

Dr hab. n. med. Maria Litwiniuk, prof. UM

Poznań, 12 września 2022

Katedra i Zakład Patologii i Profilaktyki Nowotworów

Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego

w Poznaniu

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza medycyny Aleksandry Ambickiej

Tytuł rozprawy: „Znaczenie rokownicze wybranych cech podścieliska guza u chorych na raka gruczołu piersiowego z nadekspresją białka HER2 leczonych uzupełniająco trastuzumabem”

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem u kobiet w Polsce i na świecie. W związku z tym poświęcono mu niezliczoną ilość badań, co się przełożyło na poprawę wyników leczenia. W ostatnich latach szczególne zainteresowanie dotyczyło specjalnej postaci tego nowotworu – raka piersi z nadekspresją receptora HER2. Ta postać raka stanowi około 20% wszystkich raków piersi i cechuje się gorszym rokowaniem. Wprowadzenie nowego leku, trastuzumabu, przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko receptorowi HER2, zmieniło przebieg choroby u pacjentek z tym typem nowotworu. Dalsza poprawa wyników leczenia nastąpiła, gdy pojawiły się kolejne leki antyHER2. Mimo intensyfikacji leczenia i stosowania nowych terapii, ciągle u części chorych dochodzi do nawrotu choroby. Trwają więc poszukiwania czynników, które mogą stać się nowymi czynnikami prognostycznymi i predykcijnymi dla nowoczesnych terapii. Przedstawiona do recenzji praca wpisuje się w ten trend, tym bardziej, że dotyczy mikrośrodowiska nowotworu, a więc obszaru, które nie został dotychczas wystarczająco zbadany.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska ma układ typowy dla tego typu opracowań. Obejmuje 126 stron maszynopisu z tradycyjnym podziałem na wstęp, cel pracy, materiał i metody badań, wyniki, omówienie wyników i dyskusję, wnioski, streszczenia w języku polskim i angielskim, bibliografię, spis rycin i tabel. Zasadniczo zostały zachowane odpowiednie proporcje pomiędzy poszczególnymi częściami rozprawy.

Wstęp jest dość obszerny, lecz interesujący i dobrze wprowadza do dalszych części dysertacji. We wstępie Doktorantka omawia epidemiologię, etiologię i patomorfologię raka piersi. Przedstawia rolę receptora HER2 i charakterystykę raka piersi z nadekspresją HER2. Dokładnie omawia uznane czynniki rokownicze i predykcyjne. Wyjaśnia rolę i znaczenie podścieliska nowotworu i wskazuje na potencjalne czynniki rokownicze i predykcyjne z nim związane.

Liczne cele pracy obejmują, między innymi, ocenę histologiczną podścieliska, typu obrzeża mikroskopowego guza, ocenę ekspresji PD-L1 w komórkach raka i komórkach podścieliska guza pierwotnego i poszukiwanie zależności pomiędzy tymi parametrami, a uznanymi czynnikami rokowniczymi. Dodatkowy cel pracy to poszukiwanie zależności pomiędzy wymienionymi powyżej parametrami a wybranymi cechami immunofenotypowymi komórek raka ocenianymi w wykonanych wcześniej badaniach w ramach grantu Narodowego Centrum Nauki (ekspresja MUC4, PTEN, HER1, HER3, HER4, amplifikacja geny *HER2*, stosunek *HER2/CEP17*, stan genu *PIK3CA*). Podjęto także próbę poszukiwania zależności pomiędzy badanymi parametrami a cechami radiologicznymi guza.

W rozdziale „Materiał i metody” Doktorantka przedstawia charakterystykę grupy badanej i opisuje stosowaną metodykę badawczą. Do badania włączono 224 chore na raka piersi z nadekspresją receptora HER2 leczone uzupełniająco trastuzumabem w latach od 2008 do 2013 w Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie w Krakowie (obecnie: Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Krakowie). Nie podano, czy to były wszystkie chore tak leczone w podanym okresie? Wydaje się, że powinno ich być więcej, jeżeli tak, to jakie kryteria decydowały o włączeniu lub nie chorych do badanej grupy?

