

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza Konrada Muzykiewicza pt. Analiza wartości prognostycznej biochemicznych markerów odpowiedzi zapalnej oraz klasycznych czynników prognostycznych u chorych leczonych z powodu zaawansowanego raka endometrium.

Nowotwory złośliwe trzonu macicy zajmują czwarte miejsce w Polsce wśród nowotworów złośliwych po nowotworach piersi, płuca i jelita grubego, a tym samym stanowią najczęściej występujący nowotwór złośliwy kobiecych narządów rodnych. Dziewięćdziesiąt procent zachorowań na te nowotwory występuje po 50 roku życia, a szczyt przypada na szóstą i siódmą dekadę życia. W ciągu ostatnich trzech dekad zachorowalność na nowotwory złośliwe trzonu macicy wzrosła niemal dwukrotnie, przy czym jej poziom w grupie kobiet młodych (w wieku 20-44 lat) pozostawał na względnie stałym poziomie, a największy wzrost odnotowano w populacji po 65 roku życia. Trend wzrostowy obserwowany jest w większości krajów wysoko rozwiniętych, a jego przyczynę upatruje się m.in. we wzroście występowania otyłości oraz cukrzycy typu II, spadku częstości stosowania progestagenów w hormonoterapii menopauzy oraz wzroście odsetka kobiet nierodzących.

W Polsce nowotwory złośliwe trzonu macicy były w 2018 roku dziewiątą z kolei przyczyną zgonów nowotworowych i czwartą wśród nowotworów narządów płciowych, kolejno po nowotworach piersi, jajnika i szyjki macicy. Największa ilość zgonów spowodowanych przez nowotwory złośliwe trzonu macicy przypada na siódmą i ósmą dekadę życia, także w tej grupie wiekowej zachorowalność rośnie najszybciej. National Cancer Institute podaje, że prawdopodobieństwo zachorowania przez kobietę na nowotwór złośliwy trzonu macicy w ciągu życia waha się pomiędzy 1-2%.

[Signature]

Autor w pracy, na podstawie danych z historii chorób 266 pacjentek leczonych w Centrum Onkologii Oddział w Krakowie podjął próbę oceny wartości znanych czynników prognostycznych zaawansowanego raka endometrium takich jak: wiek, stopień zróżnicowania, stopień zaawansowania, głębokość naciekania miometrium czy poziom białka Ca125. Następnie podjęta została próba znalezienia czynników predykcyjnych w obrębie wyników badań wykonywanych rutynowo u większości chorych z zaawansowanym rakiem endometrium przed leczeniem operacyjnym oraz przed leczeniem uzupełniającym. Przeprowadzono także analizę wyników leczenia pacjentek z rozpoznaniem zaawansowanego raka endometrium leczonych w Krakowskim Oddziale Centrum Onkologii w zależności od zastosowanych metod leczenia. Szczegółowo dokonano oceny wartości predykcyjnej biochemicznych parametrów stanu zapalnego towarzyszącego zaawansowanemu rakowi endometrium. Wyznaczono optymalne wartości punktów odcięcia dla współczynników neutrofile/leukocyty (NLR) i płytki krwi/limfocyty (PLR) oznaczanych przed leczeniem uzupełniającym u pacjentek z zaawansowanym rakiem endometrium. W kolejnej części pracy dokonano analizy wyników leczenia zaawansowanego raka endometrium w zależności od uznanych czynników predykcyjnych takich jak m.in. typ histologiczny, stopień zróżnicowania, stopień zaawansowania i rodzaj stosowanego leczenia. W efekcie podjętych badań zastosowano stratyfikację pacjentek z zaawansowanym rakiem endometrium do grup o niskim, pośrednim oraz wysokim ryzyku wczesnej progresji/nawrotu choroby oraz zgonu na podstawie wcześniej określonych parametrów.

Łącznie do analizy włączono 266 przypadków, a okresy obserwacji wahały się od 1 do 138 miesięcy. Zbieranie danych zakończono 5 lat po zakończeniu leczenia ostatniej włączonej do analizy chorej. Za punkty końcowe przyjęto czasy wolne od progresji oraz odsetki przeżyć całkowitych w perspektywach 12, 36 i 60 miesięcy. Dokonano analizy statystycznej korzystając z testów chi-kwadrat, Fishera, log-rank, Manna-Whitneya, Kruskala-Wallisa oraz modelu hazardów proporcjonalnych Coxa. W celu graficznego przedstawienia wyników posłużono się krzywymi Kaplana-Meiera oraz ROC. Za poziom istotności statystycznej przyjęto $p=0,05$.

Na podstawie analizy otrzymanych wyników autor sformułował kilka istotnych wniosków z punktu widzenia klinicznego.

Analiza jednoczynnikowa populacji 266 chorych z zaawansowanym rakiem endometrium wykazała, że wysoki poziom płytek krwi przed zabiegiem oraz wysokie poziomy



leukocytów i płytek krwi przed leczeniem uzupełniającym w sposób statystycznie istotny korelują z krótszymi czasami przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji. Zauważono również że NLR oraz PLR jako zmienne ilościowe w sposób statystycznie istotny korelują z krótszymi czasami przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji.

