

dr hab. n. med. prof. uczelni Dariusz Nejc
Klinika Chirurgii Onkologicznej UM w Łodzi
ul. Paderewskiego 4
93-509 Łódź

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Konrada Szydłowskiego pt.:

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

W ostatnich latach obserwujemy bardzo duży postęp w leczeniu chorych na czerniaki skóry. Istotne zmiany dotyczą leczenia chirurgicznego chorych, obejmujące: określenie optymalnych marginesów wycięcia ogniska pierwotnego, wprowadzenie biopsji węzła wartowniczego, odstępianie od regionalnej limfadenektomii elektywnej, ograniczenie wskazań do wykonywania limfadenektomii regionalnej. W leczeniu ogólnoustrojowym chorych na czerniaki skóry obserwujemy zmiany wręcz „rewolucyjne” polegające na przejściu od mało efektywnej chemioterapii do zastosowania immunoterapii i leczenia ukierunkowanego molekularnie. Oznaczanie statusu mutacji BRAF jest wymagane u chorych z przerzutowym czerniakiem – pozwala na podjęcie prawidłowych decyzji terapeutycznych i zastosowanie odpowiedniego leczenia. U podstaw powyższych zmian w leczeniu leży /oczywiście poza badaniami molekularnymi i ciągłymi badaniami nad nowymi metodami terapii/ określenie i analiza poznanych i nowych czynników rokowniczych oraz określenie korelacji pomiędzy nimi.

W związku z tym wybór tematu rozprawy doktorskiej uważam za trafny i uzasadniony.

Przedstawiona mi zgodnie z uchwałą Rady Naukowej Centrum Onkologii-Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie praca lek. Konrada Szydłowskiego pt.: „Wpływ nowych czynników rokowniczych na wyniki leczenia chorych na pierwotne czerniaki skóry poddanych biopsji węzła wartowniczego” celem oceny jako rozprawa na stopień doktora nauk medycznych, została wydana w Warszawie w 2019 roku. Praca zawiera 49 strony, 7 rycin i łącznie 14 tabel. Doktorant zamieszcza w pracy 52 pozycje piśmiennictwa. Układ pracy jest klasyczny – wstęp, cele pracy, metodyka, wyniki, dyskusja, wnioski, piśmiennictwo oraz streszczenie w języku polskim i angielskim, skróty, podziękowania, spis tabel, spis rycin.

Wstęp rozprawy został napisany ciekawie lecz mało przejrzystie. Rozpoczyna go przedstawienie epidemiologii, klasyfikacji i oceny zaawansowania czerniaków. Następnie Doktorant opisał podstawy leczenia czerniaków o zaawansowaniu lokoregionalnym.

Założenia i cele pracy są sformułowane jasno. Doktorant postanowił 1) zbadać jakie jest znaczenie nowego systemu TNM i innych nowych czynników dla rokowania chorych na pierwotne czerniaki skóry poddawanych biopsji węzła wartowniczego; 2) ocenić znaczenie indeksu mitotycznego ogniska pierwotnego dla kwalifikacji chorych do biopsji węzła wartowniczego; 3) przeanalizować niezależne czynniki predykcyjne (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 wykonania uzupełniającej limfadenektomii .

W pracy Autor poddał analizie wyniki kliniczno-patologiczne 1764 chorych na czerniaka skóry w I i II stopniu zaawansowania wg AJCC 2010. Chorzy byli leczeni w Klinice Nowotworów Miękkich, Kości i Czerniaków Centrum Onkologii w Warszawie w latach 1997 – 2010. U wszystkich chorych wykonano biopsję węzła wartowniczego. U 805 chorych Autor określił wartość indeksu mitotycznego /IM/. Autor dodatkowo poddał analizie wyniki w grupie 473 chorych, u których wykonano limfadenektomię regionalną po stwierdzeniu przerzutów w węzle wartowniczym.

Analiza statystyczna przeżyć została przeprowadzona przy użyciu estymatorów Kaplana-Meiera i testu long-rank oraz wieloczynnikowego modelu Coxa.

Autor uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej.

Opis **Materiału oraz Metodyki** przeprowadzonego badania przedstawiony jest poprawnie.

Wyniki zostały przedstawione mało przejrzyście.

W pierwszej części Autor przedstawia analizę przeżycia dla wszystkich chorych poddanych biopsji węzła wartowniczego. Doktorant w analizie wieloczynnikowej określił trzy najważniejsze czynniki wpływające na czas przeżycia (OS): indeks mitotyczny większy niż $5/\text{mm}^2$, owrzodzenie guza pierwotnego oraz obecność przerzutów w węzle wartowniczym. Autor, na podstawie modelu jednoczynnikowej regresji logistycznej stwierdził, że z obecnością przerzutów w węzle wartowniczym związane są: płeć męska/ $p=0,002$ /, poziom naciekania w ognisku pierwotnym powyżej II poziomu wg Clarka / $p<0,01$ /, obecność owrzodzenia guza pierwotnego / $p<0,001$ /, grubość ogniska pierwotnego według skali Breslowa powyżej 2 mm / $p<0,001$ /.

