

Dr hab. n. med. Barbara Radecka, prof. UO^{1,2}

Opole, 20 września 2022 r.

¹Klinika Onkologii, Instytut Nauk Medycznych
Uniwersytet Opolski w Opolu

²Klinika Onkologii z Odcinkiem Dziennym
Opolskie Centrum Onkologii im. Prof. Tadeusza Koszarowskiego

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarz Aleksandry Koniecznej

Tytuł rozprawy

ANTYGEN Ki67

**JAKO MARKER ODPOWIEDZI NA HORMONOTERAPIĘ PRZEDOPERACYJNĄ
W HORMONOZALEŻNYM RAKU PIERSI**

Ocena wyboru tematu

Rak piersi jest chorobą niejednorodną, a jego genetycznie uwarunkowana heterogenność znajduje odbicie w cechach fenotypowych.

Raki luminalne charakteryzują się ekspresją receptorów estrogenowych (ER) i / lub receptorów progesteronowych (PgR), raki HER2 dodatnie wykazują nadekspresję białka receptorowego HER2 i / lub amplifikację genu kodującego takie białko, a w przypadku raków trójujemnych żadna w wymienionych cech nie jest identyfikowana, ani odpowiednio reprezentowana. Najczęściej, w ok. 70-80% przypadków rozpoznawane są raki luminalne. Rozróżnienie podtypów biologicznych raka piersi w oparciu o wymienione cech fenotypowe

blad

ma kluczowe znaczenie, bowiem poszczególne podtypy różnią się przebiegiem biologicznym i rokowaniem oraz, co szczególnie ważne w codziennej praktyce, odmienną wrażliwością na poszczególne metody systemowego leczenia.

Zdecydowana większość raków piersi jest diagnozowana w stadium wczesnym lub miejscowego zaawansowania, przerzuty odległe w chwili rozpoznania stwierdza się w około 5-15% przypadków. W chorobie bez przerzutów odległych (M0 wg TNM) standardem jest postępowanie wielospecjalistyczne, które polega na łączeniu metod miejscowych i systemowych w różnych sekwencjach. Większość chorych jest wyjściowo poddanych radykalnemu leczeniu chirurgicznemu, które następnie zostaje uzupełnione leczeniem systemowym (hormonoterapią, chemioterapią, leczeniem ukierunkowanym) i ewentualnie radioterapią.

Od kilkunastu lat wzrasta zastosowanie wstępnego leczenia systemowego, które poprzedza zabieg operacyjny lub, jeśli jest on niemożliwy do przeprowadzenia, definitywną radioterapię. Pierwotnie celem takiej sekwencji było ułatwienie operacji oszczędzających piersi lub przeprowadzenie radykalnego zabiegu u chorych z pierwotnie nieoperacyjnym guzem. Badania ostatnich lat wykazały, że przedoperacyjna chemioterapia lub chemioterapia skojarzona z leczeniem anti-HER2 pozwala uzyskać patomorfologiczną całkowitą odpowiedź (pCR), zdefiniowaną jako ypT0/isypN0, u 50-60% chorych, odpowiednio na raka trójjemnego lub HER2-dodatniego. U chorych na raka luminalnego pCR osiąga się u ok. 10-20% chorych, a guzy ER-dodatnie są ogólnie uważane za mniej wrażliwe na chemioterapię. W tym podtypie rozsądną alternatywą jest wstępna hormonoterapia, leczenie nie tylko skuteczne, ale również dobrze tolerowane i kosztowo-efektywne. Dobra tolerancja hormonoterapii jest szczególnym atutem w leczeniu chorych w podeszłym wieku, w której to populacji dominują raki luminalne. Przedoperacyjna hormonoterapia nie jest powszechnie stosowana, aczkolwiek w ostatnich latach zainteresowanie takim sposobem leczenia wzrasta, głównie ze względu na coraz większą liczbę badań testujących nowe leki w połączeniu z hormonoterapią. Nadal jednak przedmiotem codziennych rozważań lekarza onkologa jest wybór optymalnej strategii leczenia przedoperacyjnego u chorych na raka luminalnego. Czy w przypadku wysokiego miejscowego zaawansowania lepiej zastosować chemioterapię czy hormonoterapię? Ogromne zainteresowanie budzą biomarkery, które mogą pomóc w wyborze optymalnego leczenia systemowego. Jednym z nich jest Ki67, wskaźnik proliferacji, przydatny w przewidywaniu skuteczności hormonoterapii, mierzonej odpowiedzią wczesną i późną.

