



KATEDRA ZDROWIA MATKI I DZIECKA

Klinika Zdrowia Matki i Dziecka

ul. Polna 33, 60-535 Poznań

nr tel. (061) 8419-618, kzmid@gpsk.ump.edu.pl

prof. dr hab. n. med. Maciej Wilczak

Kierownik Katedry i Kliniki Zdrowia Matki i Dziecka

Ocena

rozprawy doktorskiej mgr Katarzyny Rożkowskiej pt.:
„Przydatność oznaczeń surowiczych stężeń HE4 i CA125
w diagnostyce wznowy raka endometrium”

Promotor pracy: prof. dr hab. Sławomir Jerzy Terlikowski

Rak endometrium jest najczęstszym rakiem żeńskich narządów płciowych. W większości dotyczy kobiet zamieszkujących kraje o wysokim statusie socjoekonomicznym. W Polsce jest 4 pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym kobiet ze szczytem zachorowań przypadającym między 55 a 70 rokiem życia. W roku 2020 na ten typ nowotworu zachorowało w Polsce ponad 9800 kobiet, a ponad 2200 zmarło z jego powodu. Od lat obserwowany jest trend wzrostowy w liczbie nowych zachorowań. Ich liczba z roku na rok wzrasta ze względu na wydłużenie życia i zwiększenie odsetka kobiet otyłych.

Raki endometrium stanowią niejednorodną grupę nowotworów, stąd różnią się istotnie pod względem rokowania. Aby je oszacować i tym samym zaplanować odpowiednie postępowanie terapeutyczne, wymagane jest precyzyjne określenie grup ryzyka wznowy procesu nowotworowego i/lub zgonu z powodu tej choroby. W praktyce klinicznej często rozpoznaje się wznowę nowotworów uznawanych za dobrze rokujące. Z drugiej strony, w leczeniu raków endometrium o dużym ryzyku wznowy podstawą skojarzonej terapii jest chirurgia, radioterapia i chemioterapia. Tak agresywne leczenie wiąże się z wysokim odsetkiem powikłań, szczególnie jeśli dotyczy młodych kobiet.

Podstawą klasyfikacji chorych do jednej z grup ryzyka, szczególnie we wczesnych stadiach zaawansowania choroby, jest kompleksowa ocena histopatologiczna materiału pooperacyjnego. Niestety powszechnie obserwuje się liczne niezgodności oceny histopatologicznej raków endometrium, które dotyczą najważniejszych dla stratyfikacji ryzyka elementów (stopnia dojrzałości histologicznej, zajęcia przestrzeni limfatycznych i głębokości nacieku mięśnia macicy).

Przedstawiona w pracy doktorskiej mgr Katarzyny Rożkowskiej próba oceny powiązań surowiczych stężeń markerów nowotworowych w postaci HE4 i CA125 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 wpisuje się we współczesne trendy badań uzasadniających spersonalizowaną terapię onkologiczną.

Przedłożona do recenzji rozprawa ma układ klasyczny, jest oprawionym wydrukiem komputerowym, o starannej formie graficznej. Rozpoczyna ją wykaz skrótów oraz część teoretyczna rozważań. We wstępie rozprawy Doktorantka przedstawia etiologię, etiopatogenezę i epidemiologię raka błony śluzowej trzonu macicy, klasyfikację zaawansowania klinicznego, ocenę stopnia histologicznej dojrzałości raka, objawy kliniczne, postępowanie diagnostyczne z uwzględnieniem przedoperacyjnej oceny markerów nowotworowych, leczenie chirurgiczne wraz z limfadenektomią i procedurą węzła wartowniczego oraz leczenie uzupełniające. Opisuje czynniki prognostyczne, wznowę procesu nowotworowego oraz czas przeżycia.

W podsumowaniu tej części pracy należy stwierdzić, że jest ona napisana rzeczowo, zgodnie z aktualnym stanem wiedzy.

Zakres pracy doktorskiej mgr Katarzyny Rożkowskiej został precyzyjnie zdefiniowany. Doktorantka wyznaczyła sobie za cel odpowiedź na pytanie, 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. Wykazała się zatem umiejętnością formułowania problemu badawczego.

