

Dr hab. n. med. Katarzyna Kuśnierz
Katedra i Klinika Chirurgii Przewodu Pokarmowego
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Ul. Medyków 14, 40-752 Katowice

K-ce, 10.03.2020

Recenzja Rozprawy doktorskiej lek. Moniki Olszewskiej „Znaczenie rokownicze białek: Ki-67, E-kadheryny, HER2 i ERCC1 u chorych leczonych z powodu raka żołądka”

Rozprawa doktorska lek. Moniki Olszewskiej „Znaczenie rokownicze białek: Ki-67, E-kadheryny, HER2 i ERCC1 u chorych leczonych z powodu raka żołądka” porusza ważny temat jakim jest rak żołądka.

Przedstawiona Rozprawa zawiera kolejno: spis tabel i rycin, spis skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim, wstęp, cel badań, materiał i metody, wyniki, dyskusję, wnioski, piśmiennictwo. Objętość Rozprawy doktorskiej to 176 stron łącznie z piśmiennictwem.

Spis skrótów zawiera dokładne, poprawne objaśnienia skrótów użytych w Rozprawie.

Rozdział określony jako „Wstęp” zawiera 36 stron tekstu przedstawiającego podstawowe wiadomości dotyczące żołądka (anatomia, być może przedstawiona za szczegółowo) i raka żołądka (epidemiologia, czynniki ryzyka, objawy, klasyfikacje, diagnostyka i leczenie raka żołądka, rokowanie). Pozostałą część wstępu stanowi szczegółowe omówienie budowy, funkcji w organizmie i roli białek, które są przedmiotem badań Doktorantki (Ki-67, E-kadheryny, HER2 i ERCC1). Wstęp Rozprawy doktorskiej zawiera najważniejsze, rzetelne przedstawione informacje dotyczące aktualnego stanu wiedzy na temat czynników będących przedmiotem analizy w Rozprawie. We wstępie Doktorantka zamieszcza tabele ze stopniami zaawansowania klinicznego i patologicznego według

klasyfikacji UICC/AJCC 2018, na podstawie których dokonuje oceny zaawansowania raka w grupie pacjentów włączonych do badania. Ponieważ, jest to jedno z narzędzi umożliwiających przeprowadzenie badania, celowe wydaje się przeniesienie tabel do rozdziału „Materiał i metoda”. Odnosząc się do podrozdziału, który poświęcony jest leczeniu raka żołądka należy podkreślić, że Doktorantka uwzględniła nie tylko leczenie chirurgiczne, ale również chemio i chemio-radioterapię, których rola wiąże się z przedmiotem badań.

Założenia i cel pracy są jasno określone: ocena ekspresji białek: Ki-67, E-kadheryny, HER2 i ERCC1 w materiałach pooperacyjnych, analiza zależności między ekspresją tych białek a przeżyciem chorych oraz ustalenie ich znaczenia rokowniczego w raku żołądka.

W „Materiał i metody” Doktorantka podaje kryteria włączenia do badania, w których brakuje mi kryterium wieku (najprawdopodobniej było to ≥ 18 lat) oraz kryterium podstawowego, czyli potwierdzenia w badaniu histopatologicznym raka żołądka. Myślę, że kryterium włączenia „chorzy operowani z powodu sporadycznego raka żołądka w latach 2001-2015” jest zbyt ogólne. Z tej grupy należy wykluczyć pacjentów, którzy zmarli w okresie pooperacyjnym. Omawiając powikłaniach nie wspomniano o zgonach, myślę więc, że wybierając historie chorób pominięto te przypadki z powodu braku możliwości oceny przeżycia odległego. Należy to uwzględnić w kryteriach włączenia lub wyłączenia (np.: w kryteriach wyłączenia: chorzy operowani z powodu sporadycznego raka żołądka w latach 2001-2015, którzy zmarli w okresie pooperacyjnym). Wśród kryteriów wyłączenia, wyjaśnienia wymaga wiek poniżej 25 i powyżej 83 lat, dlaczego z badania wyłączono pacjentów poniżej 25 roku życia ?. Z podanych kryteriów wynika, że z badania nie wyłączono np. pacjentów, którzy jednocześnie chorowali na inny, miejscowo zaawansowany nowotwór złośliwy. Należy więc zadać pytanie, czy w tych przypadkach nie miało to wpływu na przeżycie i rokowanie ?. W metodyce I etapu (retrospektywna analiza historii chorób) należy uzupełnić w jaki sposób określano stopień zaawansowania klinicznego. Część „II etap, czyli ocena ekspresji Ki-67, E-kadheryny, HER2 i ERCC1 w preparatach pooperacyjnych metodami immunohistochemicznymi” zawiera bardzo szczegółowy opis wykonywanych procedur, co świadczy o dużej wiedzy i świadomości wykonywanych badań przez Doktorantkę.

