

Łódź, 3 lipca 2020

Prof. dr med. Andrzej Bienkiewicz

Oddział Kliniczny Ginekologii Onkologicznej

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

„Analiza wartości prognostycznej biochemicznych markerów odpowiedzi zapalnej oraz klasycznych czynników prognostycznych u chorych leczonych z powodu zaawansowanego raka endometrium”

Lek. Konrada Muzykiewicza

Rosnąca w ostatnich dekadach ilość zachorowań na nowotwory złośliwe błony śluzowej jamy macicy jest zjawiskiem wysoce niepokojącym, obserwowanym w większości krajów na świecie. W Polsce ten nowotwór zajmuje pierwsze miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe narządów płciowych u kobiet, wyprzedziwszy dawno zachorowania na nowotwory szyjki macicy i jajnika i jest czwartym pod względem częstości wśród wszystkich nowotworów złośliwych u kobiet. Mimo dość dobrze poznanych czynników ryzyka zachorowania na raka endometrium, nie udaje się w sposób skuteczny ograniczyć częstości jego występowania. Równolegle trwają więc intensywne badania i analizy których celem jest zwiększenie skuteczności podejmowanych działań terapeutycznych i opracowywanie standardów mogących pomóc w planowaniu leczenia kobiet dotkniętych tym nowotworem. Pojawiające się ostatnio rekomendacje zawierają najczęściej dość dokładne wytyczne opracowane na podstawie analizy losu chorych i przebiegu leczenia wielu tysięcy pacjentek. Ich wadą jest niestety fakt, że dotyczą najczęściej wczesnych etapów choroby, w których jest ona ograniczona do narządów płciowych i rzadko obejmują zaawansowane postaci nowotworu. Dla tych ostatnich zarezerwowana jest najczęściej informacja, że każdy przypadek należy rozpatrywać indywidualnie wążąc zysk i ewentualne niekorzystne efekty planowanej terapii. W literaturze mało jest wiarygodnych, opartych na reprezentatywnej grupie badanej analiz i opracowań

poświęconych leczeniu operacyjnemu, i innym rodzajom terapii onkologicznej dla zaawansowanego raka endometrium.

Biorąc pod uwagę powyższe, wybór tematu jest niezwykle trafny i wartościowy a dla każdego ginekologa onkologa zajmującego się w praktyce codziennej leczeniem raka endometrium, lektura tej rozprawy jest bardzo interesująca.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska zawarta jest na 160 stronach maszynopisu, posiada typowy układ i bardzo staranną wręcz wyróżniającą się starannością formę edytorską.

W pierwszej części Autor zapoznaje czytającego z problemem tego nowotworu, podaje aktualne dane epidemiologiczne, demograficzne, zapoznaje nas z kliniką i patologią raka endometrium uwzględniając współczesne doniesienia w tym również wyniki badań molekularnych, stwarzając podstawy do stworzenia zupełnie nowych klasyfikacji nowotworu. Dla uzyskania kompletnego kompendium wiedzy o raku endometrium Autor omawia stopnie zaawansowania wg FIGO, klasyfikację TNM, stopnie zróżnicowania komórkowego, podaje zasady leczenia tego nowotworu. Wstęp jest znakomitym i zwięzłym zbiorem ważnych informacji, pozwalającym, nawet osobie nie posiadającej wiedzy na temat tego nowotworu, przystąpić ze zrozumieniem do lektury kolejnych części rozprawy.

Celem, jaki postawił sobie Autor była odpowiedź na pytanie, czy i w jakim zakresie parametry biochemiczne stanu zapalnego u chorych na zaawansowanego raka endometrium mają wartość predykcyjną a także, czy klasyczne czynniki predykcyjne, takie jak typ histologiczny, stopień zróżnicowania komórkowego, stopień zaawansowania, rodzaj leczenia a także poziom białka Ca125 mają wpływ na rokowanie u pacjentek w odniesieniu do miejscowego zaawansowania choroby i choroby uogólnionej.

