



UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE

Wydział Nauk o Zdrowiu

KATEDRA ROZWOJU POŁOŻNICTWA

Zakład Opieki Specjalistycznej w Położnictwie

20-081 Lublin, ul. Staszica 4/6

tel. +48 81 448-68-40; +48 81 448-68-42; +48 603 234 560

e-mail: grazyna.iwanowicz-palus@umlub.pl

spupalus@gmail.com



Lublin, dn. 05.07.2023r.

Prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Grażyna Iwanowicz-Palus

Kierownik Zakładu Opieki Specjalistycznej w Położnictwie

Katedry Rozwoju Położnictwa

Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytet Medyczny w Lublinie

**Recenzja rozprawy doktorskiej na stopień doktora nauk medycznych i nauk
o zdrowiu w dyscyplinie nauki o zdrowiu**

mgr MARTY ZAHOR

**„ZNACZENIE PROGNOSTYCZNE BIAŁKA PROGRAMOWEJ ŚMIERCI
KOMÓRKI 1 I JEGO LIGANDÓW W RAKU ENDOMETRIUM”**

wykonana pod kierunkiem promotora prof. dr hab. n. med. Sławomira J. Terlikowskiego

w Zakładzie Położnictwa, Ginekologii i Opieki Położniczo-Ginekologicznej

Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Rak endometrium to najczęstszy nowotwór żeńskich narządów rodnych. W 2020 roku odnotowano 9869 nowych przypadków zachorowalności i 2195 zgonów tej choroby zajmując odpowiednio 4 oraz 6 miejsce na liście nowotworów u kobiet w Polsce. Liczba ta z roku na rok wzrasta ze względu na wydłużenie życia i zwiększenie odsetka otyłości w Europie.

Rak trzonu macicy występuje najczęściej u kobiet po menopauzie, pomiędzy 55 a 70 rokiem życia. Incydenty przedmenopauzalne stanowią 10-15% wszystkich przypadków, zazwyczaj jako rezultat długotrwałych cykli bezowulacyjnych (PCOS), a 3% ma związek z mutacją germinálną genów mutatorowych MMR (MLH1, PMS2, MSH2 and MSH6) warunkującą zespół Lyncha. Zachorowalność na ten typ nowotworu przed 40 rokiem życia jest rzadka, nie przekracza 4% wszystkich przypadków.

Mimo względnie dużej skuteczności leczenia i często niskiego stopnia zaawansowania choroby w momencie jej rozpoznania, nadal liczba zgonów w Polsce przewyższa średnią europejską (Crude Rate : 11 vs 7.7 / 100 tys.).

Nie stosuje się powszechnych, populacyjnych badań wczesnego wykrywania tego nowotworu. W przypadku występowania czynników ryzyka rozwoju raka trzonu macicy zaleca się coroczne badanie ginekologiczne z badaniem ultrasonograficznym przezpochwowym (USG-TV). Postępy w badaniach molekularnych oraz analizach genomu dostarczyły informacji o patogenezie oraz zmianach genomowych dotyczących raka błony śluzowej trzonu macicy,

w czym jest pokładana nadzieja na jak najwcześniejsze postawienie właściwej diagnozy i umożliwienie personalizowania metod leczenia.

W świetle powyższych danych tematyka badawcza podjęta przez autorkę niniejszej rozprawy doktorskiej wydaje się być uzasadniona.

Charakterystyka i ocena formalna rozprawy doktorskiej

Przedstawiona do oceny praca doktorska ma formę jednostronnego wydruku komputerowego w twardej oprawie zawierającego 80 ponumerowanych stron, w tym zasadniczego tekstu 59 stron. Pozostałą część pracy stanowi wykaz piśmiennictwa (s. 60-76-92), streszczenie w języku polskim (s. 77) i w języku angielskim (s. 78), wykaz tabel (s. 79) oraz wykaz rycin (s. 80).

