

Dziekanat
Wydziału Wojskowo-Lekarskiego
wpłynęło dn. 2017-07-11
podpis *On* i.dz. 1341



UNIwersytet
MEDYCZNY
W ŁÓDZI

**I KATEDRA GINEKOLOGII I POŁOŻNICTWA
UNIwersytetu MEDYCZNEGO W ŁÓDZI**

Klinika Medycyny Płodu i Ginekologii

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Piotr Sieroszewski

ul. Wileńska 37, 94-029 Łódź

tel/fax (42) 686-04-71

e-mail: igp@csk.umed.lodz.pl

2017-07-11

DZIEKAN
Wydziału Wojskowo-Lekarskiego
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Jurek Olszewski
Prof. zw. dr hab. n. med. Jurek Olszewski

Łódź, 23.06.2017 r.

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. med. Moniki Żyła 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”

Na wstępie pragnę podkreślić, że z dużą przyjemnością zapoznałem się z przedstawioną mi do recenzji rozprawą doktorską zajmującą się jednym z najważniejszych tematów we współczesnej ginekologii.

Rak endometrium jest aktualnie najczęściej występującym nowotworem narządu rodnych kobiet w krajach rozwiniętych. W Polsce wyprzedził częstością występowania raka szyjki macicy i jest to trend, który zgodnie z przewidywaniami populacyjnym będzie się utrzymywał. Jest to choroba uwarunkowana cywilizacyjnie, wiążąca się w znacznej mierze z trybem życia i sposobem odżywiania z jednej strony, a brakiem metod screeningowych z drugiej strony. Pomimo stosunkowo dobrych efektów leczenia raka błony śluzowej trzonu macicy nie osiągnięto do tej pory przełomu w dalszej poprawie jego wyników, ponieważ nie opracowano dotychczas żadnej metody badawczej mającej znaczenie prognostyczne dla przebiegu choroby. Wspomniane powyżej pomyślne rokowanie odnośnie 5 letniego przeżycia po zastosowanym leczeniu wynika głównie ze zgłaszania się kobiet dotkniętych tą chorobą do lekarzy na wczesnym jej etapie zaniepokojonych pojawieniem się nieprawidłowego krwawienia z dróg rodnych. Ponadto jak słusznie zauważa doktorantka rak endometrium pojawiający się u kobiet otyłych w wyniku hiperestrogenizmu z reguły jest lepiej

zróżnicowany histologicznie, co dodatkowo uzasadnia powyższe spostrzeżenia odnośnie skuteczności wdrażanego leczenia. Natomiast dotychczasowe wysiłki w celu stworzenia metody przesiewowej opartej głównie na diagnostyce ultrasonograficznej pomimo pokładanych w niej nadziei nie potwierdziły się w praktyce. Niestety ani tradycyjne obrazowanie ultrasonograficzne, ani techniki trójwymiarowe czy Dopplerowskie nie poprawiają charakterystyki testu, który miałby tworzyć grupę wysokiego ryzyka raka endometrium, cechując się jednocześnie wysokim odsetkiem wyników fałszywie dodatnich.

Tak więc badania dr Żyły poruszają nowy, ciekawy wątek diagnostyki raka błony śluzowej trzonu macicy dotycząc badań biochemicznych surowicy krwi kobiet z chorobą nowotworową endometrium. Do chwili obecnej oba badane białka PLGF oraz HE4 znane były w położnictwie i ginekologii z zupełnie innego zastosowania diagnostycznego, kojarząc się w przypadku PLGF z markerem wczesnej preeklampsji w ciąży, z kolei HE4 z oceną ryzyka wystąpienia raka jajnika jako składową testu ROMA.

Z dużym zainteresowaniem śledziłem tok rozumowania doktorantki uzasadniającej wybór akurat tych 2 oznaczeń w zupełnie nowym zastosowaniu czyli diagnostyce raka błony śluzowej trzonu macicy. Muszę przyznać, że wybór ten jest nie tylko nowatorski ale i trafny otwierając być może nową ścieżkę diagnostyczną w przypadku tej choroby nowotworowej.

Jestem przekonany, że praca doktorska lek. med. Moniki Żyła wpisuje się w nurt kluczowych badań obecnej ginekologii a trafny wybór tematu i metodyki badania wynika z doświadczenia i wiedzy praktycznej promotora prof. Tomasza Stetkiewicza, pracującego w renomowanym ośrodku diagnostyki i terapii ginekologicznej jakim jest Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi.

