

Klinika Chirurgii Nowotworów Głowy i Szyi
II Katedra Otolaryngologii Uniwersytetu
Medycznego w Łodzi

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Alina Morawiec-Sztandera

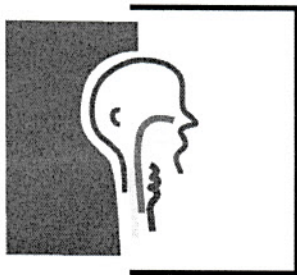
RECENZJA
rozprawy doktorskiej
lekarza Piotra Donizego pt.:

„Karcinogeneza gruczołu piersiowego w świetle badań nad deregulacją podziałów mitotycznych, procesami naprawy uszkodzeń DNA oraz polaryzacją i mobilnością komórkową”

wykonanej w Katedrze i Zakładzie Patomorfologii i Cytologii
Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we
Wrocławiu pod kierunkiem Dr hab. med. Agnieszki Hałoń, prof. nadzw.

Rak piersi jest chorobą heterogenną. Onkolodzy poszukują nowych szlaków genowych, epigenetycznych, immunologicznych, aby zwiększyć precyzyjność klasyfikacji i skuteczność leczenia. Dlatego też dysertacja Doktoranta, dotycząca nowych onkobiologicznych wykładników karcynogenezy trafnie i innowacyjnie wpisuje się w wyznaczony kierunek. Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska obejmuje cykl trzech publikacji:

- I. **Piotr Donizy**, Agnieszka Hałoń, Paweł Surowiak, Grażyna Pietrzyk, Cyprian Kozyra, Rafał Matkowski. Correlation between PARP-1 immunoreactivity and cytomorphological features of parthanatos, a specific cellular death in breast cancer cells. *European Journal of Histochemistry* 2013; Vol. 57: e3 IF: 2.237; Pkt. MNiSW: 15
- II. Agnieszka Hałoń, **Piotr Donizy**, Paweł Surowiak, Rafał Matkowski. ERM/Rho protein expression in ductal breast cancer: a 15 year follow-up. *Cellular Oncology* 2013; Vol. 36: 181-190 IF: 2.124; Pkt. MNiSW: 25



Klinika Chirurgii Nowotworów Głowy i Szyi
II Katedra Otolaryngologii Uniwersytetu
Medycznego w Łodzi

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Alina Morawiec-Sztandera

- III. **Piotr Donizy**, Agnieszka Hałoń, Paweł Surowiak, Maciej Kaczorowski, Cyprian Kozyra, Rafał Matkowski. Augmented expression of polo-like kinase 1 (PLK1) is a strong predictor of shorter cancer-specific overall survival in early stage breast cancer – 15-year Follow-up. *Oncology Letters* (przyjęte do druku) IF: 1.554; Pkt. MNiSW: 15

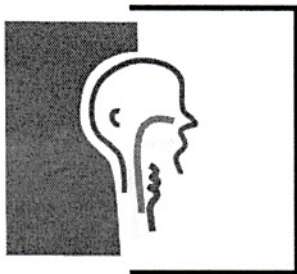
Rozpoczyna się **wstępem** zawartym na 2 stronach z 15 pozycjami piśmiennictwa. Wstęp jest napisany przejrzysto, stanowi syntezę poglądów dotyczących dotychczasowego dynamicznego rozwoju wyrafinowanych i precyzyjnych technik biologii molekularnej w raku piersi. **Cel i założenia pracy sprecyzowano jednoznacznie, rzeczowo** na jednej stronie maszynopisu. Doktorant postawił sobie za zadanie badawcze, bazujące na analizie grupy 83 pacjentek z rozpoznaniem wczesnym rakiem piersi NST:

