

Prof. dr hab. n. med. Violetta Skrzypulec-Plinta
Kierownik Katedry Zdrowia Kobiety i Zakładu Seksuologii
Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Katowice 20.06.2018r.

Recenzja rozprawy doktorskiej
pt. „Wartość oceny surowiczych stężeń HE4 i S-p53Ab w raku endometrium”
lek. med. Piotra Michała Kinałskiego

Rak endometrium jest zaliczany do najlepiej rokujących nowotworów złośliwych narządu płciowego kobiety. Zachorowalność na ten nowotwór od wielu lat wykazuje tendencję wzrostową. Według danych Ministerstwa Zdrowia współczynnik zachorowalności na 100 000 mieszkanek wynosi w naszym kraju 19,3 – co daje czwarte miejsce wśród nowotworów złośliwych u kobiet po raku sutka, płuca i jajnika. Wzrost zachorowalności wiąże się ze stosowaniem egzogennych estrogenów oraz chorobami cywilizacyjnymi, takimi jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i otyłość. Mimo, że jest to nowotwór dający stosunkowo wczesne objawy, a więc rozpoznawany u wielu kobiet we wczesnym stadium zaawansowania, do chwili obecnej nie ma żadnego markera nowotworowego wprowadzonego do praktyki klinicznej, który byłby specyficzny dla raka endometrium. W literaturze istnieją doniesienia dotyczące przydatności różnych markerów surowiczych w raku błony śluzowej macicy, takich jak: CEA, CA72.4, CA19.9, CA15.3, M-CSF, OVX1, VEGF oraz czasem używanego do tego celu CA125, jednak żaden z nich nie zyskał dotychczas przydatności klinicznej w tym schorzeniu. Znalezienie specyficznego markera jest szczególnie ważne u pacjentek z dużym ryzykiem rozwoju raka endometrium, jak i u tych które są

WPŁYNEŁO DO DZIĘKANATU
Wydziału Nauk o Zdrowiu

dnia 26.06.2018
dr med. Ankoś

dotychczas dodatkowo obciążone występowaniem skrajnej otyłości, zespołem Lyncha lub leczonych tamoksyfenem z powodu raka sutka. Istnieje pogląd, że u chorych z niskim ryzykiem wystąpienia przerzutów do węzłów chłonnych, limfadenektomia nie powinna być rekomendowana. Stąd wiele nadziei pokłada się w poszukiwaniu biomarkerów w przedoperacyjnej diagnostyce raka endometrium.

Podjęcie tego tematu przez lek. Piotra Michała Kinałskiego jest niezwykle wartościowe i stanowi cenny wkład wiedzy na temat wartości oceny stężeń HE4 i S-p53Ab w surowicy krwi i wstępnej identyfikacji chorych z powierzchowną inwazją myometrium i/lub zajęciem węzłów chłonnych oraz ustalenie adekwatnej terapii.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. med. Piotra Michała Kinałskiego pt. „Wartość oceny surowicznych stężeń HE4 i S-p53Ab w raku endometrium” stanowi 78 stronicową monografię napisaną w typowym układzie. Zawiera wykaz skrótów, 11 rozdziałów głównych z podrozdziałami, w tym wykaz piśmiennictwa oraz spis tabel i rycin.

We wstępie Autor bardzo przejrzysto przedstawia epidemiologię, czynniki ryzyka, patogenezę, objawy kliniczne i diagnostykę, przedoperacyjną ocenę stopnia zaawansowania, klasyfikację zaawansowania klinicznego i czynniki prognostyczne, przeżycie, zasady postępowania chirurgicznego oraz rolę limfadenektomii w ocenie stopnia zaawansowania raka endometrium. W dalszej części Autor charakteryzuje białko HE4 oraz przeciwciała przeciwko białku p53 (S-p53Ab). Wstęp bardzo dobrze wprowadza w tematykę dysertacji i jest bogatym źródłem aktualnej wiedzy dotyczącej zagadnień rozważanych w pracy.