Blaw

W tym kontekście wybór tematu prowadzonych przez Doktorantkę, Aleksandrę Konieczną, badań zasługuje na szczególne uznanie. Doktorantka podjęła temat niezwykle ważny z praktycznego punktu widzenia i niedostatecznie opisany.

Ocena formalna

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska ma układ typowy dla tego typu opracowań. Obejmuje 103 strony maszynopisu, z tradycyjnym podziałem na wstęp, cel pracy, materiał i metodykę badań, wyniki, dyskusję, wnioski oraz wykaz piśmiennictwa. Zawarto również streszczenia w języku polskim i angielskim. Całość wieńczą załączniki obejmujące zgodę Komisji Bioetycznej oraz Formularz Świadomej Zgody Pacjenta.

Ocena merytoryczna

We wstępie Autorka omawia w uporządkowany sposób zagadnienie dotyczące raka piersi – etiologię, epidemiologię, diagnostykę i leczenie. W opinii recenzentki wstęp jest nieco nadmiernie rozbudowany, a we fragmentach opisujących szczegółowo czynniki etiologiczne czy wykorzystywane w diagnostyce metody badań obrazowych można odnieść wrażenie, że Doktorantka odbiegła nieco od zasadniczego tematu pracy. Podrozdział dotyczący diagnostyki patomorfologicznej jest wartościowym przeglądem wiedzy o podtypach biologicznych raka piersi i podstawowych biomarkerach. Część tego podrozdziału dotyczy wskaźnika Ki67. Autorka wspomina tutaj o sposobach oceny i znaczeniu klinicznym nie unikając kontrowersji dotyczących standaryzowania metod. Wątpliwości budzi zastosowanie czasu terażniejszego w odniesieniu do opisu przedziałów wartości Ki67 (niski < 15,0%, średni 16,0 – 30,0%, wysoki >30,0%) na stronie 15, bowiem **nie jest** to aktualnie obowiązujący podział. W toku wieloletnich badań na rolę wskaźnika Ki67 wartości odcięcia przyjęte przez różnych badaczy były odmienne (co zresztą podkreślają autorzy cytowanej metaanalizy z 2007 roku) i ewoluowały w czasie. Obecnie kierujemy się punktem odcięcia przyjętym w Wytycznych Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego pod redakcją J. Jassem i M. Krzakowski lub przyjętym w danej pracowni (co zresztą precyzyjnie Doktorantka opisuje w rozdziale Metody, w odniesieniu do analizy własnego materiału badawczego). Cytowane przez Doktorantkę badania oceniające biologiczne aspekty i kliniczne znaczenie wskaźnika Ki67 są kluczowe i właściwie dobrane. Wkradły się tutaj jednak drobne pomyłki w kolejności cytowanych prac, o czym więcej w dalszej części recenzji. Kolejną część Wstępu stanowi przegląd metod leczenia

Brade

miejscowego i systemowego, napisany przejrzysto i wyczerpująco. W podrozdziale dotyczącym radioterapii zawarto zdanie, które budzi wątpliwości: „Na podstawie badań prospektywnych udowodniono, że operacja oszczędzająca piersi z następową radioterapią zmniejsza ryzyko wznowy miejscowej o 90,0-95,0%.” Nie podano w odniesieniu do czego następuje to zmniejszenie? Cytowana praca [59] nie odnosi się do tego zagadnienia, bowiem praca umieszczona w wykazie piśmiennictwa pod numerem 59, traktuje o postępowaniu chirurgicznym w zakresie pachowych węzłów chłonnych. Doktorantka szeroko omówiła leczenie systemowe, właściwie akcentując dobór leczenia do biologicznych cech guza oraz zaawansowania choroby. Przytoczyła szereg kluczowych badań oceniających leczenie przedoperacyjne, w tym hormonoterapię. Warto odnotowania jest przywołanie wyników własnych macierzystej kliniki Doktorantki w zakresie przedoperacyjnej chemioterapii. Autorka zawarła tutaj również informacje o najnowszych trendach w zakresie przedoperacyjnego leczenia systemowego chorych na luminalnego HER2-ujemnego raka piersi – połączeniu inhibitorów aromatazy z inhibitorami PI3K czy CDK4/6. Ten fragment ma szczególnie wysoką wartość poznawczą i może stanowić źródło wiedzy dla młodych lekarzy - przyszłych onkologów i nie tylko. Podobnie wysoko Recenzentka ocenia fragment opisujący znaczenie wskaźnika proliferacji Ki67 w ocenie korzyści z przedoperacyjnej hormonoterapii oraz indeks PEPI, jego konstrukcję i kliniczną przydatność w identyfikowaniu chorych, u których istnieje podwyższone ryzyko nawrotu choroby po neoadjuwantowej hormonoterapii i leczeniu operacyjnym. Niestety, w tym podrozdziale Autorka także nie uniknęła pomyłek w numeracji cytowanych prac.

