

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Alicji Anny Berezowskiej, pt.

„Kliniczna przydatność oznaczania i ocena prognostyczna markerów nowotworowych HE4 i CA125 w monitorowaniu leczenia nawrotowego raka jajnika bez i z mutacją w genach BRCA1 i/lub BRCA2 oraz w trakcie terapii celowanej Olaparybem”, wykonanej pod kierunkiem Pani dr hab. n. med. Beaty Kotowicz (prof. inst., promotor) i dr n. med. Małgorzaty Fuksiewicz (promotor pomocniczy).

Rak jajnika jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych narządu rodного, a jego zachorowalność i umieralność ciągle wzrasta. Często określany jest w terminologii onkologicznej jako „cichy zabójca”, gdyż w początkowym okresie choroby nie daje on żadnych, lub prawie żadnych objawów klinicznych, dlatego rozpoznawany jest on w stadium zaawansowanym i cechuje się wtedy niestety złym rokowaniem. Dlatego też badania nad rakiem jajnika są obecnie wyzwaniem dla współczesnej onkologii ginekologicznej, stanowiąc zainteresowanie badawcze wielu naukowców, klinicystów i diagnostów laboratoryjnych. Obecnie ciągle poszukuje się nowych czynników diagnostycznych, predykcyjnych i rokowniczych raka jajnika, a duże znaczenie w tym aspekcie mają tzw. markery nowotworowe, które mogą wskazywać na potencjalną odpowiedź na zastosowane leczenie i tym samym monitorowanie skuteczności leczenia. Markery mogą być użyteczne również do monitorowania skuteczności terapii celowanej w leczeniu różnych nowotworów, w tym raka jajnika, co ma znaczenie w obniżeniu wysokiej śmiertelności.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska mgr Alicji Anny Berezowskiej, pt. „Kliniczna przydatność oznaczania i ocena prognostyczna markerów nowotworowych HE4 i CA125 w monitorowaniu leczenia nawrotowego raka jajnika bez i z mutacją w genach

BRCA1 i/lub BRCA2 oraz w trakcie terapii celowanej Olaparybem”, to opracowanie naukowe, liczące łącznie 93 strony, podzielone na rozdziały typowe dla dysertacji doktorskiej, tj.: „Streszczenie w wersji polskiej i angielskiej” – po 2 strony; „Wykaz stosowanych skrótów” – 2 strony; „Wstęp” – 17 stron; „Cel pracy” – 1 strona; „Materiał” – 2 strony; „Metody” – 5 stron; „Analiza statystyczna” – 2 strony; „Wyniki badań” – 35 stron; „Dyskusja” – 8 stron; „Wnioski” – 1 strona; „Piśmiennictwo” – 9 stron, 120 pozycji; „Spis tabel i rycin” – 3 strony. Praca zawiera łącznie 19 tabel i 30 rycin. Należy zauważyć, iż pomimo ogromnej ilości wyników badań, tabele i ryciny mają przejrzystą i czytelną formę graficzną.

„Wstęp” rozprawy doktorskiej to studium przedstawienia wszystkich niezbędnych informacji, związanych z przedmiotem ocenianej pracy doktorskiej, tj. rakiem jajnika, poczynając od opisu epidemiologii i jego czynników ryzyka, oceny stopnia zaawansowania wg FIGO, a także klasyfikacji histologicznej z oceną stopnia zróżnicowania histologicznego. Ponadto Doktorantka przedstawia metody leczenia chorych na raka jajnika, bazując na dostępnych danych literaturowych. Autorka zwraca uwagę na współczesne terapie celowane raka jajnika, a także szczegółowo i dokładnie przedstawia mechanizmy naprawy DNA w komórce, rolę białek PARP oraz ich inhibitora – leku o nazwie Olaparyb. W dalszej części Doktorantka przedstawia metody monitorowania raka jajnika z omówieniem definicji markerów nowotworowych i stosowanych do ich oceny – wskaźników diagnostycznych. Opisuje przydatność diagnostyczną klasycznych markerów nowotworowych, tj. CA 125 i HE4, z oceną wskaźnika ROMA i RMI.

Celem rozprawy doktorskiej było określenie klinicznej użyteczności oraz wartości predykcyjnej stężeń CA125 i HE4 u chorych na nawrotowego raka jajnika z potwierdzoną bądź nie mutacją w genach BRCA w ocenie odpowiedzi na leczenie systemowe, a także u chorych z potwierdzoną mutacją w genach BRCA w trakcie terapii celowanej inhibitorem

PARP - Olaparybem. Powyższy cel pracy sformułowano w dwóch ogólnych punktach, które następnie rozwinęto na trzy podpunkty. Sprawia to, iż cel pracy jest zrozumiały, co w mojej ocenie - umożliwiło w pełni jego realizację. Moim zdaniem, przedstawiony temat pracy i cele badawcze są ważne z klinicznego punktu widzenia, a otrzymane wyniki, oprócz walorów czysto poznawczych i diagnostycznych raka jajnika, mogą mieć także znaczenie praktyczne w monitorowaniu jego leczenia, zwłaszcza w terapii celowanej. Należy zauważyć, iż Autorka podjęła się próby określenia nowej przydatności diagnostycznej dla „starych” z punktu widzenia diagnostycznego markerów nowotworowych, tj. CA 125 i HE4.

