

2016 -12- 21
17 -21- 9107

Gdańsk, 1 grudnia 2016 r.

DZIEKAN
Wydziału Wojskowo-Lekarskiego
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

RECENZJA

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

Rozprawy do doktorskiej lek. Dominiki Majchrzak – Baczmąńskiej pt.: Ocena stresu oksydacyjnego, steżenia rozpuszczalnych form wybranych molekuł adhezyjnych i insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 u pacjentek z rakiem jajnika i rakiem endometrium.

Rozprawa doktorska porusza i wglębia się w bardzo istotną problematykę naukową, jaką jest etiopatogeneza i karcynogeneza dwóch najczęstszych nowotworów złośliwych żeńskich narządów płciowych – raka jajnika oraz raka błony śluzowej trzonu macicy.

Praca koncentruje się na stresie oksydacyjnym, wybranych molekułach adhezyjnych oraz insulinopodobnym czynniku wzrostu 1 i w bardzo ciekawy, trafny i dojrzały sposób analizuje rolę tych czynników w wyjaśnieniu powstania, rozwoju, rozrostu i przerzutowania wymienionych nowotworów.

Rozprawa doktorska umieszczona jest na 196 stronach i składa się z następujących części: Wstęp, Cele pracy, Materiał i metody, Wyniki, Omówienie wyników i dyskusja, Wnioski, Piśmiennictwo oraz Streszczenie w języku polskim i angielskim. Konstrukcja pracy i zachowane proporcje pomiędzy jej częściami są prawidłowe.

Na samym początku wątpliwości wzbudza użycie, również w tytule rozprawy, określenia „rak endometrium”, ponieważ w polskiej literaturze przyjętym określeniem jest „rak błony śluzowej trzonu macicy” lub „rak trzonu macicy”. „Rak endometrium” jest określeniem odpowiadającym angielskiemu „endometria cancer” i wydaje się być zbyt potocznym określeniem.

We wstępie autorka opisała epidemiologię nowotworów ginekologicznych w Polsce, tłumacząc że przedmiotem jej badań stały się Rak jajnika i Rak błony śluzowej trzonu macicy głównie dlatego, że są to najczęściej występujące nowotwory złośliwe żeńskich narządów płciowych. Ponadto autorka zainteresowała się rakiem jajnika gdyż, jak sama stwierdziła, stanowi on obecnie poważny problem onkologiczny ze względu na stały wzrost zachorowalności oraz bardzo wysoką i wciąż rosnącą umieralność. Istotnie, jest to spowodowane tym, że patogeneza i patofizjologia rozsiewu raka jajnika pozostaje słabo poznana. Ponadto pomimo istniejących kilku teorii na temat tych zjawisk wciąż nie znaleziono sposobu na

poprawę wczesnego wykrycia, ani na wydłużenie przeżycia chorych z rakiem jajnika.

Rak błony śluzowej trzonu macicy znalazł się w zakresie zainteresowań autorki nie tylko ze względu na najwyższą częstotliwość wśród nowotworów ginekologicznych i dramatycznie rosnącą zachorowalność, ale również na potrzebę „identyfikacji pacjentek z rakiem o inwazyjnym fenotypie, z obecnością przerzutów do węzłów chłonnych i skłonnością do nawrotów”. Wyniki badań z randomizacją (np. PORTEC-2) oraz w konsekwencji wytyczne instytutów onkologicznych i towarzystw naukowych (NCCN, ESGO) jednoznacznie określają wskazania do wykonania limfadenektomii regionalnej oraz do przeprowadzenia pooperacyjnego leczenia uzupełniającego. Te same badanie wykazują jednakże, że takie zintensyfikowane postępowanie lecznicze nie wpływa znacząco na zmniejszenie częstości niepowodzeń leczniczych. Zmniejsza się częstość nawrotów nowotworu, ale ogólne przeżycia chorych nie ulega wydłużeniu; stąd wynika konieczność lepszego zrozumienia biologii tego nowotworu.