Celem pracy badawczej było określenie odpowiedzi klinicznej i histopatologicznej na przedoperacyjną hormonoterapię u chorych na hormonozależnego HER2-ujemnego raka piersi ze szczególnym uwzględnieniem oceny antygenu Ki67 jako markera odpowiedzi wczesnej (w materiale z biopsji gruboigłowej) i późnej (w materiale pooperacyjnym).

Analizy danych klinicznych wykonane zostały przy użyciu programu STATA/SE 17 oraz pakietu R wersja 4.1.0. Zastosowane metody statystyczne są właściwe i odpowiednio dobrane do założonych celów.

Rozdział Materiał i metody jest opracowany starannie. Należy podkreślić, że praca ma charakter prospektywny, a Doktorantka uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej nr 22/2019 w dn. 18 kwietnia 2019 roku. Autorka precyzyjnie opisała ścieżkę diagnostyczno-terapeutyczną chorych, uwzględniając dwukrotne decyzje wielodyscyplinarnego konsylium i zobrazowała ją przy pomocy schematu. Wymieniła lekarzy diagnostów, którzy wsparli jej prace badawcze

wykonując biopsje. Przedstawiła dokładnie postępowanie z pobranym materiałem tkankowym obrazując wyniki przeprowadzanych testów pięknymi fotografiami. Doktorantka precyzyjnie opisała kryteria kwalifikacji do badania oraz zdefiniowała analizowane grupy chorych A i B. Analizując opis grup i wspomniany schemat badania (str. 35) wydaje się, że grupa obserwacyjna na schemacie odpowiada grupie A, a grupa badana grupie B. Jednak w dalszej części Doktorantka jako grupę badaną traktuje wielokrotnie całą próbę 127 chorych (np. podpisy pod ryciną 8 i kolejnych, podpis tabeli nr 13). W opinii recenzentki brak tutaj spójności. Ponadto grupa określona na schemacie jako obserwacyjna (czyli A) jest w istocie również poddana interwencji w postaci przedoperacyjnej hormonoterapii oraz analizie w zakresie odpowiedzi później. Ocenie poddano szereg danych histo-klinicznych (wiek, zaawansowanie choroby, podtyp histologiczny, stopień histologicznego zróżnicowania, poziom ekspresji receptorów estrogenowych, progesteronowych, status HER2 i wartość wskaźnika proliferacji Ki67). Opisano również przebieg hormonoterapii oraz pierwotną decyzję co do zakresu planowanego leczenia operacyjnego w zakresie piersi i jamy pachowej. W leczeniu hormonalnym stosowano tamoksyfen oraz inhibitory aromatazy. Nie jest jasne, dlaczego w odniesieniu do anastrozolu Doktorantka stosuje nazwę handlową (Egistrozol), podczas gdy dla pozostałych leków stosuje nazwy systematyczne (str. 46). Na stronie 48 Doktorantka podaje, że mediana czasu leczenia do wykonania kontrolnej biopsji wyniosła 29 dni (zakres 14 – 122 dni), podczas gdy w podpisie ilustrującej te dane ryciny odnosi się do odstępu czasu pomiędzy datą konsylium a datą biopsji kontrolnej. Recenzentka przyjęła, że hormonoterapię rozpoczynano w dniu konsylium, ale można mieć wątpliwości czy zawsze było dostatecznie dużo czasu na analizę kryteriów kwalifikacji i pobranie świadomej zgody. Szczegółowa ocena zebranego materiału klinicznego jest zobrazowana w postaci czytelnych tabel i rycin (10 tabel i 12 rycin).

