

Prof. dr hab. n. med. Janusz Piekarski
Kierownik Kliniki Chirurgii Onkologicznej UM w Łodzi
Ul. Paderewskiego 4
93-509 Łódź

Łódź 7.04.2022r.

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Michała Janusza Kunca, pt.:

„Analiza kliniczno-patologiczna i ocena profilu ekspresji mikroRNA raków piersi wykazujących ekspresję jednego receptora hormonalnego (ER+/PgR- i ER-/PgR+)”

Zgodnie z decyzją Rady Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego otrzymałem do recenzji rozprawę doktorską lek. Michała Kunca. Rozprawa została przygotowana pod opieką Promotora, profesora dr hab. Wojciecha Biernata, Kierownika Katedry i Zakładu Patomorfologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Promotora Pomocniczego, dr hab. Elżbiety Senkus-Konefki z Katedry i Kliniki Onkologii i Radioterapii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Rozprawę stanowi cykl spójnych tematycznie czterech prac naukowych opublikowanych w czasopiśmie z Listy Filadelfijskiej. Są to dwie prace przeglądowe i dwie prace oryginalne:

1. Kunc M, Biernat W, Senkus-Konefka E: „Estrogen receptor-negative progesterone receptor-positive breast cancer – „Nobody’s land” or just an artifact?” *Cancer Treatment Reviews* 2018; 67: 78-87.
2. Kunc M, Popęda M, Biernat W i wsp.: „Lost but Not Least – Novel insights into progesterone receptor loss in estrogen receptor-positive breast cancer”. *Cancers* 2021; 23; 13(19): 4755.
3. Kunc M, Popęda M, Niemira M i wsp.: „microRNA Expression Profile in Single Hormone Receptor-Positive Breast Cancers in Mainly Dependent on HER2 Status – A Pilot Study”. *Diagnostics* 2020; 20; 10(19): 617.
4. Kunc M, Pęksa R, Cserni R i wsp.: „High expression of progesterone receptor may be an adverse prognostic factor in oestrogen receptor - negative/progesterone receptor – positive breast cancer: results of comprehensive reevaluation of multi-institutional case series”. *Pathology* 2022; 21: (w druku).

Cykl prac został uzupełniony streszczeniami w języku polskim i w języku angielskim. Do rozprawy dołączono oświadczenia o wkładzie poszczególnych współautorów w tworzenie publikacji wchodzących w skład cyklu prac.

Tematem rozprawy jest bardzo ciekawa grupa raków piersi, w których stwierdza się ekspresję tylko jednego receptora hormonalnego, estrogenowego lub progesteronowego. Takie raki określa się wspólnym mianem raków SHRP (single hormone receptor-positive breast cancers). Raki ER+/PgR- stanowią od 12 do 24% wszystkich raków piersi i są częściej rozpoznawane u kobiet powyżej 60 roku życia. Uważa się, że są to raki potencjalnie odporne na hormonoterapię. Z kolei raki ER-/PgR+ z biologicznego punktu widzenia w ogóle nie powinny istnieć. Mimo to są one rozpoznawane w około 1% przypadków. Zarówno raki ER+/PgR- jak i raki ER-/PgR+ cechuje większa agresywność kliniczna niż raki ER+/PgR+, są częściej odporne na hormonoterapię jak i wykazują większą podatność na chemioterapię.

Doktorant sformułował cztery cele badawcze. Postanowił: (1) podsumować obecny stan wiedzy dotyczącej raków piersi o immunofenotypie ER(-)/PgR(+) z uwzględnieniem ich epidemiologii, etiologii, patogenezy i przebiegu klinicznego; (2) podsumować obecny stan wiedzy dotyczącej raków piersi o immunofenotypie ER(+)/PgR(-) z naciskiem na ich cechy molekularne i związane z tym implikacje kliniczno-terapeutyczne; (3) określić profil ekspresji mikroRNA (miRNA) w rakach piersi SHRP w materiale własnym oraz ze współpracujących ośrodków i zwalidować wyniki przy użyciu bazy The Cancer Genome Atlas (TCGA); (4) dokonać reewaluacji rozpoznania raków piersi pierwotnie rozpoznanych jako ER(-)/PgR(+) w materiale własnym oraz ze współpracujących ośrodków przy użyciu immunohistochemii oraz dokonać analizy cech kliniczno-patologicznych w grupie potwierdzonych przypadków ER(-)/PgR(+) w porównaniu do przypadków ze zmienionym rozpoznaniem.

