

Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii  
i Alergologii  
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie  
ul. Jaczewskiego 8  
Lublin 20-950  
tel. (81) 724 44 31, (81) 724 42 93  
fax (81) 724 48 23  
kierownik:  
Prof. dr hab. Janusz Milanowski



Department of Pneumology, Oncology  
and Allergology  
Medical University of Lublin  
Poland, Lublin 20-950  
Jaczewskiego 8  
tel. (+48-81) 724 44 31, (+48-81) 724 42 93  
fax (+48-81) 724 48 23  
Head:  
Prof. Janusz Milanowski MD, PhD

e-mail: pulm.dept@umlub.pl

Lublin, dnia 04.04.2016

Prof. dr hab. Janusz Milanowski  
Uniwersytet Medyczny w Lublinie  
Katedra i Klinika Pneumonologii,  
Onkologii i Alergologii

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Doroty Syguła**

pt. "Ocena przydatności oznaczania mezoteliny w diagnostyce płynu opłucnowego o różnej etiologii"  
wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. Jerzego Kozielskiego

Płyn w jamie opłucnej jest objawem sugerującym zaburzenia w utrzymaniu równowagi ciśnienia hydrostatycznego lub onkotycznego między krążeniem płucnym a strukturami anatomicznymi opłucnej, co często obserwowane jest u chorych na złośliwego międzybłonika, raka płuca o typie gruczołowym, ale także w innych typach nowotworów oraz w chorobach o etiologii nienowotworowej (zaburzenia krążenia, choroby zapalne). Niekiedy stwierdzony w badaniach obrazowych płyn opłucnowy jest jedynym dowodem toczącej się choroby o nieznannej etiologii, zwłaszcza gdy stan kliniczny chorego nie pozwala jednoznacznie określić przyczyny jego gromadzenia. W trudnych diagnostycznie przypadkach, w ustaleniu etiologii płynu opłucnowego, użytecznym diagnostycznie narzędziem może być ocena stężenia markerów nowotworowych tj. CEA czy mezotelina.

Temat niniejszej rozprawy doktorskiej wpisuje się w trend prowadzonych badań stanowiąc uzupełnienie nie tylko aktualnego stanu wiedzy dotyczącego oceny etiologii płynu opłucnowego, ale też stanowiąc praktyczne narzędzie diagnostyczne umożliwiające rozpoznawanie przypadków o niejasnej przyczynie zmian patologicznych. W związku z tym uważam wybór tematu dysertacji doktorskiej za słuszny i właściwy.

Przedłożona do recenzji praca Pani Doroty Syguła obejmuje ocenę wartości diagnostycznej mezoteliny jako markera umożliwiającego określenie charakteru (nowotworowy bądź nienowotworowy) płynu w jamie opłucnej oraz markera umożliwiającego określenie jego etiologii (rak płuca, międzybłonik, inny nowotwór, bądź choroba nienowotworowa). Ocena stężenia

mezoteliny została przeprowadzona w płynie i surowicy chorych z obecnością płynu o etiologii nowotworowej oraz u chorych z obecnością płynu w przebiegu chorób nieonkologicznych. Badany marker został ponadto oceniony w surowicy osób znajdujących się w grupie ryzyka zachorowania na złośliwego międzybłonika opłucnej. Analizę wartości diagnostycznej badanego markera uzupełniono o ocenę antygenu karcynoembrionalnego (CEA) oraz porównano wartość diagnostyczną obu badanych markerów nowotworowych w ocenie etiologii płynu opłucnowego.

Przedłożona mi do recenzji praca doktorska została opracowana w sposób typowy dla prac o charakterze doświadczalnym, obejmuje 93 strony maszynopisu podzielonego na 10 rozdziałów. Tekst został uzupełniony o 7 tabel i 21 rycin. Pozycje literaturowe w liczbie 105, zostały prawidłowo zacytowane i umieszczone w tekście. Autorka nie ustrzegła się jednak potknięć edytorskich tj. literówki np. linii komórkowa, antygen-antigen; braku pewnej konsekwencji w stosowanych skrótach np. ELISA-Elisa czy stosowanie skrótów myślowych np. "może dojść do ekspresji genów". Nie stanowią one jednak poważnych uchybień dla całokształtu pracy.

W **wykazie skrótów** brak jest wielu skrótów użytych w tekście np. EGTM, NCCN, FDA, WGMC. Natomiast alfabetyczne uporządkowanie skrótów, zapobiegłoby wrażeniu ich chaotycznego rozmieszczenia w wykazie.

**Wstęp** przedstawiony na stronach 13-34 w sposób dokładny i wyczerpujący omawia procesy związane z powstawaniem i etiologią płynu opłucnowego. W dalszej części Autorka omawia ponadto stosowane obecnie markery nowotworowe mogące wykazywać przydatność w diagnostyce etiologii płynu w opłucnej, ze szczególną uwagą skierowaną na markery oceniane w pracy tj. mezotelinę i CEA. Wstęp pracy skupia się w dużej mierze na opisie złośliwego międzybłonika opłucnej. Autorka słusznie wskazuje na trudność w uzyskiwaniu materiału cytologicznego z płynu w celu rozpoznania międzybłonika, wskazuje na chorobę w której obecność płynu jest obserwowana szczególnie często oraz podkreśla użyteczność mezoteliny w rozpoznawaniu tego typu nowotworu. Mimo to, brakuje tu jednoznacznego podkreślenia i uzasadnienia dlaczego właśnie międzybłonik został uznany za wiodącą chorobę analizowaną w pracy, choć tytuł rozprawy nie sugeruje powyższego. Szczegółowy opis parametrów oceniających dokładność diagnostyczną stosowanych testów znacznie lepiej wpisywałby się w rozdział poświęcony materiałom i metodom użytym w pracy.

