (zabieg oszczędzający pierś u 60 (52,2%) pacjentek, u 47 (78,3%) z biopsją węzłów wartowniczych, a u pozostałych 13 (21,7%) z limfadenektomią pachową) został wykonany u 120 pacjentek ze 127 pierwotnie włączonych do badania [5 (3,9%) nie wyraziło zgody na operację, a u 2 (1,6%) w trakcie leczenia doszło do rozsiewu choroby nowotworowej]. Z analizy wyłączono także 5 chorych, u których w kontrolnej biopsji stwierdzono obecność nadekspresji receptora HER2. Nie uwidoczniło się znamienych różnic pomiędzy grupami w zakresie wykonywanego typu zabiegu ($p=0,317$). Po leczeniu przedoperacyjnym u 79 (68,7%) pacjentek po wykonaniu zakresu operacji taki jaki pierwotnie zaplanowano, natomiast u 24 (14,3%) mniej rozległe zabiegi.

W badaniu histopatologicznym pooperacyjnym resztkowe utkanie nowotworu (RCB, *residual cancer burden*) określono u 115 pacjentek, z których całkowitą odpowiedź patologiczną (pCR) – grupa 0 stwierdzono u 4 (3,5%) kobiet, minimalną chorobę resztkową – grupa I u 18 (15,7%) pacjentek, umiarkowaną chorobę resztkową – grupa II u 64 (55,6%) chorych, a rozległą chorobę resztkową świadczącą o hormonooporności u 29 (25,2%) leczonych, ale bez uzyskania znamienności statystycznej pomiędzy grupami ($p=0,125$).

Leczenie przedoperacyjne miało wpływ na zmniejszenie średnicy guza (cT). Średnia wielkość zmian w badaniach obrazowych w grupie A i B przed rozpoczęciem leczenia wynosiła 32 mm, natomiast w badaniu pooperacyjnym odpowiednio 17,5 mm i 17 mm ($p=0,0001$).

W zakresie stopnia klinicznego zaawansowania zmian nowotworowych po leczeniu przedoperacyjnym w porównaniu wyników pooperacyjnych uzyskano wzrost odsetka pacjentek w I stopniu zaawansowania (z 3,2% do 33,3%), a zmniejszenie odsetka w II (z 70,0% do 46,9%) i III (z 26,8% do 19,8%).



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Klinika Onkologii

W analizie dotyczącej stopnia złośliwości (analiza 110 z początkowej grupy 127 pacjentek) w porównaniu do biopsji przed leczeniem, w materiale pooperacyjnym zaobserwowano wzrost odsetka nowotworów o niskim stopniu złośliwości G1 z 25,2% do 48,2%, zmniejszenie stopnia G2 z 67,7% do 47,3% i zmniejszenie stopnia G3 z 7,1% do 4,5%. Wykazano także wzrost odsetka raków zrazikowych z 19,7% do 26,1% oraz zmniejszenie raków przewodowych NOS z 80,3% do 65,8%, ale bez znamiennych różnic pomiędzy grupami ($p=0,737$).

W badaniu pooperacyjnym ekspresja receptora estrogenowego została potwierdzona w 109 (98,2%) guzach w materiale uzyskanym podczas zabiegu operacyjnego, a jej brak w 2 (1,8%) przypadkach. Z kolei średni poziom ekspresji receptora estrogenowego w materiale pooperacyjnym w grupie A wynosił 95,2% a w grupie B 88,0% bez znamiennych różnic pomiędzy grupami ($p=0,239$). Receptor progesteronowy określony powyżej 20% potwierdzono w grupie 28,8% nowotworów, w grupie A jego ekspresja dotyczyła 42,2% badanych preparatów, natomiast w grupie B 19,7% z uzyskaniem znamienności statystycznej pomiędzy grupami ($p=0,010$). Średni poziom ekspresji receptorów progesteronowych w grupie A wyniósł 36,6% a w grupie B 15,5%. Nadekspresję receptora HER2 w pooperacyjnym badaniu patomorfologicznym wykazano w 3 (2,7%) przypadkach.

W analizie białka Ki67 w 103 (92,8%) nowotworach, jego wartość była niższa od 27%, a w 42 (37,8%) przypadkach mniejsza od 2,7%. W grupie A indeks Ki67 poniżej 2,7% dotyczył 24,4% badanych preparatów, a w grupie B 47,0% z uzyskaniem znamienności statystycznej pomiędzy grupami ($p=0,016$). Średnia wartość Ki67 wyniosła odpowiednio 6,3% a w grupie A oraz 7,6% w grupie B ($p=0,094$).