1. Immunohistochemiczną ocenę ekspresji białek PLK1 oraz białek rodziny ERM i Rho w 83 przypadkach przewodowego raka piersi w II stopniu zaawansowania klinicznego według UICC (Union for International Cancer Control);
2. Ocenę rokowniczego znaczenia ekspresji PLK1 oraz białek rodziny ERM i Rho;
3. Ocenę związku analizowanych białek z najważniejszymi parametrami klinicznymi, takimi jak: wiek pacjentek w momencie diagnozy, średnica guza pierwotnego, stan regionalnych węzłów chłonnych, obecność przerzutów odległych, stopień histologicznej złośliwości, czas przeżycia specyficzny dla choroby nowotworowej (CSOS, cancer-specific overall survival) oraz czas wolny od nawrotu (DFS, disease-free survival);
4. Określenie ewentualnych korelacji dotyczących wzmożonej ekspresji PARP-1 i specyficznymi, morfologicznymi wykładnikami śmierci komórkowej zwanej parthanatos.

Streszczenie w języku polskim i w języku angielskim zamieszczone są odpowiednio na 3 stronach. Publikacje stanowiące podstawę rozprawy doktorskiej obejmują 30 stron, wraz z 4 rycinami, 7 tabelami oraz 2 wykresami doskonałej jakości, dobrze ilustrującymi analizowane dane oraz 97 pozycjami piśmiennictwa, prawidłowo cytowanego. Metodologia, dobór narzędzi badawczych i analiza biostatystyczna w pracach są bez zarzutu.

W oparciu o przedstawiony cykl prac Autor dysertacji sformułował 4 **wnioski będące jednoznaczną odpowiedzią na ustalone cele pracy. Wnioski są wyważone i wynikają z przeprowadzonych badań i ich dogłębnej analizy.** Przedstawione wnioski to:

1. Akumulacja zaburzeń procesów związanych z regulacją podziałów komórkowych oraz budową wrzeciona kariokinetycznego, których swoistym ekwiwalentem immunohistochemicznym jest wzmożona ekspresja PLK1 w komórkach raka piersi może



Klinika Chirurgii Nowotworów Głowy i Szyi
*II Katedra Otolaryngologii Uniwersytetu
Medycznego w Łodzi*

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Alina Morawiec-Sztandera

stanowić nowy, potencjalnie użyteczny marker niekorzystnego rokowania u pacjentek z wczesnym rakiem gruczołu piersiowego.

2. Oznaczanie PLK1 w materiale tkankowym pochodzącym od pacjentek z rakiem piersi może w przyszłości przyczynić się do lepszej stratyfikacji prognostycznej pacjentek, a co za tym idzie do zwiększenia czułości onkologicznej ukierunkowanej na diagnostykę ewentualnego nawrotu/ wznowy.
3. Wzrost immunoreaktywności PARP-1 w komórkach raka piersi może być związany z indukcją specyficznej śmierci komórkowej zwanej parthanatos i pośrednio świadczyć o istotnej roli wzmożonej aktywności enzymatycznej PARP-1 w tym procesie.
4. Deregulacja złożonych procesów polaryzacji, adhezji i mobilności komórkowej stanowi ważny szlak w indukcji i następowej progresji raka piersi do momentu wygenerowania przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych – wykazano silny związek wzmożonej ekspresji białek rodziny ERM i Rho z obecnością węzłowych ognisk metastatycznych, jednak nie wykazano istotnych korelacji z obecnością przerzutów odległych i znamienego wpływu na prognozę długoterminową u pacjentek z wczesnym rakiem gruczołu piersiowego.

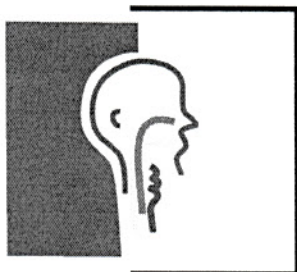
Na kolejnych 15 stronach Doktorant zawarł załączniki: oświadczenie współautorów publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej, opinię Komisji Bioetycznej oraz wykaz imponującego dorobku naukowego- 26 publikacji o łącznym wskaźniku wpływu 46,636 oraz łącznej liczbie punktów MNiSW 540. Pierwszym autorem Doktorant jest w 9 pracach.

