

Recenzja rozprawy doktorskiej

Lekarza medycyny Szymona Piątka

pt:

”Ocena zmian stężeń CA-125 uznawanych za prawidłowe w wykrywaniu
wznowy raka jajnika”.

Rozprawa doktorska lek. med. Szymona Piątka dotyczy aktualnego i interesującego problemu badawczego analizy zmian stężenia CA-125 w zakresach uznanych za prawidłowe w aspekcie wykrywania wznowy raka jajnika. Praca liczy 94 strony łącznie z 11 tabelami i 9 rycinami, ich opisem, streszczeniem w języku polskim i angielskim, oświadczeniem Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym oraz spisem 54 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 wstępie Autor przedstawił zagadnienie raka jajnika jako istotny problem i wyzwanie dla współczesnej ginekologii onkologicznej; słusznie zauważa, że do potencjalnych mechanizmów poprawy przeżycia chorych z tym nowotworem złośliwym należą: rozpoznanie choroby we wczesnym stadium zaawansowania klinicznego, wdrażanie nowych leków (terapia celowana) oraz wczesne wykrycie wznowy choroby. Dalej następuje opis sytuacji epidemiologicznej kobiet z rakiem jajnika w Polsce i w ujęciu ogólnoeuropejskim (cytacje z danych WHO, IARAC, badania EURO CARE-5 i CONCORD-2). Opis obrazu klinicznego, podziału histopatologicznego i klinicznego nowotworów jajnika przedstawiony został rzetelnie w oparciu o 3 dostępne skale objawów klinicznych ułatwiających rozpoznanie raka jajnika, klasyfikację WHO i FIGO

2014 a także ściśle określone rekomendacje CAP w zakresie oceny stopnia zróżnicowania komórek guza jajnika, w których po raz pierwszy uwzględniono raka otrzewnej i raka jajowodu.

W części opisującej patogenezę raka jajnika, Autor wykazał się znajomością teorii powstawania tego nowotworu, wyjaśniającą w części karcinogenezę w obrębie jajowodu- teoria STIC i jego związku z rakiem surowiczym jajnika.

Po krótkim historycznym opisie teorii patogenezy jajnika Autor przedstawia szczegółowo i precyzyjnie obowiązującą obecnie dualistyczną koncepcję patogenezy raka jajnika wyróżniającą typ I (LGSC) i II raka jajnika (HGSC).

Opisując czynniki ryzyka oraz czynniki ochronne wystąpienia raka jajnika Doktorant wymienia wprawdzie złożoną terapię estrogenno- gestageną ale jedynie w odniesieniu do zwiększonego ryzyka u kobiet stosujących hormonalną terapię menopauzy, należałoby w tym miejscu przedstawić metaanalizy dotyczące protekcyjnego wpływu złożonych preparatów E-P w odniesieniu do ryzyka zachorowania na raka jajnika (IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *Pharmaceuticals. Combined estrogen-progestogen contraceptives* Exit Disclaimer. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans* 2012; 100A:283-311. Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, et al. Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology* 2013; 122(1):139-147., Wentzensen N, Poole EM, Trabert B, et al. Ovarian cancer risk factors by histologic subtype: An analysis from the Ovarian Cancer Cohort Consortium. *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34(24):2888-2898).

W dalszej części tego rozdziału czytelnik zapoznaje się z opisem antygenu nowotworowego CA-125, zauważając, że dokładna rola tej cząsteczki w warunkach fizjologicznych nie została dotychczas poznana a arbitralne wyznaczenie górnej wartości normy za 35 U/ml wykazano po analizie zdrowych kobiet, co uniemożliwia wykorzystanie tego markera do celów profilaktyki wtórej raka jajnika, aczkolwiek Autor wspomina o zaleceniu PTGO stosowania algorytmu RMI wykorzystującym obok statusu menopauzalnego i cech ultrasonograficznych zmiany jajnika również stężenie CA-125.

Niewątpliwie marker ten znajduje obecnie główne zastosowanie w ocenie skuteczności leczenia i przewidywania optymalnej cytoredukcji jak i przeżyciem całkowitym. Innym klinicznie istotnym zagadnieniem jest możliwość wykrycia wznowy przed manifestacją

kliniczną. Powszechnie przyjęty za GCIG dwukrotny wzrost stężenia CA-125 powyżej normy i podwojenie najniższego poziomu markera u pacjentek, u których nie uzyskano remisji markerowej należy traktować jako wznowę. Odpowiednio wysoka czułość i swoistość wynosi 82% i 98%. Dalej następuje opis nowych markerów raka jajnika oraz badania obrazowe i ich przydatność jak i ograniczenia. Doktorant wspomina również krótko o skriningu raka jajnika i zaleceniu klasy D US Preventive Services Task Force. Część opisująca leczenie raka jajnika jest napisana przejrzysto i obejmuje leczenie chirurgiczne, chemioterapię, chemioterapię neoadjuwantową, ocenę skuteczności leczenia oraz postępowanie w przypadku nawrotu choroby. Jest to część napisana zgodnie ze współczesną wiedzą, Autor cytuje badania AURELIA i ICON-7. Warto zacytować zatem badanie LION, kwestionujące zasadność systemowej limfadenektomii w raku jajnika.

Pomimo tych zastrzeżeń stwierdzam, że wstęp został skonstruowany prawidłowo i dowodzi dużego zasobu wiedzy Doktoranta temat dotychczasowych sytuacji epidemiologicznej i wyników leczenia raka jajnika.

