

Szczecin, 17.07 2019

Dr hab. n. med. Ewa Jaworowska

Klinika Otolaryngologii Dorosłych i Dzieci

I Onkologii Laryngologicznej PUM

w Szczecinie

Zgodnie z podjętą dnia 14 maja 2019 roku, uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego I Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, dotyczącą powołania mnie na recenzenta w przewodzie doktorskim lek. med. Anny Młodkowskiej przedstawiam ocenę rozprawy pt. „**OCENA WEZŁA PREDKRTANIOWEGO U CHORYCH Z RAKIEM T1i T2 GŁOSNI LECZONYCH METODA LARYNGEKTOMII REKONSTRUKCYNEJ**”.

Rak krtani należy do najczęściej rozpoznawanych nowotworów głowy i szyi. Budowa anatomiczna krtani tłumaczy różnorodność objawów, przebieg kliniczny choroby, odmienne rokowanie w zależności od umiejscowienia nowotworu. Podkreślić jednak należy, że obecność przerzutów nowotworowych do regionalnych węzłów chłonnych jest najważniejszym czynnikiem prognostycznym w nowotworach głowy i szyi, w tym również krtani. O wadze tego problemu świadczyć może fakt, że ponad 50% niepowodzeń w leczeniu wiąże się z przerzutami do węzłów chłonnych a nie z wznową miejscową. Skłonność do przerzutów jest oczywiście zróżnicowana i zależy nie tylko od piętra krtani ale również od zaawansowania nowotworu. Szczególne ryzyko dotyczy pacjentów w wysokim stopniu zaawansowania. Przedmiotem nieustannej dyskusji jest sposób leczenia przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych a przede wszystkim odpowiedź na pytanie: kiedy wkraczać z leczeniem, jaką metodę leczenia operacyjnego wybrać, jak szeroki powinien być zakres operacji i wreszcie jak postępować w sytuacji wysokiego ryzyka powstania przerzutów.

Podjęty przez Doktorantkę temat **Ocena węzła przedkrtaniowego u chorych z rakiem T1 i T2 głośni leczonych metoda laryngektomii rekonstrukcyjnej** wpisuje się niejako w nurt tej dyskusji. Z punktu widzenia klinicysty podjęcie tego tematu wydaje się być niezwykle istotne i głęboko uzasadnione. Współcześnie, obserwuje się wzrastającą liczbę raków głośniowych, które mogą przekraczać nawet 50% wszystkich raków tego narządu. Ze względu na wczesny objaw, nasilającą się chrypkę, w wielu przypadkach możliwe jest rozpoznanie raka głośni we wczesnym stadium zaawansowania tj. bez głębokiego naciekania. Specyficzna budowa i obecność naturalnych barier w obrębie krtani zapewniają znaczne możliwości bezpiecznego onkologicznie leczenia wczesnych raków głośni z zachowaniem

funkcji narządu. Obok metod, najchętniej dziś stosowanych w leczeniu tego typu zmian, tj. endoskopowych z użyciem lasera CO<sub>2</sub>, wymienić należy operacje częściowe z dojścia zewnętrznego, do których należą techniki rekonstrukcyjne. Niewątpliwą zaletą tych metod jest możliwość jednoczesnej inspekcji regionów węzłowych. Uboga sieć naczyń chłonnych sprawia, że raki głóśni dają przerzuty do węzłów chłonnych rzadziej niż raki w innej lokalizacji. Do wyjątków jednak należą raki spoidła przedniego, dla których węzłem wartownikiem są węzły przedkrtaniowe. Węzły te nazywane również delfickimi znane są jako węzły o złym rokowaniu, nie tylko w nowotworach tarczycy ale również w raku krtani. Pozytywna i negatywna wartość predykcyjna przerzutów do węzłów przedkrtaniowych w bardziej zaawansowanych rakach głóśni została udokumentowana. Nie sposób nie zgodzić się więc z opinią Autorki, że tym bardziej zasadnym jest zatem aktywne poszukiwanie utkania tych węzłów podczas operacji otwartych krtani, nawet w przypadkach o niskim i średnim stopniu zaawansowania.

