



I Katedra i Klinika
Ginekologii Onkologicznej
i Ginekologii

Ist Chair and Department of
Oncological Gynecology
and Gynecology



Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Rafał Tarkowski

Chair: Prof. Rafał Tarkowski MD, PhD

20-08 Lublin, ul. Staszica 16, tel.: + 48/81 53 278 47, email: ginekologia@spsk1.lublin.pl

Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Polak

Kierownik Samodzielnej Pracowni

Ginekologii Małoinwazyjnej i Endokrynologii Ginekologicznej

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Lublin, 05.08.2023

**Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
w zakresie medycyny**

Lek. Kingi Hermanowicz – Szamatowicz

**„Ocena klinicznej przydatności techniki Powierzchniowego Rezonansu Plazmonów
do oznaczania IL-6 oraz markerów CA125 i HE4
w raku jajnika i endometriozie”**

Pomimo wielu lat badań nad patogenezą, jak również coraz doskonalszych metod diagnostycznych i terapeutycznych, zarówno endometrioza jak i rak jajnika wciąż stanowią ogromny problem.

Endometrioza jest chorobą niezłośliwą, ale ze względu na częstość występowania, dolegliwości oraz przewlekły charakter jest ważnym problemem medycznym, społecznym i ekonomicznym. Szacuje się, że może występować nawet u 10 do 15% kobiet w wieku rozrodczym. U pacjentek diagnozujących się z powodu niepłodności, endometriozę stwierdza się nawet u połowy z nich. Schorzenie może występować nawet u 80% kobiet z objawami przewlekłego zespołu bólowego miednicy mniejszej.

Nowotwory jajnika są jednym z kluczowych problemów w ginekologii onkologicznej. Rak jajnika jest drugim, po raku trzonu macicy, najczęstszym nowotworem żeńskich narządów rodnych. Polska należy do krajów o średniej zachorowalności na raka jajnika. Nowotwór ten jest piątym miejscu pod względem zachorowalności wśród raków u kobiet i na czwartym pod względem struktury zgonów, po nowotworach płuc, piersi i jelita grubego.

Największą przeszkodą we wczesnym wykrywaniu raka jajnika jest brak skutecznej metody skriningowej. Rutynowe coroczne przezpochwowe badanie ultrasonograficzne oraz ocena stężenia markera Ca125 nie zmniejszają umieralności z powodu raka jajnika.

Endometrioza, jak i rak jajnika ze względu na szerokie spektrum dolegliwości i trudności diagnostycznych są więc chorobami wymagającymi usprawnienia i ułatwienia szybkiej diagnostyki oraz monitorowania procesu nowotworowego. Tak więc, wybór tematu a także sposób jego opracowania świadczy o dojrzałości Badacza oraz rozległej wiedzy zawodowej, zaś sposób przeprowadzenia analizy o pełnej świadomości słabych i mocnych stron tej pracy.

Praca ma typowy układ dla tego rodzaju opracowań i składa się ze wstępu, będącego przeglądem piśmiennictwa dotyczącego endometriozy, raka jajnika oraz metod oznaczenia markerów nowotworowych, uzasadnienia i celu pracy, metodyki badań, wyników, dyskusji, wniosków, streszczeń w języku polskim i angielskim oraz piśmiennictwa. Dodatkowo umieszczono spis tabel i rycin oraz podziękowania. W sumie zawarte to jest na 105 stronach tekstu zawierającego 6 tabel oraz 16 rycin.

Wstęp i przegląd piśmiennictwa, zawarty na 51 stronach, stanowi bardzo rzetelnie przygotowane i wyczerpujące omówienie epidemiologii, etiologii, diagnostyki i leczenia endometriozy oraz raka jajnika. Szczególne miejsce w tym rozdziale zajmuje opis markerów nowotworowych i ich znaczenia dla diagnostyki endometriozy i raka jajnika. W sposób świadczący o dużej wiedzy lek. Kingi Hermanowicz-Szamatowicz o technikach laboratoryjnych przedstawiono, zarówno standardowe jak i nowoczesne metody, oznaczania markerów nowotworowych. Podkreślić należy dobór najnowszego piśmiennictwa, co stanowi ogromny walor tego rozdziału. Pragnę jednak zwrócić uwagę, że zgodnie z rekomendacjami European Society of Human Reproductive and Embriology, nie zaleca się obecnie stosowania jakiegokolwiek markeru do diagnostyki endometriozy. Autorka wspomniała o tym pośrednio na stronie 9, lecz następnie opisuje antygen Ca125, HE4 oraz interleukinę 6 jako użyteczne w diagnostyce schorzenia. Na stronie 18. lek. Kinga Hermanowicz-Szamatowicz opisuje leki stosowane do leczenia endometriozy. Danazol nie jest już lekiem stosowanym do terapii schorzenia, a inhibitory aromatazy razem z antykoncepcją hormonalną, lekami przeciwbólowymi, agonistami gonadoliberyny mogą być stosowane w codziennej praktyce. Chciałbym również zauważyć, że adenomioza obecnie nie jest już traktowana jako rodzaj endometriozy, jak stwierdzono na stronie 8, a stanowi osobną jednostkę chorobową, która może, lecz nie musi towarzyszyć endometriozie.

