

Prof. dr hab. n. med. Rafał Stojko
Kierownik Katedry i Oddziału Klinicznego
Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii
Onkologicznej Wydziału Nauk o Zdrowiu
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Katowice, dn.01.08.2020 r.

**RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ NA
STOPIEŃ
DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH**

Lek. Ewy Iwańskiej

**Poszukiwanie optymalnej metody oceny miejscowego zaawansowania raka endometrium
z użyciem badań obrazowych i biochemicznych.**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Paweł Blecharz

Rak endometrium jest najczęściej rozpoznawanym nowotworem narządów płciowych u kobiet w krajach rozwiniętych i drugim (po raku szyjki macicy) w krajach rozwijających się. Ilość zachorowań rośnie od wielu lat na całym świecie. To zjawisko jest związane przede wszystkim z rosnącą długością życia kobiet, a w krajach rozwiniętych ekonomicznie tłumaczy się to częstszym występowaniem cukrzycy i otyłości, preferowanym siedzącym trybem życia oraz niską dietnością. Ponad 90% raków endometrium jest diagnozowanych u kobiet powyżej 50. roku życia, ze średnim wiekiem zachorowania wynoszącym 63 lata. U większości kobiet, 72-75% przypadków, nowotwór ten rozpoznawany jest w I stopniu zaawansowania klinicznego, w którym przeżycie 5-letnie wynosi ponad 90%. Pomimo różnorodności histologicznej raka endometrium często podstawowym, pierwszym i jedynym objawem patologii są nieprawidłowe krwawienia maciczne związane z rozpadem nowotworowo zmienionych tkanek. Ocenia się, że ok. 20% krwawień w wieku pomenopauzalnym jest spowodowanych rakiem endometrium.

W codziennej praktyce u kobiet chorujących na raka endometrium najważniejszymi czynnikami prognostycznymi decydującymi o rodzaju zastosowanej terapii onkologicznej są typ histologiczny nowotworu, stopień zaawansowania histologicznego choroby wg. FIGO, stopień dojrzałości histopatologicznej komórek oraz zajęcie przestrzeni naczyniowych (LVSI). Leczenie chirurgiczne odgrywa zasadniczą rolę w postępowaniu terapeutycznym, a zakres procedury chirurgicznej planowanej w oparciu o ocenę czynników ryzyka, obciążeń pacjenta, badań obrazowych jak MR czy USG pozwala na indywidualizację leczenia i wybór adekwatnej metody operacyjnej. Przemysłane postępowanie przedoperacyjne pozwala wdrożyć tzw. „terapię szytą na miarę” co w konsekwencji daje najlepsze efekty leczenia przy minimalizacji działań niepożądanych. Podstawą leczenia jest usunięcie macicy z przydatkami, a jego integralną częścią jest limfadenektomia miednicza i okołoaortalna przeprowadzana w zależności od oceny czynników prognostycznych ryzyka nawrotu choroby. Usunięcie narządu rodniczego może odbywać się drogą pochwową, brzuszną lub laparoskopową, a badanie histopatologiczne pobranego materiału umożliwia dokładne określenie stopnia zaawansowania nowotworu i konieczność leczenia uzupełniającego.

Doktorantka Ewa Iwańska przedstawiła w swojej dysertacji analizę metod oceny miejscowego i lokoregionalnego zaawansowania raka endometrium przy użyciu badań obrazowych, biochemicznych oraz śródoperacyjnej oceny grubości nacieku myometrium. Praca została zaprezentowana jako cykl trzech publikacji stanowiących rozprawę doktorską. Metodykę pracy oparto na analizie retrospektywnej materiału klinicznego obejmującego kobiety chore na raka endometrium, leczone pierwotnie chirurgicznie w krakowskim Oddziale Centrum Onkologii w latach 2012-2014. Głównym źródłem informacji o pacjentkach były historie chorób z archiwum COOK, wyniki wykonanych badań obrazowych, biochemicznych oraz histopatologicznych. Badanie czasu przeżycia zakończono w maju 2016r uzyskując średni czas obserwacji 28 miesięcy. Doktorantka Ewa Iwańska wykonała analizę zbiorczą zebranego materiału i sformułowała trzy pytania badawcze. Badaniu została poddana dokładność oceny grubości naciekania myometrium przy użyciu rezonansu magnetycznego oraz ocena makroskopowa w badaniu śródoperacyjnym. Następnie została podjęta próba określenia jaki jest optymalny punkt odcięcia dla markerów Ca 125 oraz HE 4 pozwalający przewidzieć występowanie nacieku nowotworowego powyżej połowy grubości myometrium, stopnia zaawansowania FIGO III i IV oraz nacieku LVSI. Trzecim celem badawczym była analiza wpływu klinicznych cech ocenianych przedoperacyjnie takich jak wiek,

ASA, BMI, choroby współistniejące, poziom Ca 125, poziom HE4, poziom WBC, poziom limfocytów jako predyktorów występowania przerzutów do węzłów chłonnych i czasu do wznowy.

Dysertacja posiada konstrukcję typową dla prac doktorskich i obejmuje 68 stron maszynopisu, wliczając w to: wstęp, przedstawienie celu pracy, opis materiału i metod badań, wyniki i przedstawienie publikacji, dyskusję, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz 25 pozycji w większości aktualnego, dobrze dobranego piśmiennictwa. Można zastanowić się nad wprowadzeniem wykazu skrótów co powinno stanowić jeszcze lepszą formę przekazu.