Realizacja założonych celów była możliwa dzięki analizie dokumentacji medycznej i losu 266 chorych leczonych w latach 2006-2018. Były to pacjentki z zaawansowanym miejscowo lub uogólnionym procesem nowotworowym. Unikatowy charakter tej grupy polega na fakcie, że przeważająca jej część była poddana leczeniu operacyjnemu, co nie jest często obserwowane.

Obliczenia statystyczne dokonano używając prawidłowo dobranych testów przyjmując typowy poziom istotności dla wartości $p < 0.05$.

Na kolejnych 60 stronach Autor podaje uzyskane wyniki badań w formie obszernych omówień, licznych tabel, wykresów oraz krzywych przeżyć – najbardziej wartościowych w mojej ocenie.

Dyskusja w której Autor konfrontuje swoje wyniki z danymi dostępnymi w piśmiennictwie zawarta jest na 16 stronach i stanowi bardzo ciekawą i wartościową część pracy. Autor po kolei omawia klasyczne czynniki prognostyczne w zaawansowanym raku endometrium, kolejno wskaźniki stanu zapalnego oznaczane w surowicy krwi, w tym wartość obliczonych i zastosowanych współczynników określających stosunek neutrofili do limfocytów (NLR), płytek do limfocytów (PLR), ich wzajemne relacje (NLR/PLR), punkty odcięcia. Ostatnia część dyskusji poświęcona jest analizie zastosowanych metod leczenia w aspekcie odległych wyników w konfrontacji z dostępnymi danymi z literatury. Całość dyskusji, choć wymagająca skupienia czytającego jest interesującym fragmentem rozprawy doktorskiej i niewątpliwie dowodzi głębokiej znajomości przedmiotu, dużej swobody w korzystaniu z piśmiennictwa i krytycznego stosunku do własnych wyników Doktoranta.

Pracę kończy cenna i rzadko spotykana w tego typu opracowaniach autokrytyka zwracająca uwagę na ograniczenia rozprawy ale też i jej atuty. Do tych pierwszych niewątpliwie należy retrospektywny charakter opracowania oraz brak jednolitych kryteriów kwalifikujących do poszczególnych rodzajów stosowanego leczenia. Na obronę - jako kontrargument należy stwierdzić, że najprawdopodobniej, choćby z powodów etycznych przeprowadzenie tego typu analizy w formie badania prospektywnego nie byłoby możliwe, a przynajmniej niezwykle trudne i kontrowersyjne.

Wreszcie opracowanie kończą wnioski wypływające z uzyskanych wyników, stanowiące jednocześnie odpowiedź na pytania zawarte w postawionym przez Doktoranta celu badania.

Autor stwierdza, że ilość wysoka ilość płytek krwi przed zabiegiem oraz wysoki poziom leukocytów i płytek przed leczeniem uzupełniającym są czynnikami rokowniczo niekorzystnymi. NLR i PLR korelują z OS i PFS. Autor wyznaczył na podstawie obliczeń wartości punktów odcięcia w oparciu o krzywe ROC dla NLR i PLR – przy których korelują one z czasami przeżycia i wolnymi od progresji. Według Autora klasyczne czynniki rokownicze takie jak wiek, stopień zróżnicowania komórkowego, typ histologiczny wg Bokhmana, doszczętność zabiegu operacyjnego, rodzaj stosowanego leczenia uzupełniającego, rodzaj radioterapii oraz ocena odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST w sposób istotny korelują z OS i PFS. Zaskakującym, choć udokumentowanym wnioskiem jest stwierdzenie, że dla zaawansowanego raka endometrium, FIGO, BMI, głębokość naciekania, poziom Ca125 przed leczeniem nie korelują z PS i PFS, natomiast, co zrozumiałe, poziom Ca125 po zakończonym leczeniu jest najsilniej korelującym z OS i PFS klasycznym czynnikiem prognostycznym.

