

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Pauliny Banach zatytułowanej „Strategie proteomiczne w diagnostyce rozrostów i nowotworów trofoblastu”

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska liczy sobie 53 strony tekstu. Całość została podzielona na 10 rozdziałów, z czego rozdział 5, 6, 7 stanowi zbiór trzech publikacji będących podstawą rozprawy doktorskiej. Celem lepszego zrozumienia zasad nowoczesnego narzędzia badawczego jakim posługiwała się Doktorantka tekst rozprawy został uzupełniony o pracę poglądową omawiającą zastosowanie spektrometrii mas w ginekologii onkologicznej.

We wstępie do rozprawy Doktorantka szeroko omawia podstawowe zagadnienia z etiologii, epidemiologii, diagnostyki i leczenia ciężowej choroby trofoblastycznej oraz rozrostów i nowotworów trofoblastu. Autorka obrazuje również kierunki swoich zainteresowań naukowych, które stanowiły podstawę prowadzenia badań składających się na omawianą rozprawę doktorską. Podstawowym czynnikiem inicjującym ich przeprowadzenie były i są nadal zaobserwowane przez lek. med. Paulinę Banach kontrowersje w praktyce klinicznej diagnozowania i leczenia chorych z patologią trofoblastu. Drugim, bardziej precyzyjnym celem prowadzenia przez Doktorantkę badań naukowych była próba poszukiwania markera bądź markerów przydatnych w predykcji rozwinięcia i progresji przetrwałej choroby trofoblastycznej. Te ogólne założenia zostały doprecyzowane w szczegółowym przedstawieniu trzech głównych hipotez badawczych. Pierwsza z nich dotyczy oceny przydatności panelu nowotworowego Bio-Plex w diagnostyce rozrostów i nowotworów trofoblastu, druga koncentruje się na analizie profili białekowo-peptydowych zawartych w moczu kobiet z nowotworem trofoblastu, trzecia poddaje pod ocenę skalę spadku stężenia beta hCG po pierwszym kursie MTX w predykcji rozwoju oporności na chemioterapię monolekową.

Badania przeprowadzone przez Doktorantkę zmierzające do realizacji opisanych powyżej celów zostały omówione w trzech publikacjach stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej.

Pierwsza publikacja opublikowana w Life Sciences w 2018 roku koncentruje się na ocenie potencjalnego, praktycznego wykorzystania profilu białek angiogennych jako markerów nowotworów trofoblastu. Do tego celu posługując się panelem Bio-Plex obejmującego oznaczanie 16-tu wybranych czynników proangiogennych wykonano porównanie ich stężenia w grupie 42 kobiet, z których 21 było w pierwszym trymestrze ciąży, a kolejne 21 miało rozpoznany złośliwy nowotwór trofoblastu. W pracy tej wykorzystano nowoczesne metody badawcze wykorzystujące metodę separacji magnetycznej i cytometrii przepływowej. Przeprowadzone badania wykazały istnienie zależności istotnych statystycznie dla trzech