Cel niniejsze pracy został postawione jasno i oryginalnie.

W rozdziale materiał i metody, przedstawiono retrospektywną analizę 347 chorych na raka jajnika leczonych w I Katedrze i Klinice Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Klinice Ginekologii Onkologicznej Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie w latach 01.01.2012-31.12.2016 r. Do badania zakwalifikowano 186 pacjentek spełniających przyjęte kryteria włączenia. Punktem końcowym badania było wystąpienie nawrotu choroby. Minimalny okres obserwacji chorych włączonych do badania wyniósł 12 miesięcy Kryteria włączenia do badania oraz zakres badań podczas wizyt kontrolnych, jak i sposób pobierania surowicy krwi i oznaczania stężenia CA-125 spełniają kryteria dobrej praktyki klinicznej (GCP- good clinical practice)

Analizę statystyczną pracy oparto o założenia podręcznika van Bell i wsp. a w rozstrzygnięciu technicznych i metodologicznych aspektów pracy posłużono się dokumentacją SAS/STAT 9.4/14.4 User Guid, SAS Institute Inc. Cary. NC, USA, 2017.

Wyniki.

Ogólna charakterystyka badanej grupy jest reprezentatywna dla populacji polskich kobiet chorujących na raka jajnika; najczęściej stwierdzanym typem histologicznym był rak surowiczy (73,8%) G3 (69,6%). Mediana stężenia CA-125 w momencie wykrycia choroby wynosiła 229,2U/ml i u wszystkich kobiet uzyskano remisję markerową z medianą CA-125 wynoszącą po zakończeniu leczenia 10,0 U/ml. Analiza czynników kliniczno- patologicznych wykazała istotny wpływ typu histologicznego guza, stopnia zaawansowania, zakresu cytoredukcji oraz chemioterapii neoadjuwantowej na ryzyko wznowy, recenzujący potwierdza te obserwacje na podstawie wiedzy i analizy materiału własnego. Na podstawie analizy Kaplana- Meiera wykazano, że prawdopodobieństwo przeżycia bez wznowy raka jajnika w 12,24,36,48 oraz 60 miesiącu od momentu rozpoznania wyniosło odpowiednio 92,2%,50,56%,36,76%,25,56% oraz 23,24%. Mediana stężenia CA-125 po zakończeniu leczenia wyniosła 10,0 U/ml Odsetek chorych z utrzymującym się stężeniem CA-125 w przedziale normy w 3 i 6 miesiącu od zakończenia leczenia wyniósł odpowiednio 93,88% i 69,05%. Wykazano, że zwiększenie stężenia CA-125 w przedziale normy związane było z wyższym ryzykiem nawrotu choroby. Ryzyko wznowy według autora nie jest stałe dla danego stężenia (bądź różnicy stężeń) CA-125 i zależy od czasu od zakończenia leczenia. Zwiększenie poziomu CA-125 o >5 U/ml w ciągu 3 i 6 msc. Od zakończenia leczenia powoduje wzrost ryzyka wznowy odpowiednio o HR=7,6 oraz 5,29 ($p<0,0001$). Ponadto stężenie CA-125 po zakończeniu leczenia było również związane z ryzykiem wznowy. Pacjentki, których stężenie CA-125 po uzyskaniu remisji wyniosło 11-25 U/ml oraz 26-35 U/ml miały istotnie wyższe ryzyko nawrotu niż chore ze stężeniem CA-125 <10 U/ml i wyniosło ono odpowiednio HR=1,87 i 2,17 ($p<0,018$)

Na podstawie przeprowadzonych badań, Autor wysunął 4 trafne i interesujące zarówno z naukowego jak i klinicznego punktu widzenia wnioski.

Zwiększenie stężenia CA-125 o >5 U/ml w przedziale normy u pacjentek które zakończyły leczeni I rzutu oraz uzyskały pełną remisję istotnie zwiększa ryzyko wznowy raka jajnika.

Ryzyko wznowy nie jest stałe dla danego stężenia bądź zmian stężeń CA-125 i zależy ono od czasu od zakończenia leczenia.

Przeliczenie ryzyka wznowy na 1 U/ml umożliwia porównanie ryzyka nawrotu między poszczególnymi pacjentkami.

Stężenie CA-125 w przedziale normy po zakończeniu leczenia związane jest z różnym ryzykiem nawrotu choroby.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska została napisana zgodnie z zasadami tego typu pracy naukowej. Na podstawie wnikliwej analizy przedstawionej rozprawy stwierdzam, że lekarz medycyny Szymon Piątek dogłębnie przestudiowała badane zagadnienie, potrafiła zastosować i opanować odpowiednie metody badawcze, a także prawidłowo zinterpretować uzyskane wyniki. Przedstawione opracowanie jest oryginalną i bardzo obszerną analizą znaczenia zmian stężeń CA-125 uznawanych za prawidłowe w wykrywaniu wznowy raka jajnika. Praca spełnia kryteria rozprawy na stopień doktora nauk medycznych.

W związku z powyższym zwracam się z wnioskiem do Wysokiej Rady I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. med. Szymona Piątka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

prof. UJ dr hab. n. med. Robert Jach
specjalista ginekolog położnik
specjalista ginekolog onkolog
specjalista epidemiologii
ginekologicznej i rozrodczości
7788381 980609677