

Kraków, 2018-03-19

Ocena rozprawy doktorskiej lek.med. Marcina Misiek pt.: „Analiza wybranych immunologicznych i immunohistochemicznych czynników prognostycznych u chorych na niezaawansowanego raka szyjki macicy, poddawanych radykalnej hysterektomii z limfadenektomią miedniczną”.

Rozprawa doktorska liczy 87 stron i ma typowy układ dla tego typu prac, a więc składa się ze wstępu, celu pracy, materiału i metod, wyników, dyskusji, wniosków, piśmiennictwa, opisu tabel, rycin oraz streszczenia w języku polskim i angielskim.

We wstępie liczącym 18,5 strony Autor omawia zagadnienia epidemiologii raka szyjki macicy oraz czynniki rozwoju raka. Na pierwszym miejscu pisze o zakażeniu HPV typami o wysokim potencjale onkologicznym lecz nie wspomina czy tu chodzi o zakażenie przewlekłe. Autor również tu nie wspomina, że zażywanie antykoncepcji hormonalnej przez nałogowe palaczki radykalnie zwiększa podatność na raka szyjki macicy.

Także omawiając badania przesiewowe Autor wspomina że Bethesda System zastępuje podział Papanicolaou lecz nie pisze dlaczego. Również Autor nie wspomina, że kolposkopia w badaniach przesiewowych służy do wykrywania i lokalizacji zmiany, a więc skąd ją pobrać! Również Tabele 1 i 2 napisy sprawiają wrażenie niewykończonych (w ten sposób nie powinno się skracać). Cały Zachód zrezygnował z konizacji elektrycznej (owszem stosuje się to wycięcie zmiany pętlą elektryczną o częstotliwości fal radiowych by nie zaburzać granicy wycięcia).

W związku z faktem, że zarówno kliniczne jak mikroskopowe czynniki prognostyczne raka szyjki macicy tj. stopień zaawansowania, typ histologiczny, stopień zróżnicowania nowotworu, wielkość guza, stan marginesu operacyjnego oraz przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych i stan sprawności chorych są znane. Natomiast znacznie słabiej poruszane są molekularne, immunologiczne i immunohistochemiczne czynniki tj. nacieki limfocytów T cytoksycznych w obrębie

guza nowotworowego i podścieliska obecność nacieków makrofagów, stosunek ilości neutrofili do limfocytów (NLR) ilości płytek krwi do limfocytów (PLR), index proliferacyjny Ki67 ekspresji białka p53, białka p16 i białka PTEV. Stąd te dane, ich analiza stały się celem pracy Autora, który sformułował w 4 punktach jednak wszędzie oprócz analizy czynników immunohistologicznych i immunologicznych uwzględnia także analizę danych klinicznych, patologicznych i mikroskopowych u chorych na raka szyjki macicy leczonych operacyjnie.

Materiał pracy stanowią leczone kobiety w Świętokrzyskim Centrum Onkologii w latach 2007-2014 w ilości: 155 chorych z powodu raka szyjki macicy. Ostatecznie obserwowano 143 z których po 5 letniej obserwacji 102 żyło, a zmarło 41 kobiet. U wszystkich kobiet wykonano histerektomię radykalną z miedniczą limfadenektomią drogą laparotomii. Uzyskany materiał biologiczny poddano analizie odczynów immunohistologicznych. W pierwszej kolejności przeanalizowano całą grupę 143 chorych, a następnie wyodrębniono grupę powyżej 45 roku życia, która poddano analizie jedno lub wieloczynnikowej metodą Coxa.

Przeanalizowano wybrane epidemiologiczne, kliniczne i mikroskopowe oraz immunohistochemiczne i immunologiczne cechy badanej grupy 143 chorych z rakiem szyjki macicy.

Ujmując ściśle dokonano analiz jednocechowych i wielocechowych prognostycznego znaczenia wybranych epidemiologicznych, klinicznych, mikroskopowych, immunohistochemicznych i immunologicznych cech metodą Coxa. Następnie porównano te cechy w 2 grupach wiekowych tj. u kobiet do 45 lat i powyżej tego wieku.

Z analizy jednocechowej Autor uzyskał istotnie statystycznie negatywny wpływ na przeżycia tj. stopień zaawansowania, stopnia zróżnicowania, zajęcie marginesu operacyjnego, przerzuty do węzłów chłonnych, naciekania części macicy i przymacicz, cecha LVSJ oraz wysoka ekspresja CD8.

Następnie Autor wykreślił krzywe przeżyć Kaplan-Meier w zależności od powyżej badanych cech.

Natomiast stwierdził, że żadna a analizowanych cech w analizie wieloczynnikowej nie osiągnęła statystycznie istotnego wpływu na przeżycia z wyjątkiem przerzutów do węzłów chłonnych.

Ta część rozprawy jest bardzo solidnie opracowana. W dyskusji, która również jest bardzo dobrze opracowana Autor stwierdził, że poprawa jakości

leczenia chirurgicznego prowadzącego do poszerzenia marginesu w obrębie przymacicz bocznych oraz pochwy, a także staranna limfadenektomia są w stanie poprawić wyniki leczenia tak, że w wielu przypadkach można by uniknąć uzupełniającego napromieniowania.

Również stwierdza, że nacieki limfocytów cytotoksycznych stanowią swoisty sygnał, że choroba nowotworowa została zauważona przez system immunologiczny gospodarza, a ich obecność poprawia rokowanie.

Oraz że wysoka ekspresja CD8, a więc duża liczebność limfocytów T korelują z lepszym przeżyciem. Natomiast występowanie trombocytozy wiąże się z gorszym rokowaniem.

Jeśli chodzi o ekspresję PTEN to Autor stwierdza, że wysoka ekspresja PTEN jako białka supresorowego dotyczy głównie kobiet młodszych i nie pogarsza wyników leczenia. Również białko p53 nie ma znaczenia prognostycznego.

Także wiek w analizowanym materiale nie okazał się być czynnikiem prognostycznym.

Przedstawione przez Autora 4 wnioski są poprawnie zredagowane ale raczej są podsumowaniem uzyskanych wyników.

177 pozycji piśmiennictwa dotyczy rozprawy i w większości należy do piśmiennictwa współczesnego. Streszczenia w języku polskim i angielskim są poprawne.

Reasumując należy stwierdzić, że rozprawa doktorska wymagała dużego wkładu pracy przez jej Autora. Uzyskane wyniki badań są interesujące i nadają się do publikacji w dobrym czasopiśmie.

Wnoszę wniosek do Wysokiej Rady Naukowej Centrum Onkologii o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów rozprawy doktorskiej.

Prof. dr hab. med. Antoni Basta
Specjalista Ginekologii i Położnictwa
Specjalista Ginekologii Onkologicznej
Kraków, ul. Praska 30 c
tel. (012) 267-69-87
7369103 930608529