

KATEDRA I ZAKŁAD PATOMORFOLOGII KLINICZNEJ UNIwersYTETU MEDYCZNEGO W LUBLINIE

Kierownik Prof. dr hab. n. med. Justyna Szumiło
20-090 Lublin, ul. Jaczewskiego 8b, tel. (81) 448 65 30; 448 65 32 fax (81) 448 65 31
e-mail: patomorfologia@umlub.pl www.patomorfologia.lublin.pl

Ocena

rozprawy doktorskiej lek med. Leszka Grabowskiego pt.

**„Znaczenie kompleksowego pobierania marginesów śródoperacyjnych w ocenie czystości
onkologicznej łoży pooperacyjnej nowotworów głowy i szyi”**,

**wykonanej w Klinice Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Małgorzaty Wierzbickiej**

Nowotwory złośliwe okolicy głowy i szyi stanowią istotny problem kliniczny i społeczny. Chociaż wiele z nich jest stosunkowo łatwo dostępnych samoocenie pacjenta czy badaniu przedmiotowemu, rozpoznawane są niejednokrotnie w stadium zaawansowanym, co znacznie ogranicza możliwość zastosowania skutecznej terapii. Podstawowym sposobem leczenia nowotworów w tej lokalizacji jest resekcja guza, w miarę możliwości z odpowiednim marginesem tkanek niezmiennych. Jest to często zadanie trudne i nie zawsze możliwe do spełnienia, ze względu m.in. na złożone warunki anatomiczne czy wielkość zmiany. Uzyskany tą drogą materiał tkankowy ma często nieregularny kształt i może zawierać struktury niewdzięczne do rutynowego pobrania do badania histopatologicznego, zwłaszcza kości. Jednak jedynie pierwotnie radykalne usunięcie zmiany daje pacjentowi największe szanse na przeżycie. W celu maksymalnego uniknięcia wznowy miejscowej konieczna jest właściwa ocena statusu marginesów chirurgicznych w materiale operacyjnym, najlepiej jeszcze podczas zabiegu. Pozwala to także na ograniczenie nadmiernego pola operacyjnego oraz ułatwia zaplanowanie dalszej optymalnej dla danego pacjenta terapii. W nurt istotnych klinicznie badań nad najbardziej skuteczną metodą pobierania marginesów chirurgicznych w nowotworach złośliwych głowy i szyi wpisuje się rozprawa doktorska lek. med. Leszka Grabowskiego.

Rozprawa przedstawiona do recenzji liczy 95 stron wydruku komputerowego i ma układ typowy dla prac tego rodzaju. W obszernym Wstępie Autor zapoznaje czytelnika z danymi epidemiologicznymi dotyczącymi nowotworów okolicy głowy i szyi oraz metodami ich leczenia. Szeroko omawia problematykę marginesów operacyjnych, z uwzględnieniem różnych definicji, tradycyjnych i nowoczesnych czy wręcz eksperymentalnych sposobów ich oceny, czynników wpływających na prawidłową ocenę marginesów oraz związku wyników

oceny z dalszym postępowaniem z pacjentem. Nie pomija także aspektów ekonomicznych szczegółowej oceny marginesów resekcji. Wstęp jest poprzedzony przez słowniczek skrótów i pojęć stosowanych w pracy.

Zagadnienia przedstawione we Wstępie mają za zadanie przybliżenie celów rozprawy doktorskiej, które zostały sformułowane w czterech punktach, tj. 1/ porównanie liczby/odsetków marginesów wolnych i zajętych w metodzie zegara względem pobieranych w sposób klasyczny w badaniu śródoperacyjnym; 2/ porównanie marginesów śródoperacyjnych z oceną marginesów w barwieniu „regularnym” (HE); 3/ ocena wpływu lokalizacji pierwotnej, stopnia zaawansowania T, średnicy resekcji na liczbę dodatnich marginesów śródoperacyjnych i konieczność poszerzenia resekcji oraz 4/ ocena odsetka wznów miejscowych (LRR) i czasu przeżycia (OS) u chorych z wolnymi marginesami śródoperacyjnymi, u chorych z poszerzoną resekcją w metodzie zegara względem pobieranych w sposób klasyczny.

