

Warszawa, 12.06.2018

Dr hab. n. med. Tomasz Gotlib

Katedra i Klinika Otolaryngologii

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Ocena pracy na stopień doktora nauk medycznych lek. Rolanda Zydronia
“Analiza występowania i wyników leczenia brodawczaków odwróconych masywu
szczękowo-sitowego – komentarz do cyklu publikacji”

Brodawczak odwrócony masywu szczękowo-sitowego jest nowotworem łagodnym występującym u 0,24 do 1,5 przypadków na 100.000 mieszkańców rocznie. Może on ulegać transformacji w nowotwór złośliwy. Najczęściej wyrasta z zatoki szczękowej. Leczenie polega na usunięciu guza wraz z przyczepem. Przyczep brodawczaka wnika do tkanki kostnej. Uważa się, że odrost związany jest z niekompletnym usunięciem przyczepu. Udowodniono, że przyczep brodawczaka odwróconego można uwidocznić w przedoperacyjnym badaniu TK u 50-90% badanych jako ognisko przebudowy kostnej ściany zatoki. W badaniu tomografii rezonansu magnetycznego (MR) ułożenie guza i jego struktura może wskazywać miejsce przyczepu. Dodatkowo MR w obrazach T2 zależnych wskazuje miejsce zalegania śluzu, dzięki czemu można stwierdzić gdzie przyczepu guza nie ma. Łączne zastosowanie wymienionych badań (TK i MR) daje większe szanse na prawidłowe wskazanie miejsca przyczepu niż zastosowanie każdej z

Jolka TG

tych metod oddzielnie. Rola infekcji HPV w patogenezie brodawczaka odwróconego jest niejasna.

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska jest cyklem trzech publikacji oryginalnych, w tym jednego opublikowanego w czasopiśmie z impact factor 0,8.

1. "Wyniki leczenia brodawczaków odwróconych masywu szczękowo-sitowego (IPs) w zależności od techniki operacyjnej i krzywej uczenia się"
2. "Wzrastająca liczba brodawczaków odwróconych masywu szczękowo-sitowego – analiza epidemiologiczna"
3. "The analysis of expression of p16 protein in group of 53 patients treated for sinonasal inverted papilloma"

Pierwsza praca z cyklu publikacji jest analizą wyników leczenia brodawczaków odwróconych masywu szczękowo-sitowego, jak podano w tytule - w zależności od techniki operacyjnej i krzywej uczenia się. Analiza obejmuje grupę 69 pacjentów leczonych w tym samym ośrodku na przestrzeni 11 lat. W drugiej pracy przedstawiono zjawisko coraz częstszego zgłaszania się pacjentów z brodawczakiem odwróconym do Kliniki Otolaryngologii Onkologii Laryngologicznej Uniwersytetu Poznańskiego. W kolejnej pracy analizowano ekspresję białka p16 w brodawczakach odwróconych w grupie 53 pacjentów. Recenzowany cykl prac składa się w logiczną całość.

TR
Jok

W pierwszej pracy cyklu ujęto "operacje endoskopowe" łącznie bez rozbitcia na poszczególne typy zabiegów. Operacje endoskopowe stosowane w leczeniu brodawczaka odwróconego różnią się w zależności od lokalizacji guza i jego przyczepu. Klasyczne operacje endoskopowe brodawczaka odwróconego sitowia i zatoki szczękowej to (wg Nicolai) odpowiednio resekcja typu 1, 2 lub 3 (endoskopowa operacja Denkera). W przypadku lokalizacji w ujściu zatoki czołowej lub w zatoce czołowej – zastosowanie znajduje operacja Draf IIb lub Draf III, dla lokalizacji w zatoce klinowej – odpowiednio szeroka sphenotomia. Rodzaj zastosowanej operacji endoskopowej wiąże się ściśle z lokalizacją przyczepu guza. Podobnie jak w przypadku operacji endoskopowych, nie przedstawiono rodzajów operacji z dostępu zewnętrznego i podwójnego. W pracy nie podano zależności między lokalizacją guza a zastosowanym leczeniem chirurgicznym (endoskopowym, z dostępu zewnętrznego czy podwójnego). Wymieniono przestrzenie wypełnione przez guz (sitowie, zatoka klinowa, szczękowa, czołowa, jama nosa), natomiast nie analizowano lokalizacji przyczepu (ani w badaniach obrazowych ani śródoperacyjnie). Brak jest danych na temat zastosowanych przedoperacyjnie badań obrazowych (ilu pacjentów miało wykonane TK, ilu MR, ilu oba te badania łącznie). Nie przedstawiono jak dochodziło do rozpoznania brodawczaka – w ilu przypadkach guz podejrzewano przed operacją na podstawie badania obrazowego, w ilu rozpoznano na podstawie biopsji przed operacją, wreszcie – w ilu nie było podejrzenia brodawczaka przed operacją. Nie wyjaśniono również, czy w operowanej grupie byli pacjenci operowani po raz pierwszy z powodu brodawczaka, czy byli w niej również pacjenci poddawani reoperacjom. Dane te są niezwykle istotne dla prawidłowej oceny skuteczności leczenia. Odpowiedź na pytanie „co wpływa na doszczętność usunięcia brodawczaka i ewentualną późniejszą wznowę?” wydaje się bowiem najważniejsze z klinicznego punktu widzenia.

