



Prof. dr hab. med. Marzena Wetnicka-Jaśkiewicz

Klinika Onkologii i Radioterapii

Gdański Uniwersytet Medyczny

w Gdańsku

Gdańsk, 31.08.20

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Michała Piotra Budzika pt. "Analiza wybranych czynników histopatologicznych oraz ocena ich korelacji z ekspresją receptorów dla hormonów steroidowych, HER2 i nowych markerów prognostycznych w raku piersi"

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska dotyczy bardzo ważnego zagadnienia jakim są prognostyczne i predykcyjne czynniki w raku piersi, które pozwalają z pewnym prawdopodobieństwem przybliżyć przebieg choroby i jednocześnie, w znacznym stopniu, umożliwiają wybór właściwego leczenia. Typ histopatologiczny, stopień złośliwości (G), wartość indeksu mitotycznego Ki67 i zaawansowanie kliniczne nowotworu to typowe czynniki rokownicze natomiast ocena receptorów steroidowych czy ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu HER2 decyduje o terapii.

Pomimo zakrojonych na szeroką skalę intensywnych badań nad poszukiwaniem nowych czynników rokowniczych, w ostatnich latach nie dokonał się w tej dziedzinie żaden przełom. Tym bardziej, z dużą uwagą i ciekawością podjęłam się oceny prac nad potencjalnymi, nowymi markerami w raku piersi.

Na rozprawę doktorską składa się pięć prac napisanych w języku angielskim, w trzech Doktorant jest pierwszym autorem. Cztery prace były opublikowane w czasopismach posiadających IF (*impact factor*) o łącznym współczynniku oddziaływania IF 8.499, (w punktacji MNiSW – 280). Należy podkreślić, że wszystkie prace dotyczą tego samego zagadnienia, są spójne a cel jasno sprecyzowany.

W zwartym wstępie Doktorant krótko przybliży aktualne dane epidemiologiczne raka piersi i pokrótce charakteryzuje poszczególne podtypy tego nowotworu aby następnie skupić się nad jego szczególnym podtypem, rakiem potrójnie ujemnym i dwoma rzadkimi podtypami, jakimi są rak metaplastyczny i rdzeniasty. W drugiej części „Wstępu” dr Budzik opisuje poznane czynniki rokownicze i dwa potencjalne, które stanowią szczególny przedmiot Jego naukowych zainteresowań. Tymi czynnikami są białka związane z hipoksją tkankową występującą w obrębie szybko rosnących zmian nowotworowych, a wśród nich m.in. HIF-1 α (czynnik indukowany hipoksją 1), EPO (erytropoetyna) oraz EPO-R (receptor erytropoetyny).

Głównym celem pracy, jaki postawił przed sobą Doktorant, to ocena zależności pomiędzy wybranymi czynnikami histopatologicznymi raka piersi, a jego statusem receptorowym oraz zestawienie uzyskanych danych z informacjami na temat biologii raka piersi, jego przebiegiem klinicznym oraz ekspresją nowych markerów prognostycznych, tj. EPO, EPO-R oraz HIF-1 α . Wybór tematu jest bardzo dobry ale czytając załączone publikacje wyraźnie widać, że Autor koncentruje się przede wszystkim na raku potrójnie ujemnym i wcześniej wspomnianych dwóch postaciach rzadkich raków i zależności pomiędzy potencjalnymi nowymi markerami a cechami biologicznymi guza.

W części „Materiał i Metody” Autor szczegółowo opisuje zastosowaną procedurę oceny ekspresji receptorów steroidowych, HER2 i Ki-67 pochodzącą z archiwalnego materiału biologicznego pacjentek ze zdiagnozowanym rakiem piersi. Imponująca jest liczba 1122 uczestniczących w badaniu chorych, domyślam się, że u wszystkich badania IHC powtórzono (?), szczególnie, że oceniano również ekspresję nowych, potencjalnych markerów EPO, EPO-R i HIF-1.

Natomiast, mam pewne zastrzeżenia dotyczące interpretacji punktu odcięcia w ocenie wyników ekspresji Ki-67; Autor uznał za wynik pozytywny wartość 10% wybarwionych jąder komórek raka podczas gdy zgodnie z zaleceniami Konferencji Raka Piersi St. Gallen za granicę niskiego i wysokiego indeksu proliferacyjnego przyjęto wartość 20%.

Ocena prac wchodzących w skład dzieła

Celem pierwszej prezentowanej pracy, obejmującej łącznie 1122 wszystkich chorych na raka piersi była ocena zależności pomiędzy ekspresją EPO, EPO-R i HIF-1 a standardowo badanymi cechami histo-klinicznymi wśród 111 chorych na potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC, *triple negative breast cancer*) i 51 pacjentek chorych na innego niż rak TN, wszystkie chore miały przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych. Muszę przyznać, że zarówno do tej pracy, jak i pozostałych czterech publikacji odnoszących się w zasadzie do tej samej grupy pacjentek, mam pewne wątpliwości dotyczące doboru chorych. Po pierwsze, jak to możliwe, że w całej liczącej 1122 chorych wszystkie, 111 chore na TNBC miały cechę N(+), a po drugie nie znalazłam informacji, w jaki sposób dokonano doboru grupy kontrolnej.