W rozdziale poświęconym Materiałom i metodom, Doktorant przedstawił charakterystykę badanej grupy, obejmującej 73 chorych leczonych z powodu nowotworów okolicy głowy i szyi w Klinice Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w latach 2012-14. W grupie tej były zarówno osoby pierwotnie leczone chirurgicznie, jak i poddane operacjom ratującym życie po wcześniejszym zastosowaniu innych terapii. Doktorant pobierał śródoperacyjnie marginesy chirurgicznie stosując dwie metody: klasyczną, w której liczba i miejsce pobrania marginesu było uzależnione od uznania i doświadczenia operatora oraz okrężną, uporządkowaną, odwzorowującą łożę pooperacyjną, w której miejsce pobrania określano wg tarczy zegara. Metody pobierania zaprezentował na trzech fotografiach. Materiał ten oraz marginesy z materiału operacyjnego utrwalanego w formalinie i zatapianego w bloczki parafinowe następnie oceniano histopatologicznie w Zakładzie Patomorfologii Klinicznej PUM. Dzięki analizie historii choroby, kart ambulatoryjnych oraz ankiet wypełnianych przez operowanych pacjentów lub ich rodziny, Doktorant dysponował także informacjami na temat stanu zdrowia pacjentów, wznów i czasu przeżycia. Okres obserwacji wynosił 2 lata. W tym podrozdziale lek. med. Leszek Grabowski zdefiniowała także cztery rodzaje marginesów chirurgicznych (tj. wolne, wąskie, zajęte i z dysplazją) oraz parametry służące do oceny radykalności onkologicznej przeprowadzonych zabiegów. Rozdział kończy opis analizy statystycznej uzyskanych wyników.

Najważniejszą częścią pracy jest rozdział dotyczący Wyników, wzbogacony o 17 tabel i 11 rycin. W badanej grupie nowotworów dominowały raki płaskonabłonkowe (71,25%), natomiast najczęstszymi lokalizacjami były jama ustna oraz gardło/krtkań (odpowiednio 38,36 i 26,03%). U większość pacjentów (60,2%) stwierdzono guzy w stopniu T4, rzadziej

w T2 (23,28%) i T3 (15,06%). Powiększenie regionalnych węzłów chłonnych wg TNM oceniono jako N1 w 20-54% (?), a N2 i N3 odpowiednio w 17,8 i 1,36% przypadków. Operacje pierwotne przeprowadzono u 42 (57,53%), a operacje wznów u 31 pacjentów (42,47%). W końcowej ocenie histopatologicznej wykazano naciekanie nerwów w 32,88% przypadków a naciekanie naczyń i zatory z komórek nowotworowych w 22,66 i 12,33%. W całym materiale oceniono ogółem 659 marginesów (średnio 9 na pacjenta), przy czym w grupie, w której pobierano marginesy w sposób klasyczny – 420 (średnio 8,58 na pacjenta) a w grupie, w której pobierano je metodą okrężną – 239 (średnio 9,26 na pacjenta). Z 659 marginesów w badaniu śródoperacyjnym 83 (12,6%) oceniono jako zajęte. Nie stwierdzono istotnych różnic w liczbie zajętych marginesów w zależności od sposobu ich pobierania. Natomiast w końcowej ocenie takich marginesów było 28,7 %, w tym jako wąskie określono 31,5% przypadków. Czulość i swoistość oceny marginesów w badaniu śródoperacyjnym i końcowym wynosiła odpowiednio 91,6 i 96,5%. Stwierdzono tendencję do mniejszej liczby zajętych marginesów przy pobieraniu okrężnym w pierwotnych resekcjach dotyczących błony śluzowej. Odsetek wznów miejscowych (LRR) wynosił 61,6% a wskaźnik przeżyć (OSR) – 35,6% w 2-letnim okresie obserwacji. Nie stwierdzono związku między liczbą zajętych marginesów w badaniu śródoperacyjnym a lokalizacją guza pierwotnego i stopniem T. Nie stwierdzono także istotnej zależności między statusem marginesów w zależności od sposobu ich pobierania w badaniu śródoperacyjnym a wystąpieniem wznowy i stopniem T. Nie wykazano różnic między średnią liczbą dni od zabiegu operacyjnego do wznowy i zgonu w zależności od sposobu pobierania marginesów chirurgicznych.

W Dyskusji lek. med. Leszek Grabowski zestawiał uzyskane wyniki z licznymi doniesieniami innych autorów, którzy prowadzili badania na różnych rozrostach nowotworowych regionu głowy i szyi. Dyskusja jest rzeczowa i spójna, ale brakuje w niej bardziej ogólnego lub perspektywicznego zakończenia puentującego całość dywagacji.

