



prof. dr hab. Zbigniew I. Nowecki  
Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej  
Centrum Onkologii-Instytut m. M. Skłodowskiej Curie w Warszawie

## RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lekarza Konrada Szydłowskiego

**„Wpływ nowych czynników rokowniczych na wyniki leczenia chorych na pierwotne czerniaki skóry poddanych biopsji węzła wartowniczego”.**

### 1. Tematyka i zakres rozprawy

Leczenie operacyjne jest kanonem postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w czerniakach skóry, a wprowadzona przez Donalda Mortona w latach 90-tych XX wieku biopsja węzłów wartowniczych pozostaje standardem postępowania wielodyscyplinarnego w tym nowotworze. Początkowo biopsja węzłów wartowniczych pozwalała na identyfikację przerzutów do regionalnego splotu i ograniczyła wykonywanie regionalnej limfadenektomii do tej grupy chorych. Badania nad znaczeniem czynników zmiany pierwotnej jak i przerzutu do węzłów wartowniczych pozwoliły na zrezygnowanie z biopsji węzłów wartowniczych w cienkich czerniakach jak i z limfadenektomii w przypadku małych przerzutów.

Ze względu na ciągle niepełną wiedzę o klinicznym znaczeniu nowych czynników rokowniczych na wyniki leczenia chorych na pierwotne czerniaki skóry poddanych biopsji węzła wartowniczego temat podjęty przez lekarza Konrada Szydłowskiego w pracy doktorskiej pod tytułem „Wpływ nowych czynników rokowniczych na wyniki leczenia chorych na pierwotne czerniaki skóry poddanych biopsji węzła wartowniczego” ma niezwykle ważny aspekt praktyczny wpisując się w kierunek badań pozwalających ograniczać wykonywanie limfadenektomii w tym nowotworze.

## 2. Ocena zawartości rozprawy

Rozprawa „Wpływ nowych czynników rokowniczych na wyniki leczenia chorych na pierwotne czerniaki skóry poddanych biopsji węzła wartowniczego”. ma klasyczny układ pracy doktorskiej. Obejmuje 49 numerowanych stron druku i jest podzielona na 13 rozdziałów.

Sześć głównych rozdziałów: „Wstęp”, „Cele pracy”, „Metodyka”, „Wyniki”, „Dyskusja”, „Wnioski” w sposób właściwy wypełnia zaplanowane zadania. Następne rozdziały: „Spis treści”, „Piśmiennictwo”, „Streszczenie” w języku polskim, „Abstract” w języku angielskim, „Skróty”, „Spis tabel”, „Spis rycin” dopełniają całość pracy.

Kolejność rozdziałów i analizowane w nich problemy pozwalają Doktorantowi na podjęcie próby rozwiązania założeń i celów zagadnień związanych z pracą.

W rozdziale „1. Wstęp” Doktorant porusza problemy epidemiologii i klasyfikacji czerniaka. Także w tym rozdziale w sposób zwięzły prezentuje podstawy leczenia czerniaków o zaawansowaniu miejscowo-regionalnym.

Kolejny rozdział „2. Cele pracy” zawiera jasno sprecyzowane trzy cele badawcze:

1. zbadanie jakie jest znaczenie nowego systemu TNM i innych nowych czynników dla rokowania chorych na pierwotne czerniaki skóry poddawanych biopsji węzła wartowniczego;
2. ocena znaczenia indeksu mitotycznego ogniska pierwotnego dla kwalifikacji chorych do biopsji węzła wartowniczego;
3. analiza niezależnych czynników predykcyjnych (w tym indeks mitotyczny ogniska pierwotnego czerniaka, rozróżnienie cechy T1 na dwie podgrupy z punktem odcięcia 0,8 mm i cechy przerzutów do węzła wartowniczego) pozwalające przewidzieć przerzuty w węzłach pozawartowniczych oraz uniknąć wykonywania uzupełniającej limfadenektomii.

