

Białystok, 29.06.2018

Ocena

rozprawy doktorskiej lek. Piotra Michała Kinałskiego

pt.: „Wartość oceny surowiczych stężeń HE4 i S-p53Ab
w raku endometrium”

Rak trzonu macicy stanowi heterogenną grupą nowotworów pochodzenia nabłonkowego różniących się morfologią, procesem karcinogenezy i przebiegiem klinicznym. Określenie typu raka ma istotne znaczenie prognostyczne i predykcyjne jest kluczowe dla wyboru metody leczenia. Podział raka endometrium na dwa typy (1 i 2) opiera się na dwóch uzupełniających się klasyfikacjach. Pierwsza z nich, Bokhman'a jest efektem obserwacji klinicznych i korelacji danych kliniczno-patologicznych. Druga, jest histologicznym podziałem raka według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).

Należy podkreślić, że najczęściej występującym rakiem endometrium jest typu 1 związany z hiperestrogenizmem o wysokim stopniu zróżnicowania histologicznego, z ekspresją receptorów hormonalnych - wykazujący dobre rokowanie. Jego przeciwieństwem są raki typu 2 o wysokiej złośliwości, nie wykazujące związku z podwyższonym stężeniem estrogenów, nieendometrioidalne, o niskim stopniu zróżnicowania histologicznego, aneuploidalne, z mutacjami genu *TP53* oraz brakiem ekspresji receptorów hormonalnych, określane również terminem raka surowiczego lub jasnokomórkowego. Raki te związane są z wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów i złym rokowaniem. Ich agresywny przebieg wyraża się głębokim naciekaniem *myometrium*.

UNIwersytet Medyczny w Białymstoku

Zakład Patomorfologii Ogólnej

15-269 Białystok, ul. Waszyngtona 13
e-mail: patomorf.og@umb.edu.pl

tel. i fax: (085) 748 59 96
centr. AMB (085) 748 54 00

W momencie rozpoznania mogą już wykazywać cechy szerzenia się poza macicą z zajęciem surowicówki macicy, jajowodów i obecnością wszczepów do otrzewnej.

Choć wydawać by się mogło posiadana przez nas dość szczegółowa wiedza, związana z biologią tego nowotworu, wciąż pozostawia znaki zapytania dotyczące jego przebiegu klinicznego.

Dlatego też uważam, że wybór tematu pracy doktorskiej lek. Piotra Michała Kinałskiego jest w pełni uzasadniony, interesujący i bardzo aktualny.

Przedstawiona mi do oceny praca ma typowy układ dla rozpraw doktorskich i została podzielona na dziewięć części: wstęp, cele pracy, materiał i metoda, analiza statystyczna, wyniki, podsumowanie wyników, dyskusja, wnioski oraz piśmiennictwo.

Rzetelnie napisany obszerny wstęp zajmuje 15 stron. Podzielony został na 9 części. Kolejno zostają omówione najważniejsze zagadnienia dotyczące epidemiologii jak i kliniki raka endometrium.

Z ogromną pieczołowitością doktorant przedstawił informacje na temat badanych przez siebie białek HE4 (*Human epididymis protein 4*). Jak i przeciwciała przeciwko białku p53 (S-p53Ab). Badanym białkom poświęcił rozdziały 2 i 3.

Należy podkreślić nowatorskość celu badań oceny obecności stężeń białka HE4 oraz obecności w surowicy krwi przeciwciał przeciwko białku p53 (S-p53Ab) w przebiegu raka endometrium. Badana grupa liczyła 89 kobiet w wieku 52-81 lat leczonych operacyjnie w oddziale Ginekologiczno-Położniczym SPZOZ Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego im. Jędrzeja Śniadeckiego w Białymstoku z powodu raka endometrium.

W metodyce doktorant bardzo dokładnie charakteryzuje użyte odczynniki oraz opisuje technikę wykonanych oznaczeń.

Oceniając tę część rozprawy doktorskiej pragnę podkreślić, że świadczy ona o dużej wiedzy doktoranta o badanym zagadnieniu oraz o umiejętności posługiwania się metodami analitycznymi jak i literaturą naukową. Stanowi ona uzasadnienie podjęcia badań naukowych w tym zagadnieniu.

W przejrzysty sposób nakreślone cele pracy doktorskiej i przez szczegółowy opis metodyki przeprowadza czytającego do obszernie opracowanych uzyskanych wyników w grupie badanej.

Wyniki badań własnych doktorant przedstawia w formie opisowej oraz w tabelach i rycinach.

W moim odczuciu zabrakło obrazów mikroskopowych typów histologicznych nowotworów wybranych grup badawczych, co mam nadzieję jest możliwe do uzupełnienia i podczas nanoszenia poprawek edytorskich zostanie uwzględnione.

W obszernej dyskusji doktorant bardzo szczegółowo omawia uzyskane wyniki badań własnych uwzględniając nowe trendy postępowania w leczeniu chorych na raka endometrium.

Wyniki badań własnych doktorant porównuje z badaniami autorów zajmujących się tym problemem. Sposób przeprowadzenia dyskusji jak również rzeczowy komentarz oceniający badania własne świadczy o dobrym przygotowaniu doktoranta do pracy naukowej i umiejętności posługiwania się literaturą naukową. Piśmiennictwo obejmuje praktycznie całość literatury naukowej dotyczącej badanego zagadnienia liczy aż 237 pozycji.

Przeprowadzone badania i analiza statystyczna pozwoliły lek. Piotrowi Michałowi Kinałskiemu na wyciągnięcie czterech kluczowych wniosków z których wynika, że

UNIwersYTET MEDYCZNY w BIAŁYMSTOKU

ZAKŁAD PATOMORFOLOGII OGÓLNEJ

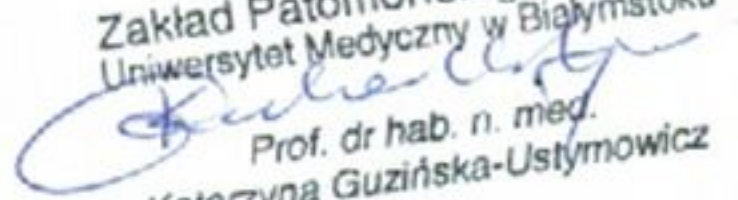
15-269 Białystok, ul. Waszyngtona 13
e-mail: patomorf.og@umb.edu.pl

tel. i fax: (085) 748 59 96
centr. AMB (085) 748 54 00

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 naciek *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-naczyniowych oraz możliwych przerzutach do węzłów chłonnych.

Rozprawę doktorską lek. Piotra Michała Kinalskiego oceniam bardzo wysoko. Doktorant postawił sobie trudne, aktualne i potrzebne zadania badawcze, które w pełni zrealizował odpowiadając na postawione pytania.

Reasumując stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Piotra Michała Kinalskiego spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U.nr 65, poz.595z późn.zm.) i zwracam się z prośbą do Dziekana i Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Piotra Michała Kinalskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Zakład Patomorfologii Ogólnej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Prof. dr hab. n. med.
Katarzyna Guzińska-Ustymowicz