Przedstawiona mi do oceny dysertacja ma typowy dla rozprawy doktorskiej układ. Praca napisana jest starannie z użyciem poprawnej polszczyzny, nie budzi również większych zastrzeżeń pod względem interpunkcyjnym.

Rozprawę rozpoczynają słowa kluczowe w języku polskim i angielskim a następnie **Spis treści**, po którym kolejno następują: spis rycin oraz tabel a następnie wykaz stosowanych skrótów, co w dużej mierze ułatwia lekturę całości pracy. Za nimi postępuje liczący 18 stron **Wstęp**. W rozdziale tym w 12 usystematyzowanych logicznie podrozdziałach Autorka wprowadza czytelnika w zagadnienia epidemiologii raka krtani, anatomii, układu chłonnego krtani i szyi ze szczególnym uwzględnieniem węzła przedkrtaniowego. Następnie przedstawia kliniczną i histopatologiczną charakterystykę raka krtani wraz z oceną stopnia zaawansowania, symptomatologię raka środkowego piętra, metody leczenia i niepowodzenia leczenia raka głóśni. Rozdział zamyka podrozdział definicja i znaczenie węzła wartownika. Zakres przedstawionych we wstępie wiadomości dobrze świadczy o wiedzy Doktorantki oraz umiejętności logicznego i syntetycznego przedstawiania wielu różnych wiadomości.

**Założenia i cel pracy** zostały przedstawione w jasny i precyzyjny sposób. Za cel główny Doktorantka postawiła ocenę wpływu obecności przerzutów do węzła przedkrtaniowego na wyniki leczenia wczesnych raków głóśni, w stopniu zaawansowania miejscowego (T1 i T2), u chorych poddanych chirurgii oszczędzającej metodą laryngektomii rekonstrukcyjnej. Cel ten został zrealizowany za pomocą czterech celów cząstkowych: 1. określenie częstości występowania przerzutów do węzłów chłonnych przedkrtaniowych w badanej grupie chorych; 2. ocenę zależności pomiędzy występowaniem przerzutowania z raka głóśni do węzłów przedkrtaniowych a wystąpieniem w tej grupie chorych wznów węzłowych i miejscowych w toku obserwacji pooperacyjnej; 3. ocenę wpływu tych przerzutów na zachowanie narządu oraz przeżycia 3- i 5-letnie; 4. ocenę przydatności metody

chirurgicznej laryngektomii rekonstrukcyjnej dla objęcia węzłów przedkrtaniowych polem resekcji.

**Materiał i metody** omówione zostały na trzech kolejnych stronach. Charakterystyka grupy badanej zaprezentowana została w sposób skondensowany i czytelny. Uwagę zwraca duża grupa badana obejmująca 212 pacjentów leczonych metodą laryngektomii rekonstrukcyjnej z powodu raka płaskonabłonkowego w latach 1988-2009. Duża liczebność i jednorodność grupy to niewątpliwa zaleta tego badania, czym może poszczycić się ośrodek poznański, jako jeden z nielicznych w Polsce stosujący te techniki w leczeniu raka krtani. Dane epidemiologiczne i liczebność grup pacjentów leczonych różnymi technikami laryngektomii rekonstrukcyjnej przedstawione zostały w tabeli. Omówione zostały poza tym metody badań diagnostycznych stosowane na etapie kwalifikacji chorych w celu oceny rozległości i stopnia zaawansowania nowotworu. Główną grupę zainteresowania stanowili pacjenci z przerzutami do węzła przedkrtaniowego.

W ostatniej części tego rozdziału Doktorantka zaprezentowała metody statystyczne zastosowane do realizacji projektu badawczego. W celu porównania grupy z dodatnim węzłem przedkrtaniowym z grupą pacjentów bez przerzutu do tego węzła wykorzystwała zależności statystyczne w teście Studenta, Wilcozona, Yatesa i chi-kwadrat. W analizie statystycznej uwzględniła wiele zależności (wiek, płeć, technikę operacyjną, przedoperacyjną ocenę stopnia zaawansowania oraz obecność marginesów resekcyjnych). Ostateczne wyniki analizy grupy badanej zostały podzielone na poszczególne zagadnienia, zgodne z postawionymi celami szczegółowymi.

