

Kielce 20.09.2018 r.



Dr hab. n. med. Prof. UJK Wojciech Rokita  
Kierownik Kliniki  
Położnictwa i Ginekologii

Wojewódzki Szpital Zespolony  
Ul. Grunwaldzka 45, 25-726 Kielce  
Tel. kom. 601 480 918  
Tel. 41 36 71 263 fax 41 345 10 09  
email: rokita@kielce.com.pl

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Szymona Piątka nt  
**„Ocena znaczenia zmian stężeń CA-125 uznawanych za prawidłowe  
w wykrywaniu wznowy raka jajnika”**

Rak jajnika jest przyczyną największej liczby zgonów spośród wszystkich nowotworów narządów moczowo – płciowych u kobiet. Ze względu na początkowo bezobjawowy przebieg choroba jest wykrywana zwykle dopiero w zaawansowanych stadiach, co powoduje że całkowite wyleczenie najczęściej nie jest już możliwe. U większości chorych obserwuje się dość dobrą odpowiedź na chemioterapię I rzutu, jednak często dochodzi do wznowy co pogarsza rokowanie i wyniki leczenia. Z tego powodu niezwykle ważne jest jak najwcześniejsze wykrycie nawrotu choroby, co pozwoli na szybkie wdrożenie odpowiedniego leczenia i zwiększa szanse na dłuższe okresy przeżycia pacjentek.

Antygen nowotworowy CA-125 od przeszło 30 lat jest szeroko wykorzystywany jako marker w diagnostyce onkologicznej, w tym w ocenie skuteczności leczenia różnych typów nowotworów. Powszechnie wiadomo, że u kobiet chorych na raka jajnika zwiększenie stężenia tego markera powyżej normy może poprzedzać nawrót choroby. W dostępnym piśmiennictwie jest natomiast niewiele doniesień, w których podjęto próbę opracowania skutecznego sposobu wczesnego wykrywania wznowy tego nowotworu jedynie w oparciu o wzrost stężenia CA125 w zakresie przyjętym jako norma. Z tego powodu z ogromnym zainteresowaniem zapoznałem się z treścią rozprawy doktorskiej lek. Szymona Piątka nt "Ocena znaczenia zmian stężeń CA-125 uznawanych za prawidłowe w wykrywaniu wznowy raka jajnika". Przedstawiona mi do oceny dysertacja wraz z piśmiennictwem i załącznikami liczy 94 strony, zawiera 11 tabel i 9 rycin. Składa się z takich rozdziałów jak: Wstęp, Cel pracy, Materiał i Metody, Wyniki, Dyskusja, Wnioski, Bibliografia, Wykaz rycin, Wykaz tabel, Wykaz skrótów

oraz Streszczenie w języku polskim i angielskim. Rozprawa ma typowy układ dla tego typu prac, została napisana zrozumiałym językiem praktycznie bez błędów, a jej przejrzysty układ powoduje że praca jest bardzo czytelna.

### **Wstęp**

Rozdział Wstęp jest bardzo rozbudowany, obejmuje 20 stron tekstu i zawarte są w nim informacje na temat epidemiologii i obrazu klinicznego raka jajnika, aktualnych systemów klasyfikacji tego nowotworu, jego patogenezy, antygenu nowotworowego CA-125, nowych markerów wykorzystywanych w diagnostyce tego nowotworu, badań obrazowych przydatnych w rozpoznawaniu raka jajnika oraz jego wznów. Doktorant omówił również we wstępie zagadnienia związane z możliwością wykorzystania badań przesiewowych w raku jajnika oraz metody leczenia tego nowotworu. W tej części rozprawy kandydat bardzo szczegółowo omówił także zagadnienia związane z patogenezą raka jajnika przedstawiając aktualnie obowiązujące teorie na ten temat. Słusznie zaznaczył, że obecnie obowiązującą koncepcją patogenezy tego nowotworu jest model dualistyczny. Na zakończenie wstępu doktorant przedstawił zagadnienia związane z oceną skuteczności leczenia raka jajnika, obserwacją chorych po leczeniu oraz zasady postępowania w przypadku stwierdzenia wznowy choroby. Należy podkreślić, że cały rozdział jest pewnego rodzaju małą monografią, został bardzo dobrze napisany i stanowi doskonałe wprowadzenie do dalszej części rozprawy, pozwalając na jej pełne zrozumienie.

