Dr hab. n. med. Bogumił Lewandowski, prof. nadzw. UR
Kierownik Kliniki Chirurgii Szczękowo-Twarzowej
Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego. F. Chopina w Rzeszowie

Kierownik Zakładu Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej
Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego

Rzeszów, dnia 28 listopada 2019roku

Recenzja pracy doktorskiej:

lekarza stom. Macieja Rozwadowskiego pt." Analiza metod i wyników leczenia chorych na raka dna jamy ustnej"

Nowotwory złośliwe dna jamy ustnej należą po raku języka do najczęściej występujących i rozpoznawanych guzów złośliwych części twarzowej czaszki.Jak większość nowotworów złośliwych regionu głowy i szyi w około 90-95%przypadków wywodzą się z nabłonka wielowarstwowego płaskiego o utkaniu mikroskopowym raka płaskonabłonkowego (SCC squamous cell carcinoma). Pozostałe 5%stanowią nowotwory złośliwe o innym utkaniu mikroskopowym. W Polsce, jak i innych krajach świata i Europie zachorowalność i śmiertelność z powodu raka płaskonabłonkowego jamy ustnej ma tendencję narastającą. Dane piśmiennictwa wskazują, że w raku płaskonabłonkowym dna jamy ustnej czynnikiem ryzyka jest palenie, żucie tytoniu i spożywanie wysokoprocentowego alkoholu. Występowanie jednoczesne tych dwóch czynników zwiększa ryzyko raka o około 20%. W grupie osób młodych czynnikiem sprzyjającym rozwojowi raka płaskonabłonkowego są infekcje wirusowe i zakażenia HPV, HIV, HCV.

Rak dna jamy ustnej rozwija się najczęściej w tylnej części przestrzeni podjęzykowej zwanej "rynną ślinową" trudnodostępną dla samooceny przez pacjentów dlatego wczesne objawy kliniczne są często bagatelizowane i traktowane również przez lekarzy jako stany zapalne. Fakt ten wpływa na późne zgłaszanie się do leczenia w wyższych tj. III i IV stopniach zaawansowania klinicznego, wtedy gdy pojawia się owrzodzenie lub bolesny naciek ograniczający ruchy języka i utrudniający połykanie pokarmów. Z danych epidemiologicznych wynika, że blisko 1/3 chorych zgłasza się do leczenia gdy zmianie pierwotnej towarzyszą przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych szyi. Nierzadko spotyka się chorych, u których pierwszym objawem klinicznym, który budzi niepokój pacjenta jest pojawiający się tzw. guz przerzutowy na szyi.

Zgodnie z rekomendacjami zagranicznych i polskich towarzystw naukowych (NCCN, PTO, PTChO) u chorych z rakiem płaskonabłonkowym dna jamy ustnej postępowaniem z wyboru jest leczenie chirurgiczne. Z uwagi na stopień zaawansowania klinicznego i niski stopień zróżnicowania komórkowego najczęściej zalecane jest skojarzenie postępowania chirurgicznego z uzupełniającą radioterapią pooperacyjną. Istotnym elementem leczenia nowotworów złośliwych jamy ustnej są regularne kontrole po leczeniu „follow up". Najkorzystniej jeżeli są prowadzone w zespole chirurg szczękowo-twarzowy, onkolog-radioterapeuta, chemioterapeuta. Obserwacje powinny być prowadzone systematycznie z częstotliwością co 1-2 miesiące przez pierwszy rok po zakończeniu leczenia, co 3 miesiące w ciągu drugiego roku oraz co 4-6 miesiące w okresie 3- 5 lat. Powyżej 5 lat co 12 miesięcy.

Rokowanie w raku płaskonabłonkowym dna jamy ustnej zależy od zaawansowania i stopnia zróżnicowania mikroskopowego guza pierwotnego. Im bardziej klinicznie zaawansowana choroba (stopień III - IV AJCC) oraz nisko zróżnicowane ognisko pierwotne tym rokowanie jest gorsze. Wyniki leczenia określane są 5-letnim przeżyciem pacjentów. W przypadku raków o mniejszym zaawansowaniu i średnim lub wysokim stopniem zróżnicowania (grading) przeżycia pięcioletnie wynoszą około 60-70%. Ze wzrostem zawansowania klinicznego (stopień III-IV AJCC) i niskim zróżnicowaniem utkania mikroskopowego o połowę spada odsetek przeżyć 5-letnich.