**Wyniki** zaprezentowano na 24 stronach w postaci 13 rycin i 5 tabel. Sposób przedstawienia wyników tak niezwykle szerokiego materiału jest zadawalający i czytelny a komentarze pisemne stanowią cenny dodatek do wspomnianych form prezentacji danych. W pierwszej części wyników przedstawione zostały szczegółowe analizy przypadków z dodatnim węzłem wartowniczym, który stwierdzono u 7,5% badanych. Wykazano, że przerzuty w węzle przedkrtaniowym występowały statystycznie częściej u młodszych chorych co w praktyce klinicznej nakazuje większą czujność onkologiczną obserwacji w tej grupie operowanych.

W kolejnych punktach analizie poddano parametry o bezpośrednim wpływie na losy chorych. Niezwykle interesującym i bardzo ważnym z punktu widzenia klinicysty było potwierdzenie statystycznie istotnej zależności pomiędzy wznową węzłową zdiagnozowaną w okresie obserwacji pooperacyjnej a obecnością przerzutów w węzle przedkrtaniowym podczas pierwotnego leczenia chirurgicznego. Autorka wykazała ponadto, wyraźnie dłuższy czas średniego przeżycia u pacjentów, u których nie stwierdzono przerzutów w węzle przedkrtaniowym podczas pierwotnego leczenia. Potwierdza to opinię o rokowniczym znaczeniu węzła przedkrtaniowego. Nie wykazano natomiast statystycznej zależności pomiędzy brakiem radykalności zabiegu a obecnością przerzutu w węzle przedkrtaniowym.

**Dyskusja** obejmuje kolejne 7 stron. W rozdziale tym Doktorantka omawia uzyskane wyniki w swoim materiale i konfrontuje je z danymi z piśmiennictwa. W poszczególnych podrozdziałach omówione zostały metody i trudności w obrazowaniu węzła chłonного przedkrtaniowego, jego rola dla rokowania w poszczególnych ogniskach pierwotnych raków głowy i szyi. Autorka podkreśliła konieczność aktywnego poszukiwania węzła przedkrtaniowego nawet w niskim stopniu zaawansowania co umożliwiają zastosowane techniki rekonstrukcyjne.

Podobnie jak przy okazji lektury wstępu Doktorantka udowadnia, że opanowała doskonale wiedzę na wybrany przez siebie temat. Dyskutowane publikacje są dobrane trafnie a rozdział czyta się z dużym zainteresowaniem.

**Podsumowanie** stanowi pewnego rodzaju skrótowe powtórzenie uzyskanych wyników.

**Wnioski** są naturalną konsekwencją przeprowadzonej w poprzednim rozdziale analizy wyników i stanowią odpowiedź na postawione w celu pracy pytania, bardzo ważne z punktu widzenia klinicysty do wdrożenia w praktyce.

Po Wnioskach zamieszczono **Streszczenia** w języku polskim i angielskim, które w sposób przejrzysty i zrozumiały informują o treści pracy.

Kolejną i ostatnią część rozprawy stanowi rozdział **Piśmiennictwo**, który zawiera 145 pozycji dotyczących omawianych zagadnień. Jest ono dobrze dobrane i adekwatnie cytowane. Warte podkreślenia jest uwzględnienie przez Autorkę aktualnych doniesień, choć nie jest ich zbyt wiele, oraz zachowanie odpowiednich proporcji pomiędzy publikacjami zagranicznymi a piśmiennictwem polskim.

Podsumowując, uważam, że rozprawa stanowi wartościowy wkład w rozszerzenie i upowszechnienie wiedzy na temat znaczenia węzła przedkrtaniowego w raku krtani. Poczynione przez Doktorantkę spostrzeżenia mogą być cenną wskazówką dla klinicystów i w przyszłości przyczynić się do poprawienia wyników leczenia chorych z rakiem krtani.

Przedstawiona do recenzji praca pt” **Ocena węzła przedkrtaniowego u chorch z rakiem T1 i T2 głośni leczonych metodą laryngektomii rekonstrukcyjnej**” spełnia wszystkie wymagania ustawowe zgodnie z artykułem 13 ustawy z dnia 14.03 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule sztuki. Wnoszę zatem z przyjemnością do Wysokiej Rady Wydziału UAM w Poznaniu o dopuszczenie lek. med. Anny Młodkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Ewa Jaworowska