Wyniki zostały przedstawione w sposób zwięzły, z odpowiednim ich zestawieniem w postaci tabel i rycin (23 tabele i 18 rycin). Analizą objęto losy 127 chorych na luminalnego HER2-ujemnego raka piersi, w stopniu klinicznego zaawansowania od I do III, poddanych wstępnej hormonoterapii (mediana czasu trwania 225 dni, zakres 69 – 462 dni). U 80 chorych, w celu oceny wczesnej odpowiedzi na hormonoterapię (oprócz oceny odpowiedzi później w materiale pooperacyjnym) wykonano kontrolną biopsję gruboigłową guza w trakcie przedoperacyjnej hormonoterapii (grupa B), a 47 chorych poddano wyłącznie ocenie odpowiedzi później w materiale pooperacyjnym (grupa A). W pierwszej części tego rozdziału Doktorantka bardzo dokładnie opisała zmienność wybranych cech histo-klinicznych pod

wpływem stosowanej hormonoterapii w biopsji kontrolnej względem biopsji wyjściowej (grupa B). Zwraca uwagę szczególna staranność w analizie przypadków odmiennego statusu HER2 w wynikach pierwotnej i kontrolnej biopsji (tabela nr 21). Takie przypadki zdarzają się, oczywiście, w codziennej praktyce. Ważne, aby lekarz potrafił odpowiednio w takiej sytuacji zareagować. Doktorantka słusznie zaznaczyła, że chore, u których w kontrolnej biopsji stwierdzono HER2-dodatniego raka piersi zostały wyłączone z badania oraz dalszej analizy bowiem zmieniono u nich systemowe leczenie. Autorka wykazała znamienne różnice w stopniu histologicznego zróżnicowania, ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych oraz wskaźnika Ki67 w materiale tkankowym z biopsji wyjściowej i kontrolnej, wykonanej po około miesięcznej hormonoterapii. Szczególnie przejrzyste przedstawiono te zmiany w odniesieniu do receptora progesteronowego i Ki67 na wykresie pudełkowym na stronie 56. Widoczne jest obniżenie mediany Ki67 z 20% do 5%, a dodatkowo w dalszej części analiz Doktorantka wykazała w badaniu materiału pooperacyjnego obniżenie mediany Ki67 w grupie B do 3%. Hormonoterapia ma za zadanie wywołać zatrzymanie cyklu komórkowego, zatem zmiana wartości Ki67 pod wpływem leczenia może być wykorzystywana do przewidywania efektu leczenia. Leczeniu operacyjnemu poddano 120 chorych, a ocenie pooperacyjnej 115 chorych i Doktorantka szczegółowo wyjaśniła przyczyny zmniejszenia liczebności analizowanej grupy. Wykazała zmniejszenie pod wpływem przedoperacyjnej hormonoterapii wielkości pierwotnego guza zarówno w badaniu przedmiotowym, jak i w badaniach obrazowych, co pozwoliło zwiększyć odsetek chorych leczonych z zaoszczędzeniem piersi i/lub węzłów chłonnych w porównaniu do wyjściowej kwalifikacji (u 24 chorych przeprowadzono mniej rozległe operacje). W ocenie histopatologicznej materiału pooperacyjnego odnotowała, w porównaniu do biopsji wyjściowej, wzrost odsetka raków zrazikowych, zmniejszenie odsetka raków średnio zróżnicowanych i nieobecność raków nisko zróżnicowanych oraz znamienne obniżenie ekspresji receptorów progesteronowych i poziomu wskaźnika Ki67. Bardzo ciekawą część analizy stanowi ocena zmienności Ki67 u chorych z grupy B. W zależności od wyników Ki67 w biopsji wyjściowej i kontrolnej, wyszczególniono cztery podgrupy, różniące się odpowiedzią na przedoperacyjną hormonoterapię mierzoną zmianą poziomu Ki67 w materiale pooperacyjnym. Doktorantka słusznie wnioskuje, że wczesna zmiana wartości antygenu Ki67 w trakcie leczenia przedoperacyjnego, może być uznanym czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi (wczesnej i późnej) na stosowaną przedoperacyjną hormonoterapię.

Dyskusja jest poprowadzona prawidłowo i stanowi znakomity przegląd dostępnego piśmiennictwa na temat przedoperacyjnej hormonoterapii u chorych na luminalnego raka piersi

J. Kade

oraz roli biomarkerów, takich jak status receptorów dla hormonów steroidowych czy Ki67, w prognozowaniu odpowiedzi i optymalnym doborze chorych do takiego leczenia. Autorka porównuje wyniki swoich badań z danymi z piśmiennictwa i podkreśla, że niektóre obszary tematyczne (np. standaryzacja oznaczeń Ki67 i poziomy odcięcia dla wartości niskich i wysokich) są nieustannie przedmiotem kontrowersji.