Autorka w części teoretycznej rozprawy (we Wstępie) wyczerpująco przybliży epidemiologię i etiopatogenezę raka endometrium, klasyfikację zaawansowania klinicznego, objawy, diagnostykę i metody leczenia raka endometrium jak również czynniki prognostyczne przebiegu choroby.

Założenia pracy zostały sformułowane jednoznacznie i przejrzysto w postaci trzech szczegółowych celi badawczych. Można je przeanalizować w podrozdziale założenia i cel pracy gdzie stanowią zbiorczą całość bądź w każdej z prac oryginalnych z osobna gdzie są przedstawione w sposób szczegółowy i jasny.

W rozdziale materiał i metody doktorantka przedstawiła badane parametry u 128 chorych operowanych z powodu raka trzonu macicy w latach 2012-2014 tj. zaawansowanie procesu nowotworowego w oparciu o badanie fizykalne, ginekologiczne (*per vaginam, per rectum, in speculum*) oraz rezonans magnetyczny miednicy mniejszej. U wszystkich pacjentek oceniano morfologię, poziom glukozy we krwi, parametry funkcji nerek (mocznik, kreatynina), układ krzepnięcia, poziom elektrolitów. U 125 pacjentek (97,6%) oznaczono poziom markera CA125, a u 87 (68%) również poziom HE4.

Wyniki badań przedstawione w rozdziale VI to wstępna zbiorcza analiza badanej grupy pacjentek z rakiem endometrium gdzie przedstawiono w sposób liczbowy i procentowy losy chorych po pierwotnym leczeniu chirurgicznym. Rozkład cech populacyjnych, parametrów badań laboratoryjnych, histopatologicznych, stopnia zaawansowania procesu nowotworowego wg. klasyfikacji FIGO i zakres leczenia chirurgicznego. Następnie w rozdziale VII przedstawione zostały wyniki szczegółowe w postaci cyklu trzech publikacji, z których każda ma układ typowy dla pracy oryginalnej. Kolejne publikacje odnoszą się do jasno sformułowanych trzech celi badawczych. W pierwszej z nich, anglojęzycznej, opublikowanej w Onkologii i Radioterapii pt. „Okłooperacyjna

ocena grubości naciekania miometrium u pacjentek z rakiem endometrium – porównanie dokładności oceny w badaniu rezonansu magnetycznego i w śródoperacyjnej ocenie patologa” porównano dokładności oceny naciekania miometrium (MI) w badaniu rezonansu magnetycznego i w śródoperacyjnej ocenie patologa. W drugiej pracy opublikowanej w *Current Gynecologic Oncology* pt „The role of CA125 and HE4 serum markers in predicting the locoregional stage of endometrial cancer” dokonano oceny markerów CA125 i HE4 jako predyktorów występowania wyższych stopni zaawansowania oraz przerzutów do węzłów chłonnych. W trzeciej publikacji, która została przyjęta do druku w czasopiśmie *Medycyna i Zdrowie Publiczne* pt. „*Związek wieku chorych na raka endometrium z występowaniem niekorzystnych czynników prognostycznych choroby nowotworowej*” przedstawiono analizę, z której wynika, że średnia i mediana wieku chorych z negatywnymi czynnikami prognostycznymi w postaci głębszego nacieku mięśniówki macicy, wyższego stopnia zaawansowania, inwazji przestrzeni naczyniowych i naciekania szyjki macicy była wyższa niż u chorych pozbawionych tych czynników. Wyniki badań i wnioski zostały zaprezentowane w sposób jasny, poparte szczegółową analizą. W każdej z prac została przeprowadzona rozległa dyskusja gdzie Doktorantka przeprowadziła krytyczną analizę uzyskanych przez siebie wyników w szerokim kontekście literatury przedmiotu. Rozdziały te dowodzą dobrej znajomości przez Doktorantkę literatury fachowej w zakresie będącym przedmiotem jej badań. Ponadto w rozdziale VIII Doktorantka dokonała zbiorczej analizy i przejrzystego podsumowania prezentowanych publikacji z wnikliwą interpretacją wyników swoich badań.

Oceniam Wnioski jako kompletne i stanowiące rzetelną odpowiedź na postawione cele rozprawy. Wnioski są precyzyjne, rozbudowane i w pełni wyływają z analizy przedstawionego materiału.

Podsumowując, należy podkreślić, iż przedstawiona do recenzji praca stanowi przykład interesującego i nowatorskiego 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. Praca napisana jest poprawnym językiem, a kilka pomyłek edytorskich nie wpływa w żaden sposób na jakość i wartość merytoryczną pracy.

Wymienione powyżej uwagi nie mają wpływu na ogólną pozytywną ocenę rozprawy doktorskiej

Biorąc pod uwagę całość rozprawy doktorskiej stwierdzam, iż spełnia ona warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. 2016 poz. 882 z późn.zm.) i tym samym jest podstawą do ubiegania się o stopień naukowy doktora nauk medycznych.

Zwracam się zatem z wnioskiem do Wysokiej Rady Oddziału Krakowskiego Narodowego Instytutu Onkologii o dopuszczenie lek. Ewy Iwańskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ryszard Słomka