

2016 -12- 12

Poznań, 20-11-2016

DZIEKAN
Wydziału Wojskowo-Lekarskiego
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

[Signature]
Prof. zw. dr hab. n. med. Jurek Olszewski

RECENZJA

rozprawy doktorskiej lek. med. Dominiki Majchrzak-Baczmańskiej pt. „Ocena stresu oksydacyjnego, stężenia rozpuszczalnych form wybranych molekuł adhezyjnych i insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 u pacjentek z rakiem jajnika i rakiem endometrium”.

Temat podjętych badań jest bardzo istotny zarówno z punktu widzenia rozwoju nauki jak i doskonalenia naszych codziennych działań klinicznych. Pomimo tysięcy badań naukowych, rozpoznawanie schorzeń nowotworowych nadal jest zbyt późne. Każdy klinicysta wie, że wczesne rozpoznanie to najważniejszy czynnik prognostyczny skutecznej terapii nowotworów. Zbyt późne rozpoznawanie dotyczy przede wszystkim raka jajnika, a co się z tym łączy nowotwór ten kojarzy się z niskimi współczynnikami wyleczeń. Pomimo iż jest to nowotwór plasujący się w Świecie na 7 miejscu spośród nowotworów złośliwych, to stanowi 2 przyczynę zgonów. W Polsce rak jajnika stanowi 4 przyczynę zgonów nowotworowych (6%), zaraz za rakiem płuca, piersi i jelita grubego. W orężu działań diagnostycznych raka płuc i piersi mamy badania obrazowe jak rtg czy diagnostyka usg bądź rezonans magnetyczny, pozwalające na stosunkowo wczesne rozpoznanie nowotworu. Rak jelita grubego w ponad 90 procentach rozwija się do światła jelita, co również pozwala na wczesne rozpoznanie. Jednak wszystkie te badania wymagają samodyscypliny pacjenta i zgłaszalności. Rak jajnika, nawet w sytuacji najwyższej dbałości kobiety o terminowość okresowych badań kontrolnych, rozpoznawany jest najczęściej w 3 bądź 4 stopniu zaawansowania, kiedy wskaźnik 5-letnich przeżyć ocenia się odpowiednio na 28% i 16%. W jednym z badań zastosowanie oceny ultrasonograficznej i CA-125 co 2-6 miesięcy nie wpłynęło na szybsze rozpoznawanie tego nowotworu w odniesieniu do kobiet badanych raz w roku. Nadal bardzo brakuje markerów wczesnego rozpoznawania raka jajnika. Badania podobne do przedstawionych mi do oceny z pewnością pozwolą na stworzenie szybkich, opartych o proteomikę systemów diagnostycznych, będących zarazem w cenach umożliwiających szerokie ich zastosowanie.

Rak endometrium, stanowiący drugi temat badań, jest niewątpliwie łatwiejszy do rozpoznania. Poza dobrze poznanymi czynnikami ryzyka dla częstszego – 1-go typu tego nowotworu, łączącego się z wolniejszym

rozwojem choroby, daje on wczesne, łatwe do zauważenia objawy, jak krwawienia, czy ropne upławy. Problemem natomiast jest brak jednolitych kryteriów postępowania leczniczego. Czy należy za wszelką cenę zmierzać do usunięcia węzłów chłonnych, czy tylko w stopniach dojrzałości G-3 i G-2? Czy właściwą odpowiedź daje śródoperacyjna ocena głębokości naciekania mięśnia macicy? Część autorów podważa dokładność preparatów mrożonych. Należy mieć przy tym na uwadze, że niezwykle rzadko kobieta z rakiem endometrium jest młodą i nieobciążoną internistycznie kobietą, stąd znaczne poszerzenie zakresu operacji ma ogromne znaczenie u większości operowanych. Znalezienie markerów pozwalających przybliżyć nas do oceny prawdopodobieństwa zajęcia węzłów chłonnych byłoby bezcenne. Jednocześnie, poznanie biologii nowotworu, poza staging'iem kliniczno-morfologicznym, pozwala dobrać najbardziej spersonalizowaną terapię. Temu właśnie celowi służą przedstawione do oceny badania.

Praca zawiera 196 stron. Kolejne rozdziały odpowiadają układowi wymaganemu dla rozprawy doktorskiej. Na wstępie zamieszczono wykaz skrótów, który pozwala płynniej poruszać się w skomplikowanej tematyce onkologicznej, szczególnie w aspekcie oddziaływań komórkowych. Pełne rozwinięcie nazw angielskich mogłoby wpłynąć na szybszą orientację czytelnika, ułatwiając ich zapamiętanie. Streszczenie umieszczone przed wstępem nie jest typowym zabiegiem, jednak pozwala na odpowiednie ukierunkowanie czytelnika na poruszane problemy. Wstęp, pomimo iż dotyczy bardzo szerokiego spektrum problemów – rak jajnika, rak endometrium, molekuly adhezyjne, oraz insulinopodobne czynniki wzrostu, napisany jest zwięźle, a zarazem zawiera wszystko, co potrzebne jest do całościowego zrozumienia rozprawy.

