

Ocena

rozprawy doktorskiej lek. med. Moniki Strzyż-Skalij zatytułowanej:

**„TNF- α , sTNF-R1 i sTNF-R2 w mikrośrodowisku guza
jako czynnik prognostyczny w raku jajnika”**

Promotor: prof. dr hab. Sławomir Jerzy Terlikowski

W Polsce i Europie nadal zachorowalność i śmiertelność z powodu raka jajnika w przeliczeniu na liczbę mieszkańców są większe niżeli w Azji.

Brak charakterystycznych objawów raka jajnika i występowanie dolegliwości dopiero w zaawansowanym stadium choroby sprawiają, że około 70% przypadków raka jajnika wykrywana jest w wysokim stadium zaawansowania choroby (FIGO III i FIGO IV) co w istotny sposób ogranicza możliwości diagnostyczne i efektywność leczenia, i przyczynia się do zwiększenia śmiertelności.

Przy obecnym poziomie wiedzy brak możliwości prowadzenia efektywnych badań populacyjnych celem wczesnego wykrywania raka jajnika.

W tej sytuacji wykorzystanie markerów występujących we krwi chorych do optymalizacji diagnostyki i/lub monitorowania przebiegu choroby wydaje się być w pełni uzasadnione.

Dlatego podjęcie badań w tym zakresie przez lek. med. Monikę Strzyż-Skalij jest trafnym wyborem ważnej i aktualnej tematyki badawczej, zarówno pod względem poznawczym jak również klinicznym.

Sądzę, że podjęcie przez Doktorantkę badań, które w świetle wiedzy zawartej w bieżącej literaturze przedmiotu posiadają cechy oryginalności nie jest dziełem przypadku ale wynikiem współpracy Doktorantki z Profesorem Terlikowskim, który na przestrzeni ostatnich lat konsekwentnie prowadzi badania w zakresie nowotworów narządu rodnej kobiety.

Przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska posiada układ klasyczny i obejmuje następujące rozdziały: wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski, piśmiennictwo, streszczenie w języku polskim i angielskim, spis

tabel i rycin. Przed wstępem Doktorantka umieściła wykaz stosowanych skrótów. Praca jest zawarta na 77 stronach, posiada bardzo staranną formę edytorską i jest napisana poprawną polszczyzną.

Piśmiennictwo jest bardzo obszerne i obejmuje 123 pozycje bieżącej literatury przedmiotu, wśród których większość stanowią najnowsze artykuły anglojęzycznej literatury przedmiotu, wszystkie prawidłowo dobrane do tematyki pracy.

We wstępie Doktorantka przedstawiła epidemiologię, czynniki ryzyka, redukujące ryzyko usunięcia przydatków i czynniki prognostyczne w raku jajnika. Ponadto dokonała przeglądu aktualnej wiedzy w zakresie markerów nowotworowych w raku jajnika wskazując przy tym przyszłe strategie w poszukiwaniu biomarkerów w raku jajnika. W dalszej części wstępu Doktorantka dokonała przeglądu aktualnego piśmiennictwa z zakresu objawów, diagnostyki i leczenia raka jajnika. W końcowej części wstępu Doktorantka szczegółowo i bardzo wnikliwie przeanalizowała bieżące doniesienia dotyczące: roli cytokin w procesie nowotworzenia, nadrodziny TNF oraz budowy i aktywność TNF- α . W tej części wstępu Doktorantka w dokonanym przeglądzie literatury przedmiotu zobrazowała, że w mikrośrodowisku raka surowiczego jajnika jest stała aktywność cytokin prozapalnych. Doktorantka jednocześnie wskazała możliwe szlaki oddziaływania cytokin prowadzące do inicjacji i progresji nowotworu we wszystkich stopniach zaawansowania klinicznego.

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 i wiarygodności 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 rozprawy doktorskiej lek. med. Moniki Strzyż-Skalij była ocena stężeń czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α) i jego rozpuszczalnego receptora typu I (sTNF-R1) oraz receptora typu II (sTNF-R2) obecnych w surowicy krwi oraz płynie pochodzącym z torbieli zmian łagodnych i raka surowiczego jajnika.