W drugiej części Autor przedstawia analizę czynników wpływających na wyniki w grupie chorych poddanych limfadenektomii regionalnej po wykryciu przerzutów węzle wartowniczym. Doktorant stwierdził, że zgodnie z analizą wieloczynnikową, w tej grupie chorych najważniejsze czynniki negatywnie wpływające na czas przeżycia (OS) stanowiły: grubość ogniska pierwotnego powyżej 2 mm wg skali Breslowa, owrzodzenie guza

pierwotnego, typ guza – ALM oraz więcej niż jeden węzeł wartowniczy z przerzutem czerniaka. Autor stwierdził, że obecność przerzutów czerniaka w węzłach pozawartowniczych korelowała z naciekiem przerzutu poza torebkę węzła wartowniczego, grubością ogniska pierwotnego wg skali Breslowa oraz maksymalną średnicą przerzutów w węzle wartowniczym wg kryteriów rotterdamskich.

W trzeciej części Autor porównuje VII i VIII edycję TNM wg AJCC dla cechy T1. Doktorant zamieścił tutaj cztery tabele określające status węzła wartowniczego w zależności od cechy T1a lub T1b /wg VII i VIII edycji TNM/ oraz całkowite przeżycia 5- i 8-letnie w zależności od T1 /dla VII i VIII edycji TNM/.

Dyskusja jest napisana poprawnie. W rozdziale tym Doktorant odnosi się do uzyskanych wyników, omawia je i porównuje z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

Wnioski, w liczbie trzech wynikają z przeprowadzonego badania. Są czytelne i odpowiadają celom postawionym w pracy.

Piśmiennictwo obejmuje 52 pozycje, w tym 2 narzędzia online. Jest prawidłowo dobrane i zamieszczone w kolejności cytowania.

Praca jest napisana mało starannie i jest przeciętnie zredagowana. Praca zawiera błędy interpunkcyjne, stylistyczne oraz błędy logiczne.

Z obowiązku recenzenta muszę wskazać drobne nieścisłości jakie wkrały się w tekst rozprawy, np.: 1) w opisie metodyki pracy Autor podaje, że analizie poddano wyniki 1764 chorych leczonych z powodu czerniaka, ale w tabeli nr 5 podaje, że w grupie badanej było 1018 kobiet i 740 mężczyzn (czyli wszystkich chorych było 1758), wszystkie dane w tabeli odnoszą się do liczby chorych równej 1758 co jest niezgodne z podsumowaniem w tabeli (jedynie parametr „przerzuty do węzła chłonnego wartowniczego” odnosi się do 1764 chorych), IM jest podany dla 805 chorych; 2) na stronie 19 Autor używa określenia „wartość wielkości” (rozumiem, że chodzi o wielkość) i dalej pisze „wielkość przerzutów do SLN zostały podzielono..”; 3) w rozdziale „Wyniki” na stronie 21 Autor pisze „charakterystykę chorych i wyniki jednoczynnikowej analizy wpływu poszczególnych czynników na czas przeżycia całkowitego przedstawiono w tabeli 4” – jednak tabela ta znajduje się we wstępie pracy i przedstawia badania kliniczne leczenia uzupełniającego chorych na czerniaka skóry; 5) w tabeli 10 na stronie 27 Autor poddaje analizie zmienną „LUB”; 6) na tej samej stronie Autor podaje, że „poprzednia edycja TNM lepiej dyskryminowała chorych z prawdopodobnym dodatnią biopsją węzła wartowniczego niż edycja 8”; 7) na tej samej stronie Autor w tytule tabeli 11 /oraz w tabelach od 11 do 14/ używa miana T1A i T1B –

prawidłowo: T1a i T1b. Ponadto w rozdziale materiał, w opisie grup badanych nie znalazłem podziału na podgrupy T1a i T1b – jedynie grupę pT1; 8) w dyskusji Autor używa skrótów SN i SLN oraz NSN i NSLN, które odnoszą się do terminów węzeł wartowniczy i węzeł pozawartowniczy - skróty powinny być ujednolicone; 9) w wykazie skrótów nie znalazłem zastosowanych w pracy: ALM, SN, SLNB, NSN, TNM, LND i innych. Skróty nie są podane w kolejności alfabetycznej.

Muszę podkreślić że poczynione przeze mnie uwagi nie umniejszają mojej **pozytywnej ocenie** recenzowanej rozprawy.

Stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny praca doktorska pt.: „Wpływ nowych czynników rokowniczych na wyniki leczenia chorych na pierwotne czerniaki skóry poddanych biopsji węzła wartowniczego” odpowiada ustawowym wymogom stawianym rozprawie na stopień doktora nauk medycznych i niniejszym przedkładam Wysokiej Radzie Naukowej Centrum Onkologii-Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie wniosek o dopuszczenie lek. Konrada Szydłowskiego do dalszych etapów obrony rozprawy doktorskiej.

Łódź 8.12.2019

dr hab. n. med. prof. uczelni Dariusz Nejć