Analiza jednoczynnikowa wartości prognostycznej NLR i PLR jako zmiennych jakościowych zależnych od punktów odcięcia wykazała, iż w sposób statystycznie istotny korelują one z czasami przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji. Z kolei analiza wieloczynnikowa uwzględniająca klastyczne czynniki prognostyczne, które okazały się istotne statystycznie w przeprowadzonym badaniu wykazała, iż NLR jak zmienna jakościowa zależna od wyznaczonego punktu odcięcia jest niezależnym czynnikiem prognostycznym zaawansowanego raka endometrium w odniesieniu do pięcioletnich OS i PFS.

Analiza jednoczynnikowa 5-letnich OS i PFS w odniesieniu do uznanych czynników prognostycznych z rakiem endometrium wykazała, że wiek, stopień zróżnicowania nowotworu, typ histologiczny wg Bokhmana, doszczętność zabiegu operacyjnego, rodzaj zastosowanego leczenia uzupełniającego, rodzaj zastosowanej radioterapii oraz oceniana wg RECIST odpowiedź na leczenie w sposób statystycznie istotny korelują z czasami przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji. Udowodniono iż stopień zaawansowania wg. FIGO, BMI, głębokość naciekania miometrium, poziom Ca125 przed leczeniem nie korelują z OS i PFS w statystycznie istotny sposób. Poziom Ca125 oznaczony po zakończonym leczeniu najsilniej spośród klasycznych czynników prognostycznych koreluje z odsetkami pięcioletnich OS i PFS w analizie jednoczynnikowej. Poziom Ca125 oznaczony po leczeniu jako zmienna jakościowa zależna od ustalonego na podstawie krzywej ROC punktu odcięcia (21,4 U/ml) jest jedynym, spośród klasycznych, niezależnym czynnikiem prognostycznym w odniesieniu do 5-letnich OS i PFS w analizie wieloczynnikowej.

Podział pacjentek na grupy zaawansowania miejscowego i odległego w sposób statystycznie istotny koreluje z czasami przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji. W grupie zaawansowania miejscowego stopień zaawansowania FIGO koreluje w sposób statystycznie istotny z czasami przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji oraz doszczętność zabiegu koreluje w sposób statystycznie istotny z czasami



przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji. Natomiast w grupie zaawansowania odległego rodzaj zastosowanego leczenia uzupełniającego koreluje w sposób statystycznie istotny z czasami przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji.

Podział pacjentek w zależności od wartości NLR i PLR odniesionych do punktów odcięcia pozwolił na wyznaczenie w grupie wszystkich 266 chorych trzech podgrup różniących się rokowaniem w sposób istotny statystycznie.

Przedstawiona praca została prawidłowo zaplanowana i przeprowadzona, a jej układ jest typowy dla rozprawy na stopień doktora nauk medycznych. Rozprawa obejmuje 160 stron wydruku komputerowego, jest napisana poprawną polszczyzną oraz posiada staranny układ edytorski. Podzielona jest na 8 rozdziałów zatytułowanych: Wstęp, Cel pracy, Materiał i Metodyka, Wyniki, Dyskusja, Wnioski, Piśmiennictwo. Całość uzupełniona jest spisem treści, spisem rycin oraz tabel, oraz syntetycznymi streszczeniami w języku polskim oraz w języku angielskim. Rozdziały są dobrze rozplanowane, o prawidłowo zachowanej proporcji a przejrzysty układ czyni ją przystępną dla czytającego.

Załączone w kolejnym rozdziale piśmiennictwo obejmuje 109 pozycji, zarówno polsko jak i anglojęzycznych. Wszystkie wymienione publikacje zostały zacytowane w tekście rozprawy i stanowią obszerne wsparcie założeń badania i uzyskanych wyników.

Po zapoznaniu się z całością tekstu i wnikliwej analizie stwierdzam, że:

1. Praca autorstwa lek. Konrada Muzykiewicz jest Jego samodzielnym, niezwykle cennym dorobkiem naukowym, mającym duże implikacje w codziennej pracy klinicysty.
2. Badania zostały przeprowadzone poprawnie pod względem merytorycznym, a wnioski wynikające z analiz zostały prawidłowo sformułowane.

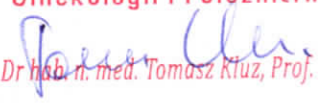
Podsumowując stwierdzam, że rozprawa doktorska lek Konrada Muzykiewicz wykonana została z niezwykłą dbałością, obejmuje bardzo ciekawy materiał badawczy, a szczególną uwagę zwraca staranna edycja, poprawna polszczyzna i nienaganna estetyka pracy. W tym miejscu pozwalam sobie na opinię, że podjęte przez Doktoranta wyzwanie wymagało dużej wiedzy, sprawności i doświadczenia.



Zgodnie z art. 16 Ustawy z dnia 14 marca 2003r o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (ustawa wraz z późniejszymi zmianami, Dz.U. z 2014 poz 1852) wnoszę do Rady Naukowej Centrum Onkologii – Instytutu im. M. Skłodowskiej – Curie o dopuszczenie lekarza Konrada Muzykiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Rzeszów, 20.07.2020.

KIEROWNIK KLINIKI
Ginekologii i Położnictwa


Dr hab. n. med. Tomasz Kluz, Prof. UR