

Ocena pracy doktorskiej lek. Aleksandry Ambickiej

„Znaczenie rokownicze wybranych cech podścieliska guza u chorych na raka gruczołu piersiowego z nadekspresją białka HER2 leczonych uzupełniającą trastuzumabem.”

Precyzyjne rozpoznanie histopatologiczne raka piersi w rutynowej praktyce patomorfologicznej obejmuje oprócz ustalenia typu histologicznego i stopnia zaawansowania także immunohistochemiczne oznaczenie czynników predykcyjnych i prognostycznych, takich jak status receptorów steroidowych i indeksu proliferacyjnego Ki67. Badania immunohistochemiczne, oznaczane w skrawkach tkankowych są standardem. Szczególne znaczenie ma immunohistochemiczna ocena receptora o charakterze kinazy tyrozynowej z rodziny receptorów ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu, czyli HER2. W tej ocenie udaje się wykryć nadekspresję receptora HER2 w około 20% pierwotnych raków piersi, a przypadki niejednoznaczne (tzw. 2+) muszą być poddane ocenie możliwej amplifikacji genu HER2 metodami hybrydyzacji in situ. Stwierdzenie nadekspresji receptora HER2 (bądź amplifikacji genu HER2) jest wskazaniem do zastosowania trastuzumabu, humanizowanego przeciwciała przeciwko receptorowi HER2, który znacząco poprawił rokowanie, generalnie poważne, w tej grupie chorych. Pojawiająca się u części chorych w trakcie stosowania Herceptyny oporność na ten lek jest przyczyną poszukiwania dodatkowych czynników rokowniczych.

Otrzymana do recenzji praca dotyczy oceny rokowniczej wybranych cech podścieliska guza nowotworowego u chorych na raka piersi z nadekspresją białka HER2. Otrzymaany egzemplarz pracy jest napisany w układzie typowym dla prac doktorskich i obejmuje 126 ponumerowanych stron maszynopisu, w tym na 45 stronach zawarto wstęp pracy, 2 strony to cele pracy, materiał i metody zawarto na 14 stronach, wyniki na 26 stronach, omówienie (dyskusję) na 13 stronach, a wnioski na 2 stronach. Praca zawiera 20 rycin i 29 tabel. W spisie piśmiennictwa zamieszczono 109 pozycji, głównie anglojęzycznych. Przedstawiony na początku pracy wykaz stosowanych **skrótów**, ułatwia znacznie lekturę dysertacji.



We **wstępie** Autorka szczegółowo opisuje epidemiologię raka piersi na świecie i w Polsce i sposoby leczenia tego nowotworu. Następnie omawia klasyfikację patomorfologiczną raka gruczołu piersiowego, a także wybrane czynniki prognostyczne i predykcyjne, skupiając się na wykrywanych badaniami immunohistochemicznymi receptorach estrogenowym, progesteronowym, indeksie proliferacji K-67 oraz receptorze HER2. W części poświęconej temu ostatniemu Autorka wyjaśnia duże znaczenie tej proteiny w diagnostyce morfologicznej oraz w leczeniu raka piersi, podkreślając, że stan receptora HER2 jest negatywnym czynnikiem prognostycznym i jednocześnie wskaźnikiem predykcyjnym korzyści z leczenia trastuzumabem – rekombinowanym inhibitorem tegoż receptora. Następnie Autorka kolejno omawia różne elementy mikrośrodowiska nowotworu jako potencjalne czynniki rokownicze i predykcyjne.

Na stronie 46. Autorka jasno i ambitnie formułuje **cele** pracy doktorskiej.