Jako cele pracy Doktorantka obrała:

1. Ocena poziomu 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, 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, sICAM-1, sL-selektyny, sP-selektyny i 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, sICAM-1, sL-selektyny, sP-selektyny i wolnego IGF-1 w etiopatogenezie raka jajnika.
5. Analiza poziomu peroksydacji lipidów (LPO), sVCAM, sICAM-1, sL-selektyny, sP-selektyny i wolnego IGF-1 w surowicy krwi w zależności od obecności wodobrzusza (niezależny, negatywny czynnik rokowniczy) w raku jajnika, oraz porównanie stężeń tych parametrów z CA-125 w grupie pacjentek z rakiem jajnika.

Podjęte cele pracy są bardzo ambitne, jednak w razie pozytywnych wyników z pewnością mogłyby wzbogacić naszą wiedzę oraz poszerzyć panel badań diagnostycznych.

Badania przeprowadzono na grupie 166 kobiet hospitalizowanych w Klinice Ginekologii Operacyjnej, Endoskopowej i Ginekologii Onkologicznej ICZMP w Łodzi. Pacjentki podzielono na 3 grupy, a następnie, stosownie do potrzeb badania – utworzono kolejne 3 grupy:

I – grupa badana – 70 pacjentek z pierwotnym rakiem jajnika

II – grupa badana – 46 pacjentek z pierwotnym rakiem endometrium

I – grupa kontrolna – 50 pacjentek bez chorób nowotworowych.

Wszystkie pacjentki z powyższych grup miały na wstępie oznaczony poziom peroksydacji lipidów w surowicy krwi oraz typową diagnostykę przedoperacyjną.

Z w/w grup losowo wybrano kobiety, u których dodatkowo oznaczono stężenia sVCAM, sICAM-1, sL-selektyny, sP-selektyny i wolnego IGF-1 w surowicy krwi. Wówczas powstały kolejne grupy:

III – grupa badana – 28 pacjentek (losowo wybranych z II grupy badanej)

IV – grupa badana – 29 pacjentek (losowo wybranych z I grupy badanej)

II – grupa kontrolna – 23 pacjentki (losowo wybrane z I grupy kontrolnej).

Zgodnie z zasadami wszystkie pacjentki udzieliły zgodę na uczestnictwo w badaniach, a badania uzyskały zgodę właściwej Komisji Etycznej.

Właściwym materiałem badań była surowica krwi kobiet uczestniczących w badaniu.

Grupy zostały dokładnie opisane, nie pozostawiając wątpliwości odnośnie danych klinicznych i zasad postępowania. Przedstawiono szczegółowe kryteria wykluczenia. Oceniając liczebność grup należy zdawać sobie sprawę, jak trudno jest zebrać grupę 166 kobiet leczonych w jednolity sposób, z właściwą grupą kontrolną, gdzie wiele czynników chorobowych mogłoby zaburzać poziom szczególnie sVCAM, sICAM i IGF-1. Wymaga to sumienności i cierpliwości. Ograniczenie liczebne grup III, IV i II-kontrolnej wpływa zapewne z możliwości finansowych, co jest niestety normalne w naszej rzeczywistości. Nakłady na naukę są od lat mizerne. Nie umniejsza to jednak w żaden sposób wartości badań.

Wyniki badań są obszerne i nie będę się do nich szczegółowo odnosił, odsyłając chętnych do zgłębienia pracy. Można je w sumie połączyć z

omówieniem wniosków z pracy bowiem najważniejsze wyniki są w nich zawarte, a poza zabiegiem podsumowania wyników zawierają bezpośrednio wynikające wnioski. Wnioski są logiczne. Pozostają one odpowiedzią na zadane w celu pracy pytania. Czytając je, jako ukoronowanie pracy, nie sposób nie odnieść wrażenia, że stanowią one o najwyższym poziomie Ośrodka, jak też odzwierciedlają ogromne doświadczenie Promotora, powszechnie uznanego autorytetu.

Po pierwsze autorka stwierdza, że:

1. Podwyższony poziom peroksydacji lipidów, stężenia sICAM, sVCAM, sL i sP selektyn 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 u pacjentek z rakiem endometrium z obecnym naciekiem szyjki macicy sugeruje, że odgrywają one rolę na tym etapie karcynogenezy raka endometrium.
3. Podwyższony poziom wolnego IGF-1 w surowicy pacjentek z rakiem jajnika w porównaniu z grupą kontrolną sugeruje udział tego czynnika w etiopatogenezie tego nowotworu.

Brak korelacji pomiędzy poziomem peroksydacji lipidów, stężeniem sICAM, sVCAM, sL i sP selektyn oraz wolnego IGF-1 w surowicy, a danymi kliniczno-morfologicznymi, stopniem zaawansowania nowotworu i poziomem CA-125 w raku jajnika, jak również ze stopniem zaawansowania, stopniem zróżnicowania histologicznego i obecnością przerzutów odległych w raku endometrium wynikają w moim odczuciu przede wszystkim z tworzenia poszczególnych podgrup, co znacznie ogranicza ich liczebność. Dla przykładu przy podziale kobiet w zależności od dojrzałości nowotworu w raku endometrium najliczniejsza grupa liczy 11 kobiet, natomiast tylko 2 kobiety miały przerzuty odległe. Uzyskanie istotności statystycznej jest wówczas prawie niemożliwe.