Autor podsumował wyniki pracy doktorskiej w czterech wnioskach, które odpowiadają założonym celom. Wykazał, że metoda okrężnego, uporządkowanego pobierania marginesów, oznaczanych zgodnie z tarczą zegara z oceną śródoperacyjną dobrze odwzorowuje łożę pooperacyjną, a odsetek marginesów wolnych od nacieku jest istotnie większy w porównaniu z metodą klasyczną, chociaż różnica na korzyść tej pierwszej metody w odniesieniu odsetek niepowodzeń (wznów) nie osiągnęła istotności statystycznej. Porównanie marginesów ocenianych śródoperacyjnie metodą skrawków mrożonych z marginesami pobranymi z materiału pooperacyjnego utrwalanego i przeprowadzanego rutynowo wykazało wysoką czulość i specyficzność tego badania oraz niski odsetek wyników fałszywie dodatnich. Takie parametry jak: lokalizacja guza pierwotnego, stopień T i średnica resekcji oraz metoda pobierania

marginesów nie wpływały na liczbę dodatnich marginesów ocenianych śródoperacyjnie, a tym samym konieczność poszerzenia resekcji.

Rozprawę kończą streszczenia w języku polskim i angielskim, spis piśmiennictwa, spis rycin tabel i załączników oraz kserokopia pisma przewodniego i ankiety skierowanej do pacjentów lub ich rodzin, dotyczącej szczegółowych dalszych losów operowanych pacjentów. Piśmiennictwo liczy 129 pozycji, głównie w języku angielskim, które ukazały się w zdecydowanej większości w ostatnich dziesięciu latach.

Lektura dysertacji nasuwa jednak pewne uwagi krytyczne i wątpliwości. Moim zdaniem interesujący i wyczerpujący skądinąd wstęp jest zbyt obszerny (34 strony w porównaniu z 50 stronami zawierającymi pozostałe istotne elementy dysertacji), a część zawartych w nim informacji mogła być pominięta bez uszczerbku dla wartości merytorycznej lub przeniesiona do dyskusji. W całej pracy Doktorant niepotrzebnie używa skrótu FS (ang. *frozen section*) zamiast konsekwentnie stosować polski, ogólnie akceptowany odpowiednik – badanie śródoperacyjne lub ewentualnie „intra”. Autor nie rozwija w tekście niektórych skrótów z języka angielskiego (np. SFT, MRC), chociaż umieścił je w spisie skrótów na początku dysertacji, co jednak nie jest wystarczające. Czasami pojawiają się również tajemnicze skróty nigdzie nieobjaśniane (np. FE, LAN, WLAN). Doktorant używa często sformułowań mogących świadczyć o pobieżnej znajomości metodyki stosowanej w histopatologii, np. w określeniu „w badaniu śródoperacyjnym oceniane są dwie płaszczyzny z każdego preparatu”, chodziło najprawdopodobniej o dwa skrawki lub przekroje z każdego wycinka, lub gdzie indziej „preparaty śródoperacyjne były utrwalane w żelu Cryomatrix”, chociaż rola tego żelu polega nie na utrwalaniu materiału, ale na przytwierdzeniu wycinka do podłoża podczas zamrażania, a następnie krojenia skrawka, a w innym miejscu z kolei „trafność rozpoznań histologicznych w badaniu FS i HE”, chociaż wiadomo, że zarówno w badaniu śródoperacyjnym, jak i w badaniu materiału pooperacyjnego (po utrwaleniu w formalinie i zatopieniu w bloczki parafinowe) stosuje się takie samo barwienie, tj. hematoksyliną i eozyną (HE). Ponadto, barwienie to w nomenklaturze polskiej jest określanie mianem rutynowego a nie regularnego. Doktorant ma również tendencje do stosowania skrótów myślowych i żargonu medycznego, co nie powinno mieć miejsca w pracy naukowej, która wymagana dbałość nie tylko o walory merytoryczne, ale także precyzyjny język i znajomość polskiej terminologii (np. określenia typu: średnica resekcji na liczbę dodatnich marginesów; stosunek pacjentów zmarłych do ogólnej liczby pacjentów operowanych; radykalne usunięcie choroby nowotworowej itd.).

Materiały i metodyka pracy są opisane chaotycznie. Autor nie stosuje w wielu miejscach ogólnie przyjętej terminologii anatomicznej (np. Tabela 1, 2). Rycina 1 jest nieczytelna w wersji

czarno-białej wydruku. Ryciny 2-4 (zdjęcia wykonane podczas resekcji) są dla „niezabiegowca” zupełnie nieczytelne i nie ułatwiają zrozumienia zasad pobierania marginesów. Wg zasad przyjętych w matematyce symbol „r” oznacza promień a nie średnicę. Należało rozważyć, czy nie pominąć w badaniach przypadków, w których nieznanym był typ histologiczny nowotworu. Autor podał także dwie różne nazwy zakładu patomorfologii, w którym przeprowadzono ocenę histopatologiczną materiału. W opisie analizy statystycznej brak nazwy programu komputerowego, którym posługiwano się w pracy. Nie podano nazwy testu zastosowanego do oceny wpływu analizowanych cech na przeżycie (estymator Kaplana-Meiera nie porównuje krzywych przeżycia), brak także oceny rozkładu analizowanych cech, co determinuje zastosowanie właściwych testów statystycznych.

