

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza medycyny Marcina Miśka

pt:

" Analiza wybranych immunologicznych i immunohistochemicznych czynników prognostycznych u chorych na niezaawansowanego raka szyjki macicy, poddawanych radykalnej hysterektomii z limfadenektomią miedniczą".

Rozprawa doktorska lek. med. Marcina Miśka dotyczy aktualnego i interesującego problemu badawczego wybranych immunologicznych i immunohistochemicznych czynników prognostycznych u chorych na niezaawansowanego raka szyjki macicy, poddawanych radykalnej hysterektomii z limfadenektomią miedniczą. Praca liczy 87 stron łącznie z 15 tabelami i 10 rycinami, ich opisem, streszczeniem w języku polskim i angielskim oraz spisem 177 pozycji wykorzystanego przez Autora piśmiennictwa. Praca ma typowy układ zawierający wstęp, cel pracy, materiał, metody badań, wyniki, dyskusję, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim, opis tabel, rycin oraz piśmiennictwo.

We wprowadzeniu Autor przedstawił sytuację epidemiologiczną, obejmującą występowanie, zachorowalność i umieralność na raka szyjki macicy w Polsce i w skali globalnej, z podziałem na podtypy histopatologiczne. (Błąd redakcyjny na stronie 4 – wskaźnik 5- letnich przeżyć w 2006 r wyniósł 48,2% i był jednym z najwyższych? w Europie). W cytowaniach pojawiają się nazwiska powszechnie znanych w tej dziedzinie autorów, w tym również pochodzenia polskiego. Doktorant przedstawił przejrzyście znane czynniki ryzyka rozwoju raka szyjki macicy, opisał prekursorzy i stany przedrakowe raka szyjki macicy oraz porównał klasyfikację stopnia zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy wg. FIGO 2009 i TNM. W komentarzu do porównania obu systemów Autor stwierdza, że chociaż klasyfikacja TNM jest dokładniejsza, to ze względu na łatwość zastosowania klasyfikacji FIGO jest ona powszechniejsza. Świadczy to o doświadczeniu klinicznym Doktoranta. Dalej omawiana jest diagnostyka, drogi szerzenia się i czynniki prognostyczne raka szyjki macicy, w której to części szeroko omówione są immunohistochemiczne i immunologiczne czynniki prognostyczne. Na uznanie zasługuje szersze omówienie wartości prognostycznej wybranych współczynników krwi obwodowej w postaci NLR i PLR. W kolejnej części wstępu Autor opisuje metody leczenia raka szyjki macicy, w której słusznie zauważa, że zarówno radioterapia jak i leczenie chirurgiczne we wczesnych stopniach zaawansowania tego nowotworu (IA-IIA1) mają podobną skuteczność a wybór metody leczenia powinien uwzględniać możliwości lekarza i ośrodka jak i

świadomość, że połączenie radykalnej chirurgii z radioterapią znacznie podnosi ryzyko poważnych powikłań. Opisanie koncepcji chemioterapii neoadjuwantowej RSM, zarówno przed radioterapią jak i leczeniem operacyjnym, zwłaszcza w aspekcie choroby nowotworowej u ciężarnych świadczy o posiadaniu przez Doktoranta aktualnej wiedzy z zakresu zachowania płodności (oncofertility).

Wstęp został skonstruowany prawidłowo i dowodzi dużego zasobu wiedzy Doktoranta na temat dotychczasowych wyników badań nad sytuacją epidemiologiczną i aspektami klinicznymi chorych na raka szyjki macicy. Bardzo obszerny materiał chorych na RSM będący przedmiotem niniejszej dysertacji doktorskiej pochodzi w większości z własnej działalności klinicznej lek. med. Marcina Miśka.

Cele recenzowanej pracy zostały postawione jasno i oryginalnie. Autor słusznie zauważa potrzebę rozważenia części zagadnień związanych z populacyjnymi, mikroskopowymi, klinicznymi oraz przede wszystkim immunohistochemicznymi i immunologicznymi czynnikami prognostycznymi wśród chorych na RSM we wczesnych stadiach klinicznych poddanych pierwotnemu zabiegowi operacyjnemu.

