



Uniwersytecki Szpital Kliniczny
im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie

Uniwersytecki Szpital Kliniczny
im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie
35-055 Rzeszów, ul. Szopena 2
Klinika Ginekologii, Ginekologii Onkologicznej i Położnictwa
Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. n. med. Tomasz Kluz
Sekretariat: (17)8666351, Gabinet lekarski: (17)8666352
email: biuro.ginekologia@szpital.rzeszow.pl

OCENA

rozprawy doktorskiej mgr Marty Zahor pt: „Znaczenie prognostyczne białka programowanej śmierci komórki 1 i jego ligandów w raku endometrium”

Przedstawiona mi do oceny rozprawa na stopień doktora nauk medycznych mgr Marty Zahor dotyczy oceny znaczenia prognostycznego białka programowanej śmierci komórki 1 i jego ligandów w raku endometrium. Biorąc pod uwagę jak niezwykle istotne jest uzyskanie informacji prognostycznych jeszcze przed rozpoczęciem leczenia, ponieważ wpływa to na przeżycie pacjentek, znalezienie biomarkerów możliwych do identyfikacji w surowicy krwi jest kluczowe z punktu widzenia strategii postępowania terapeutycznego. Stąd tematyka rozprawy jest jak najbardziej uzasadniona.

Przedstawiona do oceny rozprawa liczy 80 stron i składa się z 9 rozdziałów: wstępu, celu pracy, materiału i metod, wyników, dyskusji, wykazu tabel i rycin. Doktorantka dokonała prawidłowego, czytelnego uporządkowania treści rozprawy. Wstęp został poprzedzony wykazem skrótów.

Praca doktorska ilustrowana jest 17 tabelami oraz 25 rycinami. Zawiera 150 pozycji właściwie dobrane i aktualnego piśmiennictwa.

We wstępie, liczącym 27 stron, Doktorantka omówiła epidemiologię, czynniki ryzyka rozwoju raka trzonu macicy, etiologię klasyfikację zaawansowania klinicznego, metody leczenia oraz omówiła znaczenie białka PD-1. Badania naukowe i kliniczne dotyczące zastosowania immunoterapii w

leczeniu raka prowadzone są od wielu lat, jednak dopiero niedawno zarejestrowano do użytku klinicznego leki, których mechanizm działania oparty jest na blokowaniu interakcji białka PD-L1 na komórkach nowotworowych z limfocytom. Zatem, oznaczenie PD-L1 może pomóc w ustaleniu strategii leczenia z zastosowaniem immunoterapii i leków biologicznych. Im wyższa jest ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych tym odpowiedź na leczenie lekami immunologicznymi jest większa. Dowodzi więc to, że temat pracy wybrany przez Doktoranta był bardzo dobrze przemyślany.

W związku z istotną rolą białka PD-L1 procesie nowotworowym, doktorantka przedstawiła cel pracy jakim 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.:

Materiał obejmował 91 pacjentek z rakiem endometrioidalnym błony śluzowej trzonu macicy G3, jasnokomórkowym oraz surowiczym leczonych w latach 2016-2020 w Oddziale Ginekologiczno-Położniczym SPZOZ Wojewódzki Szpital Zespolony im. J. Śniadeckiego w Białymstoku. Nowotwory klasyfikowano zgodnie z kryteriami histologicznymi podanymi przez WHO. Stopień zaawansowania klinicznego określano za pomocą kryteriów podanych przez FIGO. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku Nr. R-I-002/286/2017. Kobiety włączono do badania po wyjaśnieniu procedury badawczej i po wyrażeniu przez nie pisemnej zgody. Zakres leczenia operacyjnego obejmował co najmniej całkowitą histerektomię i obustronną salpingooforektomię. W zaawansowanych stadiach wykonywano limfadenektomię oraz zabiegi cytoredukcyjne i leczenie uzupełniające (chemioterapia i/lub radioterapia). Analizy statystyczne wykonano korzystając z profesjonalnego pakietu Statistica 13.0PL (StatSoft Inc. Polska). Wyniki badań przedstawiono w formie opisowej oraz ujęciu tabelarycznym.

Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorantka formułowała jasne i czytelne wnioski:

1. Wykazała 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 wykazała 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. Udowodniła że analiza przedoperacyjnych wartości surowiczych stężeń sPD-1 może być pomocna w przewidywaniu wystąpienia niekorzystnych czynników kliniczno-patologicznych w przebiegu raka endometrium *high-grade*.

Wyniki obserwacji Doktorantki zostały poddane wnikliwej i rozszerzonej analizie statystycznej. Zwraca uwagę staranne obrazowanie wyników za pomocą licznych tabel i wykresów co dla czytającego dysertację jest jasne i przejrzyste.

W dyskusji mgr Marta Zahor odwołuje się do wszystkich zagadnień podjętych w rozprawie, trafnie interpretując uzyskane w badaniu własnym wyniki i zestawia je z właściwie dobranym piśmiennictwem. Rozdział dyskusja świadczy o zainteresowaniach badawczych Doktorantki oraz dużej wiedzy w zakresie podjętego tematu.

Przedstawione przez Doktorantkę wnioski są trafne, odpowiadają postawionym celom pracy i zostały poparte wynikami analizy statystycznej. Wysoko oceniam wykonaną przez Doktorantkę pracę badawczą, która stanowi podstawę do kontynuacji dalszych badań w zakresie podjętego tematu.

Przedstawiona do oceny praca doktorska mgr Marty Zahor podejmuje aktualny i ważny temat poszukiwania markerów w diagnostyce raka trzonu macicy i poznania patogenezы choroby nowotworowej.

Podjęte badanie zostało właściwie zaplanowane i wykonane, w oparciu o słuszne założenia. Wyniki uzyskane przez Doktorantę w zestawieniu z piśmiennictwem wskazują na istotną surowiczych stężeń sPD-1 w przewidywaniu wystąpienia niekorzystnych czynników kliniczno-patologicznych w przebiegu raka endometrium *high-grade* oraz że oznaczenie ich może być wartościowym markerem klinicznym wykorzystywanym w diagnostyce i monitorowania chorych z rakiem trzonu macicy.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz.595, z późn. zm).



Wobec powyższego, przedstawiam Senatowi Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie mgr Marty Zahor do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Kluz
Specjalista ginekologii i położnictwa
Specjalista ginekologii onkologicznej
172 1066 tel. 609 346 450

Rzeszów 25.06.2023.

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Kluz