Wnioski są sformułowane prawidłowo i niosą przesłanie praktyczne.

Ocena piśmiennictwa i poprawności językowej

Całość pracy opatrzona jest 127 pozycjami piśmiennictwa, z których zdecydowana większość została opublikowana w międzynarodowych, recenzowanych czasopismach. W dużej części są to prace opublikowane w ostatnim dziesięcioleciu, włączając najnowsze publikacje z 2021 i 2022 roku, co świadczy o znajomości literatury przedmiotu, umiejętności korzystania z licznych źródeł i docenieniu publikacji tak zagranicznych jak i rodzimych ośrodków badawczych. Opracowanie piśmiennictwa jest niejednolite – podane są pierwsze litery imienia lub całe imię, w przypadku większej liczby autorów adnotację „i wsp.” poprzedzają nazwiska czasami trzech a czasami czterech osób, nazwy czasopism są podane w pełnym brzmieniu lub skróconym itp. Nie podano cyfrowych identyfikatorów pracy (doi), co jest obecnie standardem w obowiązujących sposobach cytowań. Stwierdzono niewłaściwą numerację przywoływań w tekście dysertacji, których przykłady podano poniżej:

- praca Giuseppe Viale, oznaczona w tekście na stronie 14 numerem 47 jest w wykazie piśmiennictwa umieszczona pod numerem 48 i podobnie praca wcześniejsza i kolejne;
- pisząc o uzupełniającym leczeniu kapecytabiną u chorych z chorobą resztkową przywołano publikacje dotyczące badania NSABP B-18 i badania GeparSixto, a nie badanie CREATE-X (tego ostatniego nie odnaleziono zresztą w wykazie piśmiennictwa);
- podobna pomyłka dotyczy również pracy rodzimej, autorstwa Jagiello-Grusfeld A, Pogoda K, Niwińska A. i wsp.;
- na stronie 77 przywołano badanie Masakazu T. i wsp. wstawiając [102]; w istocie wśród autorów pracy znajdującej się pod numerem 102 w wykazie piśmiennictwa nie znaleziono takiego autora; najprawdopodobniej chodzi tutaj o pracę nr 103, której pierwszym autorem jest Toi M, który to badacz ma na **imię** Masakazu;

- w rozdziale Dyskusja widoczny jest brak chronologii w numeracji cytowanych prac.

Zgodnie z przyjętymi zasadami publikacji należy cytować w jednolity sposób – zgodnie z kolejnością pojawiania się w tekście lub alfabetycznie. Tego typu niezgodności są częste podczas tworzenia obszernych manuskryptów i zazwyczaj nie umniejszają one wartości merytorycznej pracy, jednak mogą obniżać wartość poznawczą, bowiem znacznie utrudniają lekturę. Przydatnym jest podczas tworzenia manuskryptu stosowanie przypisów dolnych lub końcowych, co pomaga uporządkować piśmiennictwo i pozwala uniknąć takich pomyłek.

Dysertacja jest napisana poprawnym językiem z wykorzystaniem prawidłowej stylistyki i terminologii. Poniżej wyszczególniono kilka uwag językowych i edytorskich:

- „lata” są rzeczownikiem policzalnym, zatem bardziej poprawnym jest zastosowanie sformułowanie „liczba lat”, a nie „ilość lat” (strona 7);
- zdanie: „Genami wykazującymi największą penetrację związaną ze znacząco zwiększonym ryzykiem rozwoju raka piersi są mutacje genów supresorowych *BRCA1* oraz *BRCA2*” jest niepoprawne gramatycznie (strona 8); ponadto nazwy genów powinno się zwyczajowo pisać kursywą;
- bardziej właściwe niż „tamoksifen” jest „tamoksyfen”; właściwe dla języka polskiego nazwy systematyczne są zazwyczaj zawarte w charakterystyce produktu leczniczego;
- znaleziono kilka kolokwializmów, np.:
 - „komórki rakowe” (strona 20); bardziej właściwe w pracy naukowej jest sformułowanie „komórki nowotworowe” lub „komórki raka piersi”;
 - „patolog” (strona 36); zdecydowanie właściwsze jest określenie „patomorfolog”, zastosowane zresztą w innym miejscu pracy;
- zwraca uwagę niejednorodność w określaniu bohatera dysertacji – Ki67; o ile określenia „wskaźnik” i „indeks” mogą być zastosowane zamiennie, to już określenie „receptor” (np. strona 45) nie znajduje uzasadnienia; w tabeli 13 na stronie 46 „Ki67” towarzyszą aż trzy określenia: „poziom ekspresji”, „wartość”, „indeks”; podobnie w tabeli 22 na stronie 54; warto podkreślić, że jednorodność nazewnictwa zawsze porządkuje wiedzę i ułatwia lekturę;
- w wykazie skrótów niewłaściwe jest rozwinięcie dla NET i SLNB; przy prawidłowym rozwinięciu tych skrótów w tekście;