Doktorantka w przejrzysty i logiczny sposób (tabele i ryciny) przedstawia uzyskane wyniki. W wynikach podano, że u części pacjentów zastosowano chemio lub chemio-radioterapię. Zastosowanie, szczególnie, leczenia przedoperacyjnego mogło wpłynąć na

uzyskane wyniki dotyczące przeżywalności. Interesujące wydają się badania, o których Doktorantka pisze na str. 156, w których analizowała korelację między poziomem ekspresji białka ERCC1 a długością czasu całkowitego przeżycia i długością czasu przeżycia wolnego od choroby porównując grupy chorych: leczonych wyłącznie operacyjnie, leczonych uzupełniająco lub okołoperacyjnie chemioterapią.

Pisząc na str. 73 o powikłaniach zamiast określenia „duże” powikłania pooperacyjne należy określić powikłania np. wg klasyfikacji Clavien-Dindo (zamiast „duże”- III-V wg Clavien-Dindo). Wg przedstawionych wyników liczba usuniętych węzłów chłonnych wynosiła od 3 do 58. Liczba usuniętych węzłów (tym samym przerzutowych) może zmienić klasyfikację TMN. Ponieważ, jak pisze Doktorantka, zalecane jest zbadanie co najmniej 16 węzłów chłonnych, istotnym jest uwzględnienie tego podczas analizy w przyszłych planowanych badaniach (np. określenie liczby pacjentów z <16 i ≥ 16 usuniętych węzłów chłonnych).

Kolejne podrozdziały prezentują wyniki analizy białek: uzyskane wartości ekspresji Ki-67, E-kadheryny, HER2 i ERCC1 oraz ich zależności od wieku, płci, zaawansowania klinicznego i patologicznego, lokalizacji guza, stopnia złośliwości guza oraz typu nowotworu wg Laurena. Kolejne etapy to analiza zależności pomiędzy czasem całkowitego przeżycia oraz przeżycia wolnego od choroby i badanymi czynnikami. Dzięki zachowanej konsekwencji i odpowiedniej kolejności prezentacji wyników, a także ich podsumowaniu, można zapoznać się z nimi, mimo mnogości, w bardzo przystępny sposób.

Dyskusja obejmuje 25 stron tekstu. Doktorantka kolejno odnosi się do uzyskanych wyników, dzięki czemu dyskusja jest przejrzysta. Uzyskane wyniki dyskutowane są z aktualnym piśmiennictwem, wnikliwie analizowane i porównywane z wynikami uzyskanymi w innych publikacjach. Lek. Monika Olszewska bardzo sprawnie i logicznie tłumaczy przyczyny różnic w uzyskanych wynikach, co świadczy o Jej dużej wiedzy na temat badanego tematu. W określeniu ze str. 144 „słaby czas całkowitego przeżycia oraz słaby czas przeżyć 5-letnich” chodzi chyba o krótszy czas całkowitego przeżycia i przeżyć 5-letnich.

Uzyskane wyniki i sformułowane na ich podstawie wnioski są zgodne z postawionymi celami badania.

Doktorantka cytuje dobrze wyselekcjonowane (mimo, aż 304 pozycji piśmiennictwa), aktualne piśmiennictwo, które pozwoliło na kompetentne prowadzenie dyskusji.

Lek. Monika Olszewska nie uniknęła drobnych błędów literowych, interpunkcyjnych i

gramatycznych oraz błędów w konstrukcji zdań, co nie wpływa na wartość naukową Rozprawy.

Dostarczona Rozprawa doktorska lek. Moniki Olszewskiej porusza ważny temat raka żołądka. Z pewnością przyczyni się ona do poszerzenia wiedzy na temat biologicznych czynników prognostycznych i, w przyszłości, pozwoli na dobór odpowiedniego leczenia dedykowanego dla indywidualnego pacjenta. Rozbudowany i wielowątkowy wstęp oraz dyskusja świadczy o szerokiej wiedzy Doktorantki na temat stanowiący przedmiot Rozprawy. Należy docenić duży wkład pracy i Jej zaangażowanie w przeprowadzenie badania oraz podkreślić, że z całą pewnością jest ona Jej samodzielną pracą.

Po przeanalizowaniu stwierdzam, że: Rozprawa doktorska lek. Moniki Olszewskiej spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.) w związku z art.179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę- Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz.1669 z późn.zm.). W związku z powyższym wnioskuję do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Rozprawy doktorskiej lek. Moniki Olszewskiej „Znaczenie rokownicze białek: Ki-67, E-kadheryny, HER2 i ERCC1 u chorych leczonych z powodu raka żołądka” do kolejnych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem

Dr hab. n. med. Katarzyna Kuźnicz
SPECIALISTA CHIRURG
7150630