Wstęp rozprawy przedstawia w szczegółowy sposób rolę stresu oksydacyjnego, molekuł adhezyjnych oraz insulinopodobnego czynnika wzrostu -1 w patogenezie nowotworów. Dodatkowo autorka zestawia całą dostępną wiedzę na temat roli tych czynników w biologii raka jajnika i raka błony śluzowej trzonu macicy, wykazując, że przeprowadzone badania naukowe były w dużej mierze innowacyjnymi. Stwierdziła, że „ocena stresu oksydacyjnego, insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 a także wybranych (..) molekuł adhezyjnych były przedmiotem nielicznych badań nad rakiem endometrium i jajnika, przy czym jak do tej pory nikt nie podjął się oceny stężenia sL-Selektyny i sP-Selektyny w surowicy kobiet z rakiem jajnika i sP-Selektyny w surowicy pacjentek z rakiem endometrium. (..) Nikomu jednak nie udało się jednoznacznie określić związku powyższych parametrów ze stopniem zaawansowania raka jajnika i raka endometrium. Nikt również nie zbadał przydatności oceny tych parametrów dla określenia ryzyka rozsiewu badanych przeze mnie nowotworów. (..) Ponadto nie znaleziono zależności pomiędzy stężeniem badanych przeze mnie parametrów w surowicy, a przebiegiem inwazji raka endometrium, co mogłoby ułatwić identyfikację pacjentek obarczonych podwyższonym ryzykiem przerzutów do węzłów chłonnych, odległych i nawrotu choroby wymagających pełnego stadiu chirurgicznego z limfadenektomią i następową terapią adjuwantową”.

W pierwszej części wstępu autorka zestawiała wiadomości z epidemiologii, charakterystyki histologicznej, typów histologiczno – klinicznych, diagnostyki i sposobów leczenia raka jajnika i raka błony śluzowej trzonu macicy.

W opisie terapii raka jajnika podano, że leczenie operacyjne powinno zawsze obejmować „selektywne wycięcie lub biopsję węzłów chłonnych zaotrzewnowych”, podczas gdy usunięcie węzłów chłonnych zalecane jest w wybranych sytuacjach klinicznych. Ponadto podano, że większość przypadków raka jajnika we wczesnym stopniu zaawansowania klinicznego odpowiada na tradycyjną chemioterapię, a te typy będące w stadium rozsiewu i przerzutu wykazują oporność na leczenie chemiczne, przez co większość pacjentek umiera. Wyniki badań pokazują, że rak jajnika o typie „low-grade”, będący najczęściej we wczesnym stopniu zaawansowania jest mało wrażliwy na chemioterapię, stąd znacząco podkreśla się rolę aseptyki onkologicznej podczas pierwotnego zabiegu operacyjnego. Natomiast w przypadku raka „high-grade”, który zazwyczaj rozpoznawany jest w wysokich stopniach zaawansowania, stwierdza się dużą wrażliwość na chemioterapię. Wysoka śmiertelność w raku jajnika wynika natomiast z niedoszczętnie wykonanej cytoredukcji i szybkich wznów nowotworu.

W charakterystyce raka błony śluzowej trzonu macicy przytoczono pojęcie „klinicznego stagingu”, do którego zaliczono m.in. wykonanie badań obrazowych, ale także ocenę stopnia zróżnicowania histologicznego guza, oznaczenie stężenia Ca-125 w surowiczej krwi, ocenę wymazu cytologicznego pobranego z szyjki macicy, a także „histeroskopię w celu oceny głębokości naciekania mięśniówki i szyjki”. Jedyne pierwsze wymieniony element jest rzeczywiście sposobem wstępnej oceny stopnia zaawansowania raka błony śluzowej trzonu macicy. Całość stwierdzenia jednakże wydaje się być niewłaściwa dla tego nowotworu.

