

Ocena

rozprawy doktorskiej mgr Katarzyny Rożkowskiej zatytułowanej:

**„Przydatność oznaczeń surowiczych stężeń HE4 i CA125
w diagnostyce wznowy raka endometrium”**

Promotor: prof. dr hab. Sławomir Jerzy Terlikowski

Rak błony śluzowej trzonu macicy (rak endometrium) jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych u kobiet, z wyraźnie zaznaczonym trendem wzrostu zachorowalności.

Podstawowym objawem u większości kobiet chorych na raka błony śluzowej trzonu macicy jest nieprawidłowe krwawienie z jamy macicy. Przeprowadzenie diagnostyki przyczyny krwawienia umożliwia rozpoznanie nowotworu w niskim stopniu zaawansowania.

Odpowiednio wcześnie rozpoczęte postępowanie terapeutyczne, zwiększa szansę kobiet na ich wyleczenie oraz przeżycie. Jednak u części pacjentek, rak błony śluzowej trzonu macicy ma charakter bezobjawowy i dotyczy to również chorych ze wznową.

Wykorzystanie w tej sytuacji do pogłębienia diagnostyki i/lub monitorowania przebiegu choroby obecnych we krwi nowotworowych markerów wydaje się być w pełni uzasadnione.

Aktualne wytyczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN) wskazują, że chore na raka błony śluzowej trzonu macicy po początkowym leczeniu, u których następuje nawrót choroby często mają tendencję do przerzutów odległych, co prowadzi do słabych wyników leczenia. Wczesne wykrycie i kompleksowe indywidualne leczenie wznowy miejscowej zapewnia w tych przypadkach lepsze rokowanie.

Dlatego podjęcie badań przez Mgr Katarzynę Różkowską w tym zakresie jest trafnym wyborem ważnej i aktualnej tematyki badawczej, zarówno pod względem poznawczym jak również klinicznym.

Podjęcie przez Doktorantkę badań, które w świetle wiedzy zawartej w bieżącej literaturze przedmiotu posiadają cechy oryginalności postrzegam jako efekt współpracy Doktorantki z Profesorem Terlikowskim, który na przestrzeni ostatnich lat prowadzi bardzo dobrze zorganizowane i konsekwentnie realizowane badania w zakresie nowotworów narządu rodowego kobiety.

Przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska posiada układ klasyczny i obejmuje następujące rozdziały: wstęp, cel pracy, materiał i metodyka, wyniki, dyskusja, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo, wykaz tabel i wykaz rycin. Przed wstępem Doktorantka umieściła wykaz stosowanych skrótów. Praca jest zawarta na 95 stronach, posiada bardzo staranną formę edytorską i jest napisana poprawną polszczyzną.

Piśmiennictwo jest bardzo obszerne i obejmuje 235 pozycji bieżącej literatury przedmiotu, wśród których większość stanowią najnowsze artykuły anglojęzycznej literatury przedmiotu, wszystkie prawidłowo dobrane do tematyki pracy.

We wstępie Doktorantka przedstawiła epidemiologię, etiopatogenezę i klasyfikację raka endometrium. Ponadto omówiła postępowanie diagnostyczne z uwzględnieniem bieżącej wiedzy odnośnie markerów nowotworowych oraz leczenie kobiet z powodu raka endometrium.

Wstęp pracy jest dobrze zredagowany w oparciu o bieżącą literaturę przedmiotu. Doktorantka we wstępie starała się nie pominąć żadnego znaczącego badania, które przyczyniło się do poszerzenia wiedzy w zakresie podjętej tematyki badawczej, co jest oznaką dużej rzetelności Doktorantki w pracy naukowej. Wstęp pracy stanowi doskonały wykład w przedmiocie badań i mógłby stanowić dobrą publikację poglądową w tym zakresie.

Dobrze zredagowany wstęp pracy umożliwił Doktorantce prawidłowe i jednoznaczne określenie celu pracy.

Celem pracy doktorskiej Mgr Katarzyny Różkowskiej była ocena, czy surowicze stężenia HE4 i CA125 są powiązane z kliniczno-patologicznymi czynnikami prognostycznymi raka endometrium high-grade w momencie pierwotnej

diagnozy oraz stwierdzenia wznowy procesu nowotworowego, w powiązaniu z głębokością nacieku *myometrium*, stopniem zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji FIGO, obecnością przerzutów do węzłów chłonnych i porównanie ich poziomów stężeń stwierdzonych w momencie rozpoznania nowotworu do stężeń w czasie wykrycia wznowy.