### **Cel pracy**

Cel pracy został sformułowany prawidłowo oraz jednoznacznie i nie budzi żadnych zastrzeżeń. Głównym celem pracy była ocena znaczenia zmian stężeń CA-125 w surowicy krwi w przedziale normy u kobiet chorych na raka jajnika z pełną remisją: jajnikową, kliniczną oraz radiologiczną po zakończeniu leczenia I rzutu.

*Anna*

## **Materiał i metody**

Badania miały charakter retrospektywny i przeprowadzono je na grupie 168 pacjentek, które w okresie od 01. 01. 2012 do 31.12.2016 roku były leczone z powodu raka jajnika w I Katedrze i Klinice Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz w Klinice Ginekologii Onkologicznej Centrum Onkologii im Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Kryteria włączenia do badań nie budzą zastrzeżeń. Głównymi kryteriami na podstawie których zakwalifikowano pacjentki do grupy badanej było uzyskanie remisji markerowej, klinicznej oraz radiologicznej według kryteriów RECIST 1.1. Jako punkt końcowy doktorant przyjął wystąpienie nawrotu choroby. W końcowej części tego rozdziału autor scharakteryzował również szczegółowo metodykę przeprowadzonych badań. Analiza statystyczna uzyskanych wyników została przeprowadzona prawidłowo za pomocą odpowiednich testów z użyciem nowoczesnych narzędzi statystycznych. Zgodę na przeprowadzenie badań wydała Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym decyzją nr AKBE/26/2018.

## **Wyniki**

Rozdział wyniki został przedstawiony w sposób przejrzysty i zrozumiały w oparciu o spójny tekst liczący 12 stron uzupełniony 7 tabelami i 8 rycinami, które zostały włączone do tekstu pracy. Uogólnienie wyników zostało dokonane w oparciu o analizę statystyczną przy użyciu profesjonalnych narzędzi statystycznych. Należy stwierdzić, że algorytm doboru testów został każdorazowo spełniony. Wyniki badań przeprowadzonych przez doktoranta wykazały istotny wpływ typu histologicznego guza, stopnia zaawansowania klinicznego, zakresu cytoredukcji oraz chemioterapii neoadiuwantowej na ryzyko wystąpienia wznowy nowotworu. Kandydat zaobserwował również, że prawdopodobieństwo przeżycia bez wznowy raka jajnika zmniejszało się wraz z upływem czasu obserwacji. Wyniki badań uzyskane przez lek. Szymona Piątka wykazały również istotną statystycznie zależność pomiędzy ryzykiem wznowy, a stężeniem CA 125 po zakończeniu leczenia. Pozwoliło to autorowi na wyznaczenie 3 przedziałów wartości stężeń CA125, które można przyjąć za czynniki ryzyka wystąpienia wznowy. Obserwacje te mają dużą wartość praktyczną i mogą być z powodzeniem

wykorzystane w codziennej praktyce klinicznej. Doktorant wykazał również, że w grupie chorych na raka jajnika u których stężenie CA-125 wzrasta o więcej niż 5 U/ml w okresie 3 oraz 6 miesięcy od zakończenia leczenia występuje istotnie wyższe ryzyko wznowy. Pozwoliło to na wyliczenie bardzo interesującego współczynnika ryzyka nawrotu choroby w przeliczeniu na 1 U/ml w zakresie normy stężeń CA-125. Współczynnik ten pozwala na porównywanie ryzyka wznowy pomiędzy chorymi uzyskującymi różne zmiany stężeń w obrębie tego samego przedziału wartości. Bardzo ciekawe są również obserwacje w grupie chorych leczonych bewacyzumabem , u których w 3 miesiącu po rozpoczęciu terapii nie stwierdzono związku między zmianą stężenia CA-125, a wznową choroby. W tej grupie pacjentek w 6 miesiącu obserwacji w przypadku wzrostu stężenia o więcej niż 5 U/ml ryzyko wystąpienia wznowy było najwyższe. Równie istotne było stwierdzenie przez kandydata, że w przypadku zmiany stężenia CA-125 o więcej niż 5 U/ml w 3 miesiącu od zakończenia leczenia prawdopodobieństwo przeżycia dwóch lat wolnych od wznowy jest równe 0. Jednak najciekawsze zdaniem recenzenta było podjęcie przez doktoranta próby oceny znaczenia zmian stężenia CA-125 w przedziale normy u pacjentek z rakiem jajnika w okresie pomiędzy 6 a 9 miesiącem od rozpoznania choroby. Uzyskane w tym zakresie wyniki są bardzo obiecujące, ale wymagają przeprowadzenia dalszych badań na liczniejszej grupie chorych, aby jednoznacznie można było stwierdzić, że zmiany stężeń CA-125 w tym zakresie są rzeczywiście wczesnymi sygnałami wznowy choroby.