Jedynie w przypadku wielkości ogniska pierwotnego Autorzy pracy wykazali istotną statystycznie różnicę pomiędzy nowotworami TNBC a non-TNBC, co ciekawe aż 88,2% guzów TNBC wykazało ekspresję białka Ki-67 >10%. Jednocześnie Autorzy podkreślają, że prezentowane badanie wydaje się być pierwszym, które ocenia ekspresję tych nowych markerów prognostycznych, ze szczególnym uwzględnieniem TNBC. Jak wykazano w badaniach własnych, TNBC znacznie częściej wykazywały ekspresję EPO i EPO-R (odpowiednio 37,8% i 36%) w porównaniu z nowotworami non-TNBC (odpowiednio 29,4% i 23,5%). Warto również podkreślić fakt, że podgrupa TNBC, w przeciwieństwie do podgrupy non-TNBC, wykazała istotną statystycznie zależność pomiędzy poziomem ekspresji EPO-R, a stopniem histologicznej złośliwości (G1-G3).

W drugiej pracy, przeprowadzonej na tej samej grupie chorych, Autorzy kierując się doniesieniami innych badaczy wskazującymi, że HIF-1 α jest niezależnym czynnikiem rokowniczym w raku piersi, istotnie skracającym średni czas przeżycia pacjentów w przypadku jego nadekspresji, podjęli się przeprowadzenia własnego badania. Jego celem była ocena związku między ekspresją immunohistochemiczną nowego markera prognostycznego – HIF-1 α – a cechami klinicznymi i histopatologicznymi u pacjentów z rozpoznaniem rakiem piersi. W badaniu tym zauważono, że nowotwory TNBC częściej wykazywały ekspresję HIF-1 α (43,2%) niż nowotwory non-TNBC (35,2%), jednak różnica ta nie była znamienne statystycznie. Interesujące jest spostrzeżenie zależności pomiędzy ekspresją HIF-1 α a wielkością pierwotnego ogniska nowotworowego (pT1-pT4) (p=0,021).

Wspomniana zależność w badaniach własnych nie dotyczyła innych nowotworów (non-TNBC). Wykazanie istotnej statystycznie zależności pomiędzy ekspresją HIF-1 α , a wielkością guza w przypadkach TNBC może sugerować, że ekspresja HIF-1 α w tej grupie chorych może być dodatkowym markerem w ocenie postępu choroby.

Kolejna praca, której Doktorant jest pierwszym autorem to praca o charakterze poglądowym, w której Autor szczegółowo i z dużą swobodą świadcząca o znajomości tematu, przedstawia budowę i funkcję erytropoetyny i jej receptora, szczególnie w odniesieniu do raka piersi. W pracy przytacza również własne wyniki i konkluduje, że związek między ekspresją EPO-R, a histologicznym stopniem złośliwości w potrójnie-ujemnym raku piersi sugeruje, że ekspresja EPO-R w TNBC może być potencjalnym, nowym i cennym czynnikiem prognostycznym.

Dwie kolejne prace autorstwa Doktoranta dotyczą dwóch rzadkich postaci nowotworów, pierwsza - raka metaplastycznego (13 chorych), druga - rdzeniastego (12 chorych). W obu przypadkach cel prac był bardzo podobny, w pierwszym było to porównanie cech histopatologicznych ze wszystkimi innymi typami raka piersi (1109 chorych) a w drugim przypadku z grupą chorych na raka przewodowego (856 chorych). Ze względu na niewielką liczebność tych rzadkich nowotworów piersi ostateczne wnioski należy budować z dużą ostrożnością. Niemniej Doktorant podkreśla, że w grupie nowotworów TNBC istotnie częściej niż w innych podtypach występuje rak metaplastyczny oraz rdzeniasty. Jak pisze Doktorant rak metaplastyczny częściej dotyczy młodych chorych, charakteryzuje się istotnie większym rozmiarem ogniska pierwotnego oraz wysokim stopniem złośliwości histologicznej. W tej grupie 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 raku metaplastycznym można uznać za niezależny czynnik prognostyczny. Z kolei rak rdzeniasty jest zwykle nowotworem średniozróżnicowanym, o wysokim potencjale proliferacyjnym. Ognisko pierwotne jest istotnie większe, chociaż niezwykle rzadko obserwuje się zajęcie regionalnych węzłów chłonnych, częściej również występuje u młodych chorych.

Wszystkie przedstawione prace są interesujące i wnoszą sporo ciekawych informacji zarówno na temat czynników prognostycznych jak również szczególnie w odniesieniu do raka potrójnie ujemnego. Są napisane bardzo poprawnie i zawierają ciekawe, kolorowe ilustracje.

Podsumowując, cała rozprawa została zaplanowana i wykonana z wielką starannością. Wnioski odpowiadają założonym celom, aczkolwiek w mojej ocenie zostały nieco nadmiernie rozbudowane, co oczywiście nie umniejsza wartościom rozprawy.

Całość rozprawy oceniam wysoko i uważam, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2002 r. 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 – Pismo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1669 z późn.zm.).

Z wyrazami szacunku



Prof. dr hab. med. Marzena Wełnicka-Jaśkiewicz