Materiał badawczy i metodykę rozprawy doktorskiej oparto na analizie materiału klinicznego obejmującego 155 kobiet leczonych operacyjnie z powodu wcześnie zaawansowanego raka szyjki macicy w Klinice Ginekologii Onkologicznej Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w latach 2007-2015. Analizie retrospektywnej poddano dokumentację leczenia i obserwacji typu follow-up 143 chorych, z których po 5 letniej obserwacji 102 kobiety nadal żyły. Ponownej analizie patologicznej i immunohistochemicznej poddano preparaty histologiczne wszystkich 143 kobiet operowanych drogą laparotomii z powodu raka szyjki macicy. Morfologiczną, retrospektywną ocenę materiału tkankowego dokonano w oparciu o preparaty histologiczne, które zostały wykonane z blozków parafinowych przechowywanych w archiwum Zakładu Patomorfologii Nowotworów Świętokrzyskiego Centrum Onkologii. Wykorzystano metody immunohistochemiczne wg Hsu i wsp. Z zastosowaniem systemu wizualizacyjnego LSAB i SYSTEM-HRP (DAKO). Na uznanie zasługuje zastosowanie metod mikromacierzy tkankowych TMA.

W analizie statystycznej w sposób poprawny zastosowano model hazardów proporcjonalnych Coxa, natomiast jednowymiarowe analizy wpływu cech jakościowych zilustrowano krzywymi Kaplana- Meiera. Analizę wykonano w programie R, wersja 3,4,3. Na podstawie przeprowadzonych badań Autor stwierdził, że pięć lat od rozpoczęcia leczenia przeżyło 102 (71,3%) kobiet. Zmarło 31 (28,7%) kobiet. Nie udało się ustalić przyczyn zgonów wszystkich zmarłych przed upływem 5 lat, co świadczy nie tyle o słabości

niniejszego opracowania co niewydolności systemu monitorowania chorych min. onkologicznych w naszym kraju. Z analizy statystycznej wynika, że istotnie statystyczny wpływ na przeżycia w analizowanej grupie miały: stopień zaawansowania klinicznego IIB RSM, umiarkowany i niski stopień zróżnicowania histologicznego raka, zajęty margines operacyjny, przerzuty do węzłów chłonnych miedniczych, naciekanie cieśni macicy, naciek przymacicza w materiale operacyjnym, zajęcie przestrzeni naczyniowych- LVSI oraz wysoka ekspresja CD8 w podścielisku i w guzie.

Jednym z najważniejszych, w mojej opinii, zaobserwowanych wyników jest fakt, że wartości wskaźników NLR, PLR, ekspresja p53, i ekspresja CD8 w podścielisku guza nie zależą od analizowanych cech populacyjnych, klinicznych i makroskopowych ($p>0,05$).

Dla potrzeb niniejszego badania autor podzielił grupy badanych kobiet na młodsze i starsze niż 45 lat w czasie leczenia operacyjnego.

Jedyną cechą, która z różną częstością występowała w obu porównywanych grupach była ekspresja białka PTEN. Z analizy jednoczynnikowej wynika natomiast, że istotnie statystycznie, negatywny wpływ na przeżycie w młodszej grupie chorych miały wyższy niż I stopień zaawansowania wg. FIGO, przerzuty do węzłów chłonnych miednicy, naciekanie cieśni macicy, średnica guza > 4 cm, naciek przymacicza, zajęcie LVSI oraz obecność nacieku w materiale operacyjnym. W analizie wieloczechowej żadna z cech nie osiągnęła istotnego wpływu na przeżycie w tej grupie chorych jednak z zaznaczonym trendem do negatywnego wpływu na przeżycie obecności przerzutów w węzłach chłonnych miednicy ($p=0,57$). Być może wynika to z wielkości analizowanej populacji.

W dyskusji, już na samym jej początku, autor zauważa, że staranna chirurgia RSM pozwala zredukować wskazania do leczenia uzupełniającego do 3 najważniejszych : obecności przerzutów w węzłach chłonnych miednicy, dodatniego marginesu operacyjnego i nacieku przymacicza. Mając na uwadze jednak brak aktywnego programu profilaktyki RSM oraz fakt, że chore z RSM leczone są w szpitalach rejonowych i brak jest programu centralizacji leczenia onkologicznego wyniki leczenia chorych na RSM nie ulegną szybkiej poprawie- recenzujący w pełni zgadza się z tym spostrzeżeniem. Słuszne zatem wydaje się poszukiwanie nowych czynników prognostycznych w RSM.