Na stronie 21 Autorka cytuje pracę z 1995 roku, oceniającą ryzyko rozwoju raka jajnika po stymulacji owulacji oraz procedurze zapłodnienia pozaustrojowego. Przygotowując pracę do publikacji w renomowanym czasopiśmie, warto zacytować nowsze piśmiennictwo dotyczące tej problematyki.

Uzasadnienie podjęcia badań i cele pracy są przedstawione jasno i krótko bez zbędnego rozbudowywania wprowadzenia. Postawione zadania są logiczne i dobrze odzwierciedlają założenia badawcze pracy.

Do badania włączono 25 kobiet operowanych z powodu torbieli endometrialnych oraz 7 kobiet z rakiem jajnika hospitalizowanych w Klinice Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej. Grupę kontrolną stanowiło 18 kobiet bez stwierdzonych patologii w narządzie rodnym, uzyskana w Regionalnym Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Białymstoku. Od pacjentek operowanych pobierano 2 ml krwi przed operacją oraz 6 i 24 godz. po operacji. Pacjentki objęte badaniem wyraziły świadomą zgodę na pobranie krwi przed i po zabiegu usunięcia torbieli lub guza jajnika. Badanie uzyskało akceptację Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Oznaczenia stężenia Ca125, HE4 oraz IL-6 w badanym materiale wykonano za pomocą standardowych komercyjnie dostępnych zestawów, zgodnie z procedurami zalecanymi przez producenta oraz nowatorską metodą Powierzchniowego Rezonansu Plazmonów w wersji Imaging (SPRI).

Analizę statystyczne uzyskanych wyników badań przeprowadzono poprawnie.

Wyniki przedstawione są na 18 stronach i zawierają 6 tabel oraz 12 rycin. Oceniono stężenia Ca125, HE4 i IL-6 w badanych grupach przed oraz 6 i 24 godziny po operacji, jak również korelacje pomiędzy oznaczeniami Ca125, HE4 i interleukiny 6, oznaczanych za pomocą biosensora SPRI a metodą standardową u pacjentek z rakiem jajnika i torbielą endometrialną. Fakt kompleksowej i wszechstronnej analizy należy uznać za ogromny walor tej pracy.

Stężenie Ca125 oznaczanych metodą u pacjentek z torbielą endometrialną było średnio dziesięciokrotnie wyższe w porównaniu do grupy kontrolnej. Po 6 i 24 godziny po operacji usunięcia torbieli stężenia były wprawdzie statystycznie znamienne wyższe porównaniu z grupą kontrolną jednak poziom istotności wyraźnie malał. Natomiast u kobiet z rakiem jajnika opracowany biosensor wykazał ponad pięćdziesięciokrotnie wyższe stężenia u kobiet chorych w porównaniu do grupy kontrolnej. Po operacji stwierdzono gwałtowne obniżenie stężenia Ca125. Stężenia Ca125 24 godziny po zabiegu operacyjnym nie różniły się statystycznie od obserwowanych w grupie kontrolnej.

Stężenia HE4 były prawie pięciokrotnie wyższe u pacjentek z endometriozą w porównaniu do grupy kontrolnej. Stężenie to malało statystycznie znamienne 6 i 24 godziny po zabiegu. Należy podkreślić, że uzyskane wyniki są pionierskie z uwagi na brak dostępnych badań w tym zakresie. Średnie stężenie HE4 u kobiet z rakiem jajnika

przekraczało ośmiokrotnie średnie stężenie obserwowane w grupie kontrolnej. Nie zaobserwowano jednak istotnego jego spadku po operacji, jak to miało miejsce w przypadku pacjentek operowanych z powodu torbieli endometrialnych.

Średnie stężenie interleukiny 6 w grupie kontrolnej było statystycznie znacznie niższe w porównaniu do pacjentek z torbielami endometrialnymi jak i rakiem jajnika w każdym punkcie pomiaru. W obu badanych grupach stężenie tej cytokiny uległo znaczącemu obniżeniu w 6 i 24 godziny po zabiegu w porównaniu do wartości przed zabiegiem.

Analiza porównawcza pomiarów stężeń badanych parametrów przy pomocy biosensora i metod komercyjnych wykazała dodatnią korelację we wszystkich badanych grupach.