W dalszej części wspomniano o różnych sposobach i zakresie leczenia raka błony śluzowej trzonu macicy, wskazując, że: „większość ośrodków onkologicznych wykazuje limfadenektomię jedynie u pacjentek z czynnikami ryzyka przerzutów do węzłów chłonnych” oraz że „pacjentki w zaawansowanym stadium choroby po leczeniu operacyjnym, a w skrajnych przypadkach bez ingerencji chirurgicznej, w celu optymalizacji terapii powinny zostać poddane radioterapii, chemioterapii lub terapii hormonalnej”. W tym miejscu bardziej właściwe byłoby podanie wskazań do odpowiednich typów leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania, szczególnie w oparciu o badania z randomizacją lub wskazania towarzystw onkologicznych (np. NCCN).

Ponadto we wstępie zabrakło szerszego opisu poznanej do tej pory patogenezy raka jajnika oraz raka trzonu macicy. X

Wyjątkowo we wstępie stwierdzono błędy stylistyczne, które były nieliczne, ale też nie miały one wpływu na odbiór całej pracy. W całej pracy stwierdzono nieliczne błędy interpunkcyjne i redaktorskie ale nie miały one znaczenia w ocenie pracy. X

Autorka przedstawiła 5 celów rozprawy doktorskiej, które są prawidłowo skonstruowane i brzmią:

- 1) Ocena procesu peroksydacji lipidów (LPO), oraz stężeń sVCAM-1, sICAM-1, sL-selektyny, sP-selektyny i wolnego IGF-1 w surowicy krwi pacjentek z rakiem jajnika i rakiem endometrium w porównaniu z grupą kontrolną;
- 2) Analiza poziomu LPO, oraz stężeń sVCAM-1, sICAM-1, sL-selektyny, sP-Selektyny i wolnego IGF-1 w surowicy krwi pacjentek z rakiem jajnika i rakiem endometrium w zależności od stopnia zaawansowania choroby na podstawie danych ze stajingu chirurgiczno – patologicznego;
- 3) Analiza przydatności oceny poziomu peroksydacji lipidów (LPO), sVCAM-1, sICAM-1, sL-Selektyny, sP-Selektyny oraz wolnego IGF-1 w surowicy krwi w określaniu ryzyka obecności przerzutów w węzłach chłonnych u pacjentek z rakiem endometrium;
- 4) Ocena roli stresu oksydacyjnego, sVCAM-1, sICAM-1, sL-Selektyny, sP-Selektyny i wolnego IGS -1 w etiopatogenezie raka jajnika;
- 5) Analiza poziomu peroksydacja lipidów (LPO), sVCAM-1, sICAM-1, sL-Selektyny, sP-Selektyny oraz wolnego IGF-1 w surowicy krwi w zależności od obecności wodobrzusza (niezależny, negatywny czynnik rakowniczy) w raku jajnika, oraz porównanie stężeń tych parametrów z Ca 125 w grupie pacjentek z rakiem jajnika.

W rozdziale „cele pracy” dodatkowo przedstawiono założenia pracy, które brzmiały:

- 1) wyjaśnienie roli stresu oksydacyjnego molekuł adhezyjnych i IGF-1 w etiopatogenezie raka jajnika i raka endometrium,
- 2) ocena przydatności analizy poziomu peroksydacji lipidów, stężenia wybranych molekuł adhezyjnych oraz wolnego IGD-1 w surowicy dla określenia stopnia zaawansowania procesu nowotworowego.

Rozdział „Materiał i metody” umieszczony został na 14 stronach i w sposób zwięzły przedstawia charakterystykę chorych grup badawczych i grup kontrolnych, metodologię badań biochemicznych oraz sposób analiz statystycznych.

Badanie zostało przeprowadzone na 166 chorych hospitalizowanych w Klinice Ginekologii Operacyjnej, Endoskopowej i Ginekologii Onkologicznej ICZMP w Łodzi. Nie podano, w jakich latach chore były poddane leczeniu operacyjnemu.