Realizacji pierwszego celu badawczego została poświęcona pierwsza z czterech publikacji wchodzących w skład cyklu (Kunc M, Biernat W, Senkus-Konefka E: „*Estrogen receptor-negative progesterone receptor-positive breast cancer – „Nobody’s land” or just an artifact?*” *Cancer Treatment Reviews* 2018; 67: 78-87). Publikacja została napisana w oparciu o przegląd piśmiennictwa medycznego z lat 1990-2017. Doktorant opisał hipotezy próbujące wyjaśnić mechanizm powstawania raków piersi o fenotypie ER-/PgR+ oraz omówił cechy molekularne tych raków. Przedstawił epidemiologię i cechy kliniczno-patologiczne raków ER-/PgR+. Doktorant w oparciu o przegląd piśmiennictwa stwierdził, że raki ER-/PgR+ cechują się niskim stopniem zróżnicowania histologicznego, wysokim indeksem proliferacyjnym Ki67 a molekularnie dominują wśród nich guzy klasyfikowane jako typ bazalny. Rokowanie chorych można sklasyfikować jako pośrednie pomiędzy rakami ER+/PgR+ a rakami ER-/PgR-. Są to typowo raki niewrażliwe na hormonoterapię i podatne na chemioterapię.

Realizacji drugiego celu badawczego została poświęcona druga publikacja (Kunc M, Popęda M, Biernat W i wsp.: „*Lost but Not Least – Novel insights into progesterone receptor loss in estrogen receptor-positive breast cancer*”. *Cancers* 2021; 23; 13(19): 4755). Podobnie jak pierwsza publikacja, ta również powstała jako przegląd piśmiennictwa medycznego. Obejmuje ona wiedzę pochodzącą z publikacji z lat 2006-2021. Doktorant omówił mechanizmy utraty ekspresji receptora PgR w rakach piersi, w tym mechanizmy utraty PgR pod wpływem leczenia lub w przypadku wznowy. Opisany został profil genetyczny i biologia raków piersi ER+/PgR-.

Trzeci cel rozprawy został zrealizowany przez Doktoranta dzięki wynikom publikacji pt.: „*microRNA Expression Profile in Single Hormone Receptor-Positive Breast Cancers in Mainly Dependent on HER2 Status – A Pilot Study*”. Jest to praca oryginalna wykonana na 32 rakach piersi, w tym na 14 rakach ER+/PgR- i 18 rakach ER-/PgR+. Doktorant jako pierwszy na świecie przeanalizował profil ekspresji miRNA w rakach piersi SHRP. Ostatecznie, pomimo wykonanych licznych porównań nie zidentyfikował sygnatury miRNA różnicującej raki ER-/PgR+ i raki ER+/PgR-.

Realizacji czwartego celu badawczego poświęcona została czwarta publikacja cyklu (Kunc M, Pęksa R, Cserni R i wsp.: „*High expression of progesterone receptor may be an adverse prognostic factor in oestrogen receptor - negative/progesterone receptor – positive breast cancer: results of comprehensive reevaluation of multi-institutional case series*. *Pathology* 2022; 21: (w druku)). Jest to również praca oryginalna, wykonana na 135 przypadkach raków piersi. Doktorant przeprowadził barwienia immunohistochemiczne raków z użyciem trzech klonów przeciwciał anti-ER i dwóch klonów przeciwciał anti-PgR. Ostatecznie, autor potwierdził fenotyp ER-/PgR+ jedynie w 76 przypadkach (56,3%). W 47 przypadkach (34,8%) zmienił rozpoznanie na ER+/PgR+ a w 12 (8,9%) na

ER-/PgR-. Doktorant stwierdził, że przypadki raków sklasyfikowanych ostatecznie jako raki ER-/PgR+ charakteryzowały się w większości niskim stopniem zróżnicowania i wysokim indeksem proliferacyjnym Ki67. Najciekawszym wynikiem uzyskanym w tej pracy jest obserwacja wskazująca, że grupa raków ER- w których występuje ekspresja receptora PgR w ponad 20% komórek raka, determinuje znacząco krótszy czas przeżycia chorych od grupy raków ER- w których ekspresja receptora PgR występuje w mniej niż 20% komórek raka. Wynik ten utrzymał się w analizie wieloczynnikowej kontrolowanej stopniem zaawansowania (HR 5,0; p=0,019).

Po zapoznaniu się z rozprawą z pełnym przekonaniem stwierdzam, że stanowi ona pełne, nowatorskie i samodzielne dzieło badawcze. Doktorant zrealizował postawione cele badawcze. Przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska spełnia ustawowe kryteria stawiane rozprawom doktorskim. Na tej podstawie wnioskuję do Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Gdańskiego o dopuszczenie jej do publicznej obrony.

Biorąc pod uwagę wagę podjętego tematu, oryginalny i nowatorski charakter oraz wkład w rozwój nauki, **wnoszę o wyróżnienie rozprawy.**

KIEROWNIK
Kliniki Chirurgii Onkologicznej
Katedry Onkologii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

prof. dr hab. n. med. Janusz Piekarski