



INSTYTUT IMMUNOLOGII I TERAPII DOŚWIADCZALNEJ  
IM. LUDWIKA HIRSZFELDA  
POLSKIEJ AKADEMII NAUK  
Centrum Doskonałości : IMMUNE

Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław, POLSKA  
Telefon: (+48-71) 337 11 72, (+48-71) 370 99 30 Fax: (+48-71) 337 21 71  
www.iitd.pan.wroc.pl

dr hab. n med. Edyta Pawlak

Wrocław, dnia 24.10.2020

Laboratorium Immunopatologii

Zakład Terapii Doświadczalnej

Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. Ludwika Hirsztfelda

Polskiej Akademii Nauk

## Ocena rozprawy doktorskiej lek. med. Eweliny Łaty-Woźniak

### "Wartość oznaczania YKL-40 i CA 15.3 w surowicy dla wykrywania wczesnych niepowodzeń leczenia raka piersi"

Promotor: *prof. dr hab. n med. Rafał Matkowski*

Katedra Onkologii  
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu



INSTYTUT IMMUNOLOGII I TERAPII DOŚWIADCZALNEJ  
IM. LUDWIKI HIRSZFELDA  
POLSKIEJ AKADEMII NAUK  
Centrum Doskonałości : IMMUNE

Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław, POLSKA  
Telefon: (+48-71) 337 11 72, (+48-71) 370 99 30 Fax: (+48-71) 337 21 71  
www.iitd.pan.wroc.pl

Przedstawiona do recenzji dysertacja lek. med. Eweliny Łaty-Woźniak stanowi pracę monograficzną zatytułowaną **"Wartość oznaczania YKL-40 i CA 15.3 w surowicy dla wykrywania wczesnych niepowodzeń leczenia raka piersi"**.

Recenzowana dysertacja ma typowy układ dla prac doktorskich przedstawianych w formie monografii i obejmuje: wstęp odpowiednio określający przesłanki podjętego tematu, precyzyjne sformułowane cele, opis materiałów i metod, wyczerpujący opis uzyskanych wyników zilustrowanych rycinami i tabelami, dyskusję odnoszącą się do wyników badań o pokrewnej tematyce i interpretację – niekiedy hipotetyczną, wyników własnych, podsumowanie oraz wnioski.

Dysertacja liczy łącznie z piśmiennictwem 103 strony, z tego 13 stron stanowi wstęp obejmujący aktualny stan wiedzy i przegląd piśmiennictwa dotyczący podjętego w rozprawie przedmiotu badań, dwustronicowe sformułowanie celów, hipotez oraz pytań badawczych. Materiał i metody, w tym opis grup badanych liczy 7 stron, uzyskane wyniki – 32 strony, dyskusja – 17 stron, podsumowanie – 1 strona, wnioski umieszczono na 2 stronach. Piśmiennictwo jest bardzo obszerne, dobrze dobrane, aktualne; liczy 150 pozycji. Ponadto Doktorantka zamieściła wykaz użytych skrótów, spis tabel i rycin. Rozprawa zawiera streszczenie w języku polskim i angielskim. Została zachowana poprawna proporcja między poszczególnymi częściami rozprawy doktorskiej. Praca jest napisana w sposób jasny, zrozumiałym językiem, ilustrowana wieloma dobrze opisanymi tabelami i wykresami, starannie opracowana pod względem edytorskim.

Recenzowana monografia dotyczy oceny wartości klinicznej wybranych czynników molekularnych YKL-40 oraz CA 15.3 jako potencjalnych czynników prognostycznych w raku piersi. Udział wybranych czynników molekularnych analizowany był również w kontekście potencjalnych interakcji z uznanymi czynnikami rokowniczymi takimi jak: rozpoznanie histopatologiczne, stan węzłów chłonnych, rozmiar guza, ekspresja receptorów estrogenowych i progesteronowych.

Analiza etiopatogenezy raka piersi oraz dostępne doniesienia literaturowe wskazały Doktorantce potrzebę oceny użyteczności klinicznej markerów YKL-40 oraz CA15.3 w kontekście ewaluacji wartości oznaczania tych markerów w surowicy dla wykrywania wczesnych niepowodzeń leczenia raka piersi. Doktorantka dostępne wyniki badań przedstawione przez inne grupy





badawcze skonfrontowała z wynikami własnymi przeprowadzonymi w grupie polskich pacjentek z rakiem piersi.

