

Prof. dr hab. n. med. Bożenna

Rzeszów 8.07.2020

Karczmarek-Borowska

Kierownik Zakładu Onkologii

Instytutu Nauk Medycznych

Kolegium Nauk Medycznych

Uniwersytetu Rzeszowskiego

Ocena

rozprawy doktorskiej na stopień doktora nauk medycznych lek. Michała Budzika pt. „ Analiza wybranych czynników histopatologicznych oraz ocena ich korelacji z ekspresją receptorów dla hormonów steroidowych, HER2 i nowych markerów prognostycznych w raku piersi” przedstawionej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Promotorem pracy jest dr hab. Anna M. Badowska-Kozakiewicz.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska ma charakter 5 monotematycznych oryginalnych prac oceniających czynniki histopatologiczne, korelację z ekspresją receptorów steroidowych, HER2 oraz nowych markerów prognostycznych w raku piersi .

Rak piersi jest heterogenną chorobą, złożoną z kilku podtypów biologicznych. Podtyp TNBC stanowi obecnie największe wyzwanie dla onkologów z uwagi na agresywny przebieg choroby, małą skuteczność chemioterapii paliatywnej oraz brak skutecznych metod terapeutycznych w tym

nieskuteczność hormonoterapii (brak ekspresji receptotów ER i PR) i terapii celowanych (brak ekspresji HER2). Chemioterapia jest jedyną standardową metodą leczenia systemowego TNBC, jednakże nie stwierdzono, który schemat leczenia jest najskuteczniejszy. Wydaje się, że dokładne poznanie danych epidemiologicznych, czynników ryzyka nawrotu i rozsiewu umożliwi dobór optymalnego leczenia okołoperacyjnego. Nowotwory potrójnie-ujemne charakteryzuje zazwyczaj agresywny przebieg kliniczny, szybki wzrost ogniska pierwotnego oraz wczesne przerzutowanie do ośrodkowego układu nerwowego i płuc, rzadziej do wątroby, czy kości.

Istnieją różnice w czynnikach zwiększających ryzyko zachorowania na TNBC w porównaniu z czynnikami ryzyka raka piersi ogółem. Dla TNBC charakterystyczne są: młodszy wiek pierwszej miesiączki oraz zachorowania, otyłość przed menopauzą i obecność mutacji w genie *BRCA1*. Szacuje się, że u około 10-25% chorych na TNBC stwierdza się nosicielstwo mutacji w genie *BRCA*, zwłaszcza w *BRCA1*. Różnice w odsetkach chorych na TNBC obciążonych mutacją opisywane w różnych publikacjach wynikały z odmiennych kryteriów doboru chorych do badań genetycznych, jak i różnic geograficznych w częstości występowania tych mutacji. U 75% nosicielek mutacji *BRCA1*, u których rozpoznano raka piersi, stwierdzono podtyp TNBC. Inną cechą charakterystyczną u chorych na TNBC jest wykrywanie tej choroby w bardziej zaawansowanym stopniu w porównaniu z innymi, biologicznymi podtypami raka piersi. Obserwuje się u TNBC duży odsetek raków z wysokim stopniem złośliwości histologicznej (G3) w porównaniu z innymi podtypami raka piersi. W badaniu histologicznym stwierdza się również częściej wysoki wskaźnik proliferacji komórkowej mierzony poziomem ekspresji białka Ki-67.

Rak metaplastyczny (MpBC) to rzadki typ raka piersi o agresywnym przebiegu klinicznym. Morfologicznie MpBC charakteryzuje się przede wszystkim różnicowaniem nowotworowo transformowanych komórek w tkankę

płaskonabłonkową i/lub mezenchymalną. W obrazie mammograficznym MpBC wykazuje wiele podobieństw do przewodowego inwazyjnego raka piersi, jak również do zmian łagodnych, co przyczynia się do opóźnień w rozpoznawaniu nowotworów metaplastycznych oraz następcza pewnych trudności diagnostycznych. Obecnie MpBC stanowi około 0,25-1% wszystkich rozpoznawanych nowotworów piersi. Jego etologia i patogeneza nie jest w pełni poznana. MpBC to zazwyczaj nowotwory potrójnie-ujemne, pozbawione ekspresji ER, PR i HER2. W oparciu o analizę ekspresji genów, przeważnie zaliczane są do nowotworów typu basal-like

