

Warszawa, 12.05.2018 r

Ocena rozprawy doktorskiej lek.med. Katarzyny Wójcickiej pt.:

„Wartość oceny odpowiedzi immunologicznej w aspekcie rokowniczym u pacjentek w nowotworach narządów płciowych”

Z ogromnym zainteresowaniem zapoznałem się z przedstawioną do oceny przez Wysoką Radę Wydziału Lekarskiego I Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu rozprawą doktorską pt. *„Wartość oceny odpowiedzi immunologicznej w aspekcie rokowniczym u pacjentek w nowotworach narządów płciowych”*. Dotyczy ona wciąż aktualnych zagadnień związanych z problematyką ginekologii onkologicznej a w szczególności obecności autooprzeciwciał w aspekcie występowania chorób nowotworowych u kobiet. Niewątpliwy wpływ na podjęcie i realizację badań w zakresie tak aktualnej, ważnej i trudnej problematyki miał Promotor Prof. Stefan Sajdak, posiadający duży dorobek naukowy, ogromne doświadczenie kliniczne w zakresie tematyki onkologicznej oraz niezaprzeczalny autorytet.

Zespoły paranowotworowe rozpoznane zostały około 60 lat temu i stanowią mogą szereg objawów współistniejących z nowotworem złośliwym, ale nie będących jego przyczyną. Historycznie ujmując pierwszym zespołem paranowotworowym opisanym w 1865 roku był zespół Trousseau objawiający się zakrzepicą żylną poprzedzającą wystąpienie raka żołądka, u odkrywcy tego zespołu. Szacuje się, iż zespoły paranowotworowe występują u około 5-10% chorych na nowotwory a częstość ich występowania proporcjonalnie zależy od rodzaju nowotworu i stopnia zaawansowania. Należy podkreślić kliniczne znaczenie tych zespołów, ponieważ mogą stanowić pierwszy objaw, a nawet wyprzedzić rozpoznanie nowotworu. Do dzisiaj nie wiadomo, czy mogą stanowić wskaźnik skuteczności leczenia onkologicznego oraz informacji na temat rokowania. Przyczyny zespołów paranowotworowych zostały częściowo poznane oraz zidentyfikowane ich główne mechanizmy. Pierwszy zależy od nieprawidłowego wydzielania hormonów i cytokin, drugi związany jest z wytworzeniem przeciwciał przeciwko nowotworowi.

Dlatego uważam, temat rozprawy lek. med. Katarzyny Wójcickiej należy uznać za bardzo ciekawy i nowatorski. Rozprawa doktorska posiada układ typowy i składa się ze wstępu, celu pracy, materiału i metodologii badań, wyników, dyskusji, wniosków,

streszczenia w języku polskim i angielskim oraz bibliografii. Proporcje rozdziałów zostały właściwie zachowane. Na szczególną uwagę zasługuje wstęp, który w sposób bardzo przystępny wprowadza czytelnika w problematykę etiologii, diagnostyki i rokowania chorych w dwóch wybranych nowotworach: raka endometrium i raka jajnika. Druga część wstępu w sposób bardzo obszerny i zrozumiały zapoznaje czytelnika z problematyką zespołów paranowotworowych i neurologicznych zespołów paranowotworowych, ich patogenezą i diagnostyką. Osobny podrozdział, bardzo istotny dla realizacji doktoratu, poświęciła autorka immunologii w nowotworach, przedstawiając rolę antygenów odpowiedzi immunologicznej, przeciwciał skierowanych przeciwko nowotworom oraz tzw. „ucieczki nowotworu spod nadzoru immunologicznego”.

Autorka w sposób bardzo logiczny i przemyślany sformułowała cele dysertacji. Celami głównymi pracy było określenie związku pomiędzy rakiem narządów płciowych i metodą ich leczenia a obecnością przeciwciał przeciwko układowi nerwowemu oraz zbadanie zależności między czasem przeżycia chorych z nowotworem złośliwym a rodzajem autoprzeciwciał. Powyższe cele realizowała autorka w oparciu o cztery hipotezy. Pierwszą – retrospektywną analizę obecności przeciwciał onkoneuronalnych określonych i częściowo scharakteryzowanych u pacjentek podanych kompletnemu leczeniu i wyłącznie leczeniu chemioterapeutycznemu z powodu raka endometrium raka jajnika. Drugą – korelację między występowaniem przeciwciał antyneuronalnych i onkoneuronalnych a czasem przeżycia chorych. Trzecią – oceną zależności pomiędzy obecnością przeciwciał przeciwko układowi nerwowemu u chorych z rakiem jajnika i endometrium. Czwartą – oceną zależności pomiędzy obecnością przeciwciał przeciwko układowi nerwowemu a złośliwością nowotworu u chorych z rakiem jajnika i endometrium. Całość założonych celów ma dostarczyć odpowiedzi, czy układ immunologiczny jest elementem sygnalizującym występowanie nowotworu narządów płciowych kobiecych i czy może stanowić element odpowiedzi przeciwko nowotworom.

