

**RECENZJA ROZPRAWY NA STOPIEŃ  
DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH  
Lekarz Anny Cencelewicz-Lesikow**

**pt.**

**Wartość rokownicza współczynnika określającego stosunek liczby zajętych  
przerzutami węzłów chłonnych do całkowitej liczby zbadanych węzłów  
chłonnych (LNR – *lymph node ratio*) u chorych na pierwotnego raka  
odbytnicy, leczonych radykalnie z zastosowaniem radioterapii bądź  
radiochemioterapii przedoperacyjnej i operowanych techniką TME  
(całkowite usunięcie mezorektum).**

**Promotor; prof. dr hab. n. med. Andrzej Rutkowski**

Lek. Anna Cencelewicz-Lesikow w ramach rozprawy na stopień doktora nauk medycznych dokonała retrospektywnej analizy zgromadzonych 337 przypadków raka odbytnicy po terapii neoadjuwantowej w latach 2010 – 2016 w Klinice Gastroenterologii Onkologicznej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie. Doktorantka podjęła się oceny wskaźnika LNR, definiowanego jako stosunek bezwzględnej liczby węzłów chłonnych z przerzutami raka do całkowitej liczby pobranych węzłów chłonnych, określanego jako ważny czynnik prognostyczny w rokowaniu przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od choroby (DFS). Spodziewane jest, że uzyskane wyniki mogą być czynnikiem decydującym o wskazaniach do leczenia uzupełniającego.

Badanie patomorfologiczne materiału operacyjnego jest podstawą do decyzji terapeutycznych w odniesieniu do wdrożenia terapii uzupełniającej adiuwantowej. W raku odbytnicy istotną rolę w ocenie radykalności operacji odgrywa badanie makroskopowe całkowitego wycięcia

tkanek mezorektum według skali Quirka oraz mikroskopowe marginesu obwodowego (radialnego) w milimetrach. Kolejne elementy raportu patomorfologicznego klinicznie przydatne to typ histologiczny raka, stopień dojrzałości (G, Grading), patomorfologiczny stopień zaawansowania według klasyfikacji pTNM AJCC/UICC z podaniem głębokości naciekania ściany odbytnicy (cecha pT) i stanu węzłów chłonnych (cecha pN) z podaniem liczby węzłów chłonnych zbadanych i z przerzutami raka. W przypadkach po radio- i/lub chemioterapii przedoperacyjnej kolejnym parametrem jest stopień regresji guza po leczeniu (TRG, Tumor Regression Grading) oparty na półilościowej ocenie proporcji guza uległego zanikowi po leczeniu do masy guza przed leczeniem. Istotnym jest, że regresja komórek raka dotyczy zarówno guza pierwotnego, jak i przerzutów. Ponadto zanikowi mogą ulegać węzły chłonne bez przerzutów pod wpływem radio- i/lub chemioterapii. Z tego też powodu, o ile w ocenie patomorfologicznej stanu węzłów chłonnych w raku okrężnicy wymagana jest liczba 12 węzłów, o tyle w raku odbytnicy po terapii neoadjuwantowej nie wymagana jest krytyczna liczba węzłów chłonnych. Innym dyskutowanym problemem jest jakość operacji polegająca na całkowitym wycięciu tkanek mezorektum (TME) z węzłami chłonnymi oraz dokładność badania makroskopowego przez patomorfologa polegająca na precyzyjnym wykryciu i zbadaniu wszystkich węzłów chłonnych. Oba wymienione elementy należą do etapu preanalitycznego badania patomorfologicznego i mają zdecydowany wpływ na ocenę cechy pN. Uwzględniając, że lek. Anna Cencelewicz-Lesikow przeprowadzone badania w rozprawie doktorskiej oparła na przypadkach pochodzących z jednego ośrodka klinicznego i ocenianych w jednolity sposób w Zakładzie Patomorfologii NIO PIB, można stwierdzić że uzyskane przez nią wyniki są wiarygodne i porównywalne.

Lek. Anna Cencelewicz-Lesikow zachowała prawidłowy układ pracy zawartej na 60 stronach z uwzględnieniem streszczenia w języku polskim i angielskim oraz 67 pozycjach piśmiennictwa. W załączniku podała kryteria klasyfikacji pTNM 8. wydanie 2017 raka jelita grubego. Zachowała proporcje poszczególnych rozdziałów.