Dla mnie jako chirurga ciekawe jest spostrzeżenie Autora o wzorcu profilowania białek ERM/ Rho mogące ułatwić przewidywanie przerzutów do węzłów chłonnych u chorych na raka piersi, co w świetle zmiany paradygmatu wskazań i rozległości zabiegów operacyjnych węzłów chłonnych pachowych mogłoby mieć duże znaczenie.

Z kolei biomarker PLK1 mógłby posłużyć do personalizacji obserwacji u chorych po leczeniu i wzbogaceniu metod diagnostyki funkcjonalnej.

Wnikliwa lektura rozprawy pozwoliła wykryć drobne uchybienie, które w żaden jednak sposób nie umniejsza wartości merytorycznej pracy:

1. Punkt odcięcia na poziomie 20% Ki-67 (str. 4) sugerował konsensus panelu większości ekspertów konferencji St. Gallen już w 2013 roku (Goldhirsch A et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of Oncology* 2013; 24: page 2212)



Klinika Chirurgii Nowotworów Głowy i Szyi
II Katedra Otolaryngologii Uniwersytetu
Medycznego w Łodzi

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Alina Morawiec-Sztandera

2. Str. 7- wg IV edycji Klasyfikacji Nowotworów Piersi WHO z 2012 roku angielski skrót dla invasive carcinoma of no special type to NST, a nie jak Doktorant pisze NOS. W poprzedniej klasyfikacji NOS oznaczał termin not otherwise specified.

Po dokładnej analizie dysertacji Pana lek. Piotra Donizego oceniam ją wysoko. Jest to samodzielne, oryginalne opracowanie materiału badawczego, posiadające wymiar praktyczny dla senologii, a być może stanowi podstawę do stworzenia w przyszłości nowych podtypów raka piersi. Wymaga to dalszych badań oraz walidacji wyników.

Na zakończenie, mimo iż nie stanowi to aspektu merytorycznej oceny dysertacji, chciałabym uwypuklić erudycję, dobre maniere oraz szacunek dla swoich Mistrzów i Nauczycieli, wyrażony przez Doktoranta w dysertacji po stronie tytułowej.

Podsumowując recenzję stwierdzam, że oceniana praca Doktoranta Piotra Donizego pt. „Karcinogeneza gruczołu piersiowego w świetle badań nad deregulacją podziałów mitotycznych, procesami naprawy uszkodzeń DNA oraz polaryzacją i mobilnością komórkową” spełnia kryteria przypisane rozprawom na stopień naukowy doktora określone przez Ustawę o stopniach naukowych i tytule. Dlatego też zwracam się z pełnym przekonaniem do Rady Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Piotra Donizego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie chciałabym zgłosić wniosek o wyróżnienie Autora za wielopłaszczyznowe opracowanie trudnego tematu badawczego, cykl publikacji o łącznym wskaźniku wpływu 5,915 oraz promocję nauki polskiej na forum międzynarodowym.

Agnieszka

Witaj

dr hab. med. Agnieszka Kołacińska
specjalista chirurg
1955971
Hon. EBSQBreastSurgery
Hon. EBSQSurgicalOncology

dr hab. n. med. Agnieszka Kołacińska

specjalista chirurg

Board of Directors of the European Society of Surgical Oncology

Hon. European Board of Surgery Qualification in Breast Surgery

Klinika Chirurgii Nowotworów Głowy i Szyi

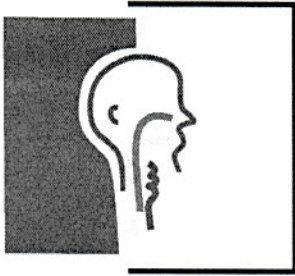
Wydział Wojskowo-Lekarski

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Oddział Chirurgii Onkologicznej

Regionalny Ośrodek Onkologiczny w Łodzi

ul. Paderewskiego 4



Klinika Chirurgii Nowotworów Głowy i Szyi
II Katedra Otolaryngologii Uniwersytetu
Medycznego w Łodzi

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Alina Morawiec-Sztandera

93-509 Łódź
tel. 42 689 54 61
email: agnieszka.kolacinska@umed.lodz.pl

Łódź, 16 października 2015 r.