Materiał i metodyka badań została opisana szczegółowo. Ilościowe oznaczanie stężeń HE4 i CA125 w surowicy krwi Doktorantka przeprowadziła w grupie 91 chorych na raka endometrium high-grade (32 przypadki raka endometrioidalnego G3, 20 raków jasnokomórkowych oraz 39 surowicznych). Oznaczenia stężeń badanych białek wykonano zestawami odczynników produkcji Roche Diagnostics na analizatorze immunochemicznym cobas e411 (Roche Diagnostics), wykorzystując technikę elektrochemiluminescencyjną (ECL). Na przeprowadzenie badań uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Analizy statystyczne wykonano korzystając z profesjonalnego pakietu Statistica 13.0PL. Badane parametry oceniano przy pomocy mediany i zakresu zmienności. Ze względu na brak zgodności z rozkładem normalnym, do wykrycia istotności różnic między cechami niepowiązanymi dla dwóch grup użyto nieparametrycznego testu U Manna-Whitney'a oraz testu kolejności rang ANOVA wg Kruskala

w przypadku więcej niż dwóch grup. Za poziom istotności statystycznej uznano $p < 0,05$.

W podsumowaniu tej części rozprawy należy stwierdzić, że zarówno materiał badawczy, jak i zastosowane metody z wykorzystaniem standaryzowanych narzędzi badawczych zostały opisane w sposób wyczerpujący. Doktorantka wykazała się znajomością metod i sposobów prowadzenia analizy.

W rozdziale następnym Doktorantka omawia uzyskane wyniki badań, które przedstawiono w postaci 5 tabel i 8 rycin, z adekwatnym komentarzem, zgodnie z charakterem tego opracowania. Wyniki prezentujące charakterystykę kliniczną badanych przedstawiono w formie opisowej oraz ujęciu tabelarycznym. Stężenia HE4 i CA125 w surowicy krwi ilustrują ryciny.

Rozdział „Dyskusja” wskazuje na dobrą znajomość przedmiotu i dojrzałość naukową Doktorantki, która konfrontuje uzyskane wyniki badań własnych z danymi literaturowymi.

Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorantka formułuje 5 wniosków, które w pełni odpowiadają na zadania badawcze postawione w celu pracy. Autorka wskazuje na 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, stwierdziła istotnie statystycznie wyższą medianę stężeń HE4. Mediana stężeń CA125 i HE4 była istotnie statystycznie wyższa w momencie stwierdzenia wznowy, w porównaniu do chorych, u których wznowa nie wystąpiła. Jest to podstawą ogólnego wniosku wskazującego, 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 sugerować możliwość wystąpienia wznowy.

Rozprawę wieńczą streszczenia w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo w liczbie 235 pozycji, w większości z ostatnich kilku lat, chociaż Doktorantka doceniła także znaczące w literaturze przedmiotu starsze publikacje oraz wykaz tabel i rycin.

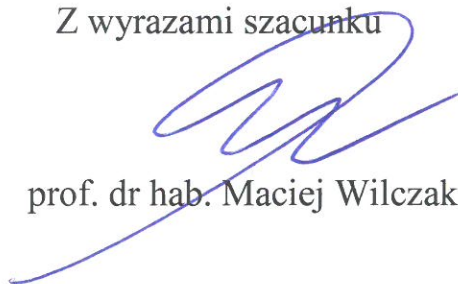
Podsumowanie oceny pracy

Praca ma wyraźnie określony cel oraz sposób jego realizacji, charakteryzuje się zwięzłością i logicznym układem oraz właściwą proporcją między poszczególnymi rozdziałami. Przedstawienie aktualnego stanu wiedzy pozwoliło Doktorantce prawidłowo sformułować cel pracy, który został rzetelnie zrealizowany w oparciu o bogaty warsztat metodyczny.

Ponadto badania Doktorantki mają charakter wielowymiarowy, zarówno poznawczy jak i praktyczny. Dotyczą aktualnego i ważnego problemu z zakresu onkologii ginekologicznej. Stanowią istotny wkład w rozwój tego obszaru badań.

Wnoszę do Wysokiego Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, o dopuszczenie rozprawy doktorskiej Pani magister Katarzyny Rożkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki o zdrowiu.

Z wyrazami szacunku

A handwritten signature in blue ink, consisting of several fluid, overlapping loops and strokes, positioned above the printed name.

prof. dr hab. Maciej Wilczak