Istotną grupą wśród nowotworów potrójnie receptorowo ujemnych stanowią raki rdzeniaste. Rak rdzeniasty piersi (MdBC,) stanowi 1-5% wszystkich rozpoznawanych raków piersi. Cechą charakterystyczną tej grupy nowotworów jest niezwykle wysoki odsetek mutacji w obrębie genu *TP53*. Pomimo cech wskazujących na dużą złośliwość nowotworów oraz brak ekspresji ER, PR i HER2, badania dowodzą, że u pacjentów z MdBC obserwuje się znacznie dłuższe średnie 5- i 10-letnie przeżycie.

Doktorant podjął się analizy nowych markerów, takich jak, EPO, EOO-R i HIF-1alfa co jest zasadne z uwagi na złe rokowanie i potrzebę poszukiwania nowych czynników predykcyjnych i prognostycznych, co pozwoli na wyodrębnienie grup rokowniczych w TNBC oraz poprawę wyników leczenia. Zaproponowany przez Doktoranta temat badawczy jest ważny pod względem poznawczym i ma znaczenie praktyczne oraz wpisuje się doskonale w nurt badań nad oceną czynników predykcyjnych i prognostycznych u chorych na TNBC.

Spośród 5 wymienionych prac lek. M. Budzik w 3 pracach - publikacje nr 3-5 - jest pierwszym autorem (w których wg kolejności Jego udział własny wynosił 90%, 70%, 55%), a w 2 pracach drugim autorem (wkład własny 33% i 50%).

WYKAZ PUBLIKACJI STANOWIĄCYCH ROZPRAWĘ DOKTORSKĄ

1. Badowska-Kozakiewicz AM, Budzik MP, Patera J, Sobol M, Liszcz A, Sobieraj M, Czerw A, Deptała A. Clinicopathological factors associated with novel prognostic markers for patients with triple-negative breast cancer. *Arch Med Sci* 2019; 15 (6): 1433-1442. doi: 10.5114/aoms.2018.79568. publikacja oryginalna; IF – 2.380; MNiSW – 70; wkład własny – 33%
2. Badowska-Kozakiewicz AM, Budzik MP. "Triple-negative breast cancer – expression of hypoxia-inducible factor 1 α in triple-negative breast cancer with metastasis to lymph nodes" [w:] "Breast Cancer and Surgery" red. Bulut N, s. 79- 99, wyd. 1, InTech Open, Londyn, 2018, ISBN 978-1-78923-567-8. doi: 10.5772/intechopen.75354. publikacja oryginalna w monografii zagranicznej; wkład własny – 50%
3. Budzik MP, Badowska-Kozakiewicz AM. The role of erythropoietin and erythropoietin receptor expression in breast cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2019; 40 (1): 7-15. doi: 10.12892/ejgo4266.2019. publikacja przeglądowa; IF – 0.245; MNiSW – 40; wkład własny – 90%
4. Budzik MP, Patera J, Sobol M, Czerw A, Deptała A, Badowska-Kozakiewicz AM. Clinicopathological characteristics of metaplastic breast cancer – analysis of the basic immunohistochemical profile and comparison with other invasive breast cancer types. *The Breast* 2019; 43: 135-141. doi: 10.1016/j.breast.2018.12.004. publikacja oryginalna; IF – 3.494; MNiSW – 100; wkład własny – 70%
5. Budzik MP, Sobieraj MT, Sobol M, Patera J, Czerw A, Deptała A, Badowska-Kozakiewicz AM. Medullary breast cancer is a predominantly triple-negative breast cancer – histopathological analysis and comparison with invasive ductal breast cancer. *Arch Med. Sci* 2019. doi:

10.5114/aoms.2019.86763 publikacja oryginalna; IF – 2.380; MNiSW – 70; wkład własny – 55%

Łączny wskaźnik IF publikacji stanowiących cykl – 8.499; MNiSW – 280.

