

04.03.2022

Dziekanat Wydziału Nauk o Zdrowiu

L.dz.

Gliwice, 01.03.2022

Dziekan
Wydziału Nauk o Zdrowiu

prof. dr hab. Alina Borkowska

Recenzja rozprawy doktorskiej **mgr Sylwii Szablewskiej** pod tytułem: „**Wartość predykcyjna poziomu limfocytów regulatorowych u pacjentów z czerniakiem złośliwym skóry poddanych radioterapii**”.

Zachorowalność na nowotwory złośliwe ulega stałemu wzrostowi, co wynika zarówno z pogarszających się zmian środowiskowych, sposobu życia ludzi sprzyjającemu kancerogenezie, jak i zwiększającej się jego długości (nowotwory przeważają u ludzi starszych). Ponadto poprawa w zakresie metod nowoczesnej diagnostyki, wzrost świadomości na temat chorób nowotworowych oraz prowadzone badania przesiewowe wpływają istotnie na obserwowane zwiększenie ich rejestracji.

Również w Polsce na przestrzeni ostatnich lat obserwuje się stały wzrost zapadalności na nowotwory złośliwe, w tym także czerniaka złośliwego, którego dotyczy złożona do recenzji praca doktorska. W roku 2020 na świecie rozpoznano prawie 325 000 nowych zachorowań na czerniaka skóry i nieco ponad 57 000 zgonów z jego powodu, z czego w Polsce było to odpowiednio 3732 i 1765 przypadków. Niepokój budzi nadmierna umieralność na ten nowotwór w naszym kraju w porównaniu do reszty świata, co skłaniać powinno do poprawy jakości profilaktyki, diagnostyki i leczenia czerniaka. Dlatego jakakolwiek praca badawcza dotycząca tego nowotworu i wnosząca nowe elementy poznawcze spotyka się z zainteresowaniem środowiska naukowego i medycznego.

Przedstawiona do recenzji dysertacja wraz ze spisem treści, rycinami i tabelami liczy 66 stron i ma układ typowy.

Za cel swojej pracy Doktorantka postawiła sobie porównanie odsetka limfocytów T regulatorowych CD4+CD25+127- u pacjentów z czerniakiem skóry i zmianami nienowotworowymi, zmian w odsetku tych limfocytów u pacjentów chorych na czerniaka poddanych radioterapii oraz ocenę ich przeżycia w odniesieniu do odsetka tychże limfocytów.

We nieco przydługim na tle całej pracy, bo liczącym aż 25 stron **wstępie**, Doktorantka szczegółowo opisuje zagadnienia z zakresu epidemiologii czerniaka złośliwego w Polsce i na świecie. Bazuje na informacjach z roku 2018, chociaż dostępne są już dane z roku 2020. Co prawda różnice liczbowe są niewielkie, wskazane byłoby jednak posługiwanie się aktualnymi danymi w tak doniosłym dziele, jakim powinien być doktorat. W sposób wyczerpujący przedstawia funkcje i mechanizm działania limfocytów regulatorowych w mikrośrodku guza nowotworowego ze szczególnym uwzględnieniem czerniaka złośliwego.

Czerniak nie jest jednym z najgroźniejszych nowotworów złośliwych skóry, jak pisze Doktorantka – a jest najgroźniejszym. Jest natomiast jednym z najgroźniejszych spośród wszystkich nowotworów ogółem. Radioterapia nie jest, jak przedstawia Autorka, podstawową metodą leczenia nowotworów – jest natomiast jedną z takich metod. U chorych na czerniaka złośliwego skóry najważniejszym postępowaniem nadal pozostaje leczenie chirurgiczne, oczywiście z wyłączeniem postaci nieoperacyjnych lub rozsianych.

Pewien zamęt poznawczy budzi mnogość nazewnictwa stosowanego w odniesieniu do jednej z opisywanej w doktoracie subpopulacji limfocytów – raz są to limfocyty T regulatorowe, innym razem limfocyty T regulacyjne, limfocyty Treg, Treg, komórki Treg, itp. Zasadne byłoby posługiwanie się jednym skrótem w całej dysertacji.

Doktorantka nie ustrzega się błędów w formułowaniu zdań, które nie tylko dla purysty językowego mogą być rażące (np. „Są jednak kłopotliwe wyniki...”, „Wskazania do uzupełniającej RTH kwalifikujemy jako samodzielną...”). Również statystyk może być nieco skonfundowany nazewnictwem parametrów użytych w tekście (np. najwyższa liczba śmiertelności, czas wolny od choroby, podwójna ilość, obniża wynik radioterapii, itp.).

Material i metody:

Do badania włączono grupę 62 pacjentów – 32 z rozpoznany zaawansowanym loko-regionalnie czerniakiem złośliwym skóry po leczeniu operacyjnym oraz 30 z jego pierwotnym podejrzeniem (grupa kontrolna, po resekcji – zmiany nienowotworowe). Brak jest danych

na temat lokalizacji ogniska pierwotnego czerniaka. Ponieważ jednym z kryteriów włączenia do badania była obecność przerzutów w węzłach chłonnych szyi, zakładam, że punktem wyjścia tego nowotworu była skóra regionu głowy i szyi. Brakuje mi umieszczenia w tekście przedziału czasowego prowadzenia badania w latach. W kontekście prowadzonej analizy czasu przeżycia całkowitego w niniejszej rozprawie, umieszczenie takiej informacji uważam za zasadne.

