

Recenzja pracy
Wniosek o wykreślenie

Prodziekan
Wydziału Lekarskiego
i ds. Nauki

Małgorzata Pawłowska

prof. dr hab. Małgorzata Pawłowska



Dr hab. n. med. Anita Chudecka-Głaz, Prof. PUM
Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologii Ginekologicznej
Dorosłych i Dziewcząt SPSK 2 PUM
Ul. Powstańców Wlkp. 72
70-111 Szczecin

Szczecin, dnia 01.02.2023

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Kornela Bielawskiego pt.
„Ocena przydatności oznaczania heparynazy, wybranych markerów angiogenezy, hemostazy
oraz wybranych hormonów wydzielanych przez tkankę tłuszczową jako czynników
prognostycznych w grupie pacjentek z rozpoznaniem pierwotnym nowotworem piersi.”

Na świecie obserwujemy stały wzrost zachorowań na nowotwory złośliwe zarówno u kobiet jak i u mężczyzn. Sytuacja ta dotyczy również raka piersi. Jest on jednym z trzech głównych nowotworów złośliwych występujących na świecie, którego współczynniki zachorowalności i umieralności stale rosną, mimo coraz bardziej precyzyjnej diagnostyki oraz dostępności nowoczesnych metod leczenia. W etiopatogenezie tego nowotworu złośliwego biorą udział czynniki hormonalne, środowiskowe, zaburzenia molekularne (w tym obecność mutacji w genach BRCA 1 oraz BRCA 2) jak również wiele innych. Rak piersi jest jednostką chorobową charakteryzującą się znaczną heterogennością pod względem typu histopatologicznego, ekspresji receptorów oraz innych białek, jak również pod względem przebiegu choroby, od powoli rozwijających się i dobrze rokujących guzów, po obarczone znaczą śmiertelnością przypadki o ekstremalnie agresywnym przebiegu. Mimo dostępności wyników szeregu badań naukowych, nie ma wystarczających danych na podstawie, których bylibyśmy w stanie przewidzieć przebieg choroby u każdej pacjentki z rakiem piersi. Dlatego każde dobrze zaprojektowane badanie naukowe dostarczające dodatkowych, wiarygodnych danych, mogących pomóc w identyfikacji ważnych czynników prognostycznych ma ogromne znaczenie nie tylko naukowe, ale przede wszystkim jest istotne z punktu widzenia klinicznego i praktycznego.

Na kilka z tych pytań odpowiedział w swojej dysertacji lekarz Kornel Bielawski.

Doktorant postawił sobie następujące cele:

1. Ocena stężenia surowiczego heparanazy oraz wybranych markerów angiogenezy (VEGF-A, sVEGFR-1, sVEGFR2), liczby krążących komórek progenitorowych śródbłonna o immunofenotypie CD45-/CD34+/CD31+/CD33+, hormonów wydzielanych przez tkankę tłuszczową (adiponektyna, leptyna), markera stanu zapalnego – białka YKL-40 oraz ocena aktywności czynnika tkankowego TF w grupie pacjentek z pierwotnym, jednostronnym rakiem piersi bez przerzutów odległych.
2. Ocenę zależności pomiędzy oznaczanymi i analizowanymi parametrami, a wybranymi cechami antropometrycznymi oraz kliniczno-patologicznymi takimi jak klasyfikacja TNM, ocena stopnia złośliwości histologicznej, podtyp molekularny, średnica guza i ekspresja markera proliferacji Ki-67.
3. Ocena wpływu zastosowanego leczenia chirurgicznego oraz uzupełniającego na surowicze stężenia heparanazy.
4. Próba oceny wartości prognostycznej analizowanych parametrów głównie pod kątem ryzyka wystąpienia nawrotu choroby.

Cele zostały zrealizowane na podstawie przeprowadzonych badań, które doktorant przedstawił w 3 publikacjach (w dwóch jest pierwszym autorem, w jednej publikacji współautorem).

