

Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. med. Mariusza Książka pt. „ Znaczenie wybranych parametrów morfologicznych w ocenie rokowania u chorych na raka płaskonabłonkowego jamy ustnej”

Wśród nowotworów jamy ustnej i wargi 90% stanowi rak płaskonabłonkowy, który w ogólnej populacji stanowi 2,1% ogółu nowotworów. Niestety, od ponad 40 lat, pomimo stosowania coraz lepszych technik operacyjnych oraz leczenia neo i adjuwantowego, przeżywalność pacjentów nie poprawiła się istotnie, a zgony stanowią około połowę nowych zachorowań. Dlatego też od wielu już lat trwa poszukiwanie dodatkowych czynników prognostycznych, poza już istniejącymi i ogólnie uznanymi (TNM), które pozwoliłyby na lepszą selekcję pacjentów do mniej lub bardziej agresywnego leczenia.

W obszernym wstępie dysertacji doktorskiej autor omówił etiologię i epidemiologię schorzenia. Opisał zmiany w jamie ustnej z potencjałem zezłośliwienia oraz zmiany i stany przedrakowe. Po histogenezie przedstawił czynniki prognostyczne raka płaskonabłonkowego jamy ustnej, których ocena jest jednym z celów recenzowanej pracy. Autor podzielił czynniki prognostyczne na: silne (niekwestionowane), średniej mocy oraz czynniki prognostyczne niepotwierdzone. Do czynników silnych będących głównym narzędziem służącym do oceny pacjentów przed i pooperacyjnych jest system TNM, oceniający wielkość guza, stan węzłów chłonnych oraz obecność przerzutów odległych (cTNM oraz pTNM), dający wskazówki do dalszego postępowania i służący do oceny ryzyka wznowy i czasu przeżycia. Do czynników średniej mocy zaliczył na podstawie klasyfikacji i literatury: inwazję naczyń, naciekanie przestrzeni okołonervowych, głębokość naciekania, inwazję kości, stan marginesów chirurgicznych, sposób naciekania, naciekanie tkanki okołowężłowej oraz histopatologiczny stopień zróżnicowania nowotworu.

Trzecią grupę czynników będących przedmiotem badań Doktoranta stanowiły: ekspresja podoplaminy i CD10, gęstość nacieku limfocytarnego w guzie (Tumor Infiltrating Lymphocytes), gęstość naczyń kwionośnych (Mean Vascular Density) oraz obecność lub nieobecność wirusa HPV. Autor bardzo dokładnie w osobnych podrozdziałach opisał we wstępie z odniesieniami do współczesnej literatury poszczególne czynniki. Tekst uzupełnił trzema tabelami i piętnastoma rycinami.

W pracy zaplanowano ocenę wybranych dziewięciu czynników, z uwzględnieniem każdej z trzech grup prognostycznych, w tym:

- dwóch czynników uznanych za silne: średnica guza (pT) i stan węzłów chłonnych (pN);
- dwóch czynników o średniej mocy prognostycznej: histologiczny stopień zróżnicowania i głębokość naciekania;
- pięciu nowych czynników o niepotwierdzonym znaczeniu prognostycznym: podoplanina, CD10, limfocyty TILs, gęstość unaczynienia (MVD), infekcja HPV

Ocena wartości prognostycznej pięciu ostatnich była głównym celem pracy. W badaniach retrospektywnie analizo 100 pacjentów Szpitala Klinicznego Nr 1 w Rzeszowie chorujących na raka płaskonabłonkowego jamy ustnej, którzy byli operowani w Klinice Chirurgii Szcękowo-Twarzowej od września 2006 do lutego 2016. Materiał tkankowy pochodzący z tej grupy chorych, będący w dyspozycji Zakładu Patomorfologii, poddano powtórnej analizie mikroskopowej. Dane kliniczne uzyskano z historii chorób pacjentów oraz systemu informatycznego szpitala.

W badanej grupie 100 chorych było 73 mężczyzn i 27 kobiet. Najmłodszy pacjent miał 37 lat, najstarszy 102 a średnia wieku wyniosła 70,9 lat. 42 pacjentów piło nadmiernie alkohol, 64 paliło tytoń. Lokalizacja raka była następująca: dno jamy ustnej 24 pacjentów, język 26 pacjentów, dziąsła 12 pacjentów, wargi 23 pacjentów, policzki 9 pacjentów, podniebienie twarde 4 pacjentów, trójkąty zatrzonowcowe 2 pacjentów. Stopień zaawansowania nowotworu w momencie

