

Recenzja rozprawy doktorskiej zatytułowanej: „Badanie roli łożyskowego czynnika wzrostu (PLGF) oraz podfrakcji 4 ludzkiego białka z komórek nabłonkowych najądrza (HE4) w przebiegu klinicznym raka błony śluzowej trzonu macicy”.

Rak trzonu macicy jest najczęściej występującym nowotworem spośród nowotworów narządów płciowych kobiety. Stale rosnąca liczba zachorowań na ten rodzaj nowotworu, powoduje że rośnie zainteresowanie poszukiwaniem metod skutecznej profilaktyki oraz wczesnej diagnostyki tego schorzenia. W tym zakresie prowadzone są liczne badania z zakresu biologii molekularnej, genetyki oraz proteomiki, czyli badaniami nad strukturą białek w organizmie. Między innymi spośród białek występujących w organizmie wnikliwie badana jest podfrakcja 4 ludzkiego białka z komórek nabłonkowych najądrza (HE4). Udowodnioną rolę zyskało to białko w różnicowaniu i diagnostyce zmian nowotworowych jajnika. Badania przydatności tego markera w innych nowotworach są zachęcające, lecz uzyskiwane wyniki nadal jeszcze niejednoznaczne. Podjęcie przez doktorantkę badania tego markera w aspekcie użyteczności jego oznaczeń w ocenie przebiegu klinicznego, wydaje się interesujące i użyteczne klinicznie.

Drugą substancją którą poddano analizie w aspekcie przebiegu klinicznego był łożyskowy czynnik wzrostu (PLGF). Ten marker najczęściej stosowany w położnictwie i kardiologii od pewnego czasu jest także badany u chorych na nowotwory. Należący do rodziny naczyniowo – śródbłonkowych czynników wzrostu może mieć istotne znaczenie w mechanizmie powstawania nowych naczyń krwionośnych, ważnego czynnika stymulującego powstawanie nowotworu.

Wybór tematu i założenia badawcze pracy doktorskiej, w mojej opinii są ciekawe.

W pierwszej, obszernej części pracy doktorantka przedstawia zagadnienia, epidemiologii, histopatologii, diagnostyki i leczenia raka błony śluzowej trzonu macicy. Przedstawiła również informacje zaczerpnięte z piśmiennictwa a dotyczące zastosowania i przydatności wybranych markerów

nowotworowych w diagnostyce chorób nowotworowych ze szczególnym uwzględnieniem raka błony śluzowej trzonu macicy.

W kolejnej części pracy przedstawiono założenia i cele pracy. Cele sformułowano w 5 punktach. Głównie dotyczyły określenia zależności PLGF i HE4 a stopniem zaawansowania klinicznego oraz stopniem dojrzałości histologicznej nowotworu. Ponadto postanowiono ocenić metodą immunohistochemiczną ekspresję PLGF w komórkach raka, w porównaniu do grupy kontrolnej, oraz skorelować wyniki ze stopniem zaawansowania klinicznego nowotworu i stopniem jego dojrzałości histologicznej. Dodatkowo istotnym celem pracy była analiza przydatności oznaczeń w/w substancji we wczesnej diagnostyce raka endometrium.

W rozdziale materiał i metodyka doktorantka szczegółowo scharakteryzowała założenia warsztatowe. Oznaczenie ilościowe PLGF wykonywano metodą ELISA. Niestety nie podano metodologii oznaczania markera HE4 choć mogę się domyślać że zastosowano również test immunoenzymatyczny.

Immunohistochemiczną ocenę PLGF przeprowadzono w wyselekcjonowanych preparatach raka błony śluzowej macicy oraz prawidłowego endometrium prowadzonych pod nadzorem wykwalifikowanego patomorfologa. Stopień nasilenia reakcji immunohistochemicznej oceniano metodą półilościową.

Zastosowane w pracy metody analizy statystycznej były odpowiednio dobrane i gwarantowały właściwą interpretację uzyskanych wyników.

