

Prof. dr hab. n. med. Romuald Krajewski

Klinika Nowotworów Głowy i Szyi
Centrum Onkologii
ul. Roentgena 5
02-781 Warszawa

Ocena pracy lekarza Mariusza Książka z Zakładu Patomorfologii Nowotworów Centrum Onkologii, Oddziału w Krakowie na stopień naukowy doktora nauk medycznych.

Tytuł pracy: Znaczenie wybranych parametrów morfologicznych w ocenie rokowania u chorych na raka płaskonabłonkowego jamy ustnej.

W miarę poznawania genetyki i biologii nowotworów coraz większe znaczenie mają informacje dotyczące specyficznych dla poszczególnych nowotworów markerów, których oznaczanie może mieć znaczenie diagnostyczne i terapeutyczne. Badania te tworzą bazę informacji, które prawdopodobnie będą poprawiać dokładność diagnostyki morfologicznej, a w przyszłości mogą przynajmniej częściowo ją zastąpić. Powstałaby w ten sposób możliwość postawienia rozpoznania, które jednocześnie byłoby też podstawą do wyboru metody leczenia w ramach medycyny precyzyjnej. Obecnie takie możliwości dotyczą tylko niewielkiej części chorych z nowotworami i dlatego badania poznanych i nowych czynników prognostycznych oraz markerów są ważne i potrzebne. Nowotwory głowy i szyi stanowią w tym aspekcie szczególną grupę, w której takie badania są szczególnie zasadne ze względu na potrzebę uniknięcia trudnych i okaleczających zabiegów oraz radioterapii. W połączeniu ze standardowymi i dodatkowymi cechami morfologicznymi oznaczenia markerów mogłyby poprawić precyzję rozpoznania i wskazać kierunki mniej agresywnego postępowania leczniczego.

Dr Mariusz Książek za cel badania obrał zbadanie wartości prognostycznej grupy powszechnie stosowanych i uznanych czynników morfologicznych, czyli rozmiarów guza

oraz stanu regionalnych węzłów chłonnych i czynników, których przydatność jest umiarkowana albo niepewna. Ta druga grupa obejmuje dodatkowe 4 czynniki morfologiczne (histologiczny stopień zróżnicowania, głębokość naciekania, obecność limfocytów naciekających guz, gęstość unaczynienia), których wartość prognostyczna jest umiarkowana, a także 3 markerów (podoplanina, CD10, obecność zakażenia HPV), których wartość prognostyczna jest niepewna. Czynniki mające ugruntowaną wartość prognostyczną mogą służyć jako kontrola reprezentatywności badanej grupy i znaczenia czynników o niepewnej wartości.

Zmiennymi służącymi do oceny wartości prognostycznej badanych czynników były całkowity czas przeżycia, przeżycie bez wznowy miejscowej oraz przeżycie bez przerzutów odległych w okresie 36 miesięcy od zabiegu operacyjnego.

Jako materiał do badania posłużył materiał tkankowy Szpitala Klinicznego Nr 1 w Rzeszowie. Zbierano go na podstawie danych w systemie informatycznym szpitala i objęto okres od 2006 do początku 2016 roku aby uzyskać materiał i dane kliniczne 100 chorych. Czas obserwacji tych chorych po zabiegu wyniósł 1-138 miesięcy, średnio 30, mediana zaś 28 miesięcy. Charakterystyka kliniczna tej grupy wydaje się zbliżona do typowej grupy chorych z rakiem płaskonabłonkowym narządów głowy i szyi, z wyraźną przewagą mężczyzn (73/27) i dużą częstością występowania największych czynników ryzyka zachorowania na raka płaskonabłonkowego głowy i szyi.

Metody stosowane w pracy opisano bardzo szczegółowo i dla zapewnienia przejrzystości i zrozumiałości uzupełniono starannymi, dobrze dobranymi i wysokiej jakości rycinami. Do analizy zależności pomiędzy badanymi zmiennymi zastosowano dobrze dobrane metody statystyczne. Proponowane „ujednolicenie” ryzyka względnego i współczynnika ryzyka wydaje się niepotrzebnym uproszczeniem. Ze względu na ocenę tego wskaźnika na podstawie przeżycia, w pracy jest mowa o ryzyku względnym.

