

Dr hab. med. Tadeusz Pieńkowski
Profesor nadzwyczajny w Centrum Medycznym Kształcenia Podyplomowego
Kierownik Kliniki Onkologii i Chorób Piersi CMKP
Kierownik Oddziału Klinicznego Chemioterapii
Radomskie Centrum Onkologii

W Pan
Prof.dr hab.n.med Zbigniew Nowecki
Koordynator ds. przewodów doktorskich
Rady Naukowej
Narodowego Instytutu Onkologii im Marii Skłodowskiej-Curie
Państwowego Instytutu Badawczego

Szanowny Panie Profesorze,

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarki Elżbiety Brewczyńskiej

„Rola podtypu biologicznego przewodowego raka piersi (*ductal carcinoma in situ*, DCIS) w przewidywaniu ryzyka nawrotu i charakterystyki wznowy u chorych leczonych z zaoszczędzeniem piersi”

Doktorantka zdecydowała się na podjęcie pionierskich w Polsce, a zarazem niezwykle potrzebnych badań dotyczących optymalizacji leczenia chorych na przedinwazyjnego przewodowego raka piersi. Typ biologiczny raka piersi odgrywa główną rolę przy ustalaniu planu leczenia skojarzonego chorych, a co zatem idzie unikania dwóch niebezpiecznych sytuacji; niedostatecznie agresywnego postępowania i leczenia zbyt ograniczonego.

W pierwszym przypadku chore są narażane na wczesne i późne toksyczności bez możliwości poprawy wyniku leczenia, w drugim przypadku istnieje duże ryzyko niepowodzenia terapii i nawrotu nowotworu.

Rak przedinwazyjny przewodowy raka piersi jest dużym problemem klinicznym. W związku z rozwojem badań przesiewowych częstość rozpoznawania tej heterogennej postaci raka

wzrasta. Jedynym testem molekularnym zaplanowanym w celu określenia ryzyka nawrotu raka przewodowego przedinwazyjnego jest test ONCOTYPE DX DCIS. W wielu krajach jego wykonanie na większą skalę jest niemożliwe. Brak jest obecnie możliwości do zastosowania w codziennej praktyce klinicznej czynników prognostycznych umożliwiających precyzyjne określenie rokowania, a co za tym idzie dobranie optymalnych metod leczenia.

Doktorantka wybrała na cel swoich badań niezwykle interesujące i aktualne od strony naukowej zagadnienie. Doktor Brewczyńska postawiła sobie dwa cele badawcze. Pierwszym celem była ocena roli typu biologicznego DCIS jako czynnika predykcyjnego ryzyka nawrotu u chorych pierwotnie leczonych z zaoszczędzeniem piersi. Drugim celem było poszukiwanie grupy chorych o bardzo niskim- wynoszącym poniżej 10% ryzykiem nawrotu raka w ciągu 10 lat od pierwotnego leczenia.

Cele pracy zostały jasno i precyzyjnie sformułowane. Baza danych stanowiąca podstawę przeprowadzonych badań obejmowała grupę 400 chorych na czystą postać przewodowego raka przedinwazyjnego leczonych z zaoszczędzeniem piersi w Narodowym Instytucie Onkologii – Państwowym Instytucie Badawczym w Warszawie w latach 1996 - 2011. Łącznie ocenie poddano wyniki leczenia 400 kolejnych chorych, u 159 z nich wykonano jedynie radykalne wycięcie miejscowej zmiany, a u 241 po wykonaniu operacji przeprowadzono uzupełniającą radioterapie. U żadnej z chorych nie prowadzono wówczas uzupełniającej hormonoterapii z zastosowaniem tamoksyfenu. Mediana czasu obserwacji wynosiła 15 lat. Ze względu na cechy przedinwazyjnego raka przewodowego grupa ta została dobrana w odpowiedni sposób. Ze względu na powolny przebieg raka przedinwazyjnego niezbędne było objęcie badaniami grupy chorych o tak długim okresie obserwacji.

Dla potrzeb omawianej pracy badawczej przeprowadzono analizę immunohistochemiczną pobranego w trakcie leczenia materiału. W materiale tym oceniono ekspresję receptora estrogenowego, progestagenowego, HER2 i białka Ki-67. W przypadku wystąpienia nawrotu oceniono typ nawrotowego raka i oceniono te same parametry. Powtórne wykonanie oznaczeń immunohistochemicznych w dużym stopniu podnosi wartość merytoryczną przeprowadzonych przez doktorantkę badań.

Doktorantka podzieliła badane nowotwory w zależności od ekspresji ocenianych czynników na raki luminalne A (ER i PgR dodatnie, HER2 ujemne i Ki 67<20%), raki luminalne B (ER i PgR dodatnie, HER2 ujemne i Ki67>20); raki luminalne HER2 dodatnie (ER dodatni, PgR- dodatni HER2 dodatni), nieluminalne HER2 dodatnie (ER negatywny, PgR negatywny i HER2 dodatni) oraz na raki potrójnie ujemne (ER negatywny, PgR negatywny, HER2 negatywny).

Doktor Brewczyńska w badanej grupie oceniła przeżycie wolne od nawrotu i przeżycie całkowite. Dokonana została analiza rodzaju nawrotu. Doktorantka wyodrębniła wznowę miejscową w uprzednio leczonej piersi o charakterze DCIS i/lub raka inwazyjnego oraz przerzuty do regionalnych pachowych węzłów chłonnych. W badanej grupie chorych nie obserwowano nawrotu raka pod postacią przerzutów odległych..