W pierwszej części Doktorantka szeroko omówiła podstawowe dane epidemiologiczne oraz współczesne metody leczenia raka odbytnicy. Uwagę zwraca precyzyjne uzasadnienie przeprowadzenia niniejszego badania. Sposób przedstawienia problematyki dotyczącej decyzji terapeutycznej odnośnie celowości przeprowadzenia terapii adiuwantowej świadczy o dużej wiedzy klinicznej i prawidłowej interpretacji badań patomorfologicznych przez lek. Anna Cencelewicz-Lesikow. Zwróciła Ona uwagę, analizując szeroko dane z piśmiennictwa światowego, iż zasadne jest podejmowanie badań służących wyodrębnieniu grupy pacjentów,



która odniesie z terapii wymierne korzyści. Klinicznie przydatnym czynnikiem prognostycznym jest pTNM, szczególnie stan węzłów chłonnych. Wybór tego parametru jako istotnego czynnika prognostycznego w odniesieniu do zastosowanej terapii, w pełni uzasadnia zakres przeprowadzonego badania w niniejszej pracy. Decyzję o przeprowadzeniu niniejszej analizy w ramach pracy doktorskiej poprzedziła badaniem pilotażowym na mniejszej grupie chorych (144 przypadki), z którego wyniknęło, iż grupa chorych z przerzutami do węzłów chłonnych nie powinna być traktowana jako jednolita grupa o podobnym rokowaniu. Okazało się, że wyróżniono podgrupę chorych z zajętymi węzłami chłonnymi na podstawie wskaźnika LNR w której ryzyko przerzutów odległych jest nie większe niż chorych bez przerzutów do węzłów chłonnych. Dane literaturowe oraz wstępne wyniki własne w pełni uzasadniły cel rozprawy doktorskiej.

Dobór uczestników badania nastąpił według przygotowanego przez Doktorantkę protokołu. W podrozdziale „procedury badania” przedstawiono kryteria oparte na danych klinicznych i patomorfologicznych. Następnie w Tabelach (5 i 6) zamieszczono charakterystykę grupy badanej i charakterystykę porównawczą podgrup wydzielonych na podstawie wartości współczynnika LNR. Według mojej opinii obie Tabele zawierają wyniki, które powinno się umieścić jako pierwszy podrozdział w rozdziale 6. „Wyniki”.

Prezentacja wyników została zawarta na siedmiu stronach i dotyczyła analizy wartości współczynnika LNR w korelacji ze wznową choroby nowotworowej. W analizie jednoczynnikowej wyszczególniono cztery istotne statystycznie czynniki; ypT3-4, ypN1-2, wartość LNR >0,2 oraz okrężny margines resekcji równy i poniżej 1 mm. Liczba usuniętych węzłów chłonnych nie miała znaczenia odnośnie wznowy raka. Istotne okazało się, że ryzyko nawrotu uogólnionego było zależne od wartości LNR. Istotna statystycznie różnica wystąpiła, gdy wartość LNR była większa od 0,2. Była ona czynnikiem wpływającym na gorsze rokowanie i przeżycie wolne od nawrotu choroby. Zaobserwowano również, że ryzyko zgonu w podgrupie chorych z LNR powyżej 0,2 było prawie dwukrotnie większe niż w podgrupie o wartości poniżej 0,2.

W dyskusji omówiono uzyskane wyniki oraz wyciągnięto następujące wnioski; wskaźnik LNR można traktować jako istotny czynnik prognostyczny dotyczący czasu przeżycia wolnego od nawrotu raka odbytnicy i przeżycia całkowitego u chorych na raka odbytnicy poddanych radio- i/lub chemioterapii przedoperacyjnej i radykalnej operacji oraz u chorych na raka odbytnicy z przerzutami do węzłów chłonnych w stopniu, wartość wskaźnika LNR

może być dodatkowym czynnikiem prognostycznym ypN1 dzielących chorych na dwie podgrupy z lepszym lub gorszym rokowaniem co do czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby.

Przedstawioną do recenzji rozprawę doktorską pt. „Wartość rokownicza współczynnika określającego stosunek liczby zajętych przerzutami węzłów chłonnych do całkowitej liczby zbadanych węzłów chłonnych (LNR – *lymph node ratio*) u chorych na pierwotnego raka odbytnicy, leczonych radykalnie z zastosowaniem radioterapii bądź radiochemioterapii przedoperacyjnej i operowanych techniką TME (całkowite usunięcie mezorektum)” oceniam wysoko. Odpowiada ustawowym wymogom stawianym rozprawom na stopień doktora nauk medycznych i niniejszym przedkładam Wysokiej Radzie Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie wniosek o dopuszczenie lek. Anny Cencelewicz-Lesikow do dalszych etapów obrony rozprawy doktorskiej.

Biorąc pod uwagę wysoki poziom merytoryczny, wagę aktualną przedstawionego tematu oraz obszerność przedstawionego tematu i dogłębność analizy wnioskuję o jej wyróżnienie.



Prof. dr hab. n. med. Anna Nasierowska-Guttmejer