



UNIWERSYTET
MEDYCZNY
W ŁODZI

I KATEDRA OTOLARYNGOLOGII
KLINIKA OTOLARYNGOLOGII
I LARYNGOLOGII ONKOLOGICZNEJ

Kierownik: dr hab. n. med. prof. nadzw. Wioletta Pietruszewska
90-153 Łódź ul. Kopcińskiego 22
tel./fax. 042 6 785 785; e-mail: klinikaorl@umed.lodz.pl

Łódź 06.12.2017r.

dr hab. n. med. prof. nadzw. UM Wioletta Pietruszewska
I Katedra Otolaryngologii
Klinika Otolaryngologii i Laryngologii Onkologicznej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

**Ocena rozprawy doktorskiej lekarza medycyny Rolanda Zydronia
pt. „Analiza występowania i wyników leczenia brodawczaków odwróconych
masywu szczękowo-sitowego”**

Brodawczak odwrócony to histologicznie łagodny, ale klinicznie zazwyczaj złośliwy nowotwór obejmujący masyw szczękowo-sitowy. Stanowi on tym samym istotne wyzwanie dla klinicysty. Nadal nie są poznane czynniki etiologiczne choroby, ani dopracowane standardy postępowania. W chwili obecnej często rozpoznanie brodawczaka odwróconego następuje dopiero po ocenie histologicznej preparatu pooperacyjnego. Powoduje to zazwyczaj konieczność poszerzenia zakresu zabiegu i wnikliwe, wieloletnie monitorowanie chorego. Jest też powodem wznów tego nieprzewidywalnego w przebiegu klinicznym nowotworu.

W kierunku poszerzenia wiedzy w wysoce istotnym we współczesnej medycynie temacie brodawczaka odwróconego masywu szczękowo-sitowego idą zamierzenia lekarza medycyny Rolanda Zydronia, który podjął to zagadnienie jako szeroko rozumiany problem w onkologii laryngologicznej. Biorąc pod uwagę zapotrzebowanie współczesnej medycyny na nowe aspekty badawcze i kliniczne dotyczące tego nowotworu, nie w pełni wyjaśniony aspekt transformacji nowotworowej, przebieg choroby, brak opracowania jednoznacznych standardów rozpoznania, leczenia i jej monitorowania, wybrany przez Doktoranta temat pracy uważam za w pełni uzasadniony i celowy.

Praca doktorska została przygotowana przez Doktoranta dzięki zapewnieniu bardzo dobrego zaplecza klinicznego, diagnostycznego i naukowo-badawczego. Pani Promotor prof. Małgorzata Wierzbicka od lat zajmuje się diagnozowaniem i leczeniem chorych z nowotworami głowy i szyi a Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej UM w Poznaniu jest wiodącym, nie tylko w tym zakresie, ośrodkiem otolaryngologicznym w Polsce.

Rozprawa doktorska lek. med. Rolanda Zydronia jest cyklem publikacji, na który składają się trzy prace, z których dwie zamieszczone są w Otolaryngologii Polskiej - piśmie Polskiego Towarzystwa Otorinolaryngologów Chirurgów Głowy i Szyi; oraz w Brazilian Journal of Otorhinolaryngology. Cykl obejmuje:

1. Zydrón R, Greczka G, Wierzbicka M. Wzrost częstości występowania brodawczaków odwróconych masywu szczękowo-sitowego – analiza epidemiologiczna. Otolaryngol Pol. 2017;71(1):30-33.
2. Zydrón R, Greczka G, Wierzbicka M. Wyniki leczenia brodawczaków odwróconych masywu szczękowo-sitowego (IPs) w zależności od techniki operacyjnej i krzywej uczenia się. Otolaryngol Pol 2016; 70 (6): 1-5.
3. Zydrón R, Marszałek A, Bodnar M, Kosikowski P. Greczka G, Wierzbicka M. The analysis of expression of p16 protein in group of 53 patients treated for sinonasal inverted papilloma. Braz J Otorhinolaryngol 2017; doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.03.011

Uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu (uchwały nr 245/13; 1089/12) na realizację badań.

