



dr hab. n. med. Bartosz Kubisa
Oddział Kliniczny Torakochirurgii
Kliniki Kardiochirurgii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
recenzent rozprawy doktorskiej lek. Agnieszki Rakowskiej
zgodnie z pismem od Przewodniczącej Rady Naukowej
Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
DWMiS/306/2022 z dnia 30.06.2022r

Warszawa, 18.08.2022r.

Recenzja rozprawy doktorskiej Pani Agnieszki Rakowskiej pt.: „Ocena wartości prognostycznej wybranych markerów hematologicznych odpowiedzi zapalnej u pacjentek z rakiem piersi potrójnie ujemnym oraz HER-2 dodatnim kwalifikowanych do neoadjuwantowej chemioterapii.”

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet oraz piątą przyczyną zgonów z powodu nowotworów na świecie. Występuje częściej w krajach o wysokim wskaźniku rozwoju społecznego. 5-letnie przeżycie waha się od 76-90% w stadium wczesnym oraz od 47 do 75% w stadium miejscowo zaawansowanym, w zależności od wskaźnika rozwoju społecznego danego państwa. W ostatnich trzech dekadach zachorowalność oraz umieralność na raka piersi podwoiła się. Zmiana stylu życia na bardziej zachodni, w tym późna pierwsza ciąża, ograniczenie karmienia piersią, wczesna pierwsza miesiączka, brak ruchu oraz zła dieta zwiększa ryzyko zapadnięcia na tę chorobę. W Polsce zachorowalność na raka sutka u kobiet wynosi obecnie blisko 20 tys. na rok (dla porównania zapadalność na raka płuca to 22 tys. na rok u obu płci, gdzie przewaga zachorowalności mężczyzn jest coraz mniejsza) z maksimum zachorowalności pod koniec siódmej dekady życia.

W niniejszej pracy badano 3 grupy pacjentek: z rakiem luminalnym typu B HER2-dodatnim, z nieluminalnym rakiem HER2-dodatnim oraz z rakiem potrójnie ujemnym, tzn. bez ekspresji receptora estrogenowego, progesteronowego oraz HER2. Od dawna wiadomo, że stan zapalny sprzyja neogenezie, przy czym proces zapalny może wystąpić przed powstaniem nowotworu oraz rozwija się już w trakcie jego progresji. Logicznym jest więc, że hematologiczne markery stanu zapalnego odzwierciedlają stan zapalny i jednocześnie nasilenie procesu nowotworzenia, jeśli taki występuje. W prezentowanej pracy doktorskiej badano współczynniki NLR (neutrofile/limfocyty), LMR (limfocyty/monocyty), PLR (płytki krwi/limfocyty), a także wskaźniki SII, PIV oraz SIRI, ponadto całkowite stężenia leukocytów, w tym neutrofilii i limfocytów, monocytów, płytek krwi.

Leczenie systemowe, w tym chemioterapia przedoperacyjna, jest obecnie standardem postępowania odpowiednio modyfikowanym w zależności od typu histologicznego oraz hormonalnej czynności raka piersi przed radykalnym leczeniem operacyjnym. Przedoperacyjne badanie parametrów zapalnych (obok histologii i czynności hormonalnej nowotworu) u pacjentek z rakiem piersi może powiedzieć lekarzowi o agresywności nowotworu, a przez to wpłynąć na decyzję o agresywniejszym leczeniu zwiększając przeżywalność chorych. Dokładne zbadanie zależności przedoperacyjnych stężeń parametrów zapalnych od przeżycia pozwoli na lepszą indywidualizację terapii.

Rozprawa doktorska została przygotowana w Klinice Onkologii i Chemioterapii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie w przebiegu studiów doktoranckich. Promotorem pracy jest Pan Prof. dr hab. Tomasz Byrski, praca nie ma przypisanego promotora pomocniczego.

Ocena rozprawy doktorskiej w zakresie wstępu, celów, materiału i metody

1. Bardzo dobry wstęp, właściwe przedstawienie tła pracy badawczej.
2. Bogaty materiał badawczy stanowiło 498 pacjentek, wybranych spośród 5729 chorych leczonych z powodu raka piersi w Zachodniopomorskim Centrum Onkologicznym w Szczecinie w latach 2005-2017, z czego 142 pacjentki z HER2-dodatnim nieluminalnym rakiem piersi, 153 chore z HER2-dodatnim luminalnym B rakiem piersi oraz 203

pacjentki z rakiem piersi TNBC potrójnie ujemnym, które otrzymały chemioterapię neoadjuwantową przed leczeniem operacyjnym. Analizowano markery zapalne takie jak bezwzględna liczba leukocytów, neutrofilii, limfocytów, monocytów, płytek krwi i inne wskaźniki i współczynniki zapalne identyfikowane na podstawie próbek krwi pobranych bezpośrednio przed chemioterapią neoadjuwantową. Wartość prognostyczna tych parametrów była oceniana na podstawie czasu przeżycia całkowitego OS, czasu przeżycia swoistego dla raka piersi BCSS, czasu przeżycia wolnego od objawów choroby DFS oraz czasu przeżycia po wznowie miejscowej i/lub rozpoznaniu przerzutów odległych (-).