Ponadto Doktorantka określiła prawidłowo cele szczegółowe, które obejmowały:

1. Porównanie przedoperacyjnych surowiczych stężeń TNF- α , sTNF-R1 oraz sTNF-R2 w grupie chorych na raka i grupie kobiet ze zmianami łagodnymi jajników.
2. Ocenę stężeń TNF- α , sTNF-R1 oraz sTNF-R2 w płynie pochodzącym z torbieli w grupie chorych na raka i grupie kobiet ze zmianami łagodnymi jajników.
3. Analizę stężeń TNF- α , sTNF-R1 oraz sTNF-R2 w badanych płynach w odniesieniu do stopnia zaawansowania klinicznego oraz zróżnicowania histologicznego raka surowiczego jajnika.

Doktorantka objęła badaniami własnymi grupę 87 pacjentek, w tym: 44 leczonych z powodu raka surowiczego jajnika i 43 leczonych z powodu łagodnych zmian przydatków typu torbiel prosta (*cystis simplex*) oraz gruczolakotorbielak surowiczy (*cystadenoma serosum*) w Oddziale Ginekologiczno-Położniczym SPZOZ Wojewódzki Szpital Zespolony im. J. Śniadeckiego w Białymstoku.

U objętych badaniami pacjentek Doktorantka dokonała oznaczenia stężeń TNF- α , sTNF-R1 oraz sTNF-R2 w surowicy krwi oraz płynie pochodzącym z torbieli metodę immunoenzymatyczną ELISA przy zastosowaniu zestawów detekcyjnych Quantikine R&D Systems, Inc. (Minneapolis, USA).

Badania przeprowadzono w 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 celu porównania badanych cech w obu grupach wykorzystano elementy statystyki opisowej (średnia arytmetyczna, odchylenie standardowe). Stężenia TNF- α , sTNF-R1 oraz sTNF-R2 (mediana, minimum, maksimum) przedstawiono w postaci tabel oraz rycin. Podczas przeprowadzonej analizy statystycznej porównywano badane parametry w obu grupach. Oceniano również zależność stężeń badanych białek w zależności od zaawansowania klinicznego raka (wg FIGO) oraz jego zróżnicowania histologicznego.

Analizę oparto na testach nieparametrycznych ze względu na brak normalności rozkładu. Podczas wnioskowania statystycznego wykorzystano: nieparametryczne testy U Manna-Whitneya i test kolejności rang ANOVA wg Kruskala w przypadku więcej niż dwóch grup stosując pakiet Statistica software 13.3PL (StatSoft, Inc., StatSoft Polska Sp. z o.o., Poland). Za istotne statystycznie uznano różnice, dla których wartość $p < 0,05$.

Przeprowadzona przez Doktorantkę analiza statystyczna wyników badań własnych jest prawidłowa.

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.

Doktorantka wykazała, że przedoperacyjne surowicze stężenia TNF- α , sTNF-R1, sTNF-R2 w grupie chorych na surowiczego raka jajnika są istotnie statystycznie wyższe aniżeli w grupie kobiet ze zmianami łagodnymi jajników. TNF- α oraz sTNF-R2 w surowicy krwi mogą być potencjalnymi markerami stopnia zaawansowania klinicznego raka surowiczego jajnika.

Ponadto Doktorantka zaobserwowała w surowicy krwi chorych na raka surowiczego jajnika statystycznie znamienne wyższe mediany stężeń TNF- α , sTNF-R1 oraz sTNF-R2 w porównaniu do grupy ze zmianami łagodnymi. W płynie pochodzącym z torbieli chorych na raka surowiczego jajnika stwierdziła statystycznie znamienne wyższe mediany stężeń sTNF-R2 w porównaniu do grupy ze zmianami łagodnymi. Wykazała istotne statystycznie różnice w stężeniach TNF- α oraz sTNF-R2 w zależności od stopnia klinicznego zaawansowania raka. W dodatku zaobserwowała istotne statystycznie wyższe stężenia sTNF-R2 w płynie pochodzącym z torbieli w zaawansowanych stadiach raka.