Należy podkreślić, że wkład Doktoranta we wszystkich pracach był znaczący merytorycznie i polegał głównie na opracowaniu koncepcji i projektu badań, zebraniu danych i ich analizie, interpretacji oraz opracowaniu wyników.

Przedstawiona do oceny dysertacja ma charakter rozprawy naukowej opracowanej według ogólnie przyjętych zasad. Celem cyklu publikacji wchodzących w skład niniejszej rozprawy doktorskiej było zbadanie i opisanie zależności pomiędzy wybranymi czynnikami histopatologicznymi raka piersi, a jego statusem receptorowym ocenianym rutynowo w diagnostyce patomorfologicznej (ER, PR, HER2) oraz zestawienie uzyskanych danych z biologią raka piersi, przebiegiem klinicznym choroby oraz ekspresją nowych markerów prognostycznych, tj. EPO, EPO-R oraz HIF-1 α . Badaniom poddana została grupa 162 pacjentek z TNBC oraz z rakiem metaplastycznym (13 chorych) i rdzeniastym (12 pacjentek).

Praca liczy 125 stron wydruku komputerowego. Podzielona została na 7 głównych rozdziałów: wstęp, założenia i cel pracy, materiał i metody, publikacje stanowiące rozprawę doktorską, podsumowanie i wnioski, oświadczenie wszystkich współautorów publikacji. Dołączono ponadto, streszczenia w języku polskim i angielskim. Spis piśmiennictwa obejmuje 80 pozycji anglojęzycznych, które zostały dobrze dobrane, są aktualne i obejmują szereg prac opublikowanych w ostatnich latach w renomowanych czasopismach zagranicznych. Praca doktorska została zredagowana w sposób staranny, co świadczy o znajomości przedmiotu i napisana przejrzystym językiem.

W pracy przedstawiono 4 szczegółowe cele badawcze:

1) Histologiczna oraz immunohistochemiczna charakterystyka potrójnie-ujemnego raka piersi. Porównanie cech histopatologicznych potrójnie- oraz niepotrójnieujemnego raka piersi.

2) Ocena związku między ekspresją immunohistochemiczną nowego markera prognostycznego – HIF-1 α – a cechami klinicznymi i histopatologicznymi u pacjentów z rozpoznaniem rakiem piersi.

3) Ocena związku między ekspresją immunohistochemiczną nowych markerów prognostycznych (EPO i EPO-R) i cechami kliniczno-patologicznymi u pacjentów z rozpoznaniem rakiem piersi.

4) Charakterystyka rzadkich typów histologicznych potrójnie-ujemnego raka piersi: a) Metaplastycznego rak piersi – analiza histopatologiczna; porównanie z innymi typami histologicznymi inwazyjnego raka piersi. b) Rdzeniastego rak piersi – analiza histopatologiczna, porównanie z inwazyjnym przewodowym rakiem piersi, który stanowi zdecydowaną większość diagnozowanych inwazyjnych raków piersi.

Doktorant przeprowadził analizę statystyczną z zastosowaniem ogólnie przyjętych metod i zgodnych z obecnym stanem wiedzy. Autor analizuje wyniki własne i konfrontuje je z wynikami innych autorów, posługując się dobrze dobranym piśmiennictwem. Omówienie prowadzone jest w sposób właściwy z znajomością literatury anglojęzycznej.

Omówienie własnych wyników, doprowadziło doktoranta do wyciągnięcia właściwych wniosków. Wszystkie przedstawione wnioski wynikają z przeprowadzonych badań i odpowiadają założonemu celowi pracy.

Uzyskane dane z tej pracy wskazują, że:

1. Potrójnie-ujemny rak piersi (TNBC) to nowotwór występujący u młodszych pacjentek, zwykle niskozróżnicowany histologicznie, charakteryzujący się

większym rozmiarem ogniska pierwotnego, częstszym zajęciem regionalnych węzłów chłonnych oraz wyższą aktywnością proliferacyjną. TNBC istotnie częściej wykazuje ekspresję HIF1 α , EPO i EPO-R.