W badanej grupie wyróżniono dwie podgrupy chorych z nowotworami złośliwymi żeńskich narządów płciowych – 70 pacjentek z pierwotnym rakiem jajnika (I grupa badana) oraz 46 z pierwotnym rakiem błony śluzowej trzonu macicy (II grupa badana). Do tego dołączono grupę kontrolną (I grupa kontrolna), która stanowiła losowo wybrane pacjentki operowane z powodu niezłośliwych chorób ginekologicznych (zaburzeń statyki narządu rodnego, macicy mięśniakowatej oraz łagodnych torbieli jajnika). U wszystkich chorych oznaczono poziom peroksydacji lipidów w surowicy krwi, a u losowo wybranych dodatkowo oznaczono stężenie sVCAM-1, sICAM-1, sL-Selektyny, sP-Selektyny i wolnego IGF-1 w surowicy.

Dodatkowe podgrupy oznaczono:

- III grupa badana (losowo wybrane chore z rakiem trzonu macicy – z II gr. badanej),
- IV grupa badana (losowo wybrane chore z rakiem trzonu macicy - z I gr. badanej),
- II grupa kontrolna (losowo wybrane chore z grupy kontrolnej).

Nazewnictwo grup przyjęte przez autorkę jest bardzo zawile i dość nieczytelne przy analizie wyników, gdyż czytając tabelki i ich opisy trudno się zorientować, której grupy chorych to dotyczy. Powoduje to, że wielokrotnie trzeba wracać do źródłowej informacji o zastosowanym podziale. X

Autorka w przedstawionej charakterystyce chorych szczegółowo podała kryteria wykluczenia chorych z badania, co pozwoliło na wyeliminowanie zafałszowania uzyskanych wyników w związku z obecnością innego nowotworu lub wpływem leczenia systemowego lub radioterapii na biologię nowotworu.

Rozdział „Materiał i metody” szczegółowo przedstawia charakterystykę wszystkich grup badawczych i kontrolnych pod względem wieku, BMI, rodności, statusu menopauzalnego, obecności mutacji genu BRCA 1 oraz charakterystyki kliniczno-patologicznego, stwierdzanego u nich, nowotworu.

Doprecyzowania wymaga dobór grupy kontrolnej – czy stanowiły ją tylko chore kwalifikowane do usunięcia macicy z przydatkami, tym bardziej, że przedział wieku wyniósł 45 – 70 lat. Nasuwa się pytanie na czym polegała losowość doboru, tym bardziej że chore z rakiem jajnika i chore w grupie kontrolnej nie różniły się pod względem cech charakterystycznych. Komentarza wymaga różnica w charakterystyce kobiet z rakiem błony śluzowej trzonu a kobiet z grupy kontrolnej, dotyczącej wieku BMI i statusu menopauzalnego. Może grupa z rakiem błony śluzowej trzonu macicy wymagałaby osobnej grupy kontrolnej? X

W dalszej części rozdziału opisano szczegółowo i wyczerpująco metodologię badań biochemicznych. Podano, że oznaczenia były wykonywane przed rozpoczęciem leczenia – u wszystkich badanych wykonywano oznaczenie poziomu perolizacji lipidów (LPO) a u losowo wybranych dodatkowo oznaczenie sVCAM-1, sICAM-1, sL-Selektyny, sP-Selektyny i wolnego IGF-1 w surowicy.