Za cel główny w prezentowanej rozprawie doktorskiej podjęto próbę histologicznej oceny podścieliska, w tym identyfikację jego typów w guzie pierwotnym i synchronicznym przerzucie do węzła chłonnego oraz ocenę składu i intensywności nacieku zapalnego w obrębie guza i na jego obrzeżach. Ponadto dokonano histologiczną ocenę typu obrzeża mikroskopowego, ocenę ekspresji PD-L1 w komórkach raka i podścieliska, a także ocenę zależności pomiędzy wymienionymi parametrami a innymi uznanymi czynnikami rokowniczymi takimi jak: stopień złośliwości histologicznej, cecha pT, stan węzłów chłonnych, ekspresja ER, PR i indeks proliferacyjny Ki67. Dodatkowo Autorka konfrontuje wymienione wyżej parametry z wybranymi cechami immunofenotypowymi komórek nowotworowych tj. z ekspresją MUC4, PTEN, HER1, HER3, HER4, amplifikacją genu *HER2* i statusem genu *PIK3CA*, a także cechami mammograficznymi guza pierwotnego. Na koniec pracy Autorka zaplanowała weryfikację znaczenia rokowniczego podstawowych czynników rokowniczych, wymienionych uprzednio.

W dziale **materiał i metody** Autorka omawia szczegółowo charakterystykę grupy badanej, leczonej trastuzumabem oraz metody oceny licznych parametrów morfologicznych, w tym podścieliska nowotworu, limfocytów (TILs), innych komórek zapalnych, obrzeża guza, fibroblastów i ekspresji białka PD-L1.

Wyniki badań przedstawiono bardzo szczegółowo w rozdziale IV, wzbogacono licznymi rycinami z wynikami reakcji immunohistochemicznych, a także podano w bardzo licznych i treściwych tabelach, odpowiednio korelując dane ze sobą. Autorka wykazała, że w badanej



grupie pacjentów HER2+, dwoma niezależnymi niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi były: odsetek TILs < 50% komórek i wysoki indeks proliferacyjny Ki67 (> 50% komórek).

W **dyskusji** Autorka przedyskutowała otrzymane przez siebie wyniki z dostępnymi w literaturze, stwierdzając zasadnie unikalność kompleksowego i szerokiego ujęcia zagadnienia we własnej pracy. Ciekawym spostrzeżeniem jest fakt braku korelacji z przeżyciem jednego z najsilniejszych czynników rokowniczych, czyli obecności przerzutów węzłowych. W wyselekcjonowanej populacji pacjentek HER2 dodatnich, leczonych trastuzumabem, ten parametr nie ma znaczenia rokowniczego, jak wynika z badań Autorki.

Wnioski w liczbie 5, znajdują pełne uzasadnienie w przedstawionych wynikach i odpowiadają założonym celom pracy.

Za najważniejsze osiągnięcie pracy doktorskiej uznaję wykazanie w analizie wielowariantowej znaczenia rokowniczego odsetka TILs oraz indeksu proliferacyjnego Ki67. O ile ten ostatni czynnik jest rutynowo oceniany w diagnostyce patomorfologicznej raka gruczołu piersiowego, wprowadzenie odsetka TILs do raportów patomorfologicznych istotnie wzbogaciłoby informacje związane z rokowaniem.

W podsumowaniu chciałbym podkreślić, że **lek. Aleksandra Ambicka** przedstawiła pracę dotyczącą istotnych zagadnień diagnostycznych, stanowiących podstawę działań terapeutycznych. Oceniana dysertacja jest samodzielnym rozwiązaniem problemu naukowego, wskazuje na umiejętności prawidłowego prowadzenia badań naukowych oraz doświadczenie kliniczne w zakresie poruszanego tematu. Jest też przykładem bardzo korzystnego kompleksowego podejścia do oceny znaczenia rokowniczego licznych wybranych cech podścieliska guza i innych istotnych parametrów, w tym immunohistochemicznych. Ich analiza wymagała od Autorki biegłej znajomości licznych metod analizy statystycznej, w tym metody Kaplana-Meiera i regresji Coxa.

Na podstawie dokonanej oceny stwierdzam, że rozprawa doktorska **lek. Aleksandry Ambickiej p.t.: Znaczenie rokownicze wybranych cech podścieliska guza u chorych na raka gruczołu piersiowego z nadekspresją białka HER2 leczonych uzupełniająco trastuzumabem** w pełni odpowiada wymaganiom ustawowym o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki stawianym pracom doktorskim. W związku z powyższym zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego z wnioskiem o dopuszczenie



lek. Aleksandry Ambickiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego i o przyjęcie pracy z wyróżnieniem.

dr hab. n. med. Andrzej Kram
specjalista patomorfologii
4562793