operacji (pT) wynosił: pT1 23 pacjentów, pT2 41 pacjentów, pT3 23 pacjentów a pT4 13 pacjentów. U 72 nie stwierdzono przerzutów do węzłów chłonnych, u pozostałych 28 przerzuty w stopniu pN1 wystąpiły u 4, pN2 u 20 a pN3 u 4 pacjentów. Z ogólnej grupy 28 pacjentów, u których stwierdzono przerzuty do węzłów chłonnych, u 7 stwierdzono naciekanie tkanki okołowężłowej. U 81 chorych wykonany zabieg operacyjny miał charakter radykalny (R0), natomiast u 19 chorych badanie histopatologiczne wykazało obecność utkania nowotworu w marginesie chirurgicznym (R1/R2). Jeśli chodzi o stopień zróżnicowania raka, to w przypadku 32 pacjentów oceniono go na stopień G1, u 46 G2 a u 22 pacjentów jako G3.

W okresie obserwacji po operacji u 26 pacjentów zanotowano wznowę miejscową, u 14 pacjentów zanotowano wznowę węzłową, przerzuty odległe znaleziono u 10 pacjentów, zmarło natomiast 42 chorych. Dokładną charakterystykę kliniczną badanych pacjentów przedstawiono przejrzysto i czytelnie w tabeli nr 4.

Zasady oceny stopnia zaawansowania guza, węzłów chłonnych, głębokości naciekania i histopatologicznego zróżnicowania raka, sposób oceny gęstości naczyń krwionośnych, metodykę badań immunohistochemicznych podoplaminy, CD10, p16, CD34 a także zasady oceny reakcji barwnej tych przeciwciał Doktorant przedstawił czytelnie i wnikliwie w osobnych podrozdziałach w rozdziale „materiał i metody”. Dodatkowo wszystkie przypadki wykazujące jakąkolwiek dodatnią reakcję barwną w badaniu immunohistochemicznym dla p16 poddano badaniu DNA na obecność HPV wysokiego ryzyka metodą odwrotnej hybrydyzacji. Zaproponowana analiza statystyczna wyników jest prawidłowa i starannie dobrana. Całość rozdziału „materiał i metody” uzupełniają: 11 czytelnych rycin i 5 tabel.

Opracowanie uzyskanych wyników jest przejrzyste i logiczne. Oceniano korelację każdego z 9 badanych czynników, w 36 miesięcznym okresie, z prawdopodobieństwem przeżycia całkowitego chorych, z prawdopodobieństwem

przeżycia bez wznowy miejscowej oraz prawdopodobieństwem przeżycia bez przerzutów odległych. Rozdział kończący się podsumowaniem wyników uzupełniono 20 dobrze ułożonymi i opisanymi tabelami i 20 czytelnymi rycinami. Szeroka, przeprowadzona w sposób logiczny dyskusja oparta o bogate, współczesne piśmiennictwo koncentruje się w znacznej części na porównaniu uzyskanych wyników własnych z rezultatami badań innych autorów. Ze względu na analizę wielu czynników prognostycznych raka płaskonabłonkowego autor był zmuszony do zestawienia badań własnych z badaniami innych autorów w osobnych podrozdziałach co zwiększa jej przejrzystość.

Wnioski są sformułowane właściwie i w pełni odpowiadają na postawione przez doktoranta cele pracy. Są one logicznym podsumowaniem otrzymanych wyników, analiz statystycznych i wiążą się bezpośrednio z przeprowadzoną dyskusją. Badania potwierdziły wartość rokowniczą wszystkich czterech analizowanych czynników morfologicznych z pierwszej i drugiej grupy prognostycznej w badanej grupie chorych. W grupie nowych czynników prognostycznych jedynie nasilenie nacieków z limfocytów w guzie nowotworowym korelowało statystycznie znamienne z prawdopodobieństwem całkowitego przeżycia oraz przeżycia bez wznowy miejscowej.

Reasumując dysertację doktorską lek. Mariusza Książka oceniam jako bardzo interesującą i wartościową, a sposób jej napisania jako wzorcowy. Doktorant posiada umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, wykazuje dużą ogólną wiedzę teoretyczną w zakresie biologii, histopatologii i terapii omawianego zagadnienia. Praca jest napisana stylistycznie, ładną polszczyzną. Jakość i opis graficzny zdjęć jest znakomity i myślę że nie tylko patomorfolog może je obejrzeć ze zrozumieniem. Badania oceniające potencjalne czynniki prognostyczne określono w streszczeniu jako „nowatorskie i pionierskie” i uważam że nie są te określenia przesadzone.

Z prawdziwą przyjemnością zwracam się do Wysokiej Rady Centrum Onkologii w Warszawie o dopuszczenie lek. Mariusza Książka do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie recenzowanej przeze mnie pracy

dr hab. n. med. Maciej Kajor