Praca doktorska została zredagowana klasycznie, zawiera 119 stron i jest podzielona na 13 rozdziałów. Rozdziały poprzedza spis treści, natomiast spis rycin i tabel znajduje się nietypowo na końcu dysertacji.

We wstępie zawarte jest jasno sformułowane omówienie zagadnień będących tematyką pracy. Opisana została epidemiologia, patogenezą, podziały, histologia, objawy, oraz diagnostyka raka błony śluzowej trzonu macicy.

Dokładnie omówiono sposoby leczenia i czynniki prognostyczne wyleczenia czy też nawrotu choroby. Kolejno opisane są interesująco markery chorób nowotworowych – CA-125, HE4, PLGF. Rzeczowo zredagowane podrozdziały dostarczają czytelnikowi podsumowanie wiedzy na temat raka endometrium uzasadniając dobór metodyki użytej dla osiągnięcia zamierzonego celu pracy. Przedstawiony jest on precyzyjnie, w sposób logiczny wypływając ze zwięzłe podanych założeń badania.

Celami pracy są więc: ocena stężenia PLGF i HE4 w surowicy krwi pacjentek chorych na raka endometrium, ekspresja PLGF w komórkach raka endometrium, zależności markerów od zaawansowania klinicznego oraz analiza przydatności we wczesnej diagnostyce tej choroby.

Realizacja powyższych celów jest ujęta w 5 punktach.

Badaniami objęto grupę 84 kobiet, z których 50 tworzy grupę badaną i 34 grupę kontrolną. Zastanawia mnie stosunkowo niewielka grupa kontrolna, ale rozumiem, że jej liczebność jest wystarczająca statystycznie do wyciągnięcia wiążących wniosków z prowadzonych analiz.

W grupie badanej rozpoznano uprzednio histopatologicznie raka błony śluzowej trzonu macicy, w kontrolnej pacjentki operowane były z rozpoznaniem nieonkologicznymi. Kryteria włączenia oraz wyłączenia w obu grupach przedstawiają się podobnie i ustalone są prawidłowo.

Uważam, że prawidłowo została także określona grupa badana, a używane metody diagnostyczne stanowią o wysokiej klinicznej wartości pracy badawczej.

Opisana dokładnie metodyka oznaczeń PLGF w surowicy krwi oraz ekspresji w tkankach pooperacyjnych nie budzi zastrzeżeń.

Minusem pracy jest brak niestety opisu metodyki oznaczania białka HE4.

Zebrane dane przeanalizowano używając typowych metod statystycznie prawidłowo dobranych do postawionych zadań badawczych.

Oceniono charakterystykę badanej grupy analizując przeżycie w zależności od wieku chorych, danych socjologicznych (rodności, wykształcenia, miejsca zamieszkania, stanu cywilnego), BMI, obciążeń zdrowotnych. Dokonano także analizy histologicznej (grading), zaawansowania klinicznego, zastosowanego leczenia pod kątem przeżycia w grupie badanej z podziałem na podgrupy (ograniczone do trzonu i poza, głębokości nacieku mięśniówki trzonu – IA, IB).

Następnie oceniono dane stężeń PLGF jako statystycznie wyższe w grupie badanej w porównaniu z kontrolną, odniesiono je do zaawansowania klinicznego nowotworu, głębokości nacieku mięśniówki, ograniczenia do trzonu macicy i poza oraz gradingu nie wykazując istotności statystycznych.

Kolejno przeanalizowano stężenia HE4 także jako statystycznie wyższe w grupie chorych niż zdrowych odnosząc je do zaawansowania klinicznego nowotworu oraz uzyskując zależność statystyczną w porównaniu wyższych stopni gradingu G2 i G3 w stosunku do G1. Nie uzyskano takiej istotności w zależności od głębokości nacieku mięśniówki macicy.

Immunohistochemiczna ekspresja PLGF została opracowana i ilustrowana szczegółowo przez autorkę pokazując różnice pomiędzy grupą badaną i kontrolną, wskaźnikiem H-score a

danymi socjologicznymi (istotność dla wieku), oraz pomiędzy tkankami nowotworowymi a prawidłowym endometrium.

Przeanalizowano ekspresję PLGF w aspekcie zaawansowania nowotworu wykazując istotność pomiędzy ograniczonym do trzonu a wychodzącym poza, naciekającym powyżej 50% grubości mięśniówki, natomiast brakiem zależności danych przeżycia z gradingiem i wskaźnikiem przeżycia.