W rozdziale: „3. Metodyka” Autor dysertacji dokonuje prezentacji grupy 1764 pacjentów z histologicznie potwierdzonym pierwotnym czerniakiem skóry w I-II<sup>o</sup> zaawansowania klinicznego poddanych SLNB w latach 1997 -2010 (kohorta 1) w Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich Kości i Czerniaka. Należy podkreślić, że u 805 pacjentów zakwalifikowanych do SLNB dr Szydłowski samodzielnie (po przeszkoleniu przez doświadczonego patologa) ocenił wartość indeksu mitotycznego (IM) ogniska pierwotnego. Ponadto analizie poddano 473 chorych, którym w latach 1995-2008 wykonano uzupełniającą limfadenektomię (CLND), ze względu na obecność przerzutów do SLN (kohorta 2). Mediana obserwacji wynosiła odpowiednio: 4,9 roku (kohorta 1) i 5,4 roku (kohorta 2). Zastosowane w dysertacji badanie histopatologiczne i kryteria oceny przerzutu do SLN spełniają najlepsze, aktualne kryteria oceny przerzutu czerniaka skóry.

Zastosowano metody statystyczne adekwatne do metodyki i potrzeb pracy.

W rozdziale „4. Wyniki” na 8 stronach, wykorzystując 8 tabel analitycznych i 7 wykresów lek. Konrad Szydłowski dokonał:

1. Analizy przeżycia wszystkich pacjentów poddanych SLNB od daty wycięcia ogniska pierwotnego

W całej grupie chorych, którzy zostali poddani biopsji węzła wartowniczego mediana 5-letniego przeżycia wynosiła 79,5%, a przeżycia 8-letniego - 73,5%. W analizie



wieloczynnikowej zidentyfikowano trzy najważniejsze parametry negatywnie wpływające na czas przeżycia całkowitego. Były to:

- i. indeks mitotyczny (IM)  $>5/\text{mm}^2$  (HR= 1,1),
- ii. obecność owrzodzenia ogniska pierwotnego (HR = 4,1),
- iii. obecność przerzutów do SLN (HR = 2,2) (ryc. 2).

## 2. Oceny czynników wpływające na obecność przerzutów do SLN

Na podstawie modelu jednoczynnikowej regresji logistycznej stwierdzono, że następujące czynniki mają wpływ na obecność przerzutów do SLN:

- i. płeć męska ( $p = 0,002$ ),
- ii. grubość ogniska pierwotnego według Breslowa  $> 2$  mm ( $p < 0,001$ ),
- iii. obecność owrzodzenia ogniska pierwotnego ( $p < 0,001$ ),
- iv. poziom Clarka  $> \text{II}$  ( $p < 0,01$ ).

W analizie wieloczynnikowej zidentyfikowano następujące czynniki, które wpływają na obecność przerzutów do węzłów wartowniczych:

- i. płeć męska,
- ii. owrzodzenie ogniska pierwotnego,
- iii.  $\text{IV}^0$  lub  $\text{V}^0$  naciekania według Clarka .

Na uwagę zasługuje analiza obecności przerzutów do SLN w przypadku czerniaków pT1 (tzn. o grubości według Breslowa  $\leq 1,00$  mm). Nie zidentyfikowano żadnego przerzutu do SLN w przypadku oceny czerniaków z  $\text{MI} < 1 / \text{mm}^2$  (0/40), a stwierdzono u 7% (7/99) chorych z  $\text{IM} \geq 1/\text{mm}^2$ .

## 3. Analizę czynników wpływających na wyniki przeżycia pacjentów poddanych uzupełniającej limfadenektomii (CLND).

W analizie jednoczynnikowej wpływ na czas przeżycia po CLND mają:

- i. płeć męska,
- ii. typ ALM czerniaka,
- iii. grubość zmiany pierwotnej  $> 2$  mm wg Breslowa,
- iv. obecność owrzodzenia zmiany pierwotnej,
- v. liczba węzłów chłonnych z przerzutami  $> 1$ ,
- vi. naciekanie przerzutu poza torebkę węzła chłonnego,
- vii. obecność przerzutów do pozawartowniczych węzłów chłonnych (NSLN),
- viii. wielkości przerzutów do SLN według kryteriów rotterdamskich  $\geq 1,0$  mm

Natomiast w analizie wieloczynnikowej wpływ na przeżycie po CLND mają:

- i. grubość zmiany pierwotnej  $> 2$  mm wg Breslowa, (HR = 1,01),
- ii. obecność owrzodzenia zmiany pierwotnej (HR = 2,5),
- iii. typ ALM czerniaka (HR = 4,8),
- iv. liczba węzłów chłonnych z przerzutami  $> 1$  (HR = 2,05).