Interesujące wnioski dotyczące wyników leczenia podaje Autor stosując podział chorych na grupy z zaawansowaniem miejscowym – ZM, (FIGO IIIA, IIIB i IVA) oraz z chorobą uogólnioną –ZO, (FIGO IIIC i IVB). Dla grupy ZM stopień zaawansowania FIGO i doszczętność zabiegu korelują z OS i PFS, natomiast w grupie ZO rodzaj zastosowanego leczenia uzupełniającego oraz NLR i PLR korelują z OS i PFS. Wg Doktoranta, dla obu grup badanych wiek, grading, typ histologiczny wg Bokhmana oraz odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST korelują z OS i PFS. Spośród klasycznych czynników rokowniczych dla obu grup najsilniej koreluje z OS i PFS wartość Ca125 określana po leczeniu. Spośród wielu interesujących tabel i rysunków niektóre będące wynikiem badań Autora, stanowią istotny przyczynek do rewizji nieco zarzuconych poglądów. Do takich zaliczyłbym spektakularny wpływ wartości Ca125, mierzonej po zakończonym leczeniu onkologicznym na rokowanie u chorych (rys 18). Podobnie ważne są krzywe Kaplana Meiera w zależności od współczynnika PLR i NLR/PLR-N/W. (rys 15 i 16).

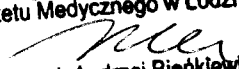
Z drugiej strony pamiętać należy, że dobór sposobu leczenia pacjentki jest w dużej mierze pochodną jej stanu i stopnia zaawansowania choroby. Nie powinien więc dziwić zły wynik odległej chemioterapii, która stosowana jest w najbardziej zaawansowanych etapach choroby, w których radioterapia nie znajduje zastosowania. Wyniki badań Doktoranta potwierdzają również klasyczny a nie zawsze respektowany kanon, obowiązujący w chirurgii onkologicznej, że nieradykalne operacje zaawansowanych nowotworów nie przynoszą korzyści pacjentowi.

Piśmiennictwo z którego umiejętnie korzysta Doktorant to 269 pozycji rozważnie dobranych z dostępnej literatury przedmiotu. Dobór tych prac jest gwarantem rzetelnej i gruntownie zgłębionej wiedzy w temacie, stanowiącym przedmiot rozprawy doktorskiej.

Z obowiązku recenzenta, czuję się w obowiązku zwrócić uwagę na drobne błędy, których Doktorant nie ustrzegł się, przygotowując niniejszy manuskrypt. Poza błędami literowymi, które pojawiły się głównie w I części pracy, nieco razi użycie takich określeń jak np. „progresować”. Uważam, że język polski daje możliwość zastąpienia takiego określenia terminem nie będącym spolszczonym słowem zaczerpniętym z języka angielskiego. Przy opracowywaniu pracy do druku należy również zwrócić uwagę na ujednolicenie formy w jakiej przedstawione są poszczególne pozycje piśmiennictwa i poprawienie znajdujących się tam ewidentnych błędów (np. poz 58 – prof. L Bodnar!).

W podsumowaniu stwierdzam z pełnym przekonaniem,, że przedstawiona mi do recenzji praca lek. Konrada Muzykiewicza jest cennym, samodzielnym opracowaniem

naukowym, i jako takie, w pełni odpowiada wymogom stawianym tego typu rozprawom. Autor wykazał w niej znakomitą znajomość przedmiotu i zawarł wiele istotnych obserwacji własnych, mających niezwykle istotne znaczenie w codziennej pracy klinicznej. Rozprawa napisana jest poprawnym, łatwym do czytania językiem. Dodatkowym czynnikiem, podnoszącym jej walor jest niezwykle staranna edycja i opracowanie graficzne. Biorąc pod uwagę powyższą ocenę, pozwalam sobie zwrócić się do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii z wnioskiem o dopuszczenie lek Konrada Muzykiewicza do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto, zważywszy na wszystkie zalety rozprawy, jej wartość kliniczną i naukową, uważam, że w pełni zasługuje ona na wyróżnienie.

KIEROWNIK
Oddziału Klinicznego Ginekologii Onkologicznej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Prof. dr-hab. med. Andrzej Bieńkiewicz