W dyskusji Doktorant prowadzi krytyczne porównanie swojego projektu badania oraz analizowanych czynników prognostycznych, wyników leczenia i przyczyn niepowodzeń leczenia z danymi uzyskanymi z obszernej literatury przedmiotu. Dyskusja została przeprowadzona szeroko, z wykorzystaniem istotnych, najnowszych publikacji. W ostatniej części dyskusji Doktorant rzetelnie przedstawił ograniczenia swojej pracy. Obejmują one brak

informacji o charakterze niepowodzeń leczenia oraz liczbie zgonów spowodowanych RSM, stosunkowo krótki czas obserwacji chorych (wczesne postaci RSM należą do dobrze rokujących nowotworów), po trzecie niejasne wskazania do brachyterapii u ok. 13% chorych i wreszcie zauważalne w analizie statystycznej braki danych wejściowych. W mojej opinii to ostatnie ograniczenie może stanowić punkt wyjścia do przeprowadzenia ciekawej analizy wyników leczenia w zależności od wielkości szpitala, w którym dokonuje się pierwotnego leczenia onkologicznego. Pomimo powyższych ograniczeń w przedstawionej mi do recenzji analizie kompleksowo ocenione zostały czynniki prognostyczne u chorych na wczesnie zaawansowanego raka szyjki macicy. Godnym podkreślenia jest nowatorski aspekt analizy obejmujący prognostyczną wartość hematologicznych wskaźników stanu zapalnego towarzyszącego wczesnym etapom karcinogenezy w obrębie szyjki macicy.

Na podstawie przeprowadzonych badań autor sformułował cztery trafne wnioski. Wiek poniżej 45 rż nie wydaje się mieć znaczenia prognostycznego u chorych na RSM. Według Autora populacja tych chorych różni się istotnie od starszych chorych ekspresją białka PTEN w guzie. W analizie wielocechowej nie określono specyficznych czynników prognostycznych w tej subpopulacji chorych na RSM.

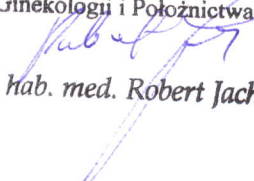
Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska została napisana zgodnie z zasadami tego typu pracy naukowej. Autor nie ustrzegł się jednak pewnych drobnych uchybień językowych i ortograficznych. We wstępie, na stronie 8 warto uzupełnić informację o zwiększeniu nie tylko swoistości ale i czułości skriningu raka szyjki macicy poprzez wprowadzenie kolposkopii, która nadal pozostaje złotym standardem w rozpoznawaniu wczesnego raka szyjki macicy. Również w cytowanym piśmiennictwie zdarzają się błędy literowe i stylistyczne. Uchybienia są jednak mało znaczące i nie mają wpływu na ogólną wartość tego ciekawego opracowania.

Na podstawie przedstawionej rozprawy stwierdzam, że lekarz medycyny Marcin Misiek dogłębnie przestudiował badane zagadnienie, potrafił zastosować i opanować odpowiednie metody badawcze, a także prawidłowo zinterpretować uzyskane wyniki. Przedstawione opracowanie jest oryginalną i bardzo obszerną analizą nad czynnikami prognostycznymi u chorych na wczesną postać raka szyjki macicy poddanych radykalnej histerektomii z limfadenektomią miedniczną. Praca spełnia kryteria rozprawy na stopień doktora nauk medycznych.

W związku z powyższym zwracam się z wnioskiem do *Komisji ds. przewodów doktorskich Rady Naukowej Centrum Onkologii- Instytut im. Marii Skłodowskiej- Curie* w

Warszawie o dopuszczenie lek. med. Marcina Miśka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Kliniki Endokrynologii Ginekologicznej
Katedry Ginekologii i Położnictwa UJ CM


dr hab. med. Robert Jach