## 4. Doktorant porównał VII z VIII edycją TNM wg AJCC dla cechy pT1 czerniaka.

Z badań dr Konrada Szydłowskiego wynika, że VII edycja TNM wg AJCC w stosunku do VIII edycji lepiej definiowała chorych z prawdopodobnym dodatnią biopsją węzła wartowniczego. Dla przykładu przerzuty do SLN stwierdzano u 6,4% z cechą pT1A i 9,5% z

cechą pT1B wg. VII edycji i odpowiednio 6,8% i 7,1% według VIII edycji. Także przeżycia całkowite 8-letnie w przypadku czerniaków pT1A i pT1B w obu tych edycjach przedstawiały się bardziej wyraziście. W VII edycji przeżycia 8-letnie wynosiły pT1A – 90,2% a pT1B – 80,6% ( $p=0,003$ ) w według VIII edycji odpowiednio 97,1% i 87,3% ( $p=0,359$ ).

W rozdziale „5. Dyskusja” Doktorant dokonał analizy uzyskanych wyników i przeprowadził poprawną polemikę nad zgromadzonym materiałem. W dyskusji wykorzystał 21 pozycji cytowanego piśmiennictwa. Polemika ta posłużyła do sformułowania w rozdziale „6. Wnioski” 3 rozbudowanych wniosków:

1. Korzystając z dużej grupy chorych i mając do dyspozycji wyniki oparte na długoterminowej obserwacji, potwierdziliśmy kluczowe znaczenie prognostyczne biopsji SLN uwzględniona w systemie oceny stopni zaawansowania TNM w czerniaku skóry. Biopsja SLN zapewnia obecnie ważniejsze informacje prognostyczne, niż można je uzyskać wyłącznie z charakterystyki pierwotnego guza czerniaka. W przypadku chorych z klinicznie niezmiennymi węzłami chłonnymi, owrzodzenie guza pierwotnego (uwzględniony w systemie TNM) oraz indeks mitotyczny (nieuwzględniony obecnie w systemie TNM) są ważnymi czynnikami w przewidywaniu rokowania chorego.

2. Indeks mitotyczny ogniska pierwotnego chorych na wczesne czerniaki o grubości wg Breslowa do 1 mm włączenie stanowi dodatkowe kryterium, które należy uwzględnić przy kwalifikacji chorego do biopsji węzła wartowniczego.

3. Zidentyfikowano również czynniki związane z wystąpieniem przerzutów do pozawartowniczych węzłów chłonnych (NSLN), które przyczyniają się do ograniczenia wskazań w przypadku uzupełniającej limfadenektomii (CLND) u chorych z dodatnim wynikiem biopsji węzła wartowniczego (SLN +), chociaż wydaje się, że konieczne są jeszcze dalsze badania nad rolą CLND w erze skutecznego systemowego leczenia uzupełniającego. Należą do nich naciekanie przerzutu poza torebkę wartowniczego węzła chłonnego SLN, grubość ogniska pierwotnego według Breslowa  $> 2$  mm, maksymalna średnica przerzutów do SLN według kryteriów rotterdamkich analizowana jako zmienna ciągła. Dodatkowo potwierdzono, że u chorych z dodatnim wynikiem biopsji węzła wartowniczego przerzuty do węzłów chłonnych pozawartowniczych wpływają negatywnie na rokowanie.

Kolejny rozdział „7. Piśmiennictwo” zawiera 52 pozycje bardzo dobrze dobrane piśmiennictwa. Należy zwrócić uwagę, że tylko 4 (8%) to pozycje polskich autorów. Należy nadmienić, że 31 (60%) zostało opublikowanych po 2009 r, to znaczy ma mniej niż dziesięć lat. Rozdział „8. Streszczenie” i „9. Abstract” zawiera odpowiednio streszczenia dysertacji w języku polskim i angielskim. Całość rozprawy dopełniają rozdziały: „10. Skróty”, „11. Podziękowania”, „12. Spis tabel”, „13. Spis rycin”.

