



Dr hab. n. med. Anita Chudecka-Głaz, Prof. PUM
Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologii Ginekologicznej
Dorosłych i Dziewcząt SPSK 2 PUM
Ul. Powstańców Wlkp. 72
70-111 Szczecin

Szczecin, dnia 21.08.2020

Ocena rozprawy doktorskiej lek. med. Ewy Iwańskiej pt.
„Poszukiwanie optymalnej metody miejscowego zaawansowania raka endometrium z
użyciem badań obrazowych i biochemicznych”.

Od wielu lat obserwowany jest stały wzrost zachorowań na raka trzonu macicy zarówno na świecie jak i w Polsce. W polskiej populacji kobiet rak trzonu macicy jest trzecim po raku piersi i raku płuca złośliwym nowotworem diagnozowanym u kobiet (7.3%) i najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym narządu płciowego. Jest to nowotwór rozpoznawany głównie w okresie pomenopauzalnym, średnia wieku w momencie diagnozy to 63 lata. Wyróżniamy dwa zasadnicze typy raka trzonu macicy:

TYP1 – hormonozależny, endometrialny, o powolnym przebiegu i dobrym rokowaniu

TYP2 – o dynamicznym przebiegu i złym rokowaniu najczęściej surowiczy lub jasnokomórkowy.

Pomimo możliwości wczesnego diagnozowania raka trzonu macicy z powodu występujących i niepokojących dla pacjentki objawów, pod postacią nieprawidłowych krwawień macicznych, istnieje szereg nierozwiązanych problemów dotyczących przede wszystkim odpowiedniej kwalifikacji do leczenia operacyjnego.

Pacjentki z rozpoznaniem tego nowotworu złośliwego, to bardzo często kobiety w zaawansowanym wieku, z licznymi chorobami współistniejącymi będącymi jednocześnie czynnikami ryzyka rozwoju tego nowotworu. Idealnie byłoby, aby na podstawie przedoperacyjnych danych klinicznych, móc precyzyjnie prognozować obecność przerzutów w węzłach chłonnych i na tej podstawie kwalifikować do mniej lub bardziej rozszerzonych procedur operacyjnych, unikając narażania pacjentki na powikłania związane z rozległością zabiegu.

Doktorantka podjęła się takiego właśnie zadania, aby przy użyciu badań obrazowych, biochemicznych oraz śródoperacyjnej oceny grubości nacieku myometrium ocenić miejscowe i lokoregionalne zaawansowanie choroby. Cel swój osiągnęła odpowiadając na zadane na wstępie pytania:

1. Jaka była dokładność oceny grubości naciekania myometrium w badaniu MRI oraz ocena makroskopowa w badaniu śródoperacyjnym?
2. Jaki jest optymalny punkt odcięcia dla markerów CA 125 oraz HE4, pozwalający przewidzieć występowanie nacieku nowotworowego powyżej połowy grubości myometrium, stopnia zaawansowania FIGO III/IV oraz nacieku LVSI?
3. Czy cechy kliniczne oceniane przedoperacyjnie
 - a. Wiek,
 - b. ASA,
 - c. BMI,
 - d. Choroby współistniejące,
 - e. Poziom markera CA 125,
 - f. Poziom markera HE4,
 - g. Poziom WBC,
 - h. Poziom limfocytów

są dobrymi predyktorami występowania przerzutów do węzłów chłonnych i czasu do wznowy?

Cel został zrealizowany na podstawie przeprowadzonych badań, które doktorantka przedstawiła w 3 publikacjach.

W publikacji pierwszej pt. *„Okłooperacyjna ocena grubości naciekania miometrium u pacjentek z rakiem endometrium – porównanie dokładności oceny w badaniu rezonansu magnetycznego i w śródoperacyjnej ocenie patologa”* analiza 128 kobiet wykazała, że śródoperacyjna metoda makroskopowa naciekania myometrium oceniana przez patologa jest bardziej czuła, ale mniej swoista (85.7% ; 81.1%) w porównaniu z wykonanym przedoperacyjnie badaniem rezonansu magnetycznego (77.4% ; 87.9%). Wyniki przedstawione w publikacji są interesujące i zgodne z wcześniejszymi publikacjami. Sugerują, że metoda śródoperacyjna jest co prawda bardziej swoista, lecz może nie być dostępna poza dużymi centrami onkologicznymi dysponującymi odpowiednio przeszkoloną kadrą patologów.

Doktorantka podkreśla, że obie metody zarówno NMR jak i ocena śródoperacyjna są bardziej czułe w przewidywaniu nacieku < 50%. Jednak nie podaje jaka była czułość, swoistość, PPV i NVP dla nacieku > 50%?