Dodatkowego opisu wymaga sposób, w jaki kwalifikowano do oznaczeń chore z rakiem jajnika, tym bardziej, że rozpoznanie histopatologiczne najczęściej dokonuje się na podstawie śródoperacyjnego lub ostatecznego (szczególnie we wczesnych stopniach zaawansowania) badania. Czy chore, u których nie potwierdzono raka jajnika, a przedoperacyjnie pobrano surowicę do badania z powodu wysokiego ryzyka zmian złośliwych, stanowiły grupę kontrolną? Jak duża była pierwotna grupa chorych, u których pobrano surowicę do badania i z którymi oczekiwano na ostateczny wynik badania. Ponadto, czy zastosowano jakąś metodę losowania chorych do rozszerzenia badań biochemicznych? Czy brak oznaczeń wszystkich parametrów u wszystkich badanych wynikało z ograniczeń finansowych, czy może z innego powodu?

Autorka szczegółowo przedstawiła użyte metody statystyczne do opracowania i interpretacji danych. Testy statystyczne porównujące różnice w badanych grupach zostały poprawnie dobrane. Przyjęto poziom istotności różnic $p < 0,05$.

Uzyskano zgodę lokalnej Komisji Bioetycznej dla przeprowadzenia badań. Nie podano natomiast źródła finansowania badań.

Wyniki badań zostały przedstawione na 76 stronach w sposób bardzo czytelny i dokładny – zarówno pod postacią opisu tekstowego, jak i w postaci tabelarycznej. Niektóre dane zestawiono dodatkowo na wykresach.

Przy porównywanych danych umieszczono nazwę zastosowanego tekstu statystycznego i zaznaczono na czerwono obecność statystycznie istotnej różnicy. Brakuje wprawdzie dokładnej wartości „p”, co pozwoliłoby pokazać siłę istotności wykazanej różnicy.

Podstawowa analiza wyników oparta została na ocenie stężenia w surowicy wybranych czynników biochemicznych u chorych z rakiem jajnika lub raka błony śluzowej trzonu i porównaniu go do stężenia tych czynników w grupie kontrolnej. Ponadto dokonano porównania stężeń wybranych czynników w zależności od obecności określonych parametrów kliniczno – patologicznych w obu nowotworach. Obejmowały one typy histologiczne, stopień zróżnicowania i stopień zaawansowania w obu rakach; dodatkowo: obecność wodobrzusza, stwierdzenie u chorej mutacji BRCA u chorych z rakiem jajnika oraz głębokość nacieku błony mięśniowej macicy,

obecność nacieku na szyjkę macicy lub na przydatki, obecność przerzutów odległych lub przerzutów w węzłach chłonnych i obecność komórek nowotworowych w przestrzeniach naczyniowych u chorych z rakiem błony śluzowej trzonu macicy.

Dodatkowo dla zweryfikowania wpływu różnych czynników (wieku, BMI, stawu menopauzalnego, chorób współistniejących) na wartości poziomu ocenianych czynników biochemicznych dokonano w pracy analizy regresji logicznej, co znacząco podniosło wartość pracy. Analiza regresji logicznej wykluczyła wpływ w/w czynników charakteryzujących chore z rakiem z rakiem jajnika oraz błony śluzowej trzonu macicy na uzyskane wyniki parametrów biochemicznych.

Wyniki badań, chociaż przedstawiono bardzo czytelnie, wymagałyby zestawienia w dwóch tabelach podsumowujących obecność lub brak różnic statystycznych między parametrami charakteryzującymi pacjentki z grup badanych i kontrolnych oraz między poszczególnymi cechami biochemicznymi w zależności od cech nowotworu. X

Omówienie wyników i dyskusja umieszczone zostały na 27 stronach. W tej części w sposób bardzo rozbudowany autorka interpretuje wyniki swoich badań oraz koreluje je z danymi uzyskanymi przez innych autorów.