W rozdziale dyskusja autorka wyczerpująco opisuje doniesienia autorów polskich i światowych odnośnie przedstawionych wcześniej analiz badanych grup oraz wyników przeprowadzonych badań stężenia PLGF, HE4 oraz ekspresji tkankowej PLGF. Dyskusja odnosi się do wyników uzyskanych w badaniach własnych w stosunku do obserwacji opublikowanych w piśmiennictwie światowym. Zwraca uwagę krytyczne podejście doktorantki do własnych wyników badań poprzez cytowanie doniesień pokazujących wyniki odmienne od uzyskanych w recenzowanej pracy. Świadczy to o dojrzałości naukowej lek. med. Moniki Żyła jak i doświadczeniu badawczym promotora prof. Tomasza Stetkiewicza.

Ciekawe wydaje się także omówienie szczegółowe sposobów zastosowanego leczenia raka endometrium co podkreśla doświadczenie kliniczne zarówno autorki dysertacji jak i promotora. W pełni zgadzam się z tezami stawianymi i omawianymi w dyskusji a dotyczącymi sukcesu leczenia a wieku chorych, zaawansowania klinicznego choroby a także możliwości operacyjnych zależnych od otyłości, stanu zdrowia pacjentki a poprzez to rozległości zabiegu chirurgicznego. Interesująca jest dyskusja pokazująca wartość usuwania węzłów chłonnych w trakcie operacji, która to procedura jest ciągle przedmiotem kontrowersji z powodu ukazujących się sprzecznych doniesień w literaturze światowej.

Bardzo ważne wydaje się stwierdzenie o braku markerów raka endometrium i związanych z tym nadziejami na znalezienie nowych sposobów oznaczania grupy wysokiego ryzyka ale także monitorowania przebiegu choroby i projektowania zakresu koniecznych działań chirurgicznych. Może znaleźć w powyższej diagnostyce swoje miejsce badany PLGF ale przede wszystkim stężenie HE4, które przekonująco wypada na tle uzyskanych przez doktorantkę wyników. Także ekspresja tkankowa PLGF w materiale histologicznym z diagnostyki przedoperacyjnej może uściślić grupę pacjentek wymagających odpowiednio rozległej operacji onkologicznej.

Chciałbym podkreślić znaczenie powyższych spostrzeżeń stanowiących o nowatorstwie i wysokiej wartości pracy badawczej opisanej w recenzowanej dysertacji doktorskiej.

Rozprawę podsumowuje 5 wniosków, z których podkreślam wartość 2-go i 5-go mówiących o wysokiej wartości klinicznej przeprowadzonych badań i mogących wnieść postęp do leczenia raka błony śluzowej trzonu macicy.

W rozdziale będącym spisem piśmiennictwa zawarte jest 184 pozycje autorów polskich i światowych, z których część jest opublikowana ponad 10 lat temu i mogłaby zostać usunięta zwiększając przejrzystość i aktualność cytowań w dysertacji.

Z obowiązku recenzenta muszę jednocześnie podkreślić niewielkie uchybienia stylistyczne znalezione w trakcie lektury rozprawy. W tekście oraz spisie piśmiennictwa widoczne jest kilka drobnych błędów literowych i edycyjnych, które zostały omówione z doktorantem.

Wydaje mi się ponadto, że umieszczenie tabel na końcu rozprawy w osobnym podrozdziale poprawiło by czytelność pracy.

Pozostałe uwagi są umieszczone w treści recenzji, tym niemniej fakty te mają znaczenie uboczne, nie umniejszając wartości rozprawy jako całości opracowania naukowego.

Moja całościowa ocena jest wysoka i wyraża pełne przekonanie o samodzielności lekarza medycyny Moniki Żyła w rozwiązaniu problemu naukowego roli markerów białkowych w przebiegu klinicznym raka endometrium. Rozprawa dowodzi szerokiej wiedzy i świadczy o dobrym przygotowaniu warsztatu badawczego przez doktorantkę co zaowocowało właściwym opracowaniem uzyskanych wyników i wyciągnięciem prawidłowych wniosków.

Reasumując mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lekarza medycyny Moniki Żyła do dalszych etapów przewodu doktorskiego i przyznanie jej tytułu doktora nauk medycznych. Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie dysertacji ze względu na jej nowatorstwo i znaczenie kliniczne w diagnostyce i leczeniu raka błony śluzowej trzonu macicy.

Z wyrazami szacunku

KIEROWNIK
Kliniki Medycyny Płodu i Ginekologii
I Katedry Ginekologii i Położnictwa
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Prof. dr hab. med. Piotr Sieroszewski