Podsumowując uzyskane wyniki u 75 (67,5%) pacjentek podczas przedoperacyjnej terapii hormonalnej nastąpił spadek procentowy wartości zarówno Ki67 jak i PgR, u 2 (1,8%) uzyskano zarówno wzrost jak i stabilizację wartości obu parametrów, u 5 (4,5%) pacjentek obserwowano spadek wartości PgR przy wzroście Ki67, a u 7 (6,3%) przy spadku wartości Ki67 nastąpił wzrost wartości PgR. W przypadku indeksu Ki67 pomiędzy biopsją pierwszą, biopsją kontrolną oraz badaniem pooperacyjnym zauważalna jest stała, związana z długością leczenia przedoperacyjnego tendencja do zmniejszania się jego wartości.



Wyniki w biopsji kontrolnej jako predyktory ostatecznych wyników.

Analiza uzyskanych wyników wskazuje, że wartość Ki67 oparta na kontrolnej biopsji u większości pacjentek pozwala na prawidłową ocenę badania pooperacyjnego.

Użyte przez Doktorantkę metody analiz statystycznych: analiza opisowa podsumowująca zmienne ciągłe przy pomocy średniej z odchyleniem standardowym oraz medianę i rozstęp między kwartyłowy, testy chi-kwadrat oraz test dokładny Fishera, test rang Wilcoxon'a, metodę Drzew Klasyfikacyjnych i Regresyjnych zostały dobrane w sposób prawidłowy i zgodny z zasadami statystycznymi opracowania wyników także dla małych grup. Analizę statystyczną wykonano przy użyciu programu STATA/SE 17 (StataCorp LLC, College Station, Teksas, USA) oraz R version 4.1.0 (The R Foundation for Statistical Computing).

Wnioski

Na podstawie uzyskanych wyników Doktorantka wyciągnęła wnioski, które były zgodne, z założonym celem:

1. W przedstawionym badaniu klinicznym potwierdzono skuteczność zastosowania hormonoterapii przedoperacyjnej w redukcji wielkości guza pierwotnego zarówno w badaniu przedmiotowym, jak i w badaniach obrazowych.
2. Wczesna zmiana wartości antygenu Ki67 w trakcie leczenia przedoperacyjnego, może być uznanym czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi (wczesnej i późnej) na stosowaną hormonoterapię w hormonozależnym raku piersi.
3. Zastosowanie przedoperacyjnej hormonoterapii ma wpływ na uzyskanie odpowiedzi histopatologicznej ocenianej w badaniu materiału pooperacyjnego.

Temat, który podjęła Doktorantka jest ważny z uwagi na często nieuzasadnioną kwalifikację pacjentek do przedoperacyjnej chemioterapii zamiast hormonoterapii, co powoduje, że kumulujemy toksyczność bez poprawy efektu terapeutycznego. Wciąż poszukujemy nowych czynników predykcyjnych, które w sposób przewidywalny potrafiłyby ocenić biologię, a co za tym idzie agresywność nowotworu. Naszym celem jest także poszukiwanie czynników predykcyjnych, które z kolei mogłyby przewidywać prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie, zwłaszcza hormonoterapię przedoperacyjną.



Praca jest ciekawa, przejrzysta, dobrze zaplanowana i czyta się ją z przyjemnością i lekkością, a dodatkowe ryciny, wykresy czy zdjęcia niewątpliwie podnoszą jej atrakcyjność. Doktorantka w swojej pracy wykazała się dobrym warsztatem naukowym, umiejętnością prospektywnego i logicznego myślenia, które świadczą o znajomości zasad planowania i przeprowadzania badań naukowych.

Nie ma także wątpliwości odnośnie znaczącego wkładu w pracę badawczą Doktorantki, który niewątpliwie był znaczący i samodzielny, chociaż oczywiście pod „czujnym okiem” Promotora i Promotora pomocniczego.

W dyskusji, lek. Aleksandra Konieczna oceniła i porównała swoje wyniki z danymi literaturowymi w sposób prawidłowy, chociaż zabrakło mi krytycznego spojrzenia na własne wyniki. W podsumowaniu i dyskusji powinny jednak zostać uwypuklone ograniczenia tej pracy wynikające z jednoośrodkowej rekrutacji chorych oraz małej grupy pacjentów. Podkreślenia wymaga fakt konieczności walidacji uzyskanych wyników w innym, zewnętrznym ośrodku pomimo jej prospektywnego charakteru.

Chciałbym także zaznaczyć, że oceniana przeze mnie praca może mieć swoje istotne implikacje kliniczne, jednak wymaga to potwierdzenia w badaniach bez ograniczeń o których wspomniałem powyżej. Wnioskiem płynącym z tej pracy jest konieczność dalszych badań w tym kierunku.