### 3. Uwagi ogólne i krytyczne

Praca doktorska lekarza Konrada Szydłowskiego „Wpływ nowych czynników rokowniczych na wyniki leczenia chorych na pierwotne czerniaki skóry poddanych biopsji węzła wartowniczego” porusza bardzo ważny temat identyfikacji nowych czynników rokowniczych u chorych na czerniaki skóry. Biopsja węzła wartowniczego, która od niespełna 30 lat jest w pełni



uznaną metodą diagnostyczną regionalnego sływu chłonnego, zmieniła standardy postępowania chirurgicznego w dobie rezygowania z uzupełniającej limfadenektomii w przypadku obecności przerzutów do SLN oraz w chwili włączania nowych, celowanych leków w leczeniu neo- i adiuwantowym.

Cele pracy zostały sformułowane poprawnie. Metodyka i zakres badanego materiału, zastosowane testy statystycznie, uzyskane wyniki, dyskusja na wynikami oraz wnioski zostały opisane w sposób konkretny i rzeczowy. Doktorant w pełni wywiązał się z obowiązku przeprowadzenia rozprawy na stopień doktora nauk medycznych.

Według oceny recenzenta Doktorant nie ustrzegł się w swojej pracy drobnych uchybień, które jednak nie zmniejszają jej wartości merytorycznej.

Z obowiązku recenzenta chciałbym je wymienić:

- Str.24. Zostały wymienione czynniki, które miały negatywny wpływ na całkowity czas przeżycia pacjentów po uzupełniającej limfadenektomii regionalnego sływu chłonnego CLND, gdzie wymieniony zostało „.....*podtorebkowe położenie mikroanatomiczne przerzutów do SLN...*”. Nigdzie w analizowanym materiale nie została potwierdzona ta teza.
- Wnioski zawarte w rozdziale „6. Wnioski”, odbiegają treścią od wniosków zawartych w rozdziale „8. Streszczenie” str.43.
- W rozdziale „10. Skróty” nie uwzględniono wszystkich skrótów używanych w dysertacji np. Tabela 3 str. 12, Tabela 9. str. 26.
- Podczas analizy dysertacji zwracały uwagę błędy składniowe, interpunkcyjne oraz stosowanie tzw. „zwrotów żargonowych” np. str.29 „...chorzy z czerniakiem T1..”, str 31 „...niezależnym predyktorem przeżycia...” str. 29 „.....lepiej dyskryminowała chorych.....”

Zaprezentowane w pracy wyniki badań mają charakter reprezentatywny, można na ich podstawie konstruować dalsze plany badawcze pogłębiając aspekt teoretyczny oraz dostarczając nowych metod działania.

#### **4. Wniosek końcowy**

Ogólna redakcja pracy, sposób wykorzystania źródeł i opis przeprowadzonych badań oraz otrzymanych rezultatów został przeprowadzony poprawnie.

Reasumując stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa lekarza Konrada Szydłowskiego „*Wpływ nowych czynników rokowniczych na wyniki leczenia chorych na pierwotne czerniaki skóry poddanych biopsji węzła wartowniczego*” stanowi wkład do problematyki dotyczącej biopsji węzłów wartowniczych i limfadenektomii w leczeniu chorych na czerniaki skóry.

**W mojej opinii, rozprawa spełnia wymagania stawiane przez Ustawę z dnia 14 marca 2003 r.**

o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. 2003 Nr 65 poz. 595), w związku z tym wnoszę o dopuszczenie lekarza Konrada Szydłowskiego do publicznej obrony i dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KOORDYNATOR  
ds. przewodów doktorskich  
Rady Naukowej  
Centrum Onkologii-Instytutu  
im. Marii Skłodowskiej-Curie  
*Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Nowecki*

Warszawa, 04 listopada 2019 r.