W publikacji pt.: „Wzrost częstości występowania brodawczaków odwróconych masywu szczękowo-sitowego – analiza epidemiologiczna” Autor dokonał oceny chorych leczonych w Klinice Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej UM w Poznaniu z uwagi na zaobserwowany wzrost zachorowalności na brodawczaka odwróconego przy tej samej liczbie pacjentów z innym rozpoznaniem nowotworowym zlokalizowanym w badanym regionie. Doktorant analizie poddał 69 chorych leczonych w latach 2002-2012 oraz szczegółowo opisał grupę badaną pod względem epidemiologicznym oraz klinicznym. Dokonał następnie porównania pacjentów leczonych w dwóch okresach tj. w latach 2000-2006 oraz 2007-2012 i stwierdził znaczny wzrost zachorowań w okresie drugim, w którym nowe przypadki brodawczaka odwróconego masywu szczękowo-sitowego stanowiły 67,44% wszystkich nowotworów tego regionu w porównaniu do 21,57% brodawczaków w okresie pierwszym.

Doktorant analizował grupy pod względem płci, występowania objawów klinicznych oraz pierwotnego umiejscowienia i zaawansowania nowotworu. Autor nie stwierdził istotnych różnic między obiema grupami, poza zaobserwowaniem istotnie wyższego wieku chorych, którzy leczeni byli w drugim analizowanym okresie. Wysunął na tej podstawie przypuszczenie, że starzenie się populacji może mieć wpływ na wzrost zachorowalności na brodawczaka odwróconego. Autor podkreślił równocześnie, że w obydwu grupach chorzy zgłaszali się z już zaawansowanymi zmianami określanymi jako T3 wg klasyfikacji Krouse, co może wskazywać na agresywny przebieg choroby, również w wieku starszym.

Proponuję również rozważenie czynników, które mogły wpłynąć na obserwację zwiększenia zachorowania na brodawczaka odwróconego nosa i zatok przynosowych jak: wydłużenie wieku chorych z możliwością ujawnienia się choroby na dłuższej przestrzeni czasu oraz większa świadomość społeczeństwa i lekarzy rodzinnych co do występowania pewnych objawów (zwłaszcza ich jednostronność), które winny skłonić do pilniejszego zgłoszenia do specjalisty. Ponadto, większe możliwości stwierdzenia nowotworu z uwagi na szerszą dostępność diagnostyki endoskopowej umożliwiającej wykrycie już małych zmian, to kolejny czynnik, który mógł wpłynąć na lepszą wykrywalność niestwierdzonej wcześniej choroby.

W podsumowaniu tej publikacji będącej częścią rozprawy doktorskiej stwierdzam, że Doktorant podjął bardzo ciekawy i niewyjaśniony dotychczas problem epidemiologii brodawczaka odwróconego w populacji polskiej. Badanie przeprowadzone zostało przez jeden ośrodek z podziałem na dwa okresy, w których obserwowano wzrost częstości zachorowań na ten nowotwór i nie było to spowodowane zmianą sytuacji demograficznej czy dostępności do leczenia przez chorych na tym terenie. Doktorant zwrócił ponadto uwagę, że w Polsce dotychczas nie istnieje oficjalny rejestr zachorowań na brodawczaka odwróconego masywu szczękowo-sitowego i wskazał na zasadność jego utworzenia. Podobny problem stwierdzenia zwiększenia zachorowania na łagodne nowotwory dużych gruczołów ślinowych skutkowało stworzeniem ogólnopolskiego rejestru tych nowotworów, co przyniesie z pewnością dużo danych epidemiologicznych i klinicznych umożliwiających wypracowanie konsensusu diagnostycznego i leczniczego. Stworzenie rejestru zachorowań na brodawczaka odwróconego mogłoby skutkować podobnymi rezultatami.

W kolejnej pracy – składowej cyklu publikacji, Doktorant przeprowadził badania u 69 chorych z brodawczakiem odwróconym nosa i zatok przynosowych oraz ocenił częstość

występowania wznów tego nowotworu w zależności od cech epidemiologicznych, klinicznych oraz dostępności metody operacyjnej w ośrodku.

