



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Zakład Immunobiochemii

CBM  
ul. Rokietnicka 8  
60-806 Poznań

tel. 61 854-76-52  
e-mail: zibc@ump.edu.pl

Poznań, dnia 12 listopada 2019 roku

### Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. Marii Urbanowicz

Tytuł pracy: „*Correlation of tumor-stroma ratio (TSR) and clinical outcome in patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) after adjuvatn radiotherapy*”

Promotor: Prof. dr hab. med. Andrzej Marszałek

W odpowiedzi na prośbę Pana Prof. dr hab. med. Jacka Wysockiego, Dziekana Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, zapoznałem się z manuskrytem rozprawy doktorskiej autorstwa lek. Marii Urbanowicz, pt.: „*Correlation of tumor-stroma ratio (TSR) and clinical outcome in patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) after adjuvatn radiotherapy*”.

Nowotwory pochodzenia nabłonkowego regionu głowy i szyi obejmują ponad 5% wszystkich zarejestrowanych w Polsce nowotworów złośliwych. Częściej występują u mężczyzn niż u kobiet i są przyczyną zgonów ponad połowy tych chorych. Stanowią ważny problem zarówno kliniczny jak i społeczny. Dotyczą ważnych regionów anatomicznych takich jak: gardło, krtań, wargi, jama nosowa i zatoki przynosowe wpływając na podstawowe funkcje życiowe. Ze względu na ich umiejscowienie anatomiczne mogą powodować trudności w leczeniu chirurgicznym. Dodatkowo ich agresywne zachowanie biologiczne powoduje nie tylko zmiany w obrębie guza, ale także zdolność do wczesnych przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych szyjnych.

7.2.

W diagnostyce nabłonkowych nowotworów narządów głowy i szyi stosuje się klasyfikację zaawansowania klinicznego (TNM) i patomorfologicznego (pTNM). Leczenie adjuwantowe znajduje zastosowanie w zaawansowanym stadium choroby lub w przypadku złego rokowania klinicznego i patomorfologicznego. Niestety tego typu leczenie często związane jest z powikłaniami.

Uzasadnione w przypadkach nowotworów głowy i szyi jest poszukiwanie nowych dodatkowych kryteriów diagnostycznych ułatwiających podjęcie decyzji związanej z dalszym leczeniem. W ostatnim czasie zwraca się uwagę na ocenę stosunku ilościowego obszaru nowotworu i podścieliska jako czynnika prognostycznego. Koreluje on z dłuższym czasem przeżycia chorych, u których ilość podścieliska jest mniejsza w stosunku do komórek mąszu guza.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska napisana jest w języku angielskim z zachowaniem typowego układu. Zawiera wstęp, cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusję, wnioski streszczenie w j. angielskim i polskim. Spis piśmiennictwa obejmuje 66 pozycji. Dodatkowo praca zawiera słowa kluczowe, spis skrótów, opis zdjęć i tabel, a także podziękowania świadczące o tym, że Doktorantka współpracuje z uznanymi naukowcami nie tylko polskimi, ale także francuskimi, szwajcarskimi, włoskimi, luksemburskimi i brytyjskimi.

W przedłożonej do recenzji rozprawie, Doktorantka jako cele opracowania wskazała analizę stosunku ilościowego obszaru nowotworu i podścieliska jako potencjalną wartość prognostyczną u chorych z rakiem płaskonabłonkowym regionu głowy i szyi po resekcji guza pierwotnego i otrzymaniu adjuwantowej radio lub chemioterapię z intencją leczniczą. Dodatkowym celem było ustalenie tzw. punktu odcięcia dla stosunku ilościowego obszaru nowotworu i podścieliska w nowotworach z obfitym i ubogim podścieliskiem jako czynnik prognostyczny, uwzględniając czas przeżycia wolny od choroby i całkowity czas przeżycia. Autorka ponadto postanowiła zbadać leukocyty obecne w guzie i znaleźć korelację między ilościowym stosunkiem komórek nowotworowych i podścieliska, a odpowiedzią ze strony układu immunologicznego.