W tekście rozprawy zamieszczono 7 tabel oraz 25 rycin. Lista piśmiennictwa zawiera 150 opisów bibliograficznych. W części początkowej pracy znajduje się jednostronicowy spis treści, pozwalający szybko odnaleźć potrzebny fragment, a jednocześnie dający ogólną orientację w treści rozprawy oraz został zawarty wykaz skrótów stosowanych w pracy.

Struktura pracy jest dość typowa dla prac badawczych w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu.

Pracę rozpoczyna część teoretyczna stanowiąca przegląd literatury przedmiotu, a w dalszych częściach rozprawy odnajdujemy: cel pracy, materiał i metodykę, wyniki, dyskusję, wnioski, wykaz piśmiennictwa, streszczenie oraz wykaz tabel i rycin.

W numeracji rozdziałów i podrozdziałów zastosowano system mieszany – rzymski i dziesiętny. Struktura pracy jest przejrzysta i logiczna, została zachowana właściwa proporcja poszczególnych elementów. Poszczególne części są koherentne i zgodne ze swoimi tytułami. Treść pracy zgodna z tytułem dysertacji.

Język pracy odpowiada regułom języka polskiego. Konstrukcje gramatyczne zdań są poprawne i jasne, także w przypadku długich zdań złożonych. Tekst został sformatowany w akapity, z zachowaniem konsekwencji edytorskiej w zakresie wcięć i rozmieszczenia głównych partii treści. Odstępy międzywierszowe są stałe. Edytorsko praca jest bardzo staranna, czytelna, ilustrowana tabelami.

Charakterystyka i ocena merytoryczna rozprawy doktorskiej

Wstęp pracy napisany w oparciu o przegląd poprawnie dobranych 150 pozycji piśmiennictwa wprowadza czytelnika w zagadnienia będące przedmiotem badań i uzasadnia jej założenia. W rozdziale tym, Autorka przedstawia krótką prezentację raka endometrium (*epidemiologię i etiologię, czynniki ryzyka, stopnie zaawansowania klinicznego i czynniki prognostyczne, objawy kliniczne i diagnostykę raka endometrium, rokowanie i metody leczenia*) oraz białka PD-1 i jego ligandy.

Należy podkreślić, że opracowanie treści części teoretycznej jest syntetyczne i komunikatywne. Rozważania Autorki są dobrze wyrażone, opierają się na właściwie dobranych materiałach źródłowych. Doktorantka wykazała się umiejętnością posługiwania się

cytowanym piśmiennictwem uwzględniającym wiodący udział obcojęzycznych pozycji medycznych związanych z tematem dysertacji.

Podsumowując, recenzent stwierdza, że Autorka dokonując opisu dotychczasowego stanu wiedzy, uzasadniła potrzebę podjęcia przedstawionej wyżej tematyki badawczej, a praca spełnia wymagane w tym zakresie od rozpraw doktorskich kryteria istotności i poprawności rzeczowej.

Część badawczą rozprawy rozpoczyna prezentacja celu głównego badania, którym była analiza surowiczych przedoperacyjnych stężeń sPD-1 i sPD-L1 w powiązaniu z kliniczno-patologicznymi czynnikami prognostycznymi raka endometrium *high-grade* takimi jak:

1. wiek chorych,
2. stopień zaawansowania klinicznego,
3. głębokość nacieku miometrium,
4. zajęcie przestrzeni limfatyczno-naczyniowej
5. obecność przerzutów w węzłach chłonnych.

Jednak poczucie niedosytu budzi brak problemów i hipotezy badawczych.

Badaniem objęto 91 pacjentek z rakiem endometrioidalnym błony śluzowej trzonu macicy G3, jasnokomórkowym oraz surowiczym leczonych w latach 2016-2020 w Oddziale Ginekologiczno-Położniczym SPZOZ Wojewódzkiego Szpitala Zespołonego im. J. Śniadeckiego w Białymstoku. Nowotwory klasyfikowano zgodnie z kryteriami histologicznymi podanymi przez WHO. Stopień zaawansowania klinicznego określano za pomocą kryteriów podanych przez FIGO.