Doktorantka postawiła 6 celów pracy doktorskiej:

Ocena wartości prognostycznej hematologicznych markerów odpowiedzi zapalnej u pacjentek z rakiem piersi poddanych chemioterapii neoadjuwantowej, a szczególności:

1. Opis pacjentek w podziale na trzy grupy: TNBC, HER2-dodatni luminalny oraz HER2-dodatni nieluminalny.
2. Porównanie powyższych 3 grup pacjentek w zakresie zmiennych jakościowych, ilościowych i krzywych przeżycia.
3. Porównanie 3 grup pacjentek w zakresie czasu do pierwszej wznowy miejscowej i przerzutu odległego, czasu rozpoczęcia neoadjuwantu do wystąpienia wznowy/przerzutu oraz czasu przeżycia od momentu rozpoznania wznowy/przerzutu.
4. Porównanie 3 grup pacjentek w zakresie wartości predykcyjnej hematologicznych markerów odpowiedzi zapalnej.
5. Porównanie 3 grup pacjentek w zakresie wartości hematologicznych parametrów stanu zapalnego, a częstością występowania wznowy/przerzutu.
6. Porównanie 3 grup pacjentek w zakresie hematologicznych parametrów stanu zapalnego, a DFS, OS i BCSS.

Ocena rozprawy doktorskiej w zakresie wyników, wniosków i dyskusji

Doktorantka sformułowała 13 wniosków, z czego trzy dotyczyły predykcji markerów zapalnych w stosunku do całkowitej odpowiedzi patologicznej na leczenie pCR (I), a 10 wniosków dotyczyło generalnej oceny markerów zapalnych (II).

I.

1. Niższe wartości LEU i NEU zwiększają prawdopodobieństwo pCR w każdej z 3 grup chorych.
2. Niższa wartość współczynnika SIRI zwiększa prawdopodobieństwo pCR w grupie chorych z HER-dodatnim typie luminalnym B.
3. Żaden marker nie był predykcyjny pod kątem pCR w pozostałych dwóch grupach chorych.

II.

1. Wyższe wartości LEU, NEU, płytek krwi skracają OS, BCSS oraz DFS we wszystkich trzech badanych grupach.
2. W grupie pacjentek TNBC podwyższenie wartości większości wskaźników zapalnych wiązało się z krótszym OS oraz BCSS (łącznie z wnioskiem nr 3)

Pozostałe wnioski 4-10 wynikają z przedstawionych wyników i ilustrują różne konstelacje zależności podwyższenia wartości parametrów zapalnych wiążących się ze skróceniem przeżycia, okresu wolnego od wznowy, czy przerzutu. Nawiasem mówiąc dużą wartością dla pracy byłoby przedstawienie wniosków w formie tabeli z opisaniem, jakie parametry zapalne w jakiej grupie badanej przepowiadają skrócenie jakiego okresu (przeżycia, wolności od choroby, przeżycia specyficznego od nowotworu).

Ocena rozprawy doktorskiej – inne aspekty.

1. W pracy umieszczono 67 tabel oraz aż 97 rycin. Tabele i ryciny (rysunki) dobrze ilustrują treść pracy i są przydatne przy czytaniu i zrozumieniu tekstu pracy. Tabele i ryciny są bardzo szczegółowe i drobiazgowo.

2. Dyskusja (Omówienie wyników) została starannie przeprowadzona.
3. Rozległe piśmiennictwo jest cytowane prawidłowo, dobór literatury, umiejętności w korzystaniu z niej oraz wykorzystanie źródeł poprawne.
4. Podjęta problematyka badawcza jest oryginalna i niesie ze sobą wartości praktyczne, ponieważ wnosi wkład w dodanie dodatkowego narzędzia do oceny pacjentki przed chemioterapią neoadjuwantową i pozwala lepiej dostosować agresywność terapii do agresywności nowotworu.
5. Nie znajduję w tej pracy poważniejszych błędów formalno-językowych, stylistycznych, czy interpunkcyjnych. Jedyne uwagi do doktorantki to prośba o próbę bardziej skrótowego przedstawiania materiału naukowego, starania o łączenie raczej płynących z pracy wniosków, a nie rozdzielanie na wiele „podwniosków”. Aczkolwiek forma przedstawienia wyników badania przez doktorantkę nie pozostawia żadnych wątpliwości co do jej dobrego warsztatu pracy. Na szczególną uwagę zwraca doskonała metodyka statystyczna.
6. Układ pracy jest poprawny, a struktura podziału treści nadzwyczaj rozwinięta.

W związku z powyższym po zapoznaniu się z rozprawą doktorską Pani Lek. Agnieszki Rakowskiej przedstawiam pozytywną recenzję. Wnoszę do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Pani Lek. Agnieszki Rakowskiej do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne. Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska spełnia wymagania określone w art. 187 Ustawy z dnia 10 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz.U. z 2020r. poz. 85 z późn. zm.)



