

**Warszawski Uniwersytet Medyczny  
I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii  
Uniwersyteckie Centrum Zdrowia Kobiety i Noworodka  
ul. Starynkiewicza 1/3**

Warszawa, 28.07.2022

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Andrzeja Marka Puchnarewicza,**  
pt. „Ocena przydatności diagnostycznej stężeń wybranych matrylizyn i stromielizyn w osoczu  
chorych na raka endometrium”, napisanej pod kierunkiem prof. dr hab. Sławomira  
Ławickiego (promotor) i wykonanej w Zakładzie Medycyny Populacyjnej i Prewencji Chorób  
Cywilizacyjnych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Rak endometrium, jest jednym z najczęstszych nowotwór złośliwych narządu rodowego, a zachorowalność na ten typ nowotworu systematycznie wzrasta. Jest chorobą występującą najczęściej u kobiet w wieku pomenopauzalnym, najczęściej w szóstej dekadzie życia, aczkolwiek wzrasta również liczba przypadków tego raka w okresie przedmenopauzalnym. Mechanizm rozwoju raka endometrium nie został do końca poznany, a na zwiększenie ryzyka rozwoju raka endometrium wpływa wiele czynników, np. otyłość, cukrzyca. Do rozwoju choroby nowotworowej niezbędna jest seria mutacji komórek endometrium, na skutek których wymykają się one spod kontroli organizmu, co powoduje wzrost guza nowotworowego i progresję choroby. W mechanizmie patogenezy rozwoju raka trzonu macicy możemy wyliczyć wiele czynników, do których możemy zaliczyć między innymi metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej (MMPs). Wykazano znaczenie MMPs w regulacji proliferacji, inwazyjności oraz migracji komórek nowotworowych, promując tym samym rozplem miejscowy nowotworu oraz tworzenie przerzutów odległych. Dlatego też wybór tematyki badawczej doktoranta, dotyczący metaloproteinaz, uważam za w pełni uzasadniony.

Oceniana rozprawa doktorska dobrze wpisuje się w tematykę współcześnie prowadzonych na świecie badań, dotyczących etiologii procesu nowotworowego, w tym nowotworów narządu rodowego, a także jego diagnostyki, a zwłaszcza poszukiwaniu markerów

nowotworowych. Obecnie mimo prowadzenia wielośrodkowych badań nowych biomarkerów żaden nie spełnił wszystkich kryteriów, stawianych markerom nowotworowym, a klasyczny marker raka endometrium (CA 125) okazał się nieprzydatny w praktyce klinicznej. Dlatego też konieczne jest poszukiwanie nowych czynników, które mogą być przydatne we wczesnej diagnostyce i monitorowaniu leczenia raka endometrium.

Przedstawiona do oceny dysertacja, pt. „Ocena przydatności diagnostycznej stężeń wybranych matrylizyn i stromielizyn w osoczu chorych na raka endometrium”, jest opracowaniem o klasycznej strukturze. Stanowi ona dość obszerną pracę naukową, liczącą łącznie 111 stron, podzieloną na rozdziały typowe dla dysertacji doktorskich, tj.: „Wstęp” – 34 strony; „Cel pracy” – 1 strona, „Materiały i metody” – 13 stron, „Wyniki badań” – 15 stron; „Dyskusja” – 8 stron; „Wnioski” – 1 strona; „Streszczenie w wersji polskiej i angielskiej” – po 2 strony; „Piśmiennictwo” – 14 stron, 201 pozycji - z czego większość pochodzi z ostatnich 10. lat. Praca zawiera łącznie 24 ryciny i 8 tabel. Należy zauważyć, iż pomimo dużej ilości wyników badań, tabele i ryciny mają przejrzystą i logiczną formę graficzną. Podsumowując, uważam, iż układ pracy doktorskiej jest przejrzysty i zgodny z wymaganiami dotyczącymi rozpraw doktorskich.

Dysertację rozpoczyna „Wstęp”, w którym Doktorant w sposób krótki, ale wyczerpujący wprowadza w temat rozprawy, bazując na przeglądzie literatury, dotyczącej epidemiologii, etiologii i diagnostyki raka endometrium. Ponadto Autor przedstawia znaczenie markerów nowotworowych w diagnostyce raka endometrium, a także rolę metaloproteinaz, w tym matrylizym i stromielizyn w patogenezie raka i ich ewentualną rolę jako nowych biomarkerów w diagnostyce raka, w tym nowotworów narządu rodowego. Wstęp „udokumentowany” jest przeglądem fachowego i współczesnego piśmiennictwa. Doktorant załączył ponadto na rycinach obrazy MRI raka endometrium, jako opracowanie własne lub pochodzące z

własnych zbiorów Autora, co w mojej ocenie świadczy o wiedzy klinicznej lek. med. Andrzeja Marka Puchnarewicza jako lekarza onkologa.

Celem badań prezentowanej rozprawy doktorskiej była ocena stężenia i przydatności diagnostycznej stężeń wybranych metaloproteinaz (matrylizyn i stromielizyn) w osoczu chorych na raka endometrium. Według mojej oceny cel pracy został zaprezentowany krótko (w trzech punktach) i zrozumiale.

