
Dr hab. n. med. Maciej Skrzypczak prof. uczelni
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Wydział Lekarski
II Katedra i Klinika Ginekologii
Ul. Dr K. Jaczewskiego 8
20-954 Lublin

***Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Pawła Wintera pt.: „Wartość
predykcyjna i prognostyczna stężeń biomarkerów proliferacji i transformacji
nowotworowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu 3, kinazy
tymidynowej I i kinazy Aurory A u chorych na raka piersi poddanych
chemioterapii przedoperacyjnej.”***

Przedłożona mi do recenzji praca doktorska lek. med. Pawła Wintera dotyczy ważnego w aspekcie zarówno medycznym jak i społecznym problemu jakim są nowotwory gruczołu sutkowego. Każde badania dotyczące chorób nowotworowych a w szczególności nowotworów sutka, mogące przyczynić się do powstania skuteczniejszej terapii, czy lepszej diagnostyki są niezmiernie wartościowe. Rak sutka jest najczęściej występującym nowotworem u kobiet. W tym kontekście wybór tematu tej dysertacji oceniam jako bardzo trafny. Pracę doktorską lek. med. Pawła Wintera stanowi 132-stronicowy manuskrypt o układzie typowym dla tego typu opracowań. Rozprawę doktorską otwiera 48-stronicowy *Wstęp* będący bardzo obszernym opracowaniem poglądowym problemów będących przedmiotem tego zamierzenia badawczego. Przedstawiono w nim epidemiologię raka piersi, patogenezę wraz z czynnikami ryzyka, profilaktykę, diagnostykę oraz leczenie raka piersi. Szczególnie wysoko oceniam te fragmenty *Wstępu*, które dotyczą personalizacji leczenia oraz potencjalnych markerów nowotworowych u chorych na raka piersi.

Założenia i cel pracy zostały przedstawione w sposób jasny. Celem badań była:

1. Wyznaczenie w grupie badanej czynników predykcyjnych odpowiedzi na NAT spośród cech kliniczno – patologicznych:
 - wielkości guza (T),
 - statusu węzłów chłonnych (N),
 - obecności przerzutów odległych (M),
 - ekspresji receptorów – ER, PGR, HER2, Ki67,
 - stopnia złośliwości histologicznej,
 - podtypu biologicznego.
2. Ocena wartości predykcyjnej HER3, AURKA i TKI – zbadanie zależności pomiędzy stężeniami markerów, a uzyskanym PCR w klasyfikacji RCB po NAT.
3. Określenie wartości stężeń badanych markerów – HER3, AURKA i TKI w surowicy kobiet chorych na raka piersi przed rozpoczęciem NAT, dodatkowo porównanie rozkładu stężeń w grupie badanej i grupie kontrolnej kobiet zdrowych oraz określenie potencjału diagnostycznego markerów w różnicowaniu kobiet chorych i zdrowych.
4. Zbadanie zależności pomiędzy stężeniami badanych markerów a cechami kliniczno-patologicznymi i uznanymi czynnikami predykcyjnymi.

Do realizacji celu pracy użyto moim zdaniem właściwych narzędzi badawczych scharakteryzowanych w rozdziale *Material i metody*. Doktorant przeprowadził analizę przy użyciu technik immunoenzymatycznych ELISA. Grupa pacjentek została wybrana starannie i szczegółowo, aż wreszcie przeprowadził szerokie badania kliniczne. Metody obliczeń statystycznych zostały dobrane prawidłowo, są rozbudowane, co znacznie ułatwia interpretację uzyskanych wyników.

Rozdział *Wyniki badań* nie budzi moich zastrzeżeń. W tym miejscu należy podkreślić, iż Doktorant wykonał żmudną pracę zbierając i analizując mnogość danych uzyskanych zwłaszcza w części klinicznej doktoratu. Pomimo dużej ilości analizowanych parametrów rozdział ten w sposób czytelny prezentuje rezultaty badań. Przedstawione w nim informacje pozwalają potwierdzić że oznaczanie kinazy Aurora A w surowicy krwi chorych na raka piersi przed rozpoczęciem NAT może mieć wartość predykcyjną.

Dokumentacja przedstawiona w postaci tabel i rycin prezentująca wyniki badań przedstawiona jest zarówno w tekście jak i w załączniku, co utrudnia czytanie pracy.

Uzyskane wyniki Doktorant poddaje w kolejnym rozdziale swojej rozprawy doktorskiej dyskusji w szerokim kontekście literatury przedmiotu. Jest to moim zdaniem rozdział zasługujący na szczególnie wysoką ocenę i dowodzi dojrzałości Doktoranta jako badacza, która przejawia się zdolnością do krytycznego odniesienia się do wyników badań własnych. Doktorant nieco więcej miejsca mógł poświęcić na prezentację działania innych markerów w raku sutka.