Materiał obejmował łącznie 138 pacjentek z nowotworami złośliwymi hospitalizowanymi w Klinice Ginekologii Operacyjnej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu od 2004 roku: 77 pacjentek z rakiem endometrium, 53 z rakiem jajnika oraz 8 pacjentek z innymi nowotworami złośliwymi, które rozpoznano w ostatecznym wyniku histopatologicznym. Jest to materiał wystarczająco obszerny, pozwalający na tego typu opracowanie.

Cu

Metodyka laboratoryjna pracy jest bardzo nowoczesna, zwłaszcza jej część dotycząca badań immunoenzymatycznych. Proces diagnostyczny opiera się na badaniach podstawowych, ginekologicznych i laboratoryjnych z wykorzystaniem immunofluorescencji pośredniej następujących przeciwciał: anti-Yo, anti_Hu, anti-CV2, anti-Ma, antiRi, anti-amfizyna i anti-Tr i innych, które mogą występować w raku endometrium i raka jajnika. Do obliczeń statystycznych wykorzystano licencjonowaną wersję programu MedCalc 12.7.5.0.

Wyniki autorka przedstawiła w 37 tabelach i jednej rycinie oraz w formie opisowej załączonej do każdej formy graficznej, w sposób przystępny i dobrze wyjaśniający zagadnienie. Doktorantka w sposób szczegółowy przedstawiła charakterystykę opisową pacjentek z obu charakteryzowanych nowotworów z uwzględnieniem ich stopnia zaawansowania. Osobno przedstawiła charakterystykę przeciwciał występujących przy rozpoznaniu nowotworów narządów płciowych kobiety, uwzględniając przeciwciała przed leczeniem i w trakcie leczenia onkologicznego. Na podkreślenie zasługuje analiza rozkładu występowania przeciwciał w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu.

Autorka wykazała, że przed leczeniem przeciwciała onkoneuronalne, przeciwciała przeciwko antygenom układu nerwowego i przeciwciała przeciwko antygenom centralnego układu nerwowego, istotnie częściej występują u chorych na raka jajnika niż u pacjentek chorych na raka endometrium. Natomiast po zastosowanym leczeniu onkologicznym część przeciwciał zniknęła, część uległa serokonwersji, a u części pacjentek, u których przed leczeniem nie stwierdzono przeciwciał, zauważono je po leczeniu. Autorka ocenia również ryzyko zgonu u chorych na raka jajnika z przeciwciałami, wykazując, że u pacjentek seropozytywnych ryzyko zgonu wzrasta 5,2 –krotnie w porównaniu do ryzyka zgonu u chorych na raka endometrium z przeciwciałami. Porównała również ryzyko zgonu pacjentek z nowotworami złośliwymi jajnika i błony śluzowej macicy stwierdzając, że u pacjentek z rakiem jajnika z przeciwciałami przeciw antygenom układu nerwowego ryzyko zgonu wzrasta ponad 4-krotnie w porównaniu do ryzyka zgonu u pacjentek z rakiem endometrium z przeciwciałami przeciw antygenom układu nerwowego.

W oparciu o uzyskane wyniki doktorantka przeprowadziła dyskusję, w której wykazała się dużą swobodą wypowiedzi naukowej oraz krytycyzmem uzyskanych wyników. Autorka słusznie zauważa, że nowotwory narządów płciowych kobiety stanowią najczęstszą przyczynę neurologicznych zespołów paranowotworowych, co pozostaje w zgodności z wynikami uzyskanymi przez większość autorów. Jednakże, część z dotychczas

Cu

przeprowadzonych badań, wskazuje znaczną rozbieżność w występowaniu tych przeciwciał. Niezwykle ciekawy jest wniosek dotyczący przeżycia chorych, w zależności od rodzaju występujących przeciwciał – jest on zbieżny z wynikami badań Shams'ili i Rojas'a.