## Dyskusja

Recenzent jest zadowolony z przedstawionej dyskusji, która nie tylko podsumowuje uzyskane rezultaty lecz jest pełną naukowych przypuszczeń próbą skonfrontowania wyników własnych z obserwacjami dostępnymi w aktualnym piśmiennictwie. W rozdziale tym zawarte są również samodzielne obserwacje i wnioski doktoranta oparte na starannej analizie bogatego materiału.

## **Wnioski**

Rozprawę wieńczą 3 wnioski, które w większości wynikają z założonych celów pracy oraz uzyskanych wyników badań. Wszystkie wnioski są ważne, ale zdaniem recenzenta największe znaczenie praktyczne ma wniosek numer 1. Doktorant wykazał bowiem, że zwiększenie w stężenia CA-125 o 5 U/ml przedziale normy, u pacjentek które zakończyły leczenie I rzutu oraz uzyskały pełną remisję istotnie zwiększa ryzyko wznowy raka jajnika. Stwarza to nadzieję na możliwość wcześniejszego wdrażania kolejnych rzutów chemioterapii i poprawę skuteczności leczenia tego groźnego nowotworu.

## **Piśmiennictwo**

W rozprawie zacytowano 182 pozycje piśmiennictwa odnoszące się do omawianych zagadnień. Należy przy tym zwrócić uwagę na dwa elementy – po pierwsze – doktorant uwzględnił najnowsze doniesienia pochodzące nawet z 2018 roku, co świadczy o tym, że śledzi na bieżąco literaturę opracowywanego tematu, po drugie – kandydat zacytował kilka cennych pozycji pochodzących z polskiego piśmiennictwa co bardzo rzadko jest spotykane w tego typu opracowaniach.

## **Wnioski końcowe**

Dysertację oceniam bardzo wysoko i uważam, że lek. Szymon Piątek bardzo dobrze opanował metodykę pracy naukowej. Praca stanowi samodzielne rozwiązanie przez doktoranta niełatwego problemu naukowego oraz wskazuje na wysoki zasób wiedzy teoretycznej i praktycznej w podjętym temacie. Dla mnie osobiście jako lekarza praktyka szczególne znaczenie ma fakt, że przeprowadzone badania są bezpośrednio związane z działalnością kliniczną i dotyczą wciąż aktualnego i nie do końca rozwiązanego problemu jakim jest diagnostyka i leczenie wznów u pacjentek chorych na raka jajnika.

Z obowiązku recenzenta muszę jednak zwrócić uwagę na pewne elementy rozprawy, które wymagają korekty:

1. W rozdziale Materiał i Metody nie podano liczebności grupy badanej, dane te zostały zawarte w rozdziale Wyniki. Uzupełnienie tej informacji poprawi czytelność pracy i ułatwi jej zrozumienie.

2. W tabeli numer 5 stopień zróżnicowania raka jajnika oznaczono cyframi rzymskimi. Bardziej czytelne i zrozumiałe byłoby użycie oznaczeń G1, G2, G3 tak jak doktorant dokonał tego na stronie 30 w rozdziale 6.11.
3. W tabeli numer 7 stopnie zaawansowania raka jajnika oznaczono cyframi arabskimi. W piśmiennictwie do oznaczenia stopni zaawansowania według FIGO używa się cyfr rzymskich, należałoby to zmienić.

Te drobne uwagi w najmniejszym stopniu nie rzutują negatywnie na wartość merytoryczną ocenianej pracy i mam nadzieję, że zostaną uwzględnione w kolejnym wydaniu rozprawy doktorskiej.

Podsumowując uważam, że przedstawiona mi do oceny dysertacja lek. Szymona Piątka nt "Ocena znaczenia zmian stężeń CA-125 uznawanych za prawidłowe w wykrywaniu wznowy raka jajnika" w pełni odpowiada merytorycznym i formalnym wymogom stawianym pracom na stopień doktora nauk medycznych, określonym w artykule 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2003 nr 65 poz. 595 ze zm.). Przeprowadzone badania ich wartość naukowa i przydatność kliniczna oraz dojrzałość wyводу naukowego powodują, że praca jest bardzo interesująca również pod względem praktycznym.

Mam zatem zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Naukowej I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lekarza Szymona Piątka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. med. Prof. UJK Wojciech Rokita  
specjalista położnictwa i ginekologii  
specjalista perinatologii  
673 000