W pierwszej publikacji pt. „*Heparanase link between vasculogenesis and angiogenesis as well as predictive factor of a shorter survival rate*” przeprowadzono analizę u 86 kobiet, w wieku od 40 do 71 lat, z jednostronnym, pierwotnym, niskozaawansowanym rakiem piersi bez przerzutów odległych. Pacjentki były leczone w Oddziale Klinicznym Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Centrum Onkologii im. Prof. Franciszka Łukaszczyka, w latach 2015-2018. U wszystkich pacjentek za pomocą testów immunoenzymatycznych oceniono stężenie surowicze heparanazy, VEGF, rozpuszczalnych form receptora 1 oraz receptora 2 dla VEGF. Natomiast wykorzystując metodę cytometrii przepływową oceniono liczbę krążących komórek progenitorowych. Odnotowano wyższe stężenia surowicze heparanazy u pacjentek z ujemnym statusem receptora estrogenowego, progesteronowego oraz u pacjentek z wielkością guza od 2 do 5 cm. Autor we wnioskach podsumowuje wyniki stwierdzeniem, że wysokie surowicze stężenie heparanazy może wiązać się z krótszym okresem przeżycia bez objawów choroby (PFS), a wzajemne interakcje pomiędzy heparanazą a angiogenezą i waskulogenezą mogą być istotne z punktu widzenia powstawania przerzutów odległych. W opinii Autora wielkość guza nowotworowego od 2 do 5 cm oraz ujemny status receptorów

estrogenowych i progesteronowych związane jednocześnie z wysokimi stężeniami heparanazy mogą mieć znacznie prognostyczne. Wyniki opublikowano w 2019 roku, w *Journal of Physiology and Farmacology*, IF 2,644 i punktacji MNiSW: 70 pkt.

W drugiej publikacji pt. „*Pre-Operative Combination of Normal BMI with Elevated YKL-40 and Leptin But Lower Adiponectin Level Is Linked to a Higher Risk of Breast Cancer Relapse: a Report of Four-Year Follow-Up Study*” objęto badaniem 81 kobiet z jednostronnym, pierwotnym niskozaawansowanym (IA-IIIB) rakiem piersi. U pacjentek włączonych do badania w surowicy krwi oceniano stężenie YKL-40, leptyny, adiponektyny oraz aktywność czynnika tkankowego. Wyniki korelowano z wybranymi cechami demograficznymi, antropometrycznymi, kliniczno-patologicznymi, molekularnymi oraz oceniono wpływ ich stężeń na czas wolny od progresji choroby (PFS). Doktorat w podsumowaniu wyników przeprowadzonej analizy podsumowuje, że niskie BMI pacjentek w połączeniu z wysokim przedoperacyjnym stężeniem YKL-40 oraz leptyny lub z niskim przedoperacyjnym stężeniem adiponektyny wiąże się z niekorzystnym rokowaniem w grupie analizowanych pacjentek z rakiem piersi. W opinii Autora wyniki sugerują, że u pacjentek z nadwagą niezależnie od stężeń YKL 40, leptyny i adiponektyny rokowanie jest lepsze niż u kobiet z prawidłową masą ciała, u których ryzyko nawrotu w analizowanej grupie było 3 – krotnie większe. Wyniki zostały opublikowane w 2020 roku w *Journal of Clinical Medicine*, IF 4.241, punktacja MNiSW: 140 pkt.

W trzeciej publikacji pt. „*Impact of adjuvant treatment on heparanase concentration in invasive, unilateral breast cancer patients: results of prospective single-centre cohort study*” Autor przeanalizował grupę 80 kobiet z pierwotnym, niskozaawansowanym rakiem piersi. Badanie miało charakter jednoośrodkowego badania prospektywnego z medianą czasu obserwacji wynosząca 55 miesięcy. Celem badania była ocena prognostycznych wartości surowiczych stężeń heparanazy oznaczanych w okresie przed leczeniem onkologicznym oraz po jego zakończeniu. Wykazano czterokrotne obniżenie stężenia heparanazy po zastosowaniu leczenia onkologicznego w całej analizowanej populacji pacjentek. Stwierdzono również wyraźną korelację surowiczych stężeń heparanazy oznaczanych przed leczeniem i po jego zakończeniu. Co istotne wyższe surowicze stężenia heparanazy obserwowano u kobiet z niską ekspresją receptorów estrogenowych oraz guzami większymi niż 2 cm. Najniższe stężenia heparanazy po leczeniu hormonalnym obserwowano u kobiet leczonych terapią skojarzoną –

tamoksyfenem i inhibitorami aromatazy w porównaniu do monoterapii tamoksyfenem. Autor sformułował wnioski, iż leczenie raka piersi niezależnie od zastosowanego schematu wpływa korzystnie, obniżając stężenie heparanazy, a wysokie surowicze stężenia tego białka stwierdzone w okresie przedoperacyjnym mają znaczenie prognostyczne w przewidywaniu nawrotu choroby. Autor uważa, że stwierdzone wysokie stężenie heparanazy w guzach większych niż 2 cm oraz guzach z brakiem ekspresji receptorów hormonalnych, potwierdzają fakt, iż wysokie stężenia heparanazy mogą wiązać się z bardziej agresywnym przebiegiem choroby. Praca została opublikowana w 2021 roku *Journal of Clinical Medicine* z IF 4,964, punktacja MNiSW : 140 pkt.

Przedstawiona mi do oceny dysertacja lek. Kornela Bielawskiego ma charakter nowoczesny, dotyczy ważnego problemu medycznego i oceniam ją bardzo wysoko. Składa się z trzech publikacji zamieszczonych w recenzowanych czasopismach o wysokich współczynnikach oddziaływania *Impact Factor*, łącznie IF wynosi 11,849, a punkty MNiSW 350 pkt. To stawia dysertację na bardzo wysokim poziomie naukowym.

Opracowana została na tym samym materiale kobiet leczonych z powodu raka piersi w Oddziale Klinicznym Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Centrum Onkologii im. Prof. Franciszka Łukaszczyka w latach 2015-2018. Dobór pacjentek oraz zastosowane w publikacjach metody badawcze i narzędzia statystyczne są odpowiednio dobrane i nie budzą zastrzeżeń. Rozprawa jest interesująca, spójna tematycznie oraz przedstawia klinicznie istotne wyniki oraz wnioski z przeprowadzonych badań. Przeprowadzona dyskusja w poszczególnych publikacjach, jest prawidłowa, ciekawa i w wyczerpujący sposób konfrontuje otrzymane wyniki z danymi literaturowymi. Dysertacja stanowi rozwiązanie problemu klinicznego, wyraźnie odpowiada na zadane pytania i cele badawcze.

Autor nie ustrzegł się drobnych błędów. W większości przypadków postępuje się określeniem „stężenie heparynazy”, „stężenie wybranych parametrów angiogennych”, „stężenia VEGF-a oraz VEGF-2” itp, z czego nie wynika gdzie te stężenia były oceniane. Na stronie 72 doktorat przytacza wyniki konkludując, że oznaczane przez Niego parametry mogą przewidywać wystąpienie nawrotu choroby, co wskazuje na silny potencjał diagnostyczny. Bardziej poprawne wydaje się wskazywanie potencjału prognostycznego. Zdarzają się też drobne pomyłki edytorskie, np. na stronie 131 niedokończone zdanie „ Wskazuje to, ...” itp.

Podsumowując uważam, że przedstawiona mi do oceny dysertacja lek. Kornela Bielawskiego pt. ” Ocena przydatności oznaczania heparynazy, wybranych markerów

angiogenezy, hemostazy oraz wybranych hormonów wydzielanych przez tkankę tłuszczową jako czynników prognostycznych w grupie pacjentek z rozpoznaniem pierwotnym nowotworem piersi” spełnia wymogi merytoryczne i formalne stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych określone w artykule 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Drobne uwagi recenzenta nie mają wpływu na końcową ocenę pracy.

Mam tym samym zaszczyt przedstawić wniosek do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu o dopuszczenie lekarza Kornela Bielawskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ze względu na wysoką wartość naukową oraz publikacje w recenzowanych oraz wysoko klasyfikowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym wnoszę do Wysokiej Rady o wyróżnienie rozprawy.

 Podpisano przez/ Signed by:
ANITA
CHUDECKA-GŁAZ
Data/ Date: 22.02.2023 10:59
mSzafir

Dr hab. n. med. Prof. PUM

Anita Chudecka-Głaz