Wybór glikoproteiny YKL-40 przez lek. med. Ewelinę Łatę-Woźniak poprzedzony został skrupulatną analizą dostępnej wiedzy dotyczącej tej molekuly, której dokładna rola w procesie nowotworzenia, pomimo intensywnych badań, wciąż jednak pozostaje nie do końca poznana. Dostępne dane literaturowe wskazują, iż podwyższone stężenie tego białka w surowicy krwi pacjentów onkologicznych skorelowane jest ze zmniejszoną przeżywalnością i dużym prawdopodobieństwem wystąpienia przerzutów. Mimo, iż czynnik ten nie jest obserwowany u wszystkich pacjentów to postuluje się że YKL-40 może jednak pełnić funkcję niezależnego czynnika prognostycznego.

Ponadto, molekula ta wydaje się być potencjalnym celem w strategii poszukiwania nowych terapii poprzez zaangażowanie w procesach kluczowych w karcynogenezie jak angiogeneza, migracja komórek oraz przerzutowanie. Dotychczasowe, nieliczne prace badawcze nie dają na razie jednoznacznych rezultatów.

Według Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (American Society of Clinical Oncology, ASCO) obecne dane literaturowe są niewystarczające, aby zakwalifikować CA 15.3 i CA 27.29 jako odpowiednie markery biochemiczne stosowane w screeningu, diagnostyce i ocenie nawrotów raka piersi. Z kolei Europejskie Towarzystwo Onkologii (European Society for Medical Oncology, ESMO) aprobuje oznaczanie CA 15.3 w trakcie monitorowania terapii i to wyłącznie w wyselekcjonowanych przypadkach.

Dlatego też uważam, iż podjęta przez Doktorantkę ocena użyteczności klinicznej pomiaru stężenia cząsteczek YKL-40 oraz CA15.3 w kontekście wykrywania wczesnych niepowodzeń leczenia raka piersi będzie istotnym wkładem w usystematyzowanie wiedzy w zakresie użytecznych markerów molekularnych o potencjale diagnostycznym i/lub prognostycznym.

We wstępnej części pracy Doktorantka przedstawiła obszerne opracowanie współczesnej literatury z uwzględnieniem danych epidemiologicznych, koncepcji etiologicznych, systemów klasyfikacyjnych, opcji terapeutycznych czy też możliwości oceny ryzyka nawrotu raka piersi.

Przeprowadzona przez Doktorantkę konstruktywna analiza aktualnych zaleceń i rekomendacji międzynarodowych towarzystw naukowych: Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (American Society of Clinical Oncology, ASCO), Europejskiego Towarzystwa





INSTYTUT IMMUNOLOGII I TERAPII DOŚWIADCZALNEJ  
IM. LUDWIKA HIRSZFELDA  
POLSKIEJ AKADEMII NAUK  
Centrum Doskonałości : IMMUNE

Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław, POLSKA

Telefon: (+48-71) 337 11 72, (+48-71) 370 99 30 Fax: (+48-71) 337 21 71

www.iitd.pan.wroc.pl

Onkologii (European Society for Medical Oncology, ESMO), Europejskiej Grupy ds. Markerów Nowotworowych (European Group on Tumor Markers, EGTM), Amerykańskiego Stowarzyszenia Biochemików Klinicznych (National Academy of Clinical Biochemistry, NACB), Irlandzkiego Stowarzyszenia Biochemików Klinicznych (**Association of Clinical Biochemists in Ireland**, ACBI), francuskiej grupy SOR („*Standards, Options and Recommendations*”) w kwestii markerów molekularnych w raku piersi wykazała jako dopuszczalnego badania pomocniczego w monitorowaniu choroby oznaczanie markera CA 15.3. W dysertacji doktorantka przedyskutowała tematykę związaną z obserwowaną dużą heterogennością molekularną i kliniczną raka piersi. Dyplomantka bardzo syntetycznie scharakteryzowała budowę glikoprotein CA 15.3 i YKL-40 będących przedmiotem badań jak i potencjał prognostyczny obu analizowanych markerów.

We wstępie Dyplomantka uzasadniła zasadność podjętych badań mających na celu próbę zaproponowania niezależnego markera lub zestawu/układu markerów o implikacji diagnostyczno/prognostycznej w raku piersi, szczególnie w wykrywaniu wczesnych niepowodzeń leczenia raka piersi. Wskazanie takiego układu markerów mogłoby zostać wykorzystanie w monitorowaniu procesu terapeutycznego tej choroby.

Cele pracy doktorskiej zostały sprecyzowane przez Doktorantkę jasno i odpowiadają kolejnym etapom prowadzonych badań. Ponadto wydzielenie celów szczegółowych świadczy o dobrej i przemyślanej organizacji oraz dogłębnym zrozumieniu podjętych badań. Metodyka pracy przedstawiona jest przejrzysto.