Pracę kończy sformułowanie siedmiu wniosków, które są uzasadnione uzyskanymi wynikami. Lek. med. Paweł Winter wykazał, że:

1. U chorych na raka piersi poddanych NAT istnieje ścisła zależność pomiędzy szansą uzyskania PCR po NAT a cechami kliniczno-patologicznymi – podtypem biologicznym oraz stopniem złośliwości histologicznej w klasyfikacji NGS. Istotny wpływ na PCR po NAT (znaczenie predykcyjne) mają: brak przerzutów w węzłach chłonnych, brak ekspresji receptora progesteronowego oraz ekspresja Ki67 >20% komórek nowotworu.
2. Spośród badanych biomarkerów, oznaczanie kinazy Aurora A w surowicy krwi chorych na raka piersi przed rozpoczęciem NAT może mieć wartość predykcyjną.
3. Stężenia AURKA > 4,75 ng/mL w surowicy krwi u chorych na raka piersi przed NAT mogą być związane z wyższą szansą uzyskania PCR po NAT, a stężenia < 4,395 ng/mL w surowicy krwi u chorych na raka piersi przed NAT mogą być związane z niższą szansą uzyskania PCR po NAT.
4. W badanej grupie, przy zastosowaniu wybranych metod oznaczenia stężeń markerów: HER3, AURKA i TK1 w surowicy krwi, oszacowana moc diagnostyczna testów jest niewystarczająca do różnicowania kobiet chorych na raka piersi od kobiet zdrowych.
5. Oznaczanie stężeń HER3 i TK1 w surowicy krwi w badanej grupie chorych na raka piersi przed NAT nie ma znaczenia predykcyjnego w ocenie PCR po NAT.
6. Stężenia HER3, AURKA i TK1 w surowicy krwi u chorych na raka piersi przed NAT nie mają związku z wiekiem i ze znanymi czynnikami predykcyjnymi.
7. Z uwagi na rolę biologiczną w komórkach nowotworowych badanych biomarkerów, w tym w komórkach raka piersi – HER3, TK1 a zwłaszcza AURKA mogą być nowymi markerami przydatnymi w praktyce klinicznej, jakkolwiek dostępne testy do oznaczania ich stężeń w surowicy krwi wymagają standaryzacji.

Doktorant zacytował w tej dysertacji 295 pozycji piśmiennictwa, których dobór oraz styl prezentacji danych bibliograficznych nie budzą moich zastrzeżeń. Zarówno streszczenie polsko- jak i anglojęzyczne w przydatny sposób uzupełniają ten manuskrypt. Reasumując stwierdzam, że przedstawione w pracy zagadnienia stanowią ważne uzupełnienie dotychczasowej wiedzy dotyczącej nowych markerów przydatnych w

praktyce klinicznej. Uzyskane wyniki są w mojej ocenie wartościowe zwłaszcza z uwagi na fakt, iż jest to pierwsze tego typu opracowanie w medycynie w Polsce. Praca zawiera elementy nowatorskie, została wykonana metodycznie poprawnie, a wyniki badań mają duże znaczenie poznawcze.

Przedstawione w recenzji uwagi mają w większości charakter porządkowy i nie wpływają na pozytywną ocenę recenzowanej rozprawy. Doktorant włożył wiele pracy w wykonanie trudnych metodycznie badań, wywiązując się w pełni z zadań określonych w celach badawczych.

W podsumowaniu oceny rozprawy doktorskiej lek. med. Pawła Wintera pt.: „*Wartość predykcyjna i prognostyczna stężeń biomarkerów proliferacji i transformacji nowotworowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu 3, kinazy tymidynowej 1 i kinazy Aurory A u chorych na raka piersi poddanych chemioterapii przedoperacyjnej.*”

stwierdzam, iż przedłożona mi do recenzji dysertacja jest efektem realizacji ciekawego i bardzo wartościowego zamierzenia badawczego, którego wyniki uzupełniają obecny stan wiedzy na temat możliwości zastosowania HER3, TK1 a zwłaszcza AURKA jako nowych markerów przydatnych w praktyce klinicznej z uwagi na ich rolę biologiczną w komórkach nowotworowych, a w szczególności w komórkach raka piersi –**spełnia stawiane warunki rozprawom doktorskim** określone w *art. 13 ust.1 z dn 14.marca 2003r o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki* (Dz. U. Nr 65 z 2003r., poz.595 ze zm Dz. U. z 2005r., nr. 164 poz.1365)jak również w § 6 ust. 3 Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19 stycznia 2018 r. (Dz. U. z 2017 r. poz. 1789). Mam przeto zaszczyt zwrócić się do Wysokiej Rady Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie z wnioskiem o dopuszczenie lek. med. Pawła Wintera do dalszych etapów przewodu doktorskiego. W związku z bardzo wysokim poziomem tej pracy oraz opublikowaniem części jej wyników w suplementach czasopism z Listy Filadelfijskiej z pełnym przekonaniem wnioskuję o jej wyróżnienie *cum laude*.

Prof. ucz. dr hab. n. med.
Maciej Skrzypczak
specjalista ginekolog-położnik
tel. 60125 32 11
67 33 700