Autorka w swojej rozprawie podnosi bardzo ważny temat związku stresu oksydacyjnego z rozwojem i progresją nowotworu trzonu macicy. Jednakże wnioski, że „otrzymane (...) rezultaty mogą potwierdzić udział nasilonego stresu oksydacyjnego w biologii raka endometrium, oraz w rozwoju procesu ontogenezy tego nowotworu” oraz „wraz z progresją raka błony śluzowej macicy” są zbyt śmiałe. Autorka wysnuwa te wnioski na podstawie większych stężeń LPO w grupie z naciekaniami surowicówki, przydatków, z obecnością przerzutów odległych i z wyższymi stopniami zaawansowania. Równocześnie podkreśla, że otrzymane wyniki były nieistotne statystycznie. Jedynie naciekanie szyjki macicy wiązało się ze statystycznie istotnym wyższym poziomem LPO. Bez istotności statystycznej nie można wysnuwać wniosków o istniejącej różnicy. We wnioskach natomiast prawidłowo stwierdza, że zaobserwowana nieistotna statystycznie różnica może jedynie sugerować wpływ zaburzeń poziomu LPO w progresji raka endometrium. X

Możliwe, że naciekanie szyjki macicy w raku błony śluzowej trzonu macicy wiąże się z odmiennym przebiegiem nowotworu, tym bardziej, że Rak błony śluzowej trzonu zlokalizowany w dolnym jego odcinku często bardziej zachowuje się jak rak szyjki macicy.

W przyszłości może warto by było określić rolę omawianych czynników biochemicznych w rozwoju i progresji raka szyjki macicy. X

Autorka w dalszej części dyskusji szeroko cytuje i trafnie interpretuje literaturę, udowadniając hipotezę o powiązaniu stresu oksydacyjnego z zaawansowaniem nowotworu.

Następnie autorka wykazuje, że zwiększona peroksydacja lipidów związana jest z obecnością niskozróżnicowanego nowotworu oraz nieendometrialnego typu raka. Niestety, wnioski te wysnute są bez potwierdzenia istotności statystycznej. Brak istotności może wynikać ze zbyt małych liczebnościowo grup porównawczych (19 w G1, 18 w G2, 9 w G3, oraz 42 w typie endometroidalnym i 4 w typie surowicznym). Warto by było w przyszłości poszerzyć grupy badawcze.

Ponadto zastanawia, czy gdyby w porównaniu statystycznym uwzględnić jedynie grupę G1 i G3 udało by się wówczas uzyskać różnice istotne statystycznie.

Autorka trafnie wnioskowała, że gdyby „masa guza była (...) duża” to w „większej ilości komórek dochodziło do występowania oksydacyjnych uszkodzeń lipidów błon komórkowych”. Niestety, uzyskane w pracy wyniki badań nie wykazały istotnie statystycznej zależności pomiędzy poziomem peroksydacji lipidów a stopniem zaawansowania raka błony śluzowej trzonu macicy.

W swoich badaniach autorka stwierdziła „wzrost poziomu peroksydacji lipidów w surowicy u kobiet z rakiem jajnika”, jednakże nie odnotowała „istotnych statystycznie różnic pomiędzy poziomem LPO a żadnym z parametrów kliniczno-patologicznych”, w tym stopniu zaawansowania nowotworu. W sposób dojrzały i wyczerpujący autorka tłumaczy, jaka może być przyczyna uzyskania takich czynników. Koreluje ponadto uzyskane wyniki z danymi literaturowymi. Stwierdza „nieco wyższy poziom LPO w surowicy kobiet z I stopniem zaawansowania raka jajnika wg FIGO niż w przypadku bardziej zaawansowanej postaci choroby”. Warto byłoby zbadać, czy istnieje różnica statystyczna w LPO pomiędzy wczesnym, a zaawansowanym rakiem jajnika, a nie tylko pomiędzy poszczególnymi stopniami zaawansowania.

W dalszej części dyskusji autorka omawia wyniki poziomów pozostałych analizowanych parametrów, w sposób wnikliwy omawiając ich udział w patogenezie raka jajnika i raka błony śluzowej trzonu macicy.

