

Prof. dr hab. n. med. Jacek Jan Sznurkowski, MBA
Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Smoluchowskiego 17
80-214 Gdańsk



Gdańsk 30.09.2022

Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarza medycyny Agnieszki Rakowskiej.
Tytuł rozprawy: **Ocena wartości prognostycznej wybranych parametrów odpowiedzi zapalnej u pacjentek z rakiem piersi potrójnie ujemnym oraz HER2-dodatnim kwalifikowanych do neoadjuwantowej chemioterapii**

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska liczy 352 strony maszynopisu w tym 97 rycin w części głównej, 62 ryciny w aneksie, 67 tabel w części głównej i 49 tabel w aneksie. Piśmiennictwo zawiera 273 pozycje. Układ pracy jest klasyczny i składa się z 9 rozdziałów plus aneks.

We wstępnej części dezyderatu autorka omawia dane epidemiologiczne, podział patologiczno-molekularny raka piersi, współczesne leczenie oraz przedstawia koncepcję stymulującego oddziaływania stanu zapalnego, który rozwinął się w organizmie gospodarza po powstaniu złośliwego guza, na progresję choroby. Całość sugeruje, że miejscowy stan zapalny (realizowany przez szajkę cytokin, swoiste i nieswoiste komórki immunokompetentne naciekające guza (TILs i TAMs) oraz czynniki proangiogenne) wpływa na parametry zapalne krwi obwodowej które bezpośrednio korelują z ryzykiem progresji i rozsiewu raka oraz rokowaniem chorych.

W ocenie recenzenta koncepcja nie jest do końca zgodna z teorią immunoedycji według której lokalne relacje pomiędzy nowotworem a układem odpornościowym są plastyczne i mają trzy etapy. Pierwszy to eliminacja, drugi równowaga (equilibrium) a trzeci ucieczka spod nadzoru immunologicznego dzięki której choroba staje się klinicznie jawna (tylko wówczas rozpoznajemy raka). Stan zapalny wokół guza odzwierciedla jego immunogenność i jest zjawiskiem teoretycznie korzystnym. Ucieczka spod nadzoru immunologicznego jest efektem wytworzenia sieci immunosupresyjnych (Treg,IDO, CTLA4, PD1/PD-L1) w kordonie zapalnym do którego dochodzi w procesie wspomnianej immunoedycji.

Co istotne, profil leukocytów we krwi obwodowej nie pokrywa się z profilem w tkance raka, ponieważ przenikanie przez ścianę naczyń komórek immunokompetentnych jest efektem złożonego procesu jakim jest diapedeza sterowana selektywnie i ograniczana przez neoangiogenezę. Trudno zatem znaleźć bezpośredni związek pomiędzy mikrośrodowiskiem raka a parametrami zapalnymi ocenianymi w krwi obwodowej.

Niezależnie od tego czy recenzent zgadza się z podstawą teoretyczną planowanych analiz (dotyczącą immunologii nowotworów), podjęta przez doktorantkę tematyka rozprawy jest na czasie a dodatkowo wypełnia lukę w przeprowadzonych dotychczas badaniach.

W przeszłości powstało szereg retrospektywnych prac oceniających znaczenie prognostyczne i predykcyjne wskaźników opartych na składnikach krwi obwodowej pacjentów onkologicznych w tym również z rakiem piersi. Brak jednak takich analiz w szczególnie niekorzystnych rokowniczo typach molekularnych raka piersi, do których należą TNBC czy raki z nadekspresją / amplikacją HER2.

Praca doktorska ma charakter retrospektywny i dotyczy pacjentów z jednego ośrodka. Materiał stanowią chore z rakiem piersi leczone na przestrzeni 12 lat (2005 – 2017), u których zastosowano chemioterapię neoadjuwantową. Badaną grupę tworzyły przypadki z rakiem piersi potrójnie ujemnym (n=203), luminalnym B HER-dodatnim (n=153), nieluminalnym HER-dodatnim (n=142). W grupie 91 chorych z rakiem HER2 dodatnim poza chemioterapią podawano Trastuzumab (od 2016 roku).