W rozdziale „Materiały i metody” Doktorant opisuje zastosowane metody badawcze. Autor bardzo dokładnie i precyzyjnie podzielił grupę badaną na dwie podgrupy w zależności od stopnia zaawansowania raka endometrium. Wyniki trafnie zostały porównane do grup kontrolnych, tj. chorych z mięśniakami macicy oraz w grupie zdrowych kobiet. Podsumowując uważam, że sposób doboru osób do badań były prawidłowy, a zastosowane testy metodyki wykonanych oznaczeń, umożliwiły uzyskanie wiarygodnych badań. Na uwagę zasługuje prawidłowo przeprowadzona i dość skomplikowana analiza statystyczna wyników badań.

W rozdziale „Wyniki” Doktorant przedstawił uzyskane wyniki badań w sposób klarowny i zrozumiały. Wyniki zaprezentowano w sposób logiczny w czytelnych tabelach i rycinach. Autor dokładnie analizuje uzyskane wyniki badań, realizując postawione cele badawcze, co potwierdza umiejętność Doktoranta w projektowaniu i prowadzeniu prac badawczych. Na niewielki minus w mojej ocenie wskazałbym sposób prezentacji stężeń badanych parametrów i CA 125 w dwóch tabelach i na różnych stronach, osobno z wartościami  $p$ , tj. różnic istotnych statystycznie, co utrudnia czytanie i redagowanie uzyskanych wyników.

Rozdział „Dyskusja” zawiera informacje teoretyczne odnośnie prowadzonej problematyki badawczej, stanowiąc jednocześnie studium omówienia otrzymanych wyników badań, często skupiając się na „omówieniu” własnych wyników, natomiast mało jest

porównań z doniesieniami innych autorów lub porównania wyników są z pojedynczymi autorami. Doktorant konfrontuje wyniki badań własnych z nieliczną literaturą, wskazując rozbieżności i podobieństwa wyników własnych z osiągnięciami literaturowymi innych autorów. Według mojej oceny „Dyskusja” jest najsłabszą częścią rozprawy doktorskiej, jednakże temat rozprawy doktorskiej jest dosyć nowatorski i dlatego też może brakować porównań wyników w piśmiennictwie. W niektórych akapitach brakuje odniesienia do badań innych autorów, zwłaszcza jeśli dotyczy to analizy mocy diagnostycznej badań. Pragnę zauważyć, iż Doktorant nie znalazł porównań i nie mógł ich znaleźć w piśmiennictwie, gdyż według mnie są to jedne z pierwszych badań w tym aspekcie i nie ma ich z czym porównać, jednakże Autor powinien o tym wspomnieć wyraźnie w „Dyskusji”.

W rozdziale „Wnioski” autor przedstawia wnioski, w których stwierdza, iż zaobserwowano znamienne wyższe stężenie badanych matrylizyn (MMP-7, MMP-26) i stromielizyny 3. (MMP-3), podobnie jak markera CA 125, w osoczu chorych na raka endometrium w porównaniu z grupami kontrolnymi, co może wskazywać na ich wydzielanie przez komórki nowotworowe. Najwyższą przydatnością diagnostyczną cechowały się badania matrylizyny 7 (MMP-7), obserwując identyczne i zarazem wysokie wartości w I i II stopniu zaawansowania raka endometrium, a także w łącznej analizie z markerem CA 125. MMP-7 może być przydatna w diagnostyce różnicowej pomiędzy chorymi na raka endometrium a chorymi ze zmianami nienowotworowymi. Wnioski kończy podsumowanie, w którym Doktorant stwierdza, iż uzyskane wyniki badań sugerują przydatność diagnostyczną MMP-3, MMP-7 i MMP-26 w diagnostyce raka endometrium, a zwłaszcza MMP-7 jako przyszłego kandydata na markera nowotworowego, co według mojej oceny jest odkrywcze.

Z obowiązku recenzenta zwracam uwagę na nieliczne błędy literowe i interpunkcyjne, co w mojej ocenie świadczy o staranności napisania rozprawy doktorskiej. Należy zauważyć,

iż uzyskanie wyników badań wymagało od Autora pracowitości i tym samych dokładności we wszystkich etapach rozprawy doktorskiej.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska jest dość dobrze wykonaną pracą o wartości poznawczej i diagnostycznej. Cele badawcze zostały przez Doktoranta wykonane rzetelnie, z zastosowaniem nowoczesnych metod badawczych oraz zaawansowanych narzędzi statystycznych. Przedłożona do recenzji dysertacja spełnia kryteria rozprawy doktorskiej, a wyniki i wnioski są odkrywcze i mogą okazać się przydatne w diagnostyce raka endometrium.

Podsumowując stwierdzam, że rozprawa lek. med. Andrzeja Marka Puchnarewicza, pt. „Ocena przydatności diagnostycznej stężeń wybranych matrylizyn i stromielizyn w osoczu chorych na raka endometrium” spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim określone w art. 13 ust. 1 z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65. poz. 595. z późniejszymi zmianami) oraz art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U z 2018 r. poz. 1669 z późn.zm.). W związku z powyższym mam zaszczyt przedłożyć Senatowi Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie Pana Andrzeja Marka Puchnarewicza do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

**Podpis recenzenta**