TR
Jotul

Z przedstawionych danych wynika, że metoda endoskopowa była stosowana częściej u pacjentów z guzami o mniejszym stopniu zaawansowania niż u pacjentów z większym stopniem zaawansowania. Mniejszy odsetek wznów po operacjach endoskopowych mógł być zatem związany z mniejszym stopniem zaawansowania guza u pacjentów leczonych tą metodą. Powyższe zagadnienie nie zostało omówione w dyskusji artykułu.

Moje wątpliwości budzi metoda porównywania skuteczności operacji endoskopowych w poszczególnych okresach. Po operacjach wykonanych w latach 2002-2006 odnotowano trzy wznowy po czterech operacjach endoskopowych, zaś w latach 2007-2012 przeprowadzono 43 operacje endoskopowe. Ze względu na małą liczebność grupy w pierwszym okresie trudno uznać poprawność i wiarygodność przeprowadzonego zestawienia.

Analiza krzywej uczenia się powinna być przeprowadzona z uwzględnieniem doświadczeń poszczególnych członków zespołu. W pracy nie przedstawiono ilu chirurgów przeprowadzało operacje, czy mieli podobny stopień doświadczenia chirurgicznego, oraz czy pracowali w ośrodku przez cały czas objęty analizą doskonaląc swoje umiejętności.

W kolejnym artykule "Wzrastająca liczna brodawczaków odwróconych masywu szczękowo-sitowego – analiza epidemiologiczna" w tytule najprawdopodobniej popełniono błąd literowy w słowie "liczna" (zamiast "liczba").

Porównywano dane demograficzne pacjentów operowanych w okresie między 2007 a 2012 w stosunku do tych operowanych między 2002 do 2006. Przeprowadzenie analizy statystycznej porównującej pierwszą grupę 11 pacjentów z drugą grupą o liczebności 58 pacjentów uważam za zadanie karkołomne, aczkolwiek jak się okazuje, możliwe do wykonania (wykazano bowiem istotną statystycznie różnicę dla

TK
JMK

jednej zmiennej, czyli dla wieku). W dyskusji autorzy zaznaczają, że "nie zaobserwowano istotnych zmian w strukturze demograficznej populacji".

Pobieżna lektura roczników statystycznych i trendów demograficznych w Polsce z jednej strony wykazuje wydłużanie się średniej długości życia i starzenie się społeczeństwa, z drugiej zjawisko emigracji zarobkowej osób w wieku produkcyjnym w omawianym okresie. Zjawiska te w pewnym stopniu mogą tłumaczyć zaobserwowane przez autorów zmiany, ale nie zostały uwzględnione w dyskusji. Podobnie nie wzięto pod uwagę możliwości kierowania coraz większej liczby pacjentów z mniejszych ośrodków, w których wcześniej operowano pacjentów z brodawczakiem odwróconym z dostępu zewnętrznego. Świadomość medyczna pacjentów rośnie, a w związku z tym zwiększa się zainteresowanie leczeniem małoinwazyjnym, takim jak operacje endoskopowe. Jest naturalne, że pacjenci będą w tej sytuacji szukać pomocy w ośrodku, gdzie takie operacje są wykonywane. Pewną rolę mogły też odegrać zmiany w organizacji ochrony zdrowia i zmiany wyceny procedur medycznych. Podsumowując, na zwiększenie średniej wieku i wzrost zgłaszalności pacjentów z brodawczakiem odwróconym do ośrodka, w którym powstała praca mogło wpłynąć wiele różnych, trudnych do dokładnego prześledzenia czynników. Te najbardziej oczywiste nie zostały jednak przez autorów uwzględnione.

W kolejnej pracy retrospektywnie analizowano ekspresję białka p16 w brodawczakach odwróconych w grupie 53 pacjentów. Związek między występowaniem brodawczaka odwróconego a zakażeniem HPV pozostaje niejasny. Ekspresja białka p16 może być wykładnikiem infekcji HPV, ale jak zaznacza sam autor, oznaczanie p16 jako jedyne go markera zakażenia HPV budzi kontrowersje. W pracy nie potwierdzano zakażenia HPV badaniami immunohistochemicznymi. Nie oznaczano p16, ani nie

potwierdzano zakażenia HPV badaniem immunohistochemicznym w zdrowych tkankach z sąsiedztwa guza. Oznacza to, że nie ma pewności w jakim odsetku faktycznie występowało zakażenie HPV, i czy ekspresja p16 miała związek z zakażeniem czy nie. Ustalanie zależności statystycznych na podstawie tak niepewnych danych budzi wątpliwości. Niemniej jednak przeprowadzono analizę statystyczną, która nie wykazała istotnej zależności między ekspresją białka a wiekiem, płcią, czasem trwania objawów, paleniem tytoniu, lokalizacją guza, stopniem zaawansowania, występowaniem dysplazji czy wystąpieniem wznowy.

Niezależnie od zgłoszonych przeze mnie uwag, należy podkreślić, że przedstawione w cyklu prace – każda odrębnie - przeszły niezależny proces recenzji, a więc ich wartość została już niejako uznana.

Podsumowując, mimo niedociągnięć, oceniam przedstawioną mi pracę doktorską lek. Rolanda Zydronia pozytywnie. Rozprawa spełnia warunki określone w art.13 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach naukowych i tytule naukowym w zakresie sztuki (Załącznik do obwieszczenia Marszałka Sejmu RP z dnia 2 grudnia 2014r - Dz.U. poz.1852) i na tej podstawie przekładam Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu wniosek o dopuszczenie lekarza Rolanda Zydronia do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Tomasz Gotlib

dr hab. n. med.
TOMASZ GOTLIB
specjalista otorynolaryngolog
2716299

*TG
gotlib*