Wyniki te stały się podstawą do wyciągnięcia adekwatnych wniosków.

Dyskusja przedstawiona jest barwnie i interesująco w oparciu o odpowiednio dobrane dane literaturowe i zasługuje na wysoką ocenę. Autorka porównuje wyniki własnych obserwacji z danymi z piśmiennictwa. Jak już wspomniano część uzyskanych wyników (stężenia HE4 u pacjentek z endometriozą oraz ocena dynamiki spadku stężenia Ca125 po operacji torbieli endometrialnych) jest pionierska, co stanowi ogromny atut pracy. Mam nadzieję, że badania te będą kontynuowane na większej liczbie pacjentek z podziałem na stopnie zaawansowania endometriozy, co może się przyczynić do lepszej diagnostyki schorzenia.

W przedstawionych badaniach określono przydatność opracowanych biosensorów SPRI do oznaczania CA125, HE4 i interleukiny 6 w diagnostyce raka jajnika i endometriozy, jak również określono zgodność tej metody z istniejącymi już systemami komercyjnymi. Użycie biosensorów stwarza perspektywę opracowania metod prostych w obsłudze, szybkich i wydajnych ekonomicznie.

Analiza uzyskanych wyników wykazała wiarygodność tej metody i możliwości oznaczania substancji w diagnostyce i monitorowaniu pacjentek z rakiem jajnika i torbielami endometrialnymi jajników. Wykazano, że rezultaty uzyskane przy pomocy techniki SPRI są bardzo zbliżone do wyników otrzymanych za pomocą dostępnych metod komercyjnych.

Należy podkreślić, że uzyskane wyniki posłużyły do opracowania w Pracowni Bioanalizy Wydziału Chemii Uniwersytetu w Białymstoku biosensorów do oznaczeń IL-6, CA125 i HE4 w wersji SPRI, do wykorzystania w diagnostyce i nadzorze leczenia endometriozy i raka jajnika. Oprócz analizowanych w pracy doktorskiej markerów, oznaczono także CEA (antygen karcyno-embryonalny) i aromatazę. Utworzony panel z jednoczesnym oznaczeniem 5 markerów nowotworowych (CA125, HE4, IL-6, CEA, aromataza) porównano do wyników uzyskanych dla pojedynczych biosensorów uzyskując dobrą zgodność rezultatów. Opracowany model panelu ginekologiczno - onkologicznego jest pierwszym tego rodzaju panelem do diagnostyki antygenowej współdziałający z techniką

SPRI. Połączenie biosensorów z techniką SPRI daje możliwość szybkiej, taniej i nieuciążliwej dla pacjentów analizy kilku parametrów jednocześnie. Skonstruowany aparat cechuje się miniaturyzacją a ilość materiału potrzebnego do oznaczenia jest niewielka. Opracowany zestaw ma więc szanse znaleźć zastosowanie w codziennej praktyce.

Praca zakończona jest czterema, prawidłowo sformułowanymi wnioskami, które w pełni stanowią odpowiedź na założone cele badań i wnoszą ważne informacje kliniczne.

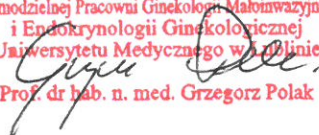
Piśmiennictwo obejmuje 138 pozycji z czego większość stanowią prace anglojęzyczne. Są w nich zarówno publikacje obejmujące najnowszą wiedzę medyczną, jak i prace historyczne pochodzące z XIX wieku. Należy więc pogratulować Doktorantce prawidłowego doboru artykułów.

Praca, pomimo nielicznych, drobnych uchybień, zredagowana jest starannie i napisana poprawnym językiem. Praca prezentuje niezwykle interesujący materiał kliniczny i jest oryginalnym osiągnięciem autora.

Podsumowując pragnę podkreślić, że lek. Kinga Hermanowicz-Szamatowicz wykazała duże umiejętności prowadzenia badań, zdolności interpretacji wyników oraz wyciągania wniosków. Recenzowana dysertacja ma ogromne znaczenie użytkowe, a także posiada aspekt poznawczy. Praca doktorska lek. Kingi Hermanowicz-Szamatowicz spełnia wszelkie wymogi merytoryczne i formalne stawiane rozprawom doktorskim zgodnie z art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce.

Wobec powyższego wnoszę do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. Kingi Hermanowicz-Szamatowicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, z uwagi na wagę problemu, jego kompleksowe opracowanie i niezmiernie ważne z punktu widzenia klinicznego wartości pracy doktorskiej wnoszę o jej wyróżnienie.

KIEROWNIK
Samodzielnej Pracowni Ginekologii, Materninwazyjnej
i Endokrynologii Ginekologicznej
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Polak

Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Polak

