



Gdański Uniwersytet Medyczny

Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej

80-214 Gdańsk, ul. Smoluchowskiego 17, tel. 58-349-31-90, fax. 58-349-32-00

Kierownik: Prof. dr hab. med. Janusz Jaśkiewicz

Dr hab. n. med. Jacek Zieliński prof. Uczelni GUMed

Gdańsk, dnia 07.08.2020 r.

Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej

Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

80-214 Gdańsk, ul. Smoluchowskiego 17

Recenzja

rozprawy doktorskiej

lek. Eweliny Łaty-Woźniak

**pt.: „Wartość oznaczania YKL-40 i CA 15.3 w surowicy dla wykrywania wczesnych
niepowodzeń leczenia raka piersi”**

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska dotyczy niezwykle istotnego zagadnienia, jakim jest wykrywanie wczesnej wznowy w leczeniu raka piersi, co w chwili obecnej sprowadza się do badania fizykalnego oraz dostępnych badań obrazowych, które są późnymi markerami wznowy.

Zachorowalność i umieralność z powodu tego nowotworu charakteryzuje się najwyższą dynamiką, wśród schorzeń nowotworowych. Według danych epidemiologicznych Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce z 2016 roku zarejestrowano 18.615 zachorowań, natomiast szacuje się, że 2021 roku na raka piersi zachoruje ponad 21.000 kobiet. Obserwowany wzrost zachorowań jest związany ze skutecznym wprowadzaniem mammograficznych badań przesiewowych, jak również zmieniającymi się zachowaniami reprodukcyjnymi, dietą i zmianą struktury wiekowej populacji. W odniesieniu do wskaźników przeżyć jednorocznych oraz pięcioletnich obserwujemy poprawę wymienionych parametrów w Polsce. Jednak w analizie EURO CARE 5 różnica pięcioletnich przeżyć między Europą Wschodnią, a Europą Zachodnią wynosiła o około 11%.

Powyższe dane statystyczne wskazują, że zainteresowanie diagnostyką i terapią z powodu raka piersi będzie wzrastało, z ujęciem aspektów medycznych, społecznych, ekonomicznych i psychologicznych. Z wyżej wymienionych przyczyn ocena wczesnych markerów leczonych chorych należy do jednych z najważniejszych zagadnień w onkologii.



Gdański Uniwersytet Medyczny

Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej

80-214 Gdańsk, ul. Smoluchowskiego 17, tel. 58-349-31-90, fax. 58-349-32-00

Kierownik: Prof. dr hab. med. Janusz Jaśkiewicz

Stosowanie terapii uzupełniającej przyczyniło się do zmniejszenia śmiertelności chorych na raka piersi, jednak wiele z tych chorych nie odnosi istotnej korzyści z leczenia uzupełniającego i jednocześnie naraża się na znaczną toksyczność. Znana już dość duża ilość czynników prognostycznych i predykcyjnych, nie znajduje zastosowania w codziennej praktyce klinicznej. Ponadto dynamiczny rozwój technik molekularnych umożliwia ocenie guza pod kątem wielu parametrów, w tym genów, mRNA, ekspresji białek, a dodatkowo spersonalizowana analiza profilu genowego pozwala na indywidualną ocenę każdej chorej z rakiem piersi.

Według wytycznych American Society of Clinical Oncology z 2016 roku zalecane jest wykonywanie testów genetycznych, ale jedynie w wąskiej grupie kobiet z dodatnimi receptorami estrogenowymi, HER 2 ujemnym oraz bez zajęcia węzłów chłonnych przy wyborze terapii uzupełniającej. W przypadku chorych nie należących do tej grupy użycie testów genetycznych nie jest wskazane. Jednak gwałtowny wzrost stosowania testów genetycznych przyczynia się do otrzymywania coraz większej liczby danych na temat ryzyka nawrotu choroby, jednak w celu ich wdrożenia do praktyki klinicznej potrzeba wielu prospektywnych badań klinicznych.

W ostatnich latach mamy do czynienia ze wzrostem liczby danych na temat markerów nowotworowych w raku piersi. Pomimo wzrastającej liczby testów oceniających profil proteomiczny, pomiar liczby krążących komórek nowotworowych, czy oznaczanie mikroprzerzutów ze szpiku kostnym, to wadą tych badań jest wysoki koszt i czasochłonność. W związku z tym podejmowane są próby kojarzenia kilku markerów, w celu poprawy parametrów czułości i swoistości. Jedną z wersji kojarzenia markerów, która do tej pory nie opisywano jest jednoczesna ocena białka CA 15.3 oraz niedawno odkrytego białka YKL-40, zostało przeprowadzone w rozprawie doktorskiej.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska posiada tradycyjny, prawidłowy układ zawierający na 103 stronach 5 rozdziałów, zakończona 5 wnioskami i streszczeniem w języku polskim i angielskim. Piśmiennictwo obejmuje 150 pozycji. Praca zawiera 20 tabel i 23 ryciny.

Wstęp zawarty jest na 19 stronach, napisany jest przejrzysto, stanowi syntezę poglądów dotyczących epidemiologii, etiopatogenezy, czynników ryzyka, charakterystyki histopatologicznej oraz aktualnych metod oceny ryzyka nawrotu u chorych na raka piersi. Ta część pracy świadczy o wielkiej umiejętności Doktorantki korzystania z piśmiennictwa i wielowątkowego zrozumienia badanego zagadnienia.