Doktorantka objęła badaniami własnymi grupę 91 pacjentek z rakiem endometrium high-grade, w tym: 32 przypadki raka endometrioidalnego G3, 20 raków jasnokomórkowych oraz 39 surowicznych. Oznaczenia stężeń HE4 i CA125 zostały wykonane przy użyciu zestawów odczynników produkcji Roche Diagnostics na analizatorze immunochemicznym cobas e411, z wykorzystaniem techniki elektrochemiluminescencji (ECL).

Badania przeprowadzono na reprezentatywnej prawidłowo dobranej grupie kobiet po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (Nr. R-I-00/286/2017).

Dobór materiału badań i metodyka są prawidłowe i nie wzbudzają zastrzeżeń.

W przeprowadzonych badaniach własnych Doktorantka wykazała istotne statystycznie różnice wartości stężeń CA125 i HE4 w momencie diagnozy raka endometrium w zależności od głębokości nacieku *myometrium*, stopnia zaawansowania klinicznego oraz obecności przerzutów w węzłach chłonnych.

W grupie chorych, u których wystąpiła wznowa, w momencie pierwotnej diagnozy raka endometrium, Doktorantka zaobserwowała istotnie statystycznie wyższą medianę stężeń HE4.

Doktorantka wykazała w badaniach własnych, że mediana stężeń CA125 i HE4 była istotnie statystycznie wyższa w momencie stwierdzenia wznowy, w porównaniu do chorych, u których wznowa nie wystąpiła.

Uzyskane wyniki badań własnych umożliwiły Doktorantce wnioskowanie, że analiza przedoperacyjnych wartości stężeń CA125 i HE4 może być pomocna w ocenie czynników ryzyka raka endometrium high-grade w postaci głębokości nacieku *myometrium*, stopnia zaawansowania klinicznego oraz obecności przerzutów w węzłach chłonnych oraz, że wyniki analizy przedoperacyjnych stężeń HE4 mogą wskazywać na możliwość wystąpienia wznowy.

Doktorantka uzyskane wyniki badań poddała prawidłowej analizie statystycznej.

Uzyskane wyniki badań Doktorantka przedstawiła w sposób logiczny w formie opisowej oraz w tabelach i na rycinach. Starannie wykonane ryciny i tabele nadają prezentacji wyników badań dużą przejrzystość i czytelność.

W dyskusji Doktorantka dokonała przeglądu bardzo obszernego piśmiennictwa z bieżącej literatury przedmiotu i dokonała wnikliwej analizy uzyskanych wyników badań własnych w odniesieniu do wiedzy zawartej w bieżącej literaturze przedmiotu. Doktorantka w wielu kwestiach w bardzo wnikliwej dyskusji przedstawiła własne stanowisko, co wykazuje Jej umiejętność do twórczej interpretacji uzyskanych wyników badań i oceny wartości uzyskanych wyników badań własnych zarówno poznawczej jak również klinicznej.

Na podstawie prawidłowej analizy uzyskanych wyników badań Doktorantka wysunęła 5 wniosków wynikających z przeprowadzonych badań.

W podsumowaniu stwierdzam, że oceniana rozprawa doktorska jest dziełem oryginalnym, zrealizowanym starannie przy pomocy odpowiednio dobranej metodyki badań i wnosi nowe elementy wiedzy do literatury przedmiotu, które mogą uzyskać dużą wartość aplikacyjną w praktyce klinicznej.

Przekonany w pełni o oryginalności dokonań Doktorantki i dużej wartości poznawczej rozprawy oraz wzorcowym opracowaniu stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr Katarzyny Rożkowskiej zatytułowana: „Przydatność oznaczeń surowiczych stężeń HE4 i CA125 w diagnostyce wznowy raka endometrium” jest oryginalnym rozwiązaniem problemu naukowego i spełnia kryteria stawiane rozprawom doktorskim określone w art. 187 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce i stawiam wniosek o dopuszczenie mgr Katarzyny Rożkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie z uwagi na oryginalność dokonań Doktorantki wnoszę o wyróżnienie rozprawy

prof. dr hab. n. med. Henryk Wiktor