- zwraca uwagę kilkukrotne rozwijanie skrótów, np. ER, HER2; nie ma potrzeby ponownego rozwijania skrótów, nawet jeśli zostają po raz pierwszy zastosowane w kolejnym rozdziale; ponadto, niezależnie od zastosowanego rozwinięcia w dalszej części testu pojawiają się ponownie pełnosłowne określenia;
- niejasny jest podpis tabeli nr 9 – „zaawansowanie kliniczne pacjentek zakwalifikowanych do badania KNPChR”; Recenzentka rozumie skrót KNPChR, ale nie bardzo rozumie, dlaczego pojawił się akurat w tej tabeli, a w innych nie, skoro wszystkie dotyczą tego samego badania;
- nie zachowano spójności akapitów i wcięć.

Uwagi językowe i edytorskie często odbierane są jako niepotrzebne i nadmierne, jednak pracę doktorską powinna cechować szczególna staranność. Te uwagi nie wpływają, oczywiście, na wartość merytoryczną dzieła i końcową **całościową pozytywną ocenę dysertacji**.

Bardzo wartościowym elementem pracy jest warstwa graficzna – czytelny i niezwykle estetyczny podział tekstu, przyjazna czcionka oraz dopracowane w szczegółach wykresy i tabele.

Podsumowanie

Przedstawiona mi do recenzji dysertacja lekarz Aleksandry Koniecznej dotyczy ważnego zagadnienia. Doktorantka w prospektywnym badaniu własnym, prowadzonym w macierzystej jednostce, Klinice Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie, wykazała skuteczność hormonoterapii mierzoną odpowiedzią kliniczną i patomorfologiczną ocenioną w badaniu pooperacyjnym w określonej grupie chorych na luminalnego HER2-ujemnego raka piersi. Wpływ przedoperacyjnej hormonoterapii na wyniki odległe w analizowanej grupie chorych wymaga, jak słusznie zauważa Doktorantka, dalszej obserwacji. Pozwala to żywić nadzieję na kontynuowanie przez Doktorantkę, lekarz Aleksandrą Konieczną dalszej pracy naukowej. Na podstawie analizy danych własnych oraz szerokiego omówienia piśmiennictwa Doktorantka słusznie podkreśliła, że przedoperacyjna hormonoterapia jest także leczeniem dobrze tolerowanym oraz kosztowo-efektywnym, a zmiana wartości indeksu Ki67 jest dobrym markerem odpowiedzi na takie leczenie.

Przedmiotem rozprawy jest zatem analiza istotnego problemu naukowego, a indywidualny wkład Doktorantki w tę analizę jest wystarczający i udokumentowany.

Doktorantka wykazała się umiejętnością analitycznego myślenia oraz systemowego spojrzenia na opracowywane zagadnienie i potwierdziła swoje umiejętności prowadzenia pracy naukowej.

Końcowa całościowa ocena dysertacji jest pozytywna.

W opinii Recenzentki, rozprawa doktorska lekarz Aleksandry Koniecznej, pt. „Antygen Ki67 jako marker odpowiedzi na hormonoterapię przedoperacyjną w hormonozależnym raku piersi” wykonana w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowym Instytucie Badawczym w Warszawie, pod opieką promotora - **prof. dr hab. med. Zbigniewa I. Noweckiego** i promotora pomocniczego – **dr. n. med. Agnieszki Jagiello-Gruszfeld** spełnia kryteria przypisane rozprawom na stopień naukowy doktora zdefiniowane w art. 13 ust. 1. Ustawy z dn. 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595 z późn. zm.).

Wnoszę do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie o dopuszczenie lekarz Aleksandry Koniecznej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Barbara Radecka, prof. UO

Barbara Radecka