W drugiej publikacji pt. *„The role of CA125 and HE4 serum markers in predicting the locoregional stage of endometrial cancer”* Doktorantka oceniła przydatność oznaczania surowiczych stężeń markerów nowotworowych CA 125 oraz HE4, w przewidywaniu wysokiego stopnia zaawansowania raka trzonu macicy ze szczególnym uwzględnieniem obecności przerzutów w węzłach chłonnych. Czułość markera HE4 okazała się znacząco lepsza niż CA 125 w prognozowaniu nacieku mięśniówki powyżej 50% (63.3% vs 48.89%), zajęcia przestrzeni naczyniowych (87.5% vs 61.54%) oraz wysokiego stopnia zaawansowania klinicznego (61.54% vs 52.94%). Punkty odcięcia ustalone przez Doktorantkę wynosiły odpowiednio dla HE4 i CA 125, w przypadku nacieku mięśniówki > 50% (72.6 pM/ml i 21.97 U/ml), dla zajęcia przestrzeni naczyniowych (80.6 pM/ml i 21.57 U/ml) oraz w wysokich stopniach zaawansowania (117.3 pM/ml i 30.34 U/ml). Dla prognozowania przerzutów w węzłach chłonnych Doktorantka stwierdza, że korzystniejszy jest marker CA 125 niż HE4. Brakuje jednak podanych wartości obu markerów oraz pokazania czułości i swoistości dla tego parametru. Doktorantka we wnioskach swojej publikacji stwierdza, że czułość i swoistość obu markerów jest niewystarczająca do podejmowania decyzji klinicznych jednak ich połączenie z innymi czynnikami ryzyka może mieć znacznie dla wyłonienia grup wysokiego ryzyka. Wymaga to jednak przeprowadzenia dalszych badań.

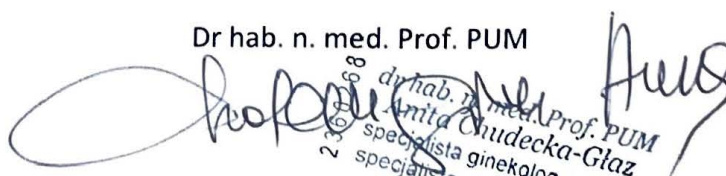
W trzeciej publikacji pt. *„Związek wieku chorych na raka endometrium z występowaniem niekorzystnych czynników prognostycznych choroby nowotworowej”* Autorka przedstawiła analizę, z której wynika, że pacjentki z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi takimi jak wyższy stopień zaawansowania, zajęcie przestrzeni naczyniowych czy też naciekanie szyjki macicy są statystycznie starsze od kobiet, u których te czynniki prognostyczne nie występują. Wieloczynnikowa analiza wykazała również negatywny wpływ ww. czynników na czas do wystąpienia wznowy. Podobnych zależności nie zaobserwowano analizując pozostałe cechy kliniczne. Doktorantka stawia słuszny wniosek, że w aspekcie najnowszych badań molekularnych, wiek pacjentek może wydawać się historycznym, ale ciągle jeszcze jest bardzo istotnym elementem służącym prognozowaniu i planowaniu leczenia chorych na raka endometrium.

Przedstawiona mi do oceny dysertacja lek. Ewy Iwańskiej ma charakter nowoczesny i oceniam ją wysoko. Składa się z trzech publikacji zamieszczonych w recenzowanych czasopismach. Opracowana została na tym samym materiale 128 kobiet z rakiem endometrium, leczonych w latach 2012-2014 w krakowskim oddziale Centrum Onkologii – Klinice Ginekologii Onkologicznej. Dobór pacjentek oraz zastosowane w publikacjach metody badawcze i narzędzia statystyczne są odpowiednio dobrane i nie budzą zastrzeżeń. Rozprawa jest interesująca, spójna tematycznie oraz przedstawia klinicznie istotne wyniki oraz wnioski z przeprowadzonych badań. Przeprowadzona dyskusja, zarówno w poszczególnych publikacjach, jak również w streszczeniu rozprawy doktorskiej jest prawidłowa i w wyczerpujący sposób konfrontuje otrzymane wyniki z danymi literaturowymi. Co bardzo ważne Doktorantka dostrzega, przedstawia i analizuje drobne mankamenty swoich badań. Dysertacja stanowi rozwiązanie problemu klinicznego, wyraźnie odpowiada na zadane pytania i cele badawcze. Co bardzo istotne przeprowadzone badania są bezpośrednio związane z działalnością kliniczną i mogą być drobnym krokiem do optymalizacji leczenia w ginekologii onkologicznej. Praca nie budzi również zastrzeżeń pod względem redakcyjnym. Jest przygotowana bardzo starannie. Drobne uwagi zawarte w mojej ocenie nie wpływają w żaden sposób na zmniejszenie wartości przedstawionej rozprawy doktorskiej.

Podsumowując uważam, że przedstawiona mi do oceny dysertacja lek. Ewy Iwańskiej pt. "Poszukiwanie optymalnej metody miejscowego zaawansowania raka endometrium z użyciem badań obrazowych i biochemicznych" spełnia wymogi merytoryczne i formalne stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych określone w artykule 11 ustawy o tytułach i stopniach naukowych.

Mam tym samym zaszczyt przedstawić wniosek Wysockiej Radzie Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie o dopuszczenie lekarz Ewy Iwańskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Prof. PUM


Dr hab. n. med. Prof. PUM
Anita Chudecka-Glazar
specjalista ginekolog-położnik
specjalista ginekolog-onkolog

Anita Chudecka-Glazar