Celem podjętych badań była analiza przedoperacyjnych surowicznych stężeń białka HE4 oraz obecności w surowicy krwi przeciwciał przeciwko białku p53 (S-p53Ab) w raku endometrium w zależności od typu raka, stopnia zróżnicowania histologicznego, głębokości naciekania myometrium, przerzutów do węzłów chłonnych oraz inwazji przestrzeni limfatyczno-naczyniowych. Cel badań jest nowatorski, uwzględnia poszukiwania przedoperacyjnego biomarkera raka endometrium, który zmniejszyłby ryzyko nieprawidłowej diagnozy i pozwolił na podejmowanie właściwej strategii postępowania terapeutycznego.

Badania przeprowadzono w grupie 89 chorych na raka endometrium leczonych w Oddziale Ginekologiczno-Położniczym SPZOZ Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego

w Białymstoku. Na wykonanie powyższych badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (R-1-002/286/2017). Szczegółowo zostały opisane metody oznaczeń biochemicznych. Analizę statystyczną danych zaplanowano prawidłowo. Uzyskane wartości oznaczeń analizowano przy użyciu racjonalnie dobranych testów statystycznych. Uzyskane wyniki są interesujące i posiadają wartość kliniczną. Zostały opracowane bardzo starannie i zebrane w postaci 8 rycin i 15 tabel. Wykazano istotną statystycznie korelację pomiędzy obecnością w surowicy krwi S-p53Ab, a typem raka endometrium ($p < 0,001$). Stwierdzono, że obecność S-p53Ab różnicuje stopnie zróżnicowania histopatologicznego raka endometrium typu 1 ($p < 0,040$), głębokość nacieku myometrium w obu typach raka; typ 1 ($p < 0,008$) i typ 2 ($p < 0,012$) oraz obecność przerzutów do węzłów chłonnych w typie 2 raka ($p < 0,041$) i naciek przestrzeni limfatyczno-naczyniowej w typie 2 raka ($p < 0,001$).

W dyskusji Autor interpretuje uzyskane wyniki w kontekście innych doniesień. Obiektywnie odnosi się do obserwacji innych badaczy. Dyskusja jest przejrzysta i wyczerpująca. Jest poprowadzona umiejętnie z dużą swobodą i bardzo rzeczowo. Piśmiennictwo w liczbie 237 pozycji jest dobrane starannie, z uwzględnieniem najnowszych publikacji, adekwatne do przedstawianego zagadnienia.

Wnioski w pełni znajdują potwierdzenie w przeprowadzonych badaniach. Wykazano że:

1. U chorych na raka endometrium typu 2 istotnie częściej niż u kobiet, u których rozpoznano raka typu 1 obecne są w surowicy krwi S-p53Ab.
2. Obecność w raku endometrium typu 1 S-p53Ab w surowicy krwi wskazuje na niższy stopień zróżnicowania histologicznego.
3. Wysokie surowicze stężenia HE4 oraz obecność S-p53Ab w raku typu 1 sugerują nacieku myometrium $\geq 50\%$ jego grubości, natomiast w typie 2 o nacieku myometrium $\geq 50\%$ świadczą obecne w surowicy krwi S-p53Ab.
4. Wysokie stężenia HE4 w typie 1 raka endometrium, jak również obecność S-p53Ab w typie 2 świadczą o inwazji przestrzeni limfatyczno-naczyniowej oraz możliwych przerzutach do węzłów chłonnych.

Całościowy układ pracy jest przejrzysty, ujęcie tematu rzeczowe, opisy wyników logiczne, a omówienie wyczerpujące. Na podkreślenie zasługuje także bardzo staranna strona edytorska rozprawy doktorskiej.

Wniosek końcowy

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska na stopień doktora nauk medycznych lek. med. Piotra Michała Kinalskiego pt. „Wartość oceny surowiczych stężeń HE4 i S-p53Ab w raku endometrium” jest pracą oryginalną o dużej wartości, wskazującą na dużą samodzielność i dojrzałość naukową Doktoranta, mającą praktyczne znaczenie w działalności klinicznej. Oceniając wysoko rozprawę doktorską, uważam, że spełnia kryteria określone w ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym.

W oparciu o powyższe, mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie lek. med. Piotra Michała Kinalskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie ze względu na wysoki poziom naukowy pracy i możliwość wykorzystania wyników badań w praktyce wnioskuję o wyróżnienie przedstawionej mi do recenzji rozprawy doktorskiej.

Prof. dr hab. n. med. Violetta Skrzypulec-Plinta