Leczenie operacyjne brodawczaków odwróconych pozostaje metodą z wyboru. Dokonanie właściwego wyboru techniki operacyjnej pozostaje kluczowe i umożliwia dostęp do jamy nosa i zatok przynosowych warunkujący radykalne usunięcie zmiany łącznie z okostną, aby zapobiec powstawaniu wznowy. Nowotwory o niewielkim zaawansowaniu mogą być leczone drogą endoskopową, natomiast zaawansowane guzy wymagają często dostępu zewnętrznego lub łącznego. Znalazło to potwierdzenie w badaniach Doktoranta, który stwierdził wzrost wykonywanej liczby operacji endoskopowych w kolejnych latach od 2002 do 2012r. przy istotnie mniejszej liczbie operacji przeprowadzanych z dostępu zewnętrznego/podwójnego. Te ostatnie, tj. rynotomia boczna z resekcją guza w jednym bloku oraz następcze techniki jak: wynicowanie powłok twarzy czy operacja z dostępu podwargowego, umożliwiały radykalne usunięcie nowotworu, ale efekt kosmetyczny, zwłaszcza po rynotomii bocznej, nie był do końca zadowalający. Podobnie, odsetek wznów również był wysoki.

W chwili obecnej techniką z wyboru powinna być operacja endoskopowa, co Doktorant zaobserwował analizując grupy chorych. W latach 2002-2006 z dostępu endoskopowego operowano 36,36% pacjentów natomiast w latach kolejnych do 2012r liczba ta wzrosła do dwóch trzecich wszystkich chorych. W drugiej grupie, tylko 8,7% chorych było operowanych z dojścia zewnętrznego a pozostali z dojścia podwójnego.

Operacje endoskopowe wiążą się z istotnie krótszym czasem hospitalizacji, nie powodują defektów kosmetycznych a sama technika umożliwia radykalne usunięcie guza, pod warunkiem operowania przez doświadczonego chirurga-endoskopistę. Jest to związane z kolejnym zagadnieniem, które omawia Doktorant tj. ze wzrastającymi umiejętnościami operatora wraz z liczbą wykonanych operacji, czyli z tzw. krzywą uczenia się. Znalazło to potwierdzenie w analizach, w których stwierdzono 3 wznowy po 4 przeprowadzonych operacjach endoskopowych, co stanowiło 75%, a w latach kolejnych, w związku ze wzrostem umiejętności operatora, nawrót choroby obserwowano w 27,9% (12 wznów po 143 operacjach). Techniki endoskopowe mają swoje ograniczenia związane z zaawansowaniem procesu nowotworowego. W analizowanym materiale 93% chorych z guzami T1 było leczonych endoskopowo, w porównaniu do pacjentów z nowotworami w stadium zaawansowania T4, u których tą technikę zastosowano w 29% przypadkach.

Podsumowanie publikacji: Uzyskane przed Doktoranta wyniki znajdują potwierdzenie w piśmiennictwie i wskazują na dominację technik endoskopowych nad dojciami zewnętrznymi w ostatnich latach. Doktorant pomija aspekt diagnostyki przedoperacyjnej z zastosowaniem endoskopu i jego roli w kwalifikacji do rodzaju zabiegu operacyjnego, ponieważ nie było to celem pracy. Uważam jednak, że szersze zastosowanie metod endoskopowych, również w diagnostyce przedoperacyjnej, umożliwiło nabywanie umiejętności sprawnego postępowania się endoskopem i skłoniło do wyboru tej techniki operacyjnej w leczeniu operacyjnym chorych z brodawczakiem odwróconym nosa i zatok w ostatnich latach.

Właściwie postawiony cel, pełna jego realizacja, dobrze dobrane metody statystyczne, optymalne przedyskutowanie wyników z doniesieniami innych autorów to atuty tej publikacji.

W kolejnej publikacji pt.: „The analysis of expression of p16 protein in group of 53 patients treated for sinonasal inverted papilloma” Doktorant poszukuje czynnika etiologicznego brodawczaków odwróconych, jakim może być zarażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (ang. Human Papilloma Virus). Nie jest to potwierdzony czynnik sprawczy tego nowotworu, tym bardziej stanowi to ciekawe zagadnienie warte badania i interpretacji.

W tym celu Autor dokonał analizy ekspresji białka P16 w materiale tkankowym uzyskanych od chorych leczonych z powodu brodawczaka odwróconego drogą odczynów immunohistochemicznych.

