



**Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 1
im. Fryderyka Chopina**
Numer umowy: 090100440320200801
35-055 Rzeszów, ul. Szopena 2



KLINIKA GINEKOLOGII, GINEKOLOGII ONKOLOGICZNEJ I POŁOŻNICTWA

Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Tomasz Kluz, Prof. UR
Sekretariat: (17)8666351, Gabinet lekarski: (17)8666352, Dyżurka położnych: (17)8666353
email: biuro.ginekologia@szpital.rzeszow.pl

OCENA

rozprawy pt. „ **Kliniczne znaczenie oceny surowiczych stężeń insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 i białka 3 wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu u chorych na raka jajnika**” przedstawionej przez lek. Martę Osmólska na stopień doktora nauk medycznych

Rak jajnika stanowi poważne wyzwanie dla lekarzy różnych specjalności takich jak ginekologia (trudność w przeprowadzeniu skutecznych badań skryningowych, czyli rozpoznawanie na wczesnym etapie zaawansowania oraz zmniejszenie śmiertelności), radiologia (trudności w obrazowaniu guza jajnika oraz wszczepów komórkowych w ścianę miednicy i narządów jamy brzusznej), choroby wewnętrzne, urologia i inni specjaliści (leczenie powikłań związanych z przebiegiem samego raka jajnika oraz następstw stosowanej terapii systemowej) oraz onkologia (możliwość leczenia długoterminowego z zastosowaniem odpowiedniej sekwencji leczenia systemowego). W medycynie współczesnej jest stale obserwowany postęp w zakresie leczenia ściśle uzależniony od wyników obiektywnych badań patoklinicznych czy też podstawowych uwzględniających w pierwszej kolejności stosowanie metod biologii molekularnej.

W ciągu ostatnich dziesięciu lat zmieniają się sposoby leczenia chorych na nowotwory złośliwe, w tym także chorych na raka jajnika. W wielu przypadkach zmienił się

całkowicie sposób postępowania uwzględniający dokładniejszą charakterystykę patobiologiczną, co z kolei jest związane z oceną licznych markerów molekularnych wskazujących na zastosowanie właściwego leczenia.

Celem przedstawionej do oceny pracy była analiza stężeń IGF-1 i IGFBP-3 w surowicy i płynie otrzewnowym w przebiegu surowiczego raka jajnika. Cele szczegółowe obejmowały:

1. Ocenę surowicznych stężeń IGF-1 i IGFBP-3 w grupie chorych na raka i grupie kobiet zdrowych.
2. Ocenę stężeń IGF-1 i IGFBP-3 w surowicy i płynie otrzewnowym w grupie chorych na raka.
3. Analizę stężeń IGF-1 i IGFBP-3 w badanych płynach w odniesieniu do stopnia zaawansowania klinicznego raka, jego zróżnicowania histologicznego, zakresu cytoredukcji wyrażonej wielkością pozostawionego guza, objętości wodobrzusza oraz wieku chorych.

Analizę stężeń IGF-1 i IGFBP-3 w surowicy i płynie otrzewnowym w przebiegu raka surowiczego jajnika przeprowadzono w materiale uzyskanym od 48 pacjentek leczonych w latach 2017-2021 w Oddziale Ginekologiczno-Położniczym SPZOZ Wojewódzki Szpital Zespolony im. J. Śniadeckiego w Białymstoku, które wcześniej nie były poddane ani leczeniu operacyjnemu ani też chemioterapii (grupa badana). W rozpoznaniu brano pod uwagę badanie przedmiotowe, podmiotowe, obraz kliniczny, badanie ginekologiczne, badania obrazowe (ultrasonograficzne, tomografię komputerową, rezonans magnetyczny). Grupę kontrolną stanowiły surowice 52 kobiet zdrowych, zgłaszających się na badania okresowe.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku Nr. R-I-00/286/2017. Kobiety włączono do badania po przedstawieniu zatwierdzonej procedury i uzyskaniu pisemnej zgody.

Do oznaczenia stężeń IGF-1 i IGFBP-3 wykorzystano metodę immunoenzymatyczną ELISA. Stężenia IGF-1 i IGFBP-3 oznaczone w badanych grupach opracowywano wykorzystując elementy statystyki opisowej (średnia arytmetyczna, odchylenie standardowe,

mediana, minimum, maksimum) i przedstawiono w postaci tabel oraz rycin. Oceniano również zależność stężeń badanych białek w zależności od zaawansowania klinicznego raka (wg FIGO), jego zróżnicowania histologicznego, wieku chorej, objętość płynu w jamie otrzewnowej oraz wielkości pozostawionego guza będącej wykładnikiem zakresu cytoredukcji.

Analizę oparto na testach nieparametrycznych ze względu na brak normalności rozkładu. Podczas wnioskowania statystycznego wykorzystano: nieparametryczne testy U Manna-Whitneya i Kruskala-Wallisa oraz test niezależności χ^2 , stosując pakiet Statistica software 13.0PL (StatSoft, Inc., StatSoft Polska Sp. z o.o., Poland). Za istotne statystycznie uznano różnice, dla których wartość $p < 0,05$.