Materiał do badań stanowiła krew obwodowa, którą następnie poddano badaniom pozwalającym na określenie odsetka analizowanych grup limfocytów. Metodykę tych badań przedstawiono w sposób jasny i wyczerpujący,

W analizie danych Doktorantka użyła prostych modeli statystycznych, co w kontekście liczebności badanych grup i założonych celów wydaje się wystarczające. Niemniej brakuje mi umieszczenia w rozprawie akapitu w sposób zwięzły przedstawiające zastosowane metody statystyczne, co jednak jest standardem w rozprawach doktorskich.

Wyniki:

W wyniku przeprowadzonych badań Doktorantka wykazała wyższe mediany wartości limfocytów Treg CD4+CD25+127- w grupie osób zdrowych w porównaniu do chorych, jednak bez znamienności statystycznej. W odniesieniu do limfocytów T CD4+ wartości mediany również były wyższe w grupie osób zdrowych niż chorych, jednak różnica ta osiągnęła już znamienność statystyczną.

W badanej grupie chorych porównano mediany wartości limfocytów Treg CD4+CD25+127- przed rozpoczęciem radioterapii oraz po jej zakończeniu. Doktorantka wykazała znamienny wzrost mediany wartości tych parametrów po przeprowadzonym leczeniu promieniami. Podobne, znamienne statystycznie różnice zaobserwowano w odniesieniu do odsetka limfocytów T CD4+.

W następnym etapie analizy Doktorantka poddała ocenie przeżycie całkowite chorych w zależności od spadku lub wzrostu odsetka limfocytów Treg CD4+CD25+127- oraz T CD4+. Chorzy, u których stwierdzono wzrost obydwu frakcji limfocytów, charakteryzowali się znamienne wyższym przeżyciem całkowitym, niż pozostali. W tej grupie chorych zaobserwowała 5 pacjentów ze szczególnie długim czasem przeżycia całkowitego (wynoszącym około 40 miesięcy). Cechą charakterystyczną u tych chorych był ponad dwukrotny wzrost odsetka limfocytów Treg CD4+CD25+127- oraz T CD4+ po radioterapii w porównaniu do wartości wyjściowych. Najgorzej rokującą grupą, z niską medianą przeżycia

całkowitego byli chorzy, u których po radioterapii stwierdzono spadek obydwu badanych frakcji limfocytów, a więc limfocytów Treg CD4+CD25+127- oraz T CD4+.

W akapicie dotyczącym czasu wolnego od progresji umieszczono jedynie wzmiankę o najkrótszym czasie wynoszącym 3 miesiące. Pozostawia to pewien niedosyt - zasadne byłoby rozwinięcie tego zagadnienia, najlepiej w formie graficznej.

W **dyskusji** Doktorantka w sposób poprawny interpretuje otrzymane wyniki w kontekście dostępnych danych literaturowych. Nawiązuje do badań prowadzonych na modelach zwierzęcych badań subpopulacji limfocytów T po zastosowanej radioterapii. Ponadto przedstawia dynamikę zmian poziomu limfocytów w wybranych, najczęściej występujących nowotworach (piersi, płuca, jelita grubego) u pacjentów poddanych leczeniu promieniami, które opublikowano w piśmiennictwie.

Rozprawa doktorska obejmuje 129 pozycji piśmiennictwa, w tym 121 anglojęzycznych i tylko 8 w języku polskim. Pomimo, że tylko 29 pozycji pochodzi z ostatnich 5 lat (22%), to dobór artykułów uznaję za poprawny.

Podsumowując – Doktorantka podjęła się niezwykle ciekawej analizy zachowania przedstawionych subpopulacji limfocytów T u chorych na czerniaka złośliwego, pozwalając wyodrębnić grupy pacjentów o rokowaniu korzystnym oraz niepomyślnym. Wysoce zalecane jest wykorzystanie wszystkich możliwości diagnostycznych pozwalających na sprecyzowanie grup chorych wymagających szczególnego nadzoru lekarskiego podczas kontroli po zakończonym leczeniu. Dotyczy to zwłaszcza chorych na czerniaka złośliwego skóry, nowotwór uznawany za wysoce nieprzewidywalny w swoim przebiegu. Mam nadzieję, że niniejsza praca posłuży za przyczynek do dalszych badań w tym kierunku. Sugeruję (po stosownych korektach) konieczność publikacji wyników pracy w recenzowanym czasopiśmie.

Zgłaszane przez mnie w recenzji uwagi w sposób istotny nie umniejszają zalet niniejszego dzieła – Autorka wykazała się odpowiednią wiedzą teoretyczną i nabyła umiejętność samodzielnego prowadzenia badań naukowych.

Uwzględniając oryginalny i nowatorski temat i charakter pracy wnioskuję o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem

Z-CA KIEROWNIKA
I Kliniki Radioterapii i Chemioterapii
Dr hab. n. med. Andrzej Wygoda
specjalista radioterapii onkologicznej
i medycyny nuklearnej 8763232