Do analizy statystycznej włączono 10 zmiennych: wiek chorych w chwili rozpoznania, wymiar ogniska DCIS, stopień złośliwości jądrowej, obecność martwicy typu *comedo*, metodę rozpoznania DCIS, szerokość marginesu chirurgicznego, podtyp biologiczny DCIS, ekspresję receptora estrogenowego, ekspresję HER2 i poziom antygenu Ki67. Analizę statystyczną wpływu typu biologicznego DCIS na ryzyko wystąpienia nawrotu przeprowadzono metodą modelu regresji proporcjonalnego ryzyka dla konkurujących ryzyk.

W analizie wieloczynnikowej nie wykazano istnienia znamiennych różnic częstością wystąpienia nawrotu i czasem ich pojawienia wynikających z ekspresji analizowanych czynników. Ekspresja antygenu Ki67 powyżej 15% związana była ze zwiększonym ryzykiem nawrotu.

Doktorantka wykazała, że jedynie w przypadku raków z nadmierną ekspresją HER2 potencjał do wystąpienia nawrotu jest większy niż w przypadku raków bez nadmiernej ekspresji HER2.

Autorka zaobserwowała dwa piki zwiększonego ryzyka wystąpienia nawrotu, pierwszy w ciągu 6 lat od pierwotnego rozpoznania i drugi w ciągu drugiej dekady od zachorowania. Obserwacja ta zgodnie z tezami doktorantki może świadczyć, że w tym przypadku może to być nie nawrót lecz ponowne niezależne zachorowanie.

Drugim celem badań doktorantki było poszukiwanie grupy chorych o niskim (poniżej 10% w ciągu 10 lat) ryzyku nawrotu. Chore o tak niskim ryzyku nawrotu mogłyby być leczone jedynie chirurgicznie. Przeprowadzone przez doktorantkę analizy pozwoliły na zidentyfikowanie takiej grupy chorych. Tak niskie ryzyko nawrotu zaobserwowano w chorych w wieku powyżej 50 lat, z ogniskiem DCIS o największym wymiarze poniżej 1 centymetra i poziomem antygenu Ki67 poniżej 15%.

Doktorantka przeprowadziła obszerną, dogłębną dyskusję wyników własnych z danymi opublikowanymi w literaturze światowej. Uwagę zwraca krytyczny stosunek doktorantki do uzyskanych wyników

Na podstawie przeprowadzonych badań doktorantka wyprowadza 4 wnioski. Wnioski te są zgodne z celami pracy i wynikają z przeprowadzonych badań.

Najistotniejszym wnioskiem jest zidentyfikowanie grupy chorych na DCIS o niskim ryzyku nawrotu raka. Autorka do tej grupy zaliczyła chore w wieku ponad 50 lat chore na raka przewodowego przedinwazyjnego o wymiarze poniżej 1 cm i z ekspresją antygenu Ki67 poniżej 15%. Wynik ten ma dużą wartość naukową. Zidentyfikowanie tej grupy chorych ma również istotne znaczenie praktyczne.

Przeprowadzone badania nie pozwoliły na wykazanie zależności statystycznej pomiędzy typem biologicznym DCIS określonym na podstawie oceny badanych parametrów a ryzykiem nawrotu. Jednym czynnikiem o znaczeniu prognostycznym okazała się ekspresja antygenu Ki67.

Praca jest napisana bardzo starannie, wszystkie przeprowadzone analizy są dobrze udokumentowane i zilustrowane starannie wykonanymi tabelami i wykresami. Mocną stroną pracy jest obszerna dyskusja uwzględniająca najnowsze doniesienia z literatury światowej. Autorka szczegółowo konfrontuje swoje wyniki z doniesieniami innych autorów. Doktorantka wykazuje się bardzo dobrą znajomością literatury przedmiotu i umiejętnością krytycznej oceny wyników własnych i dyskutowanych prac.

Rozprawa doktorska przedstawiona do recenzji składa się z 11 rozdziałów. Analizę wyników własnych badań autorka poprzedziła obszernym wstępem w którym wykazuje zasadności podjęcia

badani własnych. Grupa chorych uczestniczących w przeprowadzonych badaniach została szczegółowo przeanalizowana. W obszerny sposób omówiono uzyskane wyniki. Doktorantka zamieściła słownik skrótów co ułatwia lekturę. Piśmiennictwo zawiera 197 pozycji z literatury światowej i krajowej w tym 29 prac opublikowanych po roku 2020.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lekarki Elżbiety Brewczyńskiej „Rola podtypu biologicznego przewodowego raka piersi (ductal carcinoma in situ, DCIS) w przewidywaniu ryzyka nawrotu i charakterystyki wznowy u chorych leczonych z zaoszczędzeniem piersi” spełnia wszystkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim zgodnie z artykułem 13 ust 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U Nr 65 poz.595 z późn.zm).

Wnioskuje do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im Marii Skłodowskiej-Curie– Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie o dopuszczenie lekarki Elżbiety Brewczyńskiej do etapów przewodu doktorskiego.

Biorąc pod uwagę znaczenie poznawcze przedstawionej pracy które są oryginalnym osiągnięciem naukowym i mają duże znaczenie praktyczne wnioskuję do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im Marii Skłodowskiej-Curie– Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie o nagrodzenie tej rozprawy.

06.10.2023

Z poważaniem
Tadeusz Pietkiewicz