Średnia wieku chorych w momencie rozpoznięcia raka (grupa badana) wynosiła 51,87 roku życia. W grupie kobiet zdrowych (grupa kontrolna) średnia wieku wynosiła 48,83 roku życia. Wśród badanych kobiet analizowano stosowanie hormonalnej antykoncepcji, hormonalnej terapii menopauzy oraz czynne narażenie na dym tytoniowy. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. U 14 (29,2%) chorych nowotwór rozpoznano we wczesnym stadium zaawansowania klinicznego wg FIGO I/II (IC - 6 oraz IIB - 8). Pozostałe pacjentki w liczbie 34 (70,8%) w momencie diagnozy miały zaawansowaną postać raka (IIIA1(i) - 2 (4,2%); IIIA1(ii) - 2 (4,2%); IIIB - 4 (8,3%); IIIC - 17 (35,4%); IVA - 6 (12,5%) i IVB - 3 (6,2%). U 18 chorych (37,5%) rozpoznano raka o niskim stopniu dojrzałości (G3), średnio zróżnicowanego (G2) stwierdzono u 22 (45,9%) natomiast wysoko zróżnicowanego (G1) u 8 (16,6%) chorych. W surowicy krwi chorych na raka surowiczego jajnika stwierdzono statystycznie niższe stężenia IGF-1 ($p=0,004$) oraz IGFBP-3 ($p<0,001$) w porównaniu do grupy kobiet zdrowych. Surowicze stężenia IGF-1 oraz IGFBP-3 porównano z ich stężeniami w płynie otrzewnowym. W grupie 48 chorych na raka surowiczego jajnika poziom IGF-1 w płynie otrzewnowym osiągnął wartość 69,8 ng/ml (zakres 43,9-89,3) natomiast stężenie IGFBP-3 wynosiło 1448,3 ng/ml (zakres 1297,2-2032,4). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w poziomach IGF-1 w badanych płynach ($p=0,634$), natomiast mediana stężenia IGFBP-3 w płynie otrzewnowym była istotnie statystycznie niższa ($p<0,001$). Wykazano zależność istotną statystycznie pomiędzy medianą stężeń IGF-1 w badanych płynach a stopniem zróżnicowania histologicznego raka ($p<0,05$). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic stężeń IGF-1 w odniesieniu do analizowanych pozostałych zmiennych histoklinicznych (stopnia zaawansowania klinicznego, objętości wodobrzusza i wielkości pozostawionego guza) zarówno w surowicy jak i płynie

otrzewnowym. W przypadku stężeń IGFBP-3 różnice istotne statystycznie wykazano w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego, objętości wodobrzusza i wielkości pozostawionego guza zarówno w surowicy jak i płynie otrzewnowym ($p < 0,05$).

Na podstawie przeprowadzonych badań sformułowano jasne i czytelne wnioski:

1. Surowicze stężenia IGF-1 i IGFBP-3 u kobiet chorych na surowiczego raka jajnika są znamienne statystycznie niższe w porównaniu do kobiet zdrowych.
2. Stężenia IGF-1 obecne w surowicy i płynie otrzewnowym u kobiet chorych na surowiczego raka jajnika nie różnią się istotnie statystycznie.
3. Stężenia IGFBP-3 w płynie otrzewnowym w porównaniu do stężeń w surowicy krwi u chorych na raka jajnika są istotnie statystycznie niższe.
4. Wraz z niższym stopniem dojrzałości histologicznej raka surowiczego jajnika istotnie statystycznie maleje stężenie IGF-1 w badanych płynach.
5. Stężenia IGFBP-3 istotnie statystycznie maleją w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego, objętości wodobrzusza i wielkości pozostawionego guza zarówno w surowicy jak i płynie otrzewnowym.
6. Stężenia IGFBP-3 w surowicy krwi i płynie otrzewnowym mogą mieć potencjalną wartość prognostyczną u pacjentek z surowiczym rakiem jajnika i mogą służyć do opracowywania narzędzi do dokładniejszego przewidywania rokowania.

Rozprawa składa się z 9 rozdziałów obejmujących także materiał techniczny taki jak: objaśnienia skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim, spis cytowanego piśmiennictwa, załączniki, spis tabel oraz spis rycin. Układ pracy jest typowy dla tego typu opracowań naukowych.

Po zapoznaniu się z całością tekstu i wnikliwej analizie stwierdzam, że:

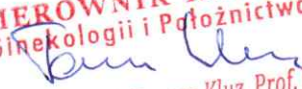
1. Praca autorstwa lek. Marty Osmólskiej jest Jej samodzielnym, niezwykle cennym dorobkiem naukowym, mającym duże implikacje w codziennej pracy klinicysty.
2. Badania zostały przeprowadzone poprawnie pod względem merytorycznym, a wnioski wynikające z analiz zostały prawidłowo sformułowane.

Podsumowując stwierdzam, że rozprawa doktorska lek Marty Osmólskiej wykonana została z niezwykłą dbałością, obejmuje bardzo ciekawy materiał badawczy, a szczególną uwagę zwraca staranna edycja, poprawna polszczyzna i nienaganna estetyka pracy. W tym miejscu pozwalam sobie na opinię, że podjęte przez Doktoranta wyzwanie wymagało dużej wiedzy, sprawności i doświadczenia.

Zgodnie z art. 16 Ustawy z dnia 14 marca 2003r o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (ustawa wraz z późniejszymi zmianami, Dz.U. z 2014 poz 1852) wnoszę do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lekarz Marty Osmólskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Rzeszów, 05.09.2022.

Z poważaniem

KIEROWNIK KLINIKI
Ginekologii i Położnictwa

Dr hab. n. med. Tomasz Kluz, Prof. UR