białek sTIE-2, osteopontyny, sIL-6alfa. Oprócz wskazania tych trzech białek jako potencjalnych markerów nowotworów trofoblastu, Doktorantka wykazała przydatność diagnostyki panelu rozszerzonego, obejmującego 6 białek, dla których pole pod krzywą ROC $> 0,70$. Są to bardzo obiecujące wyniki, które powinny oznaczać konieczność kontynuacji badań w kierunku identyfikacji czułości i swoistości dla wybranych sześciu białek, potencjalnie mogących odgrywać role markera nowotworowego dla wczesnego wykrywania nowotworów trofoblastu jak i monitorowania wyników leczenia. Lek. med. Paulina Banach formułując ostateczne wnioski dla tej części przeprowadzonych badań świadomie wystrzega się kategorię wskazaniami wybranych sześciu białek antyangiogennych jako markerów nowotworowych. Doktorantka już na wstępie podkreśla szczupłość grup badanych i kontrolnych podyktowana uwarunkowaniami epidemiologicznymi. Częstość raka kosmówki szacowana na 7 przypadków w przeliczeniu na 100 000 ciąż obrazuje jaka jest skala problemu przy gromadzeniu materiału dla prac badawczych obejmujących zagadnienia związane z nowotworami złośliwymi trofoblastu. Jeszcze trudniej jest dokonać badań dotyczących guza miejsca łożyskowego. Tutaj częstość tej patologii szacowana na 0,2% przypadków ciąży choroby trofoblastycznej pokazuje ten problem jako jeszcze większe wyzwanie dla badacza. Stąd też pewna ostrożność w formułowaniu wniosków ze strony Doktorantki zasługuje niewątpliwie na podkreślenie. Przedstawione powyżej zagadnienia epidemiologiczne mają zarazem poważne konsekwencje dla zakresu naszej wiedzy o nowotworach złośliwych trofoblastu. Opracowywanie algorytmów diagnostycznych jest trudne, kosztochłonne wymaga prowadzenia współpracy międzyośrodkowej celem poszerzenia niezwykle skąpej bazy własnej. Podobnie sytuacja przedstawia się dla analizy efektywności leczenia wybranych schematów chemioterapii czy formowanie się lekooporności. Wszystko to składa się na fakt, że prace takie jak opublikowane przez lek. med. Paulinę Banach są rzadkością naukową stanowią obiekt dużego zainteresowania zarówno badaczy problemu jak i klinicystów. Kolejna publikacja składająca się na podstawę rozprawy doktorskiej lek. med. Pauliny Banach koncentruje się wokół zagadnienia różnic w profilach proteinowo-peptydowych oznaczanych w moczu kobiet z ciążową chorobą trofoblastyczną. Jako materiału użyto próbek moczu pobranych od 26 kobiet z ciążową chorobą trofoblastyczną. Grupę kontrolną stanowił mocz pochodzący od 17 zdrowych kobiet ciężarnych i nieciężarnych. Pacjentki poddane były chemioterapii monolekowej lub wielolekowej. Do analizy profili proteinowo-peptydowych użyto nowoczesnej techniki wykorzystującej spektrometrię mas z jonizacją laserową wspomaganą matrycą i detektorem czasu przelotu poprzedzoną refraktometryczną normalizacją moczu. Badania wykazały na potencjalne znaczenie dwóch białek w grupie

kobiet leczonych porównywanych do zdrowych ciężarnych. Była to alfa-hemoglobina, i komponent C4A. Natomiast w grupie kobiet po zakończonej chemioterapii porównywanych do zdrowych nieciążarnych analiza różnicująca wyselekcjonowała oprócz ponownie komponentu C4A, fragmenty peptydowe uromoduliny. Doktorantka, której celem było wskazanie potencjalnych markerów nowotworowych dla kobiet z patologią trofoblastu ostrożnie wskazywała na kliniczne znaczenie odkrytych białek sugerując, że zarówno komponent C4A i alfa hemoglobinę można uznać za potencjalne markery diagnostyczne rozrostów i nowotworów trofoblastu.

Publikacja trzecia w porównaniu do powyżej omówionych ma charakter zdecydowanie bardziej praktyczny. Doktorantka zajęła się problematyką predykcji lekooporności w leczeniu nowotworów złośliwych trofoblastu według schematy monolekowego. Spośród 46 kobiet zakwalifikowanych do takiego postępowania terapeutycznego, pierwotnie zakwalifikowanych do niskiego ryzyka lekooporności aż 24 pacjentki wymagały konwersji do schematu wielolekowego. Według lek. med. Pauliny Banach jednym z możliwych czynników predykcyjnych jest wyjściowy poziom gonadotropiny kosmówkowej i ocena spadku beta hCG po pierwszym kursie MTX. Publikacja zawiera ciekawe wyniki przeprowadzonych badań i kończy się konkretnym wnioskiem praktycznym określającym hipotetyczny próg lekooporności na schemat monolekowy. Doktorantka opisuje zarazem koincydencje między wyższym wyjściowym poziomem beta hCG w grupie pacjentek opornych na MTX w porównaniu do lekowrażliwych do końca terapii. Mediana stężeń powyżej, których ma pojawiać się lekooporność to 6 275 mIU/ml beta hCG, przed rozpoczęciem leczenia. Drugim czynnikiem predykcyjnym opisującym potencjalną wrażliwość na MTX do końca leczenia jest spadek poziomu beta-hCG między pierwszym a drugim kursem monoterapii określonym na 76,55. Wykorzystanie krzywej ROC pozwoliło na ustalenie predykcyjnej wartości progowej beta hCG na 6 054 mIU/ml. Ta publikacja jest najbliższej praktycznego wykorzystania w rutynowej pracy klinicznej. Biorąc pod uwagę, że blisko połowa leczonych wymaga poszerzenia terapii o schemat wielolekowy, możliwość jego wcześniejszej aplikacji w grupie wysokiego ryzyka aplikacji pozwoli na osiągnięcie lepszych wyników zastosowanej terapii w krótszym czasie bez niepotrzebnego narażania pacjentek na nieskuteczne prowadzenie terapii monolekowej.

