

*Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki
Klinika Położnictwa, Perinatologii i Ginekologii*

**93-338 Łódź, ul. Rzgowska 281/289
Tel. 422711032, 501502776
Mail: kaczmarekpiotr1@gmail.com**

Łódź, 09.04.2020

Recenzja pracy doktorskiej lek. med. Sylwestra Kubika pt.:

„Znaczenie oceny ekspresji markerów angiogenezy, limfangiogenezy i proliferacji w guzie nowotworowym oraz wybranych parametrów histologicznych, klinicznych i laboratoryjnych dla prognozowania wczesnych wyników leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy.”

Rak szyjki macicy jest na świecie czwartym co do częstości nowotworem złośliwym występującym u kobiet. Najwyższe ryzyko zachorowania obserwuje się w Afryce i Ameryce Południowej. W Polsce widoczny jest trend spadkowy zachorowań na raka szyjki macicy. Zajmuje on w naszym kraju szóste miejsce wśród zarejestrowanych nowotworów złośliwych stanowiąc 3,2% oraz jest siódmą przyczyną zgonów nowotworowych. Wiąże się to z poprawą profilaktyki pierwotnej i wtórnej oraz statusu ekonomicznego i świadomości zdrowotnej Polek.

Niestety śmiertelność z powodu raka szyjki macicy w Polsce należy do najwyższych w Europie. Przyczyny tego faktu upatrywać należy głównie w wysokim stopniu zaawansowania nowotworu w chwili rozpoznania, co zmniejsza możliwości terapeutyczne i pogarsza rokowanie. Znana jest ważna rola badań obrazowych począwszy od USG przez rezonans magnetyczny po pozytronową tomografię emisyjną. Od dawna jednak poszukiwano markerów nowotworowych mających wspomóc diagnostykę obrazową oraz stanowić czynnik prognostyczny. Ostatnio zwrócono uwagę na znaczenie markerów aktywności proliferacyjnej guza nowotworowego, angiogenezy oraz limfangiogenezy jako dodatkowych czynników rokowniczych w raku szyjki macicy. Ten właśnie kierunek badań zainteresował lek. med. Sylwestra Kubika. Postanowił on przeanalizować znaczenie najczęściej wykorzystywanych markerów proliferacji, angiogenezy i limfangiogenezy tj antygeny Ki-67, CD34 i podoplaniny w grupie chorych na miejscowo

zaawansowanego raka szyjki macicy, czyli odpowiednika stopnia IIB i IIIB wg ostatniego podziału FIGO w aspekcie wczesnych wyników leczenia.

Wybór tematu pracy doktorskiej lek. med. Sylwestra Kubika był jak najbardziej ciekawy, trafny i obiecujący.

Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi jest niewątpliwie uznanym od wielu lat ośrodkiem onkologicznym i dobrym miejscem do takiej analizy.

Powstaniu tej pracy niewątpliwie pomogła także postać promotora dr hab. n. med. Leszka Gottwalda, którego zacięcie naukowe, otwartość myśli oraz duże doświadczenie kliniczne w dziedzinie ginekologii, radioterapii i onkologii gwarantowały powodzenie przeprowadzenia tej analizy naukowej.

Praca doktorska napisana jest w typowym układzie na 149 stronach bardzo starannego wydruku komputerowego. Ma układ klasyczny składający się ze spisu treści, spisu skrótów, wstępu, przedstawienia celów pracy, materiału i metodologii, wyników i ich omówienia, dyskusji, wniosków, piśmiennictwa, streszczeń, spisów tabel, rycin i fotografii oraz ankiety badawczej. Praktycznym ubarwieniem tekstu są 54 ryciny oraz 6 tabel i 3 fotografie. Piśmiennictwo zawiera 156 pozycji literaturowych polskich i zagranicznych adekwatnych do tematów opisywanych w tekście. Dysertacja zawiera streszczenie w wersji polskiej i angielskiej. Projekt pracy zyskał aprobatę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi.

Pracę otwiera syntetyczny wstęp, w którym Doktorant precyzyjnie omawia najważniejsze problemy dotyczące wybranego tematu dysertacji. Opis epidemiologii raka szyjki macicy, metod profilaktyki, histopatologii, diagnostyki, leczenia, czynników prognostycznych oparty jest na aktualnym piśmiennictwie. Podoba mi się konkretyzm tej części rozprawy bez nadbudowy zbędnymi faktami. Język użyty we wstępie jak i później w dyskusji jest płynny, przyjazny do czytania.

Cel przedstawionej dysertacji ma 5 założeń, które są konkretne i racjonalne.