Samo badanie jest bardzo porządnie skonstruowane i solidnie przeprowadzone, natomiast dodatkowe różnice statystyczne mogłyby się pojawić wraz ze zwiększeniem grup. W tym celu niewątpliwie konieczne byłyby badania wielośrodkowe, o co w Polsce nie jest łatwo. Na podkreślenie zasługuje próba odniesienia wyników do statusu miesięczkowego pacjentek. Co bardzo istotne w pracy znalazły się również elementy nowatorskie, co nie jest wymogiem dla pracy doktorskiej. Doktorantka jako pierwsza poddała ocenę rozpuszczalne formy sL i sP selektyn w surowicy krwi kobiet z rakiem jajnika oraz sP selektyny w surowicy kobiet z rakiem endometrium. Ponadto, odniosła Ona poziomy w/w parametrów do danych kliniczno-morfologicznych.

Opracowanie statystyczne wyników przeprowadzone jest w sposób właściwy dla badanych danych. Bardzo eleganckie jest podanie przy wynikach nazwy testu, który do analizy danego materiału zastosowano.

Piśmiennictwo zawiera 337 pozycji prawidłowo dobranych i korespondujących z najnowszą wiedzą. Aż 242 pozycje są opublikowane od roku 2000, przy czym 52 spośród nich – od roku 2010. Autorka zawarła w piśmiennictwie 2 platformy internetowe, co daje możliwość konfrontacji z najnowszymi, uaktualnianymi danymi. Wśród danych z literatury znajdujemy 41 pozycje autorów polskich, bądź też o polskich korzeniach.

Praca napisana jest przejrzysto, logicznie i pięknym polskim językiem. Pomimo tego pojawiają się drobne błędy, które jako recenzent jestem zobowiązany przedstawić.

Mam nadzieję, że pomoże to w procesach publikacji danych, a może również w przyszłych publikacjach.

Podczas omawiania wyników pojawia się określenie, którego przykład przedstawię: „Zaobserwowałam wyższe stężenie stężenia LPO w przypadku BRCA-1. Wyniki nie były istotne statystycznie, choć bliskie poziomu istotności ($p=0,095$)”. Po co zatem statystyka? Jeśli nie było istotności, a testy są odpowiednio dobrane, to stężenia LPO nie różniły się. Czasem autorka pisze, że wyniki nie różniły się statystycznie, jednak zobserwowała tendencję w kierunku Myślę, że taki opis jest właściwszy.

W tabelach, opisując grupy, kobiety opisane są jako „pierworódki” i „wieloródki”. Podział ten jest właściwy jeśli analizujemy kwestie porodowe i kobiety te rodzą po raz pierwszy. W tej sytuacji określenie pierworódki wydaje się niewłaściwe. Może lepiej byłoby podzielić grupy określając liczbę przeżytych porodów w wywiadzie: 0, 1 lub ≥ 2 .

Wniosek ze strony 142, gdzie autorka podaje „Stwierdziłam istotny statystycznie związek pomiędzy poziomem LPO a ryzykiem zachorowania na raka endometrium”, wydaje się nazbyt śmiały i nie do końca może być podparty niniejszymi badaniami, pomimo właściwego zastosowania regresji logistycznej. W tym celu wskazane były by badania prospektywne na bardzo dużych grupach kobiet. Może podwyższony poziom LPO jest wyłącznie odzwierciedleniem już trwającego procesu chorobowego?

Błędy literowe: s.14,w.18; s.40,w.7 od dołu; s.50,w.11/12; s.81- w tabeli 32; s.51,w.1 od dołu; s.151,w.8 od dołu; s.162,w.11 od dołu; s.166,w.5.

Antygen rakowy –*cancer antygen*- w skrócie, podobnie jak wszystkie inne oznaczenia, powinien być pisany dużymi literami – CA-125. W innej sytuacji nieznaną tematu mógłby odnieść wrażenie, że piszemy o wapniu.

Podsumowując, uważam przedstawioną mi do recenzji rozprawę doktorską za bardzo wartościową, pięknie i dojrzałe napisaną. Praca oparta jest na obszernym, dobrze zebranych materiale, który został dogłębnie przestudiowany i odpowiednio opisany. Niniejszym wnoszę Szanownej

Rady Wydziału Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
o dopuszczenie lek. med. Dominiki Majchrzak-Baczmańskiej do dalszych
etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, z uwagi na elementy
nowatorskie zawarte w pracy wnoszę o wyróżnienie pracy.

Prof. dr hab. nauk medycznych

Krzysztof Szymanowski

Prof. dr hab. Krzysztof Szymanowski
SPECJALISTA GINEKOLOG - POŁOŻNIK
SPECJALISTA PERINATOLOG
6048621 / tel. 605 042 883