Dobór metod i technik badawczych oceniam jako trafny, korespondujący z postawionym celem badań, które jednak nie zostały literalnie wskazane przez Doktorantkę w pracy.

Należy jednak podkreślić, że zastosowanie odpowiednich narzędzi, przyniosło interesujący poznawczo i ważny ze względów praktycznych materiał badawczy.

Badanie zostało przeprowadzone zgodnie z zasadami Deklaracji Helsińskiej oraz obowiązującymi regulacjami prawnymi. Ponadto projekt badań uzyskał pozytywną opinię Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku Nr. R-I-002/286/2017.

Aby zobiektywizować wyniki badań, doktorantka poddała je analizie statystycznej stosując odpowiednie metody, na właściwym poziomie istotności. Dobór metod statystycznych uważam za prawidłowy, odpowiedni do zakresu przeprowadzonych badań.

Wyniki badań zostały poddane analizie statystycznej z wykorzystaniem pakietu statystycznego Statistica 13.0PL (StatSoft Inc. Polska). 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 $p < 0,05$

Podsumowując stwierdzam, że zarówno zastosowana metodyka badań oraz metody i narzędzia analizy statystycznej spełniają kryteria poprawności warsztatu naukowego i dobrej praktyki klinicznej. Doktorantka zrealizowała założony cel badawczy.

Wyniki badań zostały przedstawione opisowo na 10 stronach maszynopisu, uzupełnione 2 tabelami i 10 wykresami, co ułatwia przekaz i odbiór treści.

W podsumowaniu analizy uzyskanych wyników badań własnych Autorka sformułowała 3 wnioski wynikające z badań.

1. Wykazano istotne statystycznie różnice wartości przedoperacyjnych surowiczych stężeń sPD-1 w zależności od wieku, stopnia zaawansowania klinicznego, głębokości nacieku mięśnia macicy, zajęcia przestrzeni naczyniowo-limfatycznej oraz obecności przerzutów w węzłach chłonnych.
2. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie wartości przedoperacyjnych surowiczych stężeń sPD-L1 w odniesieniu do wieku, stopnia zaawansowania klinicznego, głębokości nacieku mięśnia macicy, zajęcia przestrzeni naczyniowo-limfatycznej oraz obecności przerzutów w węzłach chłonnych.
3. Analiza przedoperacyjnych wartości surowiczych stężeń sPD-1 może być pomocna w przewidywaniu wystąpienia niekorzystnych czynników kliniczno-patologicznych w przebiegu raka endometrium *high-grade*.

Na podkreślenie zasługuje oryginalność pracy, ale także jej wartość praktyczna, dlatego też z jej uniwersalnymi tezami powinni zapoznać się przyszli beneficjenci kolejnych projektów naukowo-badawczych w przedmiotowym zakresie.

O oryginalności rozwiązania danego problemu naukowego stanowi przede wszystkim empiryczna część pracy i podsumowując tę część, pragnę podkreślić, że wyniki zostały opracowane poprawnie i nie budzą zastrzeżeń merytorycznych.

W dalszej części pracy, następuje krytyczna dyskusja wyników własnych na tle badań już opublikowanych, w jakiej części są one zgodne, a w jakiej dostarczają wyników różnych od tych w dostępnych publikacjach i czym można te różnice wytłumaczyć. Im praca więcej wnosi nowych oryginalnych elementów metodycznych tym szerzej należałoby je tutaj omówić, co też uczyniła Doktorantka i potwierdziła tym samym przygotowanie do prowadzenia działalności naukowo-badawczej.

Streszczenia, zarówno polskojęzyczne, jak i w języku angielskim, odpowiadają zawartości rozprawy i pozwalają szybko zorientować się w jej treści.