Osiągnięcia medycyny w zakresie onkologii zarówno na poziomie podstawowych naukach biologicznych i na poziomie klinicznym przez dostępność coraz to nowych metod leczenia chirurgicznego i napromieniania nie przekładają się na wyniki leczenia i 5-letnie przeżycia chorych. Nadal polowa chorych nie przeżywa 5 lat po operacji. Dlatego wg mojej opinii Doktorant podjął trudny ale ciągle aktualny temat leczenia raka

płaskonabłonkowego dna jamy ustnej, którego wyniki z wielu ośrodków zarówno zagranicznych jak i krajowych są niezadawalające, a pojawianie się takich opracowań jak przedstawiona mi do oceny praca doktorska motywuje badaczy i praktyków do poszukiwania coraz to nowych sposobów w aspekcie poprawy wyników leczenia. Tym bardziej wybór tematu pracy przez Doktoranta wg mojej oceny jest celowy i zasadny ponieważ przedstawia dane chorych leczonych operacyjnie w wiodącej w Polsce Klinice Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej , onkologii i Rekonstrukcyjnej CM UJ w Krakowie.

Celem pracy była analiza wyników leczenia chorych z rakiem dna jamy ustnej operowanych w latach 1997 -2006 w Klinice Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej Rekonstrukcyjnej i Onkologicznej w Krakowie wraz z oceną jakości życia tych chorych po leczeniu. Doktorant dodatkowo postawił pytania badawcze 1) czy sposób postępowania u chorych z rakiem dna jamy ustnej stosowany w klinice zapewnia optymalny wynik leczenia 2) czy leczenie skojarzone wpływa w istotny sposób na poprawę wyników leczenia oraz 3) ustalenie jakie są najważniejsze czynniki prognostyczne przeżycia u chorych z rakiem dna jamy ustnej.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska napisana jest na 123 stronach jednostronnego maszynopisu w oprawie sztywnej. W typowy sposób dla prac doktorskich podzielona jest a rozdziały: wstęp, cel pracy, materiał i metoda, wyniki leczenia z analizą. Zawiera również streszczenie w języku polskim i angielskim, spis rycin i tabel, piśmiennictwo o aneks.

We „wstępie" autor w zwięzły i przystępny sposób wprowadza czytelnika w aktualne zagadnienie i problematykę raka płaskonabłonkowego dna jamy ustnej. Omawia chronologicznie występowanie, epidemiologię, patogenezę, diagnostykę, metody leczenia, rokowania oraz wskazania do leczenia uzupełniającego w aspekcie aktualnych danych z piśmiennictwa. Podkreślił również problem powrotu pacjentów do zdrowia w aspekcie jakości życia po leczeniu onkologicznym oraz wpływ nowotworów złośliwymi jamy ustnej na funkcjonowanie w rodzinie i społeczeństwie.

W rozdziale „materiał i metoda" Doktorant wykorzystał dane z dokumentacji medycznej tj. historii chorób, protokołów operacyjnych, kart leczenia ambulatoryjnego i dokumentacji fotograficznej 69 chorych z rakiem dna jamy ustnej leczonych w dekadzie 1997- 2006 w Klinice Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej, Rekonstrukcyjnej i Onkologicznej CM UJ. Dane te stanowiły retrospektywną część badań. Dla oceny jakości

życia leczonych chorych, wykorzystał własną ankietę opracowaną na potrzeby ocenianej pracy oraz standaryzowane formularze EQRTC QLQ-30 i EQRTC QLC-H&N35, które wysyłano zwrotnie do pacjentów lub wypełniano podczas kontroli ambulatoryjnej. Zebrany materiał poddano analizie statystycznej. Obliczeń dokonano za pomocą programu komputerowego Statistica 7. Za granicę znamienności statystycznej przyjęto poziom p=0,05. W tej części pracy rodzi się pytanie, czy Doktorant nie rozważał wykorzystania jeszcze innego narzędzia badawczego jakim jest dostępny, również walidowany w języku polskim, kwestionariusz OHIP dedykowany wpływowi zdrowia jamy ustnej na jakość życia.

Rozdział „Wyniki leczenia i analiza" napisany na 56 stronach pracy stanowi najobszerniejszą część pracy. Ta część pracy wzbogacona jest 39 tabelami, 38 rycinami wśród, których 9 to ryciny foto. Większość rycin przedstawiają dane dotyczące prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego