

Prof. dr hab. n. med. Stanisław Gózdź  
Klinika Onkologii Klinicznej  
Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach  
Collegium Medicum  
Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

Kielce, dn. 20.07.2023r.

**Recenzja  
rozprawy doktorskiej mgr Marty Karoliny Rupińskiej  
zatytułowanej:**

**„Wartość diagnostyczna i prognostyczna surowiczych stężeń  
YKL-40 w raku endometrium”**

**na zlecenie: Wydziału Nauk o Zdrowiu  
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku  
promotor pracy: prof. dr hab. n. med. Sławomir Jerzy Terlikowski**

Rak endometrium jest nowotworem złośliwym błony śluzowej trzonu macicy. Według danych epidemiologicznych, w ostatnich 20 latach, częstość występowania i śmiertelność z powodu tego nowotworu wzrasta. Najwyższą zachorowalność obserwuje się w krajach rozwiniętych i rozwijających się. W roku 2020 odnotowano ponad 130 000 nowych zachorowań i 30 000 zgonów. Główne czynniki ryzyka raka endometrium to BMI>30 kg/m<sup>2</sup>, wiek, choroby współistniejące, obciążony wywiad rodzinny i wczesny wiek pierwszej menarche. Klasyfikuje się liczne fenotypy molekularne oraz podtypy histologiczne raka endometrium. Najczęstszym jest podział na typ I (endometrioidalny) i typ II (nieendometrioidalny).

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska dotyczy wartości diagnostycznej i prognostycznej surowiczych stężeń YKL-40 w raku endometrium. Oceniano przedoperacyjne surowicze stężenia surowicze YKL-40 w odniesieniu do czynników prognostycznych tj. stopnia zróżnicowania histologicznego, stopnia zaawansowania klinicznego, głębokości nacieku myometrium i obecności przerzutów do węzłów chłonnych miednicznych i okołoaortalnych. Oszacowana również przeżycie całkowite i czas do nawrotu w zależności od przedoperacyjnych surowiczych stężeń YKL-40.

**1. Charakterystyka i ocena formalna rozprawy.**

Rozprawa doktorska mgr Marty Karoliny Rupińskiej zatytułowana: „Wartość diagnostyczna i prognostyczna surowiczych stężeń YKL-40 w raku endometrium” pod



względem struktury zawiera składowe specyficzne dla opracowań oryginalnych. Rozprawa łącznie obejmuje 57 stron i zawiera 10 tabel, 9 rycin, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz wykaz stosowanych skrótów. Spis piśmiennictwa obejmuje 95 anglojęzycznych pozycji piśmienniczych (w tym 4 źródła w postaci stron internetowych). Rozprawę przygotowano starannie, zarówno pod względem estetycznym i redakcyjnym.

Język recenzowanej rozprawy jest poprawny. W zdecydowanej większości używane pojęcia są merytoryczne w ramach wybranej tematyki.

## **2. Charakterystyka i ocena merytoryczna rozprawy.**

Tematyka rozprawy dotyczy wartości diagnostycznej i prognostycznej surowiczych stężeń YKL-40 w raku endometrium.

Pomysł projektu badawczego zaproponowany przez Doktorantkę jest istotny klinicznie.

### **2.1. Trafność wyboru tematu i aktualność podjętej w dysertacji tematyki badawczej.**

Wstęp stanowi wprowadzenie w tematykę rozprawy doktorskiej i składa się z dziewięciu podrozdziałów. Kolejno, Doktorantka przedstawia epidemiologię, etiologię, czynniki rokownicze, czynniki ryzyka, klasyfikację zaawansowania klinicznego, objawy i diagnostykę oraz leczenie raka endometrium. Następnie charakteryzuje znaczenie białka YKL-40, zwłaszcza w kontekście jego morfologii, aktywności w mikrośrodkowisku nowotworowym i mediacji stanu zapalnego.

W mojej ocenie rozdział Wstęp stanowi logiczne wprowadzenie i jest bezpośrednio związany z zaplanowanym przez Doktorantkę projektem badawczym, dowodzi jej dobrej orientacji w przedstawianej problematyce i przygotowania do podejmowania klinicznych procedur badawczych.

### **2.2 Sformułowany cel pracy.**

Głównym celem dysertacji jest ocena wartości diagnostycznej i prognostycznej YKL-40 jako biomarkera raka endometrium. Dodatkowo Doktorantka wyznaczyła trzy cele szczegółowe dotyczące oceny wartości diagnostycznej, przedoperacyjnych stężeń surowiczych YKL-40w odniesieniu do czynników prognostycznych i czasu do nawrotu lub zgonu z powodu raka endometrium.

Sformułowane cele są poprawne pod względem formalnym oraz merytorycznym i odpowiadają tytułowi dysertacji.



### **2.3 Zastosowane metody i materiał badawczy.**

W rozdziale „Materiał i metody” Doktorantka charakteryzuje grupę badaną liczącą 67 chorych leczonych z powodu raka endometrium grupę kontrolną liczącą 55 zdrowych kobiet zgłaszających się na badania okresowe. Niestety przedstawiona charakterystyka grup jest zbyt ogólna. Szczegółowa charakterystyka została zamieszczona w rozdziale „Wyniki” jednak moim zdaniem informacje przedstawione na początku tego rozdziału nie są wynikami badania, a charakterystyką badanych grup. Kolejne sekcje rozdziału „Materiał i metody” zawierają opis metod badawczych i statystycznych. W opisie metod statystycznych brakuje mi bardziej szczegółowych informacji dotyczących niektórych analiz. Dlaczego korzystano z testów nieparametrycznych? Jakim testem sprawdzono rozkłady badanych zmiennych? Co było klasyfikatorem binarnym w analizie ROC? Jakie predyktory uwzględniano w modelach wieloczynnikowych lub jaką wybrano metodę do ich identyfikacji? Czy korzystano wyłącznie z oprogramowania Statistica? Odnoszę wrażenie, że wyniki analiz przedstawione na rycinach 7, 8 i 9 wykonano w innym oprogramowaniu.

W mojej ocenie Doktorantka zastosowała właściwe narzędzia badawcze. Metodologia rozprawy jest opisana właściwie (za wyjątkiem sekcji „Analiza statystyczna”) i świadczy o dobrym przygotowaniu Doktorantki do samodzielnego prowadzenia projektów badawczych.

Przedstawiona wyżej charakterystyka dysertacji odnosząca się do celu pracy oraz materiału i metodyki świadczy o rzetelnym przygotowaniu Doktorantki do prowadzenia działalności naukowo-badawczej w dziedzinie nauk o zdrowiu.

### **2.4 Wyniki.**

W kolejnym rozdziale Doktorantka przedstawiła wyniki badania własnego – ta część rozprawy liczy 8 stron. Rozdział zawiera 10 tabel i 3 rycin, które ułatwiają przegląd kolejno prezentowanych analiz. Jak wspomniałem wcześniej, drugi akapit sekcji „Wyniki” jest w rzeczywistości charakterystyką badanych grup. Podobnie, informacje zawarte w tabelach 5, 6 i 7 to charakterystyka kliniczno-patologiczna chorych. Omawiana sekcja to miejsce na przedstawienie wyników analiz wynikających z przyjętych wcześniej celów badania. Dlaczego ryciny 7, 8 i 9 mają opisy osi w języku angielskim? Nie miałbym nic przeciwko temu gdyby reszta dysertacji była również w tym języku. Oprócz interpretacji graficznej, chętnie bym zobaczył w tekście pracy opisy wyników analiz czasu do zdarzenia. Analizy, które są realizacją jednego z celów szczegółowych badania wymagają bardziej wnikliwej interpretacji niż ta przedstawiona w dysertacji. Drobną informacją w tekście dotyczącą



zmiennych uwzględnionych w analizach wieloczynnikowych również zaoszczędziła by czasu na domysły.

## **2.5 Dyskusja.**

W rozdziale Dyskusja Doktorantka wykorzystując 18 anglojęzycznych źródeł bibliograficznych przeprowadziła krytyczną ocenę wyników badania własnego, porównując je do reprezentatywnych danych literaturowych. Lektura tej części rozprawy potwierdza umiejętności Doktorantki w zakresie naukowej analizy danych i krytycznej oceny otrzymanych wyników. Piśmiennictwo zostało dobrane prawidłowo. Większość ocenianych w pracy parametrów Doktorantka odnosi do wyników innych badaczy prezentując właściwy warsztat naukowy.

W mojej ocenie dyskusja prowadzona jest konsekwentnie i prowadzi do właściwych wniosków.

## **2.6 Wnioski.**

Przedstawione wyniki badania oraz ich krytyczna weryfikacja dokonana w rozdziale Dyskusja, z posiłkowaniem się źródłami bibliograficznymi pozwoliły Doktorantce sprecyzować 3 wnioski. Doktorantka wykazała, że YKL-40 może być użytecznym markerem diagnostycznym raka endometrium. Mimo, że podwyższone stężenia przedoperacyjne YKL-40 nie wykazują związku z czynnikami kliniczno-patologicznymi to mogą być markerem prognostycznym nawrotu choroby i przeżycia całkowitego.

Wnioski są właściwie i odzwierciedlają uzyskane wyniki badania własnego, korespondując z celem oraz tytułem dysertacji.

## **2.7 Wykorzystanie i znajomość literatury.**

W dysertacji Doktorantka wykorzystowała 95 źródeł bibliograficznych (4 strony internetowe) z obszaru wiedzy nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Piśmiennictwo jest właściwie interpretowane i przytaczane.


## **3. Podsumowanie i wniosek końcowy.**

Rozprawę doktorską mgr Marty Karoliny Rupińskiej zatytułowaną: „Wartość diagnostyczna i prognostyczna surowiczych stężeń YKL-40 w raku endometrium” oceniam pozytywnie. Temat dysertacji jest ciekawy, cel zdefiniowany klarownie i uzasadniony szczególnie z klinicznego punktu widzenia. Projekt badawczy opracowano starannie, a otrzymane wyniki mają wartość poznawczą i użyteczną. Doktorantka wykazała się umiejętnością samodzielnego prowadzenia badań naukowych i krytycznej analizy danych. Rozprawa ma logiczny układ i czytelną formę graficzną.

Dokonując krytycznej oceny dysertacji z obowiązku recenzenta zgłosiłem kilka uwag dotyczących głównie opisu metod statystycznych i prezentacji wyników badania. Pomimo to uważam, że rozprawa doktorska mgr Marty Karoliny Rupińskiej jest ciekawym i oryginalnym osiągnięciem naukowym.

Rozprawa doktorska mgr Marty Karoliny Rupińskiej zatytułowana: „Wartość diagnostyczna i prognostyczna surowiczych stężeń YKL-40 w raku endometrium” spełnia wymogi określone w *Ustawie z dnia 3 lipca 2018r. Prawo o Szkolnictwie wyższym i nauce* na stopień doktora nauk o zdrowiu. W związku z tym wnioskuję do Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie mgr Marty Karoliny Rupińskiej do dalszych części przewodu doktorskiego.

Kielce, dn. 20.07.2023r.

  
Prof. dr hab. n. med. Stanisław Gózdź