Doktorantka wykazała również istotne statystycznie wyższe mediany stężeń sTNF-R1 w średnio- (G2) i niskozróżnicowanych (G3) postaciach raka w porównaniu do median stężeń stwierdzonych w postaciach wysokozróżnicowanych (G1). Ponadto stwierdziła istotne statystycznie różnice w stężeniach sTNF-R2 w zależności od stopnia klinicznego zaawansowania raka.

Bardzo dobrą częścią rozprawy doktorskiej jest dyskusja. 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 wykazując przy tym właściwą dozę krytycyzmu. Świadczy to nie tylko o dobrej znajomości literatury przedmiotu, ale również wykazuje Jej dużą rzetelność i uczciwość w prowadzeniu badań naukowych. Ponadto należy podkreślić, że przedstawienie przez Doktorantkę w wielu kwestiach w dyskusji własnego stanowiska i wskazywanie potencjalnej możliwości wykorzystania uzyskanych wyników badań własnych w praktyce klinicznej świadczą o umiejętności Doktorantki do twórczej interpretacji uzyskanych wyników badań i prawidłowej oceny wartości uzyskanych wyników badań własnych zarówno poznawczej jak również klinicznej.

Na podstawie prawidłowej analizy uzyskanych wyników badań Doktorantka wysunęła 4 wnioski wynikające z przeprowadzonych badań.

1. Przedoperacyjne surowicze stężenia TNF- α , sTNF-R1, sTNF-R2 oraz stężenia TNF-R2 w płynie pochodzącym z torbieli w grupie chorych na surowiczego raka jajnika są istotnie statystycznie wyższe niż w grupie kobiet ze zmianami łagodnymi jajników.
2. Oznaczanie przedoperacyjnych surowiczych stężeń TNF- α , sTNF-R1, sTNF-R2 oraz stężenia TNF-R2 w płynie pochodzącym z torbieli może być pomocne w różnicowaniu charakteru zmian w jajnikach.
3. Przedoperacyjne surowicze stężenia TNF- α oraz TNF-R1 mogą mieć znaczenie prognostyczne w odniesieniu do stopnia zróżnicowania histologicznego raka surowiczego jajnika.
4. TNF- α oraz sTNF-R2 w surowicy krwi jak również TNF-R2 w płynie pochodzącym z torbieli mogą być potencjalnymi markerami stopnia zaawansowania klinicznego raka surowiczego jajnika.

Uwagi dotyczące ocenianej pracy: Doktorantka nie ustrzegła się pewnych niedociągnięć edytorskich, które nie zmniejszają merytorycznej wartości ocenianej rozprawy doktorskiej, np. na stronie 57 zamiast „statystycznie znamienie” powinno być statystycznie znamienne, na str. 61 „w w płynach ustrojowych” powinno być w płynach ustrojowych.

W podsumowaniu stwierdzam, że oceniana rozprawa doktorska lek. med. Moniki Strzyż-Skalij zatytułowana: „TNF- α , sTNF-R1 i sTNF-R2 w mikrośrodowisku guza jako czynnik prognostyczny w raku jajnika” jest dziełem oryginalnym, zrealizowanym starannie przy pomocy odpowiednio dobranej metodyki badań i wnosi nowe elementy wiedzy do literatury przedmiotu, które mogą uzyskać także wartość aplikacyjną w praktyce klinicznej.

Przekonany w pełni o oryginalności dokonań Doktorantki i dużej wartości poznawczej rozprawy oraz wzorcowym opracowaniu stwierdzam, że rozprawa doktorska 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 lek. med. Moniki Strzyż-Skalij do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie z uwagi na oryginalność dokonań Doktorantki wnoszę o wyróżnienie rozprawy.

prof. dr hab. n. med. Henryk Wiktor