Doktorantka podobnie jak Monstad w 2006 roku, zauważa, że występowanie przeciwciał w niskim stopniu zaawansowania choroby nowotworowej jest ważnym elementem we wczesnej diagnostyce onkologicznej. Niestety, pojawiające się przeciwciała wykryte po zakończonym leczeniu i ich związek z przebiegiem choroby nowotworowej, nie zostały jeszcze wyjaśnione. Doktorantka słusznie zauważa, iż pojawiające się przeciwciała przeciwko antygenom nukleosomu i antyneuronalne, mogą wiązać się z szybszą progresją choroby i złym rokowaniem, ze względu na większą immunizację.

Na podstawie przeprowadzonych badań i wyczerpującej dyskusji, doktorantka przedstawiła pięć wniosków, które w zupełności odpowiadają celom zawartym w dysertacji. Za szczególnie istotne poznawczo należy uznać wniosek drugi i czwarty. Wniosek piąty o treści "Układ immunologiczny jest elementem sygnalizującym nowotwór, jak również elementem obrony przeciwnowotworowej w mechanizmie rozpoznawania i eliminowania nowotworu, czego wykładnikiem jest obecność przeciwciał onkoneuronalnych" w całości odpowiada na główny cel dysertacji. Praca doktorska zawiera streszczenie polskie i angielskie oraz kończy ją bibliografia obejmująca 77 pozycji piśmiennictwa, głównie angielskiego, dobrze dobrane i cytowane w tekście pracy. Rozprawa doktorska została napisana w sposób przejrzysty, a zamieszczone tabele i ryciny bardzo ułatwiają orientację w dość skomplikowanym materiale. Z obowiązku recenzenta, pragnę zwrócić uwagę na nieliczne błędy edytorskie i stylistyczne, (np. wczesny początek zamiast wczesna postać str.11, miednica zamiast miednica mniejsza str.21, rak endometrium zamiast rak jajnika str. 23 i 24), dotyczące głównie strony redakcyjnej pracy, które nie mają znaczenia w ogólnym odbiorze całości dysertacji. Przedstawione wnioski odnoszą się do wyodrębnionych w projekcie pracy problemów badawczych co wskazuje, że założone cele pracy zostały zrealizowane.

Podsumowując stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Katarzyny Wójcickiej wykonana została z niezwykłą dbałością, obejmuje bardzo ciekawy materiał badawczy, a szczególną uwagę zwraca staranna edycja i nienaganna estetyka pracy. Posiada wartość poznawczą, o dużej wnikliwości w analizowaniu danych dotyczących problematyki związanej z ginekologią onkologiczną. W tym miejscu pozwalam sobie na opinię, że podjęte przez Doktorantkę

wyzwanie wymagało dużej wiedzy, sprawności i dojrzałości naukowej. Badania zostały przeprowadzone poprawnie pod względem merytorycznym, a wnioski wynikające z analiz zostały prawidłowo sformułowane. Przedstawiona mi do oceny dysertacja, pozwoliła na pełne zrealizowanie postawionych celów, a z uwagi na wartość naukową, może mieć duże zastosowanie w pracy klinicznej

Dysertacja została opracowana zgodnie z art.16 ust 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r *O stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z uzupełnieniami*, jest zwartym koncepcyjnie opracowaniem i wnosi niezwykle ważne, nowe i oryginalne rozwiązania naukowe i kliniczne. jest dojrzałym, naukowym opracowaniem problematyki badania obecności autoprzeciwciał w aspekcie występowania chorób nowotworowych u kobiet. Opracowanie to wymagało od doktorantki znacznego nakładu pracy w celu poznania złożonych procesów immunologicznych i w ostateczności pozwoliło na wyciągnięcie bardzo istotnych, z punktu widzenia klinicznego, wniosków. Należy podkreślić, iż wobec niewielkiej ilości takich opracowań w skali piśmiennictwa światowego i polskiego, uzyskane przez doktorantkę wyniki i wnioski, wnoszą nowe bardzo istotne informacje przydatne do rutynowej praktyki klinicznej.

W związku z powyższym wyrażam opinię, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Katarzyny Wójcickiej pt. „*Wartość oceny odpowiedzi immunologicznej w aspekcie rokowniczym u pacjentek w nowotworach narządów płciowych*” spełnia wymogi stawiane pracom doktorskim i Wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego I Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu o dopuszczenie lek. Katarzynę Wójcicką do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med.
KRZYSZTOF CENDROWSKI
Specjalista położnictwa
chorób kobiecych
i ginekologii onkologicznej
6627821