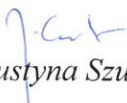
W wynikach niepotrzebne są nazwy łacińskie nowotworów, ponadto niewłaściwie określano raka gruczołowo-torbielowatego. Nie ma potrzeby wyróżnienia odrębnego stopnia dysplazji I/II, przypadki te powinno się włączyć do „gorszej” grupy, czyli II. Nagminne stosowane przez Autora pojęcie „dodatnie marginesy” nie zostało zdefiniowane w metodzie (tam podano określenie „zajęte marginesy”, jedynie sporadycznie używane w wynikach). Niejasne jest dla mnie rozróżnienie „naciekania naczyń” i „zatorów z komórek nowotworowych”. Autor wielokrotnie stosuje w nieprawidłowym kontekście określenie „ilość” zamiast „liczba”, np. w odniesieniu do marginesów, wznów. Brak konsekwencji w podpisach tabel i rycin oraz nazewnictwie poszczególnych parametrów, są one także często bardzo skrótowe lub wręcz niezrozumiałe. Konstrukcja kilku tabel budzi wątpliwości. Cechy jakościowe powinny być wyrażone w postaci liczby i właściwego odsetka (Tabele 3, 7, 10, 11, 12) oraz powinno się podawać poziom istotności zgodnie z zastosowanym testem. Konstrukcja Tabeli 13 powinna odpowiadać tabeli 2x2. Test Kruskala-Willisa stosuje się dla porównania więcej niż dwóch grup (Tabela 5 i 8). Tytuł Ryciny 10 nie odpowiada zastosowanej metodzie. Nie znalazłam odniesienia w tekście dla Rycin 5 i 6. Wszystkie opisy w tekście powinny znajdować się przed odpowiednimi tabelami lub rycinami. W spisie publikacji w wielu miejscach zamieszczono pełne nazwy czasopism zamiast skrótów lub nieprawidłowo umieszczano rok wydania pracy. Lek. med. Leszek Grabowski nie ustrzegł się także błędów literowych, interpunkcyjnych i czysto edytorskich.

Powyższe uwagi nie umniejszają wartości merytorycznej recenzowanej pracy. W mojej opinii przedstawiona do recenzji dysertacja jest pracą oryginalną i wartościową, zwłaszcza pod względem praktycznym, podejmuje tematykę ważką dla środowiska laryngologów, onkologów i patologów. Doktorant wykazał się dobrą znajomością poruszanego tematu oraz roli, jaką we współczesnej onkologii odgrywa dobra współpraca klinicysty i patologa. Wnioski wynikające z pracy mogą wpłynąć na modyfikację sposobu pobierania marginesów u pacjentów

z nowotworami w obrębie głowy i szyi, w celu zwiększenia trafności rozpoznań faktycznego statusu marginesów, a tym samym wyboru najlepszego sposobu dalszego postępowania. W oparciu o bogate i odpowiednio dobrane piśmiennictwo, obejmujące najważniejsze pozycje mieszczące się w zakresie tematycznym ocenianej dysertacji, Doktorant sformułował problematykę badawczą bliską swoim zainteresowaniom zawodowym. Co warto podkreślić zacytował artykuły autorstwa promotora obecnej rozprawy Pani Prof. Małgorzaty Wierzbickiej, która jest wybitną specjalistką w zakresie onkologii laryngologicznej. Doktorant zgromadził i opracował duży materiał badawczy w oparciu o żmudną i czasochłonną metodykę, niestosowaną w innych ośrodkach w Polsce (ocena śródoperacyjna kolejnych marginesów resekcji pobieranych okrężnie i oznaczanych wg metody „zegara”). Właściwie dobrał, a następnie zastosował metody i narzędzia badawcze. **Podsumowując, duży materiał badawczy, niezaprzeczalne walory praktyczne pracy i głęboka wiedza w omawianym temacie zaprezentowana przez lek. med. Leszka Grabowskiego, upoważniają mnie do stwierdzenia, że oceniana dysertacja w pełni odpowiada warunkom stawianym rozprawom na stopień doktora zawartych w ustawie z 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki Dz. U. z 2003 r. Nr 65, poz. 595, z późniejszymi zmianami.**

W związku z tym wnoszę do Wysokiej Rady I Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie lek. med. Leszka Grabowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Lublin, dnia 20 lutego 2017 r.


Prof. dr hab. n. med. Justyna Szumilo