Materiał badany wyłoniono na drodze retrospektywnej analizy 52 pacjentek leczonych w Zakładzie Teleradioterapii WWCOiT im. M. Kopernika w Łodzi chorych na raka płaskonabłonkowego szyjki macicy w stopniach IIB (39 pacjentek) i IIIB (13 pacjentek). Nabór do grupy badanej zakończono 31.12.2018 roku. Wybór metod immunohistochemicznych oraz statystycznych użytych do analizy badań wydaje się adekwatny do użytych metod badawczych i grupy badanej.

Wyniki badań omówione są rzetelnie i czytelnie. Zawarte są one 44 stronach a duża liczba wykresów i rycin ułatwia czytanie tego rozdziału i zrozumienie wykazanych analiz. W analizie niektórych parametrów korelacyjnych zwraca niestety uwagę niezbyt duża liczebność grupy badanej najbardziej widoczna w analizie losów pacjentów po leczeniu. Dlatego też, najczęściej wykorzystywana była korelacja jednoczynnikowa. Mam nadzieję, że w kontynuacji zainicjowanych tu badań, być może innych markerów, autor pokusi się o określenie korelacji wieloczynnikowej. Zastrzeżenia budzić może także zbyt krótki okres obserwacji pacjentek po leczeniu.

W dyskusji lek. med. Sylwester Kubik precyzyjnie odnosi się do prezentowanych dotychczas doniesień w piśmiennictwie światowym jak i polskim. Otwarcie przyznaje on często odmienne w stosunku do danych z piśmiennictwa korelacje szczególnie nowych ocenianych markerów tj. proliferacji – Ki-67, angiogenezy – CD34 i limfangiogenezy – podoplaniny. Myślę, że wynikać to może z niejednorodnych grup badanych. Autor analizował wysublimowaną grupę raka miejscowo zaawansowanego, podczas gdy inni autorzy zawarli do grup badanych także przypadki raka zaawansowanego. Cieszy natomiast zgodność analizy autora dysertacji z danymi z piśmiennictwa w aspekcie oceny uznanych markerów rokowniczych jak grading histologiczny, ekspresja SCC-Ag. Brak potwierdzenia znaczenia najpopularniejszego czynnika rokowniczego jakim jest stopień zaawansowania nowotworu w momencie rozpoznania wynika, jak sam przyznaje autor pracy „z relatywnie krótkiego okresu obserwacji po leczeniu”. Ciekawym i nowatorskim jest znalezienie dodatniej korelacji między dużą liczbą poronień a wystąpieniem wznowy. Obserwacja ta wymaga oczywiście potwierdzenia w dalszych badaniach na większej liczbie pacjentek.

Zaprezentowane wnioski są czytelne, odpowiadają sformułowanym przez autora pracy celom oraz przeprowadzonym badaniom. Mnie osobiście, może nie cieszy, ale wzbudza mój szacunek uznanie braku wartości prognostycznych względnie nowych markerów tj. Ki-67, CD34, podoplaniny co świadczy o uczciwości naukowej autora. Prosiłbym tylko o poprawę fragmentu wniosku 5-go – zamiast „...wyższe ryzyko zgonu z powodu raka szyjki macicy dotyczyło pacjentek z wyższym stopniem zróżnicowania histologicznego guza...” na „...wyższe ryzyko zgonu z powodu raka szyjki macicy dotyczyło pacjentek z wyższym gradingiem histologicznym guza...” (albo z niższym zróżnicowaniem histologicznym).

Podsumowując, uważam, że przedstawiona do recenzji praca doktorska, lek. med. Sylwestra Kubika pt. *„Znaczenie oceny ekspresji markerów angiogenezy, limfangiogenezy i proliferacji w guzie nowotworowym oraz wybranych parametrów histologicznych, klinicznych i laboratoryjnych dla prognozowania wczesnych wyników leczenia chorych na miejscowo*

zaawansowanego raka szyjki macicy” dowodzi dużej wiedzy autora, zdolności precyzyjnego analitycznego myślenia jak i odpowiedniej pasji naukowej. Świadczy także o prawidłowym przygotowaniu i realizacji projektu badawczego. Nieliczne wskazane przeze mnie zastrzeżenia nie pomniejszają wartości tej dysertacji.

Praca ta spełnia wszelkie wymogi stawiane pracom doktorskim określone w art. 13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr65, poz.595, z późn. zm.). W związku z powyższym wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. Sylwestra Kubika do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem



Dr hab. n. med. prof. ICZMP Piotr Kaczmarek