W rozdziale „Materiał” Doktorantka opisuje grupę badaną, liczącą 111 chorych na raka jajnika. W opisie grupy badanej w powyższym rozdziale brakuje informacji o schemacie pobierania materiału do badań, a które to informacje znajdują się dopiero na stronie 32, w podrozdziale „Metody”, co według mnie trafniejszym byłoby zamieścić w podrozdziale „3.1 Pacjentki/ Chore”. Należy zauważyć, iż grupa badana była, w mojej ocenie, właściwie dobrana w kontekście reprezentatywności, proporcjonalnie według wieku, a także zmian klinicznych.

Autorka następnie w dalszej części rozprawy doktorskiej przedstawia bardzo dokładnie metody badawcze. Na wyróżnienie zasługuje trafny ich dobór i fachowa metodyka, za co należą się również słowa uznania dla Promotora pracy, a to w mojej ocenie zapewniło uzyskanie w pełni wiarygodnych wyników badań. Należy podkreślić, iż uzyskanie dużej ilości danych wyników badań było pracochłonne i wymagało dużego zaangażowania pracy Doktorantki. Ponadto Pani mgr Alicja Anna Berezowska prawidłowo wykonała dość skomplikowaną i złożoną analizę statystyczną wyników badań.

Na podstawie analizy uzyskanych wyników badań doktorantka wykazała, iż u chorych na nawrotowego raka jajnika, markery CA125 i HE4 mają wartość predykcyjną w ocenie odpowiedzi na leczenie systemowe. Ponadto wzrost stężeń obu markerów między 3 a 6

kursem chemioterapii wskazuje na progresję choroby do roku od zakończenia leczenia. Autorka wykazała także, iż stężenia CA125 i HE4 oznaczane w trakcie terapii oraz w ciągu roku od jej zakończenia korelują z wynikami badań obrazowych. Ponadto wyznaczenie na podstawie własnych badań punktów odcięcia dla obu markerów u chorych po 6 i 12 miesiącach od zakończenia leczenia systemowego może być przydatne w określeniu ryzyka progresji choroby. Doktorantka zaobserwowała także, iż u chorych z mutacją w genach BRCA w trakcie chemioterapii stężenia CA125 i HE4 są znacznie niższe, a wznowę potwierdza się u mniejszego odsetka chorych, co wskazuje na lepszą odpowiedź na leczenie, a okres bez progresji oraz czas całkowitego przeżycia w tej grupie jest dłuższy, niż u chorych bez mutacji w genach BRCA, co według mojej oceny ma ważne znaczenie prognostyczne. Ponadto Doktorantka wykazała ponadto, iż w grupie chorych z mutacją w genach BRCA, w trakcie leczenia podtrzymującego Olaparybem, oznaczanie stężeń CA125 ma większą użyteczność kliniczną oraz wartość predykcyjną niż HE4 i odgrywa kluczową rolę w oszacowaniu skuteczności terapii celowanej, co według mojej oceny może mieć istotne znaczenie w monitorowaniu leczenia. Ponadto zauważono, iż wzrost stężeń CA125, wskazuje na progresję choroby w trakcie leczenia Olaparybem. Moim zdaniem powyższe wyniki dają cenne informacje na temat przydatności badanych markerów w aspekcie monitorowania leczenia, co ma znaczenie odkrywcze, mimo iż są to markery od dawna oznaczane w diagnostyce raka jajnika.

Cytowana literatura we „Wstępie” i w „Dyskusji” wskazuje na słuszność podjęcia wybranej tematyki badawczej. Dyskusja nie zawiera zbyt wielu informacji teoretycznych, ale stanowi studium omówienia otrzymanych wyników badań, często skupiając się na „omówieniu” własnych wyników, natomiast mało jest porównań z doniesieniami innych autorów lub porównania są z pojedynczymi autorami. Dlatego też uważam, że „Dyskusja” jest najsłabszą częścią rozprawy doktorskiej. Oczywiście temat rozprawy doktorskiej jest