Wyniki autorka przedstawiła na 39 stronach pracy w postaci tekstu i 30 rycin oraz 12 tabel. Średni wiek chorych w grupie badanej wyniósł 65,1 lat natomiast w grupie kontrolnej 51,9 lat. Brak oceny znamienności statystycznej czy analizowane grupy były porównywalne pod względem wieku wymaga korekty w ostatecznej publikacji. Odsetek całkowitego przeżycia w badanej grupie wyniósł 90% co potwierdza dobre rokowanie wśród chorych na niezawansowanego raka błony śluzowej trzonu macicy. Uzupełniające leczenie po operacji zastosowano u 60% chorych. Pomimo przedstawienia na rycinie 10 procentowych wartości metod zastosowanego leczenia uzupełniającego, wskazane byłoby przedstawienie w formie tabeli liczby chorych w

poszczególnych podgrupach, w tym z uwzględnieniem chorych poddanych chemioterapii.

W podsumowaniu wyników doktorantka podkreśla że: „nie wykazano istotnej zależności pomiędzy przeżyciem odległym chorych, a stopniem dojrzałości histologicznej i stopniem zaawansowania klinicznego raka”. Niestety pomimo braku istotności statystycznej należy podkreślić że grupa przypadków zaawansowanych stanowiła niewielki odsetek chorych (7 spośród 50 czyli 14%), zatem moim zdaniem należy odnieść się z dużą ostrożnością do tej obserwacji.

Autorka wykazała że średnie stężenia HE4 w grupie badanej znamienne różni się od stężenia występującego w grupie kontrolnej. Taka sama zależność występowała w przypadku oceny stężeń PLGF. Doktorantka wykazała że występuje istotna statystycznie korelacja pomiędzy stężeniami HE4 a stopniem klinicznego zaawansowania raka błony śluzowej trzonu macicy. Stężenie HE4 pozostaje w związku ze stopniem zróżnicowania histologicznego nowotworu.

Immunohistochemicznie oznaczana ekspresja PLGF była znacznie podwyższona w tkankach raka w porównaniu wyników uzyskanych w grupie kontrolnej. Nie pozostaje ona w związku z głębokością naciekania oraz stopniem zróżnicowania klinicznego. Na rycinie nr 17 przedstawiono wartości stężeń PLGF w podziale na stopień I i wyższe wg klasyfikacji FIGO. Nie odnotowano różnic statystycznych – $p=0,26$. Natomiast w podsumowaniu wyników (str. 78) doktorantka przedstawia punkty 20 i 21 jako wzajemnie wykluczające się. Wymaga to moim zdaniem jednoznacznego określenia w przygotowywanych publikacjach. Punkt 24, czyli obserwacja że wyższe poziomy ekspresji PLGF są związane z niekorzystnym rokowaniem, jest ważną wskazówką jednak brakuje informacji które wyniki w oznaczeniu półilościowym mogą być przydatne w ocenie prognostycznej – oznaczenie prognozy wartości.

Dyskusja przedstawia dość konsekwentną i wartościową ocenę uzyskanych wyników. Moim zdaniem zaprezentowana przez doktorantkę, analityczna forma przedstawienia zebranych w pracy faktów świadczy o dojrzałości warsztatowej lek Moniki Żyły.

Wnioski pracy są przedstawione w 5 punktach i są konsekwencją postawionych celów. Na szczególną uwagę zasługuje wniosek 5, informujący o tym że przedoperacyjne oznaczanie stężenia HE4 może być przydatne w selekcji

chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym i w planowaniu leczenia oraz może służyć w oszacowaniu rokowania tych chorych.

Praca napisana jest bardzo poprawną polszczyzną i zawiera prawidłowo zastosowane słownictwo medyczne oraz laboratoryjne. Cytowanych jest 184 pozycji piśmiennictwa, większość publikowanych po roku 2010.

W końcowej części recenzji chciałbym podkreślić że pomimo pewnych uchybień praca spełnia kryteria rozprawy doktorskiej i wnioskuję do Rady Wydziału Wojskowo - Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek Moniki Żyły do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

W-ue 17/07/2017

KIEROWNIK
KLINIKI GINEKOLOGII ONKOLOGICZNEJ
Centrum Onkologii-Instytutu
im. Marii Skłodowskiej-Curie
Prof. dr hab. med. Mariusz Bidziński