W tabeli numer 7 przedstawiono charakterystykę badanej grupy. Pewne zdziwienie budzi fakt, że w wielu przypadkach brakuje podstawowych danych: wielkość guza – 9 przypadków, stopień złośliwości histologicznej – 5 przypadków, stan receptorów ER i PgR – 7 przypadków. Ekspresję receptorów estrogenowych stwierdzono w guzach 122 pacjentek, a leczenie hormonalne zastosowano u 125 – czy to oznacza, że leczenie prowadzono bez znajomości stanu receptora estrogenowego? W tabeli tej brakuje danych na temat oznaczeń Ki67, a była badana jego korelacja z ocenianymi parametrami.

W dalszej części rozdziału szczegółowo są opisane metody oceny parametrów morfologicznych i dotyczących podścieliska nowotworu. Opisom towarzyszą zdjęcia, które dobrze ilustrują przedstawiany materiał.

Uzyskane wyniki przedstawiono w sposób przejrzysty w starannie wykonanych tabelach i na rycinach obrazującej krzywe przeżycia. Interpretację wyników nieco utrudnia fakt, że nie wszystkie badane parametry oceniane były w całej grupie. Autorka podaje, że wynikało to z braku wystarczającej ilości materiału tkankowego.

Przeprowadzono wiele analiz, poszukując korelacji pomiędzy parametrami określającymi podścielisko i mikrośrodowisko guza a klasycznymi czynnikami prognostycznymi i predykcyjnymi. Wykazano, między innymi, że nowotwory o niższym odsetku TILs cechowały się niższym stopniem histologicznej złośliwości i obecnością receptorów estrogenowych i progesteronowych.

Interesujące wydają się poszukiwania korelacji pomiędzy wybranymi parametrami morfologicznymi i ekspresją PD-L1 a obrazem mammograficznym guzów.

Wieloczynnikowa analiza przeżycia wykazała, że niezależnym czynnikiem rokowniczym w grupie chorych na HER2-dodatniego raka piersi był indeks proliferacyjny Ki67 i odsetek TILs.

W przedstawionej dyskusji Doktorantka wnikliwie analizuje uzyskane wyniki, porównując je z wynikami uzyskanymi przez innych autorów. Dyskusja ściśle dotyczy przedmiotu przeprowadzonych badań. Autorka powołuje się na dobrze dobrane pozycje piśmiennictwa, zachowując krytycyzm i ostrożność w dokonywaniu ocen.

Wnioski z pracy odpowiadają przedstawionym celom. Mają charakter podsumowania wyników. Wydaje się, że przedstawiony materiał upoważnia do bardziej ogólnych wniosków – na przykład wskazanie odsetka TILs jako nowego czynnika prognostycznego. Z całą pewnością będzie on również nowym czynnikiem predykcyjnym, ale to już nie wynika z przeprowadzonych badań.

Piśmiennictwo dobrane jest właściwie, zawiera 109 pozycji.

Drobne uwagi:

1. Tytuł pracy brzmi: „Znaczenie rokownicze wybranych cech podścieliska guza u chorych na raka gruczołu piersiowego z nadekspresją białka HER2 leczonych uzupełniająco trastuzumabem”. W pracy oceniane są również parametry związane z mikrośrodowiskiem guza np. komórki TILs, może więc bardziej właściwe byłoby użycie sformułowania mikrośrodowisko guza zamiast podścielisko. Zabrakło mi we wstępie pełnej definicji pojęcia podścieliska guza i mikrośrodowiska nowotworu.
2. Nie wszystkie skróty znalazły się w wykazie skrótów, np. ECM.
3. Na str. 80 w tekście odwrotnie wpisane numery tabel 24 i 25.

Podsumowując, rozprawa doktorska lekarza medycyny Aleksandry Ambickiej pt „Znaczenie rokownicze wybranych cech podścieliska guza u chorych na raka gruczołu piersiowego z nadekspresją białka HER2 leczonych uzupełniająco trastuzumabem” jest pracą wartościową, zawiera wiele interesujących i ważnych obserwacji. Metodyka badań nie budzi wątpliwości, wnioski doktorantki wynikają z przeprowadzonych badań i są zgodne z celami pracy. Zwraca uwagę bardzo staranne przygotowanie pracy od strony edytorskiej.

Praca w pełni odpowiada kryteriom wynikającym z ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym (art. 13. Ustawy z dnia 14 marca 2003 r.; Dz. U. nr 65. Poz. 5. z późn. zm.). Wnioskuje do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego o dopuszczenie lekarza medycyny pani Aleksandry Ambickiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Maria Litwiniuk

Dr hab. n. med. Maria Litwiniuk, prof. nadz. UM w Poznaniu