Badania polegały na retrospektywnej analizie danych klinicznych i patomorfologicznych 91 (71 mężczyzn i 20 kobiet) chorych z rozpoznaniem rakiem płaskonabłonkowym gardła, krtani, warg i jamy ustnej. Spełniali oni kryteria patomorfologiczne pT1-T4, pN0-N3, M0, u których wykonano zabieg operacyjny pierwotnego guza i zastosowano adjuwantową radio lub chemioterapię z intencją leczniczą. Stosunek ilościowy obszaru nowotworu i podścieliska oceniano metodą półilościową w wycinkach barwionych HE odpowiadającym obszarom najgłębszego naciekania. W materiale

tkankowym wykonano także reakcje immunohistochemiczne z wykorzystaniem przeciwciał pierwszorzędowych oznaczając ekspresję tkankową: limfocytów T (CD3), limfocytów T pomocniczych (CD4), limfocytów T cytotoksycznych (CD8), limfocytów B (CD20) i makrofagów (CD68 i CD163).

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego.

Autorka w rozdziale „Materiał i metody” opisuje między innymi ocenę badań immunohistochemicznych, w których wybrano losowo trzy pola widzenia i przy pomocy metody półilościowej z wartościami oscylującymi między 0 (naciek leukocytarny nieobecny w ocenianym polu) a 3 (obfity naciek leukocytarny w ocenianym polu). Uśredniono wyniki dla każdego barwienia. Wydaje mi się, że bardziej precyzyjnym narzędziem służącym do oceny badań immunohistochemicznych byłoby zastosowanie jednego z komercyjnych programów zaopatrzonych w zaawansowane narzędzia do analizy obrazu mikroskopowego.

Dobór grupy badanej i kontrolnej, a także zastosowanie metod badawczych i statystycznych jest odpowiedni.

W części poświęconej wynikom Autorka przedstawiła charakterystykę pacjentów, lokalizację guzów, opis histologiczny guzów z uwzględnieniem klasyfikacji pTNM, krzywe przeżycia Kaplana-Meiera dla chorych z nowotworami obfitymi jak i ubogimi w podścielisko. Przedstawiła także ekspresję tkankową oznaczanych immunohistochemicznie markerów w zrębie, w obrębie nowotworu z uwzględnieniem średniego wyniku z obu tych przedziałów. Opisała zastosowane leczenie radio i chemioradioterapeutyczne w badanej grupie chorych. Na uwagę zasługuje fakt, dołączenia przez Autorkę informacji o przeprowadzonych badaniach kohortowych z 2-letnim okresem obserwacji.

Bardzo dobrze opracowany jest rozdział Dyskusja, obejmująca aż 29 stron maszynopisu. W tym rozdziale Doktorantka skonfrontowała wyniki badań własnych z innymi autorami. Dodatkowo przedstawiła w postaci graficznej (dwóch dendrogramów) wyniki badań immunohistochemicznych leukocytów obecnych w obszarze nowotworu i w zrębie. Według mojej opinii powinny być umieszczone w rozdziale Wyniki.

Na zakończenie dysertacji Doktorantka formułuje 3 wnioski wynikające z analizy uzyskanych danych. Odpowiadają one założonym celom pracy. Trzeci wniosek jest szczegółowo rozwinięty. Początkowo w mojej ocenie tak przedstawiony wniosek wydawał mi się niewłaściwy, jednak Autorka odnosi się w nim do korelacji między leukocytami naciekającymi guz i stosunkiem ilościowym obszaru nowotworu i podścieliska a wynikami klinicznymi w stosunku do analizy reakcji immunohistochemicznych.

Doktorantka podjęła temat ważny i aktualny dla szeroko pojętego zdrowia publicznego. Z pracy wynika jej praktyczny charakter, który może mieć znaczenie nie tylko w diagnostyce raka płaskonabłonkowego głowy i szyi, ale także ułatwić ocenę stratyfikacji ryzyka chorych.

Po przeanalizowaniu przedstawionej rozprawy doktorskiej pt. „*Correlation of tumor-stroma ratio (TSR) and clinical outcome in patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) after adjuvant radiotherapy*” stwierdzam, że spełnia ona ustawowe wymogi ubiegania się o stopień doktora. W związku z powyższym przedkładam Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu wnioski o przeprowadzenie dalszych etapów postępowania w sprawie nadania Pani lekarz Marii Urbanowicz stopnia doktora nauk medycznych. Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie pracy, zgodnie z zasadami obowiązującymi w uczelni.

J. Ziemiński