**Cel pracy** został podzielony na 4 cele główne, których założenia są konsekwentnie realizowane przez Doktorantkę w dalszej części opracowania. Cele pracy prezentują w sposób logiczny zasadność podjętych eksperymentów prowadzących do rozwiązania założonego w pracy problemu badawczego.

**Materiały i metody** obejmują charakterystykę badanych osób oraz ich podział na grupy w zależności od etiologii płynu opłucnowego. Badane podgrupy chorych zostały odpowiednio dobrane pod względem płci i wieku. Grupa kontrolna obejmująca osoby narażone na zawodową ekspozycję na



azbest została dobrana prawidłowo w odniesieniu do badanych chorych. Odpowiedni dobór badanych chorych oraz osób z grupy kontrolnej sugeruje rzetelność uzyskanych wyników. Metody diagnostyczne oparte na reakcjach immunoenzymatycznych zostałybrane prawidłowo, umożliwiając realizację zamierzonych celów pracy. Ryciny 3,4,5,6 przedstawiające rozkład wieku w badanych grupach nie wnoszą istotnych informacji dotyczących badanych chorych, w związku z tym uznaję je za mało wartościowe. Znacznie lepszym i czytelniejszym rozwiązaniem byłoby przedstawienie pełnej charakterystyki chorych w formie tabelarycznej, uwzględniającej ponadto dane kliniczno-demograficzne badanych osób, o których w pracy brak jest informacji. Ze względu na duże zróżnicowanie wieku badanych osób, bardziej uzasadnionym byłoby zastąpienie wieku średniego medianą.

**Wyniki pracy** zostały zaprezentowane głównie w postaci tabel i rycin. Dobór testów diagnostycznych oraz ich graficzna prezentacja nie budzi zastrzeżeń. Autorka na podstawie uzyskanych wyników potwierdziła ograniczoną rolę badania cytologicznego płynu w diagnostyce międzybłoniaka, większą wartość diagnostyczną CEA dla płynu towarzyszącemu guzom litym w porównaniu do międzybłoniaka oraz większą wartość diagnostyczną mezoteliny dla międzybłoniaka w porównaniu do innych chorób. W pracy nie zostało natomiast wyjaśnione dlaczego nie u wszystkich badanych chorych zostały przeprowadzone badania immunoenzymatyczne. Do badania zakwalifikowano 85 chorych, podczas gdy mezotelinę i CEA w płynie oznaczono odpowiednio u 73 i 56 chorych, a w surowicy u 65 i 46 chorych (brak informacji dla których chorych z badanych grup). Brak jest informacji o kryteriach wykluczenia chorych, bądź pobranego materiału klinicznego z prowadzonych analiz, co mogłoby tłumaczyć brak kompletnych badań dla każdej badanej osoby. Na podstawie powyższego, nie zostało również dokładnie sprecyzowane u których chorych badanie wykonano, a u których nie, co może budzić pewne wątpliwości dotyczących uzyskanych wyników. Niejasnym jest również fakt czy u określonych osób oceniono jednocześnie oba markery czy wyłącznie jeden z nich oraz czy u wybranych chorych oznaczono markery jednocześnie w płynie i surowicy. Ostatecznie nie wiadomo, którzy chorzy zostali uwzględnieni w analizie regresji logistycznej oraz w analizie krzywych operacyjno-charakterystycznych (ROC), choć te wykonano prawidłowo.

W obszernej **dyskusji** Autorka dokonała prawidłowej cytacji oraz interpretacji dostępnych w literaturze wyników badań. Opisane wyniki badań literaturowych zostały omówione w kontekście uzyskanych w pracy rezultatów, podkreślając wartościowość przeprowadzonych samodzielnie eksperymentów. Podsumowanie zostało przedstawione jako odpowiedź na założone wcześniej cele badawcze. We **wnioskach** brak jest jednak szerszego podsumowania uzyskanych przez siebie wyników zwłaszcza pod względem ograniczeń stosowania w diagnostyce ocenianych w pracy markerów nowotworowych.

Praca została uzupełniona adekwatnym streszczeniem w języku polskim i angielskim, wprowadzającym w problematykę podjętych eksperymentów oraz podsumowującym uzyskane wyniki opatrzonymi płynącymi z nich wnioskami.

Podsumowując stwierdzam, że Doktorantka zrealizowała założenia zawarte w celu pracy. Uzyskane wyniki podkreślają konieczność poszukiwania metod umożliwiających ocenę płynu opłucnowego o nieznannej etiologii, zwłaszcza za pomocą nienwazyjnych technik diagnostycznych opartych m.in. na ocenie surowicy krwi obwodowej. Przedłożona praca wpisuje się zatem w nurt prowadzonych na świecie badań dążących do rozwiązania powyższego problemu.

Rozprawa doktorska Pani lek. med. Doroty Syguła spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. 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 powyższym przekładam Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach wniosek o dopuszczenie lek. med. Doroty Syguła do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

  
KIEROWNIK  
Prof. dr. hab. Janusz Milanowski  
*Prof. dr. hab. n. med. Janusz Milanowski*