Realizując założone cele Doktorantka przeprowadziła badania w grupie 89 pacjentek z rakiem piersi oraz w grupie 33 kobiet zdrowych stanowiących grupę kontrolną. Słabą stroną przedstawionej do oceny monografii jest niezbyt liczna grupa kontrolna oraz fakt, iż mediana wieku w grupie kontrolnej jest o 10 lat niższa niż wśród pacjentek z rakiem piersi.

Analiza statystyczna otrzymanych wyników przeprowadzona została prawidłowo dobranymi narzędziami statystycznymi.

Na uwagę zasługuje bardzo bogata i skrupulatna prezentacja wyników na licznych wykresach oraz w szeregu opracowań tabelarycznych, która w istotny sposób ułatwia analizę przedstawionych danych.



INSTYTUT IMMUNOLOGII I TERAPII DOŚWIADCZALNEJ

IM. LUDWIKA HIRSZFELDA

POLSKIEJ AKADEMII NAUK

Centrum Doskonałości : IMMUNE

Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław, POLSKA

Telefon: (+48-71) 337 11 72, (+48-71) 370 99 30 Fax: (+48-71) 337 21 71

www.iitd.pan.wroc.pl

Realizując cele szczegółowe, bezpośrednio związane z oceną wartości klinicznej wybranych markerów, Doktorantka szczegółowo przeanalizowała zaangażowanie wybranych czynników molekularnych zarówno w etiopatogenezę jak i przebieg kliniczny choroby.

Przeprowadzone badanie własne lek. med. Eweliny Woźniak-Łaty nie wykazało użyteczności klinicznej jednoczesowego badania stężenia YKL-40 i CA 15.3 w surowicy kobiet z rozpoznaniem raka piersi. Zaobserwowane wyższe stężenia CA 15.3 oraz YKL-40 u kobiet z wyższym zaawansowaniem nowotworu nie miało to wpływu na dalsze ich rokowanie. Należy jednak mieć na uwadze niezbyt liczną grupę poddaną badaniu. Dla uzyskania bardziej wiarygodnych statystycznie wyników należałoby znacząco zwiększyć liczości obu grup, szczególnie grupy kontrolnej. Doktorantka dostrzega ograniczenia dysertacji w tym względzie i w podsumowaniu podkreśla, że w celu dokładniejszego poznania wartości obu badanych markerów należy wykonać prospektywne badania zgodnie z wytycznymi REMARK w reprezentatywnej grupie dla Polski.

Pomimo tych uchybień wyniki uzyskane przez Doktorantkę nie odbiegają od dostępnych doniesień literaturowych dotyczących markerów nowotworowych, zarówno w odniesieniu do ich wartości rokowniczej, jak i korelacji z innymi czynnikami kliniczno-patologicznymi.

Interesującym aspektem, są obserwacje Doktorantki, choć nie osiągające istotności statystycznej, dotyczące korelacji pomiędzy stężeniem CA 15.3 i stanem węzłów chłonnych oraz stężenia YKL-40 z ekspresją receptora estrogenowego i wielkością guza mierzona w mm.

Podsumowanie wyników Autorka zwięźle i logicznie sformułowała w 5 wnioskach zaprezentowanych w Rozdziale 6. Otrzymane przez Doktorantkę wyniki zostały wnikliwie i krytycznie przedyskutowane i z pewnością stanowią bazę do dalszych badań na większych grupach pacjentów i przede wszystkim kontrolnej, które z kolei mogą być tematem publikacji naukowej w uznanym czasopiśmie naukowym. Autorka z łatwością polemizuje z wynikami otrzymanymi przez inne grupy badawcze, wyciąga odpowiednie i krytyczne wnioski odnośnie własnych wyników.

Podsumowując uważam przedstawioną mi pracę za wartościową. Ponadto otrzymane przez Doktorantkę wyniki oraz dostępne dane literaturowe wskazują jednoznacznie na dalszą potrzebę badań mających na celu określenie wartości klinicznej oznaczania YKL-40 i CA 15.3 w surowicy dla wykrywania wczesnych niepowodzeń leczenia raka piersi.





INSTYTUT IMMUNOLOGII I TERAPII DOŚWIADCZALNEJ  
IM. LUDWIKA HIRSZFELDA  
POLSKIEJ AKADEMII NAUK  
Centrum Doskonałości : IMMUNE

Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław, POLSKA

Telefon: (+48-71) 337 11 72, (+48-71) 370 99 30 Fax: (+48-71) 337 21 71  
www.iitd.pan.wroc.pl

Rozprawa doktorska lek. med. Eweliny Łaty-Woźniak spełnia wszystkie warunki stawiane pracom doktorskim określone w art.13 ust. 1 z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz. 595, z późn. Zm.) w związku z czym wnioskuję o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

  
dr hab. n med. Edyta Pawlak