Doktorant nie wykazał zależności między poziomem ekspresji białka P16 a: wiekiem, płcią, czasem trwania objawów, paleniem tytoniu, lokalizacją guza, stopniem zaawansowania wg Krouse'a, występowaniem dysplazji w badaniu histologicznym czy wznowy w okresie obserwacji klinicznej. Ekspresja białka P16 była natomiast istotnie większa u chorych ze zmianami nowotworowymi znacznie bardziej zaawansowanymi tj. rozprzestrzeniającymi się poza jamę nosa. Doktorant wykazał tym samym potencjalny udział zakażenia wirusem HPV w etiopatogenezie brodawczaka odwróconego nosa i zatok przynosowych.

Podsumowanie publikacji: Doktorant kompetentnie wyjaśnił rolę zakażenia HPV w etiopatogenezie brodawczaka odwróconego. Recenzentowi brakuje jednak dokładniejszego określenia pojęcia ekspresji częściowej i pełnej białka P16. Pojawia się pytanie, czy była to ocena jakościowa, ilościowa czy półilościowa. Ponadto określenie używane przed Doktoranta „pełna ekspresja” sugerowałabym zastąpić pojęciem „wysoka”, powszechnie stosowanym przez patologów w nomenklaturze polskiej.

Podsumowanie cyklu prac

Publikacje będące podstawą do nadania stopnia doktora nauk medycznych stanowią spójny cykl i rozwiązują zagadnienia podjęte w pracach Doktoranta dotyczących epidemiologii, wybranych aspektów etiopatogenezy i kliniki brodawczaka odwróconego. Taki dobór tematyki wyczerpuje podjęte zagadnienie i wskazują na dojrzałość Doktoranta oraz dobrą orientację w podjętej tematyce. Doktorant przedstawił szczegółowo i wyczerpująco aktualny stan wiedzy z zakresu epidemiologii, etiopatogenezy i postępowania terapeutycznego w przypadkach brodawczaka odwróconego nosa i zatok przynosowych. Autor wykazał się znajomością zagadnienia, co świadczy o Jego dobrej orientacji w opracowywanym temacie, co poparł licznymi cytowaniami. Uważam, że wiadomości zawarte we wstępach wszystkich publikacji mogłyby stanowić wartościową pracę poglądową i przeglądową, zarówno dla lekarzy specjalistów jak i lekarzy rodzinnych, którzy winni być wyczuleni na szczególnie rodzaj objawów zgłaszanych przez chorego, głównie związany z ich jednostronnością i przewlekłością występowania.

Doktorant właściwie wybrał i zastosował metodykę badań epidemiologicznych, statystycznych i histochemicznych, potwierdzając swoją szeroką wiedzę z zakresu tych zagadnień.

Autor umiejętnie porównał wyniki własne do uzyskanych przez innych autorów. Wykazał się dużą wiedzą, logicznie interpretował uzyskane wyniki, odbiegające czasami od rezultatów przedstawianych przez innych autorów.

Publikacje stanowią spójną całość, zostały dobrze zaplanowane i opatrzone wnikliwie dobranym piśmiennictwem, w większości anglojęzycznym i obejmującym ostatnią dekadę.

Całość prac Doktorant zakończył wnioskami, znajdującymi swoje uzasadnienie w uzyskanych wynikach. Wnioski, stanowiące podsumowanie przeprowadzonych badań są wyważone, co świadczy o dużej dojrzałości naukowej Doktoranta. Ponadto, wskazują one na konieczność dalszych poczynań lekarskich i naukowych w podjętym temacie i stanowią właściwe podsumowanie rozprawy.

Po szczegółowym zapoznaniu się z przedłożoną rozprawą doktorską lekarza medycyny Rolanda Zydronia przedstawianą mi do recenzji z przyjemnością stwierdzam, że nie mam istotnych uwag krytycznych.

Podsumowując, w oparciu o przeprowadzone badania oraz wyniki uzyskane przy zastosowaniu nowoczesnych i wiarygodnych metod, ugruntowaną wiedzę Doktoranta, Jego samodzielność i swobodę poruszania się w temacie będącym przedmiotem badań,

stwierdzam, że przedstawiona rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.). Wnoszę zatem do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie lekarza Rolanda Zydronia do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Biorąc pod uwagę wartość poznawczą przedstawionych wyników, pracę należy uznać za wyróżniającą się.

Wioletta Pietruszewska

**Prof.nadzw.dr hab.n.med.
WIOLETTA PIETRUSZEWSKA
specjalista otolaryngolog
specjalista alergolog
specjalista audiolog i foniatra
9951875**