Gdański Uniwersytet Medyczny

Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej

80-214 Gdańsk, ul. Smoluchowskiego 17, tel. 58-349-31-90, fax. 58-349-32-00

Kierownik: Prof. dr hab. med. Janusz Jaśkiewicz

Cele i założenia pracy zostały sprecyzowane jednoznacznie, rzeczowo. Doktorantka na podstawie analizy grupy 89 pacjentek z rozpoznaniem rakiem piersi postawiła sobie następujące cele: ocenę stężeń markerów: CA 15.3 i YKL-40 w surowicy w surowicy chorych na raka piersi przed rozpoczęciem leczenia, określenie korelacji pomiędzy stężeniami CA 15.3 i YKL-40, ocenę zależności pomiędzy stężeniami CA 15.3 i YKL-40, a najważniejszymi czynnikami prognostycznymi, analizę wartości rokowniczej oznaczania stężeń CA 15.3 i YKL-40 w surowicy oraz wyodrębnienie niezależnych czynników rokowniczych w badanej grupie chorych.

Rozdział dotyczący materiału i metod użytych w badaniu obejmuje 9 stron i opisuje szczegółowo grupę wstępnie zakwalifikowanych 167 chorych z powodu podejrzenia lub rozpoznania nowotworu złośliwego piersi. Zgodnie z założeniami pracy po wykluczeniu chorych po leczeniu neoadjuwantowym, z obecnością innego nowotworu złośliwego oraz chorych z leczeniem uzupełniającym, ostatecznie do analizy włączono 89 chorych. Wszystkie chore zakwalifikowane do leczenia zostały podane zabiegowi radykalnemu w postaci leczenia oszczędzającego lub radykalnej amputacji piersi. W kolejnych rozdziałach dokonano kliniczno-patologicznej charakterystyki chorych. Grupę kontrolną stanowiły 33 zdrowe kobiety, u których wykonano profilaktyczne badania laboratoryjne. W grupie chorych z rakiem piersi oraz grupie kontrolnej w zebranych surowicach oznaczono stężenie CA 15.3 i YKL-40 według dokładnie opisanych procedur w rozprawie doktorskiej.

W rozdziale wyniki Doktorantka przedstawiła wyniki badań, posługując się czytelnymi tabelami i rycinami bardzo dobrze ilustrującymi uzyskane dane. Jest to dowód rzetelnej analizy najważniejszych parametrów analizowanych w rozprawie.

Dyskusja obejmuje 17 stron maszynopisu, z bardzo dobrze wyselekcjonowanym piśmiennictwem i merytoryczną analizą wyników własnych z literaturowymi.

W oparciu o przeprowadzone badania oraz analizę biostatystyczną, Autorka dysertacji sformułowała 5 wniosków, stanowiące wyczerpujące odpowiedzi na ustalone cele pracy.

Przedstawione wnioski to:

1. Zaobserwowano różnice pomiędzy stężeniem CA 15.3 w surowicy krwi w grupie badanej i kontrolnej ($p=0,0347$), bez takiej różnicy znamiennej statystycznej w odniesieniu do analizy stężenia YKL-40.



Gdański Uniwersytet Medyczny

Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej

80-214 Gdańsk, ul. Smoluchowskiego 17, tel. 58-349-31-90, fax. 58-349-32-00

Kierownik: Prof. dr hab. med. Janusz Jaśkiewicz

2. Stężenie YKL-40 w surowicy krwi w obu grupach korelowało z wiekiem chorych ze znamiennością statystycznie.
3. Nie wykazano wzajemnej korelacji pomiędzy stężeniami CA 15.3 i YKL-40 w grupie badanej i kontrolnej.
4. W analizie jednoczynnikowej zaobserwowano wyższe stężenia CA 15.3 u kobiet w okresie pomenopauzalnym ($p=0,0995$). Z kolei w analizie wieloczynnikowej zaobserwowano korelację pomiędzy stężeniem CA 15.3 i stanem węzłów chłonnych ($p=0,0234$). Ponadto w przypadku YKL-40 zaobserwowano wyższe stężenia w surowicy u kobiet w wieku pomenopauzalnym oraz pozytywną korelację z ekspresją receptora estrogenowego ($p=0,0554$).
5. W analizie jednoczynnikowej, na przeżycie największy wpływ miał stan węzłów chłonnych, ze znamiennością statystyczną ($p=0,00001$), podobnie jak w analizie wieloczynnikowej stan węzłów chłonnych był jedynym niezależnym czynnikiem wpływającym na przeżycie chorych ($p=0,000003$).

Podsumowując stwierdzam, że lekarz Ewelina Łata-Woźniak dała jednoznacznie odpowiedzi na pytania zawarte w celach. Dobrze posługiwała się właściwie dobranymi metodami statystycznymi. Praca jest napisana jasnym i poprawnym językiem.

Z pełnym przekonaniem stwierdzam, że „Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.)”

Z dużym uznaniem dla umiejętności i wiedzy Autorki pozwalam sobie zatem wnieść do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lekarz Eweliny Łaty-Woźniak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Składam jednocześnie wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej lek. Eweliny Łaty-Woźniak, zatytułowanej: *Wartość oznaczania YKL-40 i CA 15.3 w surowicy dla wykrywania wczesnych niepowodzeń leczenia raka piersi* z uwagi na charakter nowatorski badania, duży wkład pracy w zbieraniu danych, bardzo dobre opracowanie graficzne oraz wysoką przydatność kliniczną i istotne wnioski dotyczące oceny wysokości ryzyka nawrotu raka piersi.

Recenzent Jacek Zieliński

dr hab. Jacek Zieliński, prof. nadzw. GUMed
specjalista chirurgii ogólnej,
specjalista chirurgii onkologicznej
Nr ZUS 3476189