Po szczegółowym zapoznaniu się całością pracy jednoznacznie stwierdzam, że nie mam uwag obniżających jej poziom.

Jednak z obowiązku recenzenta znalazłem następujące drobne uchybienia:

1. Brak informacji, czy do badania zostały włączone wszystkie kolejne chore, co zapewniałoby dobór pewien dobór losowy i wzmocniło wyniki badania, czy była jakaś selekcja?;
2. Brakuje mi w dyskusji podkreślenia ograniczeń tej pracy: mała liczba chorych w poszczególnych grupach oraz brak walidacji zewnętrznej (badanie jednoośrodkowe), co jest niewątpliwie istotne przy analizie uzyskanych wyników;
3. błędy stylistyczne/gramatyczne wymagający korekty:

- str. 12: „progesterownych” – powinno być: progesteronowych;

- str. 20: „Leczenie przedoperacyjne jest jedną z opcji stosowaną we wczesnych rakach piersi (cT1- 2, N0-1), ale przede wszystkim jego rola wykorzystywana jest w przypadku raków wyjściowo nieoperacyjnych” – powinno być: Leczenie przedoperacyjne jest jedną z opcji



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Klinika Onkologii

stosowaną we wczesnych rakach piersi (cT1- 2, N0-1), ale przede wszystkim jego rola wykorzystywana jest w przypadku raków wyjściowo nieresekcyjnych; nowotwór jest nieresekcyjny z przyczyn technicznych, a nieoperacyjny jest pacjent np. z powodu braku możliwości wykonania znieczulenia ogólnego;

- str. 24: „W przypadku guzów pierwotnie operacyjnych” – powinno być: W przypadku guzów pierwotnie resekcyjnych; wyjaśnienie jak wyżej;

- str. 31: „Określenie odpowiedzi klinicznej i histopatologicznej na przedoperacyjną hormonoterapię u pacjentek z hormonozależnym, HER2 ujemnym rakiem piersi ze szczególnym uwzględnieniem oceny antygenu Ki67 jako markera odpowiedzi wczesnej (w materiale z biopsji gruboigłowej) i późnej (w materiale pooperacyjnym)” – powinno być: Określenie odpowiedzi klinicznej i histopatologicznej na przedoperacyjną hormonoterapię u pacjentek z rozpoznanym hormonozależnym, HER2 ujemnym rakiem piersi ze szczególnym uwzględnieniem oceny antygenu Ki67 jako markera odpowiedzi wczesnej (w materiale z biopsji gruboigłowej) i późnej (w materiale pooperacyjnym); nie używa się sformułowania pacjentek z.....tylko albo chorych na...albo z rozpoznanym.....

- str. 54:wspomniano wcześniej, zgodnie z oceną materiału operacyjnego raków piersi dokonaną w Zakładzie Patologii w PIB-NIO, oceniono, że wartość receptora Ki67 o wartości poniżej „27%” określana jest jako „niska”, natomiast równej bądź powyżej „27%” jako „wysoka” – powinno być: wcześniej zamian wcześniej, poza tym lepszym i bardziej merytorycznym określeniem zamiast receptora Ki67 – może białka Ki67, antygenu Ki67 itd.;

- str. 65:”.... zmniejszył się raków przewodu NOS” – powinno być:... zmniejszył się raków przewodowych NOS;

- str. 68:”... Średni poziom ekspresji receptorów estrogenowych w grupie A wyniósł 36,6% a w grupie B 15,5%” – powinno być:Średni poziom ekspresji receptorów progesteronowych w grupie A wyniósł 36,6% a w grupie B 15,5%;

- str. 82:u chorych z rakami” – powinno być: u chorych na.....; albo z rozpoznanym

Pomijając moje uwagi, przedstawiona do oceny rozprawa spełnia ustawowe wymogi na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Klinika Onkologii

Należy podkreślić, że badanie zostało zaplanowane, wykonane i opisane na dobrym poziomie naukowym i niewątpliwie stanowi próbę rozwiązania oryginalnego zagadnienia naukowego dotyczącego poszukiwania nowych biomarkerów u chorych na rak piersi leczonych przedoperacyjną hormonoterapią.

W związku z powyższym z wnioskuje do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie o dopuszczenie lek. Aleksandry Koniecznej do dalszych etapów procedury przewodu doktorskiego.

Prof. zw. dr hab. n. med. Rafał Stec
prof. zw. dr hab. n. med. Rafał Wiesław Stec