dosyć nowatorski, może brakować porównań wyników w piśmiennictwie, jednakże stosowane markery znane są od kilkudziesięciu lat i nie brakuje w literaturze światowej informacji nad ich zastosowaniem w diagnostyce i monitorowaniu raka jajnika, np. porównań doniesień na temat mocy diagnostycznej czy wskaźników diagnostycznych (str. 76 „Dyskusji”). Doktorantka konfrontuje jednakże wyniki badań własnych z nieliczną literaturą, wskazując rozbieżności i podobieństwa wyników własnych z osiągnięciami literaturowymi innych autorów, co według mojej oceny powinno być jednak bardziej szczegółowo przeanalizowane. W niektórych akapitach brakuje odniesienia do badań innych autorów, rozumiem też dlaczego, iż podobnych badań Doktorantka nie znalazła w piśmiennictwie lub są to pierwsze badania w tym aspekcie badawczym i nie ma ich z czym porównać, jednakże Autorka powinna to napisać w „Dyskusji”.

Z obowiązku recenzenta zwracam uwagę na nieliczne błędy literowe i interpunkcyjne, co w mojej ocenie świadczy o staranności napisania rozprawy doktorskiej. Zastrzeżenia mogą dotyczyć też niektórych sformułowań, np. „stopniowy wzrost median” (str. 81), powinien brzmieć jako „stopniowy wzrost stężenia”, gdyż mediana jest tylko statystycznym opisem wyników badań w rozkładach nieparametrycznych. Sam zapis „Pacjentki/ Chore” (str. 29) oznacza to samo. Powyższe uwagi, ze względu na wartość poznawczą całej pracy, nie umniejszają jednak jakości napisanej rozprawy doktorskiej.

Można się zastanowić czy w rozprawie doktorskiej może jeszcze czegoś zabraknąć? W mojej opinii cennym uzupełnieniem tych badań byłaby ocena porównawcza zmian stężenia badanych parametrów w każdym odstępie czasowym oraz w trakcie terapii Olaparybem do stężenia w grupie zdrowych kobiet, aczkolwiek patrząc na mnogość uzyskanych wyników badań, powyższa dysertacja byłaby zbyt obszerna, a nie było to też celem pracy, ale zapewne będzie to tematem dalszych badań Autora i zespołu badawczego Promotora.

Rozprawę doktorską kończą trzy wnioski, z kolejnymi trzema podpunktami, zgodnych z założeniami pracy. Wnioski, moim zdaniem, chociaż są logiczne i odpowiadają na postawione cele, są nazbyt szczegółowe i rozumiem też dlaczego – związane jest to z pewnością z dużą ilością cennych danych diagnostycznych, dotyczących diagnostyki i monitorowania raka jajnika. Wnioski powinny zostać podzielone na kilka prac podczas procesu publikowania uzyskanych wyników badań.

Spis piśmiennictwa liczy 120 pozycji, z czego 58% pochodzi z ostatnich 10 lat, a 35% pozycji pochodzi z ostatnich 5 lat. Może świadczyć to o tym, że Doktorantka śledziła najnowszą i fachową literaturę do momentu zakończenia redakcji rozprawy doktorskiej, jednakże temat rozprawy jest dość nowatorski, aczkolwiek z zastosowaniem „starych” diagnostycznie markerów (CA 125 i HE4), których znaczenie jako markerów określono dokładnie kilkadziesiąt lat wcześniej i obecnie współczesne prace na ten temat nie są zbyt liczne.

W mojej ocenie, przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska jest dość dobrze wykonaną pracą o wartości poznawczej i diagnostycznej. Cele badawcze zostały przez Doktorantkę wykonane rzetelnie, z zastosowaniem nowoczesnych metod badawczych oraz zaawansowanych narzędzi statystycznych, bez których to cech realizacja niniejszej pracy byłaby niemożliwa. Przedłożona do recenzji dysertacja spełnia kryteria rozprawy doktorskiej, a wyniki i wnioski są odkrywcze i mogą okazać się przydatne w diagnostyce i monitorowaniu raka jajnika.

Podsumowując stwierdzam, że rozprawa doktorska Pani mgr Alicji Anny Berezowskiej, pt. „Kliniczna przydatność oznaczania i ocena progностyczna markerów nowotworowych HE4 i CA125 w monitorowaniu leczenia nawrotowego raka jajnika bez i z mutacją w genach BRCA1 i/lub BRCA2 oraz w trakcie terapii celowanej Olaparybem”, spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim określone w art. 13 ust. 1 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 późniejszymi zmianami), jak również w §6 ust. 3 Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19 stycznia 2018 roku (Dz. U. z 2017 r. poz. 1789). W związku z powyższym mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej Curie wniosek o dopuszczenie Pani mgr Alicji Anny Berezowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Podpis recenzenta

Prof. dr hab. Sławomir Ławicki

Prof. dr hab. Sławomir Ławicki
Specjalista medycyny rodzinnej
3199182