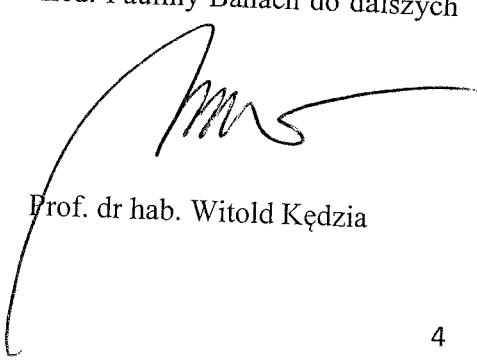
W podsumowaniu należy podkreślić unikatowy charakter prowadzonych badań ich na wskroś nowoczesną metodykę badawczą. Ponownie należy podkreślić trud jaki Doktorantka włożyła w zgromadzenie tak ciekawego materiału badawczego. Było to możliwe jedynie w wyniku faktu zatrudnienia lek. med. Pauliny Banach w uznanym ośrodku referencyjnym

leczenia rozrostów i nowotworów trofoblastu jakim jest Klinika Onkologii Ginekologicznej GPSK w Poznaniu.

Z obowiązku recenzenta pozwolę sobie na wskazanie zagadnień, które w toku lektury przedstawionych publikacji wzbudziły moje wątpliwości. Doktorantka w publikacji pierwszej posługuje się określeniem nowotwór złośliwy trofoblastu, opisany skrótem GTN. Do grupy badanej włączyła 21 pacjentek ze zdiagnozowanym nowotworem złośliwym trofoblastu. Wiemy, że nie jest to grupa homogeniczna, w jej skład mogą wchodzić zaśniad inwazyjny, rak kosmówki oraz guz miejsca łożyskowego. Moje pytanie zmierza do tego czy nie warto w tak niewielkiej grupie badanej, której liczebność wymuszona jest epidemiologią i rzadkością zjawiska doprecyzować rozpoznania histopatologiczne badanych nowotworów? Nie znalazłem tego w lekturze publikacji. Druga wątpliwość jest analogiczna i dotyczy publikacji drugiej. W jej lekturze Doktorantka posługuje się określeniem ciężowa choroba trofoblastyczna. Ponownie to określenie nie jest homogeniczne i w skład GTD wchodzi na przykład zaśniad groniasty, który nie jest nowotworem złośliwym trofoblastu. Czy nie sensownie było również w tej publikacji wrócić do określenia nowotwory złośliwe trofoblastu i używać skrótu GTN. Kontynuując analogię również w tej publikacji brakuje dla grupy 26 pacjentek ze zdiagnozowanym nowotworem złośliwym trofoblastu specyfikacji histopatologicznej badanych nowotworów.

Moje uwagi proszę traktować jako głos w dyskusji nad mianownictwem czy klasyfikacją zmian trofoblastu w onkologii ginekologicznej oraz doprecyzowaniem szczegółów badawczych, co w niczym nie obniża dużej wartości naukowej całości i praktycznej szczególnie jeśli chodzi o publikację trzecią. Doktorantka publikując zarówno tekst poglądowy jak i trzy prace badawcze wykazała się dużą dociekliwością naukową, niezwykle poprawnym warsztatem badawczym i starannością oraz ostrożnością w formułowaniu wniosków przeprowadzonych badań. Przedstawiona rozprawa spełnia całkowicie kryteria stawiane przed dziełem badawczym stanowiącym podstawę do ubiegania się o stopień naukowy doktora nauk medycznych.

Mam zaszczyt zwrócić się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Pierwszego UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie lek. med. Pauliny Banach do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. dr hab. Witold Kędzia