2. Istotna statystycznie zależność pomiędzy ekspresją HIF-1 α a wielkością guza u pacjentów ze zdiagnozowanym TNBC z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych sugeruje, że HIF-1 α w tej grupie pacjentów może być dodatkowym i znaczącym markerem w ocenie zaawansowania choroby.

3. Ekspresję EPO-R stwierdzono najczęściej w niskozróżnicowanych rakach TNBC, lecz brak związku pomiędzy ekspresją EPO-R, a typem histologicznym nowotworu, wielkością guza i obecnością przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych nie pozwala uznać EPO-R jako istotnego czynnika prognostycznego w diagnostyce raka piersi.

4. Wobec braku zależności pomiędzy ekspresją EPO, a cechami raka piersi takimi jak: typ histologiczny nowotworu, wielkość guza i zajęcie regionalnych węzłów chłonnych, poziom ekspresji EPO nie może być uznany za czynnik prognostyczny w raku piersi.

5. W grupie nowotworów TNBC istotnie częściej występuje podtyp metaplastyczny (MpBC) oraz rdzeniasty (MdBC) raka piersi.

a. MpBC występuje u młodych pacjentek, charakteryzuje się istotnie większym rozmiarem ogniska pierwotnego oraz wysokim stopniem złośliwości histologicznej. W grupie MpBC występuje istotna statystycznie zależność pomiędzy brakiem ekspresji ER i PR a zajęciem regionalnych węzłów chłonnych oraz brakiem ekspresji HER2 a wyższym stopniem histologicznej złośliwości, większym ogniskiem pierwotnym i zajęciem węzłów chłonnych. Brak ekspresji ER, PR i HER2 w MpBC można uznać za niezależny czynnik prognostyczny.

b. MdBC dotyka pacjentek młodszych, jest zwykle nowotworem średniozróżnicowanym, o wysokim potencjale proliferacyjnym. Ognisko pierwotne jest istotnie większe, chociaż niezwykle rzadko obserwuje się zajęcie regionalnych węzłów chłonnych.

Doktorant udowodnił, że potrafi stawiać sobie cele, dobierać odpowiednio materiał, stosować nowoczesne metody badań, co świadczy o dużej wiedzy w zakresie przedstawionej rozprawy.

Przy publikacji pracy warto zwrócić uwagę na pewne niedociągnięcia. W rozdziale „Wstęp” str.10 winno być Krajowy Rejestr Nowotworów, jest Centralny..... Niewłaściwe jest stwierdzenie na str 11, że TNBC wymaga zastosowania leczenia opartego o chemioterapię adjuwantową. W związku z agresywnym przebiegiem TNBC, niezależnie od stopnia zaawansowania należy rozważyć chemioterapię przed planowanym zabiegiem operacyjnym. Powyższe uwagi nie umniejszają wartości pracy i należy je traktować jako życzliwe wskazania do uwzględnienia przed przekazaniem pracy do publikacji.


Praca doktorska lek. Michała Budzika spełnia kryteria stawiane dysertacjom naukowym na stopień doktora nauk medycznych – Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.13 Ustawy z dn. 14.03.2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz.595 z późn. zm.) w związku z art.179 ust.1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz.1669 z późn. zm.)

Zwracam się do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o przyjęcie pracy „ **Analiza wybranych czynników histopatologicznych oraz ocena ich korelacji z ekspresją receptorów dla hormonów steroidowych, HER2 i nowych markerów prognostycznych w raku piersi** ” jako rozprawy doktorskiej oraz dopuszczenia doktoranta lek.

Michała Budzika do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Pragnę również podziękować Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych za obdarzenie mnie zaszczytem recenzowania powyższej rozprawy doktorskiej.

Z poważaniem

Prof. dr hab. n. med. Bożenna Karczmarek-Borowska


prof. dr hab. n. med.
Bożenna Karczmarek-Borowska
spec. radioterapeuta-onkolog
spec. onkologii klinicznej
3625434