W pracy przedstawiono 9 wniosków, które korelują z wymienionymi celami pracy oraz w sposób prawidłowy syntetyzują uzyskane wyniki. Autorka stwierdziła, że:

- 1) Podwyższony poziom peroksydacji lipidów, stężenia sICAM-1, sVCAM-1, sL i sP selekty u pacjentek z rakiem jajnika i rakiem endometrium

w porównaniu z grupą kontrolną sugeruje udział tych parametrów w etiopatogenezie badanych nowotworów.

- 2) Istotnie statystycznie wyższy poziom LPO i sVCAM-1 u pacjentek z rakiem endometrium z obecnym naciekiem szyjki macicy sugeruje, że odgrywają one rolę na tym etapie karcynogenezy raka endometrium.
- 4) Brak jednoznacznej zależności pomiędzy różnicą poziomów LPO, sICAM-1, sVCAM-1, sL i sP selektyn a stopniem zaawansowania raka endometrium sugeruje, że nie odgrywają one jednak decydującej roli w progresji tego nowotworu.
- 5) Podwyższony poziom wolnego IGF-1 w surowicy u pacjentek z rakiem jajnika w porównaniu z grupą kontrolną sugeruje udział tego czynnika w etiopatogenezie tego nowotworu.
- 6) Brak istotnego statystycznie związku między poziomem LPO, sICAM-1, sVCAM-1, sL, sP selekty, oraz wolnego IGF-1 w surowicy a danymi kliniczno-patologicznymi i stopniem zaawansowania raka jajnika wskazuje na brak udziału tych parametrów w progresji raka jajnika.
- 7) Brak statystycznych różnic w stężeniu wolnego IGD-1 w surowicy kobiet z rakiem endometrium w porównaniu z grupą kontrolną wskazuje na brak udziału tego czynnika w etiopatogenezie raka błony śluzowej macicy.
- 8) Nie stwierdza się występowania korelacji pomiędzy Ca 125 a badanymi parametrami w grupie kobiet z rakiem jajnika.
- 9) Brak wyraźnej zależności pomiędzy poziomem LPO, sICAM-1, SVCAM-1, sL, sP selekty a obecnością przerzutów w węzłach chłonnych u pacjentek z rakiem endometrium, każe sceptycznie patrzeć na wykorzystanie tych parametrów do określania ryzyka zajęcia przez proces nowotworowy węzłów chłonnych.

Jedynie zastanawia wniosek 3., który brzmi: „różnice stężeń LPO, sVCAM-1, sL i sP selektywny w surowicy kobiet z rakiem endometrium w zależności od niektórych danych kliniczno-patologicznych mogą sugerować wpływ zaburzeń poziomów tych parametrów w progresji raka endometrium”. Opinia, że różnica stężeń wybranych parametrów biochemicznych może sugerować te zależności, oparta jest na statystycznej nieistotnej różnicy.

Streszczenie umieszczone na początku pracy prawidłowo opisuje wszystkie elementy rozprawy doktorskiej.

Piśmiennictwo, które składa się z 337 pozycji jest szczególnie silnie rozbudowane w tematyce zaburzeń biochemicznych. Cytowana literatura jest prawidłowo dobrana – zawiera głównie pozycje z wysoko punktowanych czasopism naukowych opublikowanych w ostatnich 10 – 15 latach.

Rozprawa doktorska ma ogromną wartość naukową ze względu na to, że jest badaniem prospektywnym i eksperymentalnym oraz dlatego, że porusza bardzo istotne problemy w sposób innowacyjny, analizując zmienne, które w dużej części nie były do tej pory badane. X

Praca zasługuje na bardzo dobrą ocenę ze względu na prawidłowość konstrukcji i dojrzałość z jaką przedstawiono wyniki i ich omówienie.

Niniejszym wnoszę do Szanownej Rady Wydziału Wojskowo – Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. Dominiki Majchrzak -Baczmąńskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Dariusz Wydra

specjalista położnictwa i ginekologii

specjalista endokrynologii

specjalista ginekologii onkologicznej

specjalista endokrynologii ginekologicznej
i rozrodczości

+48509995500

2175696