Wyniki zostały przedstawione bardzo szczegółowo w tekście odpowiedniej części pracy i licznych tabelach. Potwierdziły one znaczenie rokownicze rozmiarów guza (pT), obecności przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, głębokości naciekania przez nowotwór zarówno w przeżyciu całkowitym jak i przeżyciu bez wznowy. Czynniki te nie miały natomiast wpływu na występowanie przerzutów odległych. Zróżnicowanie histopatologiczne nowotworu (G1-3) miało istotny statystycznie wpływ tylko na przeżycie bez wznowy

miejscowej. Wyniki dotyczące tych dobrze sprawdzonych czynników można interpretować jako potwierdzenie reprezentatywności badanej grupy, oczywiście biorąc przy tym pod uwagę jej względnie niewielką liczebność.

Spośród badanych czynników o niepotwierdzonej przydatności prognostycznej ani podoplanina, ani CD10 nie wykazały istotnego statystycznie związku z 3 punktami końcowymi, włączając w to ich ekspresję w różnych częściach nowotworów. Obecność nacieku limfocytów miała korzystny wpływ na przeżycie całkowite i bez wznowy miejscowej. Bez wpływu na punkty końcowe były pozostałe badane czynniki prognostyczne.

Wiek zachorowania okazał się czynnikiem prognostycznym wystąpienia przerzutów odległych i były one (jak podano we wnioskach) częstsze u starszych, ale ten wynik wydaje się mało pewnym, gdyż istotność statystyczna dotyczy tylko analizy wieloczynnikowej i wynosi 0,033.

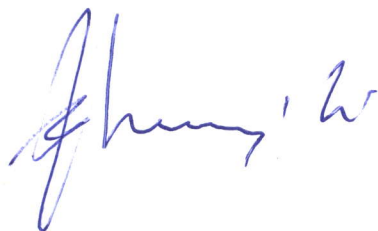
Wnioski są sformułowane prawidłowo i stanowią podsumowanie uzyskanych wyników. Ponieważ ograniczeniem pracy jest względnie niewielka liczebność próby, formułowanie na podstawie uzyskanych wyników wniosków o przydatności albo braku przydatności czynników byłoby słabo uzasadnione. Tym niemniej, biorąc pod uwagę potwierdzenie w badanej grupie roli znanych silnych czynników rokowniczych, zwraca uwagę związek nacieku limfocytów z czasem przeżycia całkowitego i bez wznowy. Jak Autor wskazał w bardzo dobrze napisanym omówieniu, wyniki badań innych autorów dotyczących nacieku guza przez limfocyty są zróżnicowane i też oparte na różnych metodach. Znaczenie tego czynnika wymagałoby więc dalszych badań aby stwierdzić, czy wnosi on dodaną wartość do oceny opartej na znanych silnych czynnikach.

Układ pracy jest typowy dla naukowej pracy badawczej. W części ogólnej zwraca uwagę staranność przedstawienia podstawowych informacji o badanych nowotworach. Szczególnie podkreślić trzeba poprawność omówienia wyników i porównania ich z wynikami innych autorów. Spis piśmiennictwa jest niezwykle obszerny i obejmuje 288 pozycji, które zostały prawidłowo wykorzystane jako źródła do części ogólnej, metodyki i dyskusji. Zwraca także uwagę staranność ortograficzna i gramatyczna tekstu pracy.

Podsumowując, należy stwierdzić, że cel pracy został prawidłowo zrealizowany i efektem jest ciekawe i wartościowe opracowanie znaczenia wybranych parametrów morfologicznych w ocenie rokowania u chorych na raka płaskonabłonkowego jamy ustnej. Dlatego przedstawioną do recenzji pracę oceniam pozytywnie i do Rady Naukowej Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie wnoszę o dopuszczenie lekarza Mariusza Książka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Sądzę także, że jakość opracowania i wkład pracy Autora sprawiają, że praca zasługuje na wyróżnienie.

Romuald Krajewski

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'R. Krajewski', with a stylized flourish at the end.

Warszawa, 2019.12.03