Lista bibliografii załącznikowej (piśmiennictwa) zawiera 150 opisów bibliograficznych. Autorka zastosowała typowy dla publikacji w czasopismach bio-medycznych sposób sporządzania bibliografii załącznikowej według kolejności cytowania w tekście. Jest to rozwiązanie typowe i zalecane dla artykułów w czasopismach, jednak w publikacjach o charakterze zwartym, a takim jest praca doktorska, celowym i praktycznym wydaje się zachowanie w bibliografii załącznikowej kolejności alfabetycznej. Rozwiązaniem

alternatywnym, mogło być uzupełnienie pracy o alfabetyczny indeks nazwisk cytowanych autorów.

Należy jednak podkreślić, że bibliografia jest starannie dobrana. Zwraca uwagę takt, że literatura pochodzi głównie z ośrodków zagranicznych, ale również polskich, tym samym autorka analizuje dane związane z prowadzonymi przez nią badaniami zarówno o charakterze międzynarodowym, uniwersalnym, jak i lokalnym. Pod względem merytorycznym dobór pozycji piśmiennictwa jest prawidłowy, adekwatny do omawianego tekstu i myśli Autorki.

Podsumowanie i wniosek końcowy recenzenta

Przedstawiona dysertacja doktorska posiada bardzo mocne, pozytywne strony, do których należy przede wszystkim:

- trafny wybór tematu, uwzględniający ważność problematyki badawczej, w której istnieje niedostatek wiedzy oraz potrzeby praktyczne
- obszar badań wpisujący się w nurt rozwoju dziedziny nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki o zdrowiu
- samodzielne rozwiązanie problemu badawczego – co przemawia za przygotowaniem Doktorantki do prowadzenia działalności naukowo-badawczej.

Opierając się na całościowej ocenie, pomijając uwagi zawarte we wcześniejszej części recenzji - stwierdzam, że Autorka, przedstawionej mi do recenzji dysertacji, wykazała się umiejętnością prowadzenia pracy naukowej, właściwym doбором materiału, także rzetelnym i sumiennym podejściem do otrzymanych wyników, jak również niezbędnym w pracy naukowej krytycznym i zwięzłym spojrzeniem na otrzymane wyniki. Autorka wykazała się również dużą umiejętnością myślenia syntetyczno-analitycznego oraz dojrzałością naukowca w zakresie krytycznego spojrzenia na swoje badania i badania innych.

Podsumowując, należy podkreślić, iż przedstawiona do recenzji praca stanowi przykład bardzo interesującego opracowania naukowego. W swojej pracy Doktorantka udowodniła, iż potrafi dokonać właściwego doboru w szerokim zakresie metod badawczych, pozwalających na prawidłowe rozwiązanie postawionego celu pracy. Wysoko oceniam nie tylko walory naukowe i poznawcze przedstawionej do recenzji dysertacji, ale również wiedzę i umiejętności praktyczne Doktorantki, które w niniejszej pracy zostały ujawnione.

W mojej opinii, oceniana praca spełnia wymagane od rozpraw doktorskich kryteria istotności i poprawności rzeczowej.

Stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr Marty Zahor pt.: *„Znaczenie prognostyczne białka programowej śmierci komórki 1 i jego ligandów w raku endometrium”*, spełnia wymogi stawiane rozprawom naukowym na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki o zdrowiu określone w *Rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 19 stycznia 2018r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz postępowaniu o nadanie tytułu profesora* (Dz.U. 2018 poz. 261) w związku z art. 179 ust. 1 *Ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie*

wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 poz. 1669), stanowiąc oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, a Doktorantka wykazała się ogólną wiedzą teoretyczną w danej dziedzinie i dyscyplinie naukowej oraz posiada umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Mam więc zaszczyt przedłożyć Wysokiemu Senatowi Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku moją pozytywną ocenę rozprawy wraz z wnioskiem o dopuszczenie Doktorantki mgr Marty Zahor do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Grażyna Iwanowicz-Palus
Kierownik Zakładu Opieki Specjalistycznej w Położnictwie
Katedry Rozwoju Położnictwa
WNoZ UM w Lublinie
/dokument podpisany elektronicznie/