Ponieważ celem głównym rozprawy była ocena wartości prognostycznej wybranych markerów hematologicznych odpowiedzi zapalnej, w ocenie recenzenta należałoby wyłączyć z analizy przypadki leczone Trastuzumabem (30% raków HER2 dodatnich). Stosowanie tego leku mogło mieć istotny wpływ na wybrane punkty końcowe badania.

W rozdziale materiał i metoda doktorantka napisała że powodem wykorzystania mediany do wyznaczenia punktów odcięcia parametrów hematologicznych była ocena aż siedmiu punktów końcowych. W ocenie recenzenta wybór mediany wynikał raczej z faktu, że analizowane cechy mają rozkład nienormalny. W podanych wynikach nie umieszczono zakresu dla median poszczególnych parametrów hematologicznych co wymaga uzupełnienia.

W pierwszej części wyników doktorantka umieściła charakterystykę i porównanie trzech wybranych podtypów biologicznych raka piersi oraz potwierdziła zgodność obserwacji klinicznych i wyników leczenia w badanej grupie z danymi literaturowymi.

W drugiej części (dotyczącej głównego celu rozprawy) doktorantka w przeprowadzonej analizie jednoczynnikowej znalazła szereg powiązań wybranych markerów (WBC, NEU, PLT, PLR, SII czy PIV) z wybranymi punktami końcowymi (OS, BCSS czy DFS) zarówno dla całej populacji jak i osobno dla podtypu TNBC i raków HER2 dodatnich.

Niestety przedstawione w rozprawie wyniki dotyczące znaczenia prognostycznego i predykcyjnego poszczególnych parametrów są nieprzejrzyste i czytający nie jest w stanie zrozumieć, które z biomarkerów posiadają znaczenie i w którym typie raka.

Ponadto podane wyniki analizy wieloczynnikowej dla całej populacji badanych raków są sprzeczne. W jeden części pracy (str 255) jest napisane, że wyniki analizy wieloczynnikowej dla całej populacji badanej ujawniły, że młody wiek, wyższy stopień zaawansowania guza pierwotnego przed leczeniem, bark pCR oraz **poziom PLT > mediany** przed NACT wiązał się z większym ryzykiem zgonu (sugerowany wniosek: tylko PLT ma znaczenie prognostyczne). W drugiej (str.239) „analiza wieloczynnikowa potwierdziła znaczenie predykcyjne i prognostyczne poziomu NEU przed NACT dla całej populacji badanej”

Recenzent nie dopatrzył się analizy wieloczynnikowej dla TNBC i raków HER dodatnich. Być może znajdują się one na rycinach. Jeżeli tak, to w miejscu, w którym doktorantka odwołuje się do konkretnej analizy powinna znaleźć się informacja z nr odpowiedniej ryciny a najlepiej rycina.

W ocenie recenzenta, istotnym wnioskiem płynącym z przeprowadzonych analiz jest znaczenie predykcyjne SIR w wystąpieniu całkowitej odpowiedzi patologicznej na leczenie przedoperacyjne w grupie HER2 dodatnich luminalnych raków piersi.

Pozostałe wnioski z rozprawy są cytowaniami wyników. Ich aktualna liczba wynosi 15 i należy ją skrócić do maksymalnie trzech – (powinny to być wnioski łączące wyniki analiz wieloczynnikowych).

Przytoczone zastrzeżenia nie umniejszają faktu, że praca jest bardzo wartościowa i doktorantka udowodniła, że ma wiedzę i warsztat, żeby przeprowadzać badania naukowe i publikować ich wyniki.

Dużym atutem rozprawy doktorskiej jest dojrzała merytoryczna dyskusja, w której autorka świadomie konfrontuje obserwacje własne z danymi literaturowymi.

Z całą pewnością przedłożona mi do recenzji praca spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim i dlatego mam wielką przyjemność przedłożyć Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o przyjęcie pracy i dopuszczenie doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Jacek Szarkowski, MBA

Specjalista chirurgii onkologicznej
Specjalista ginekologii onkologicznej
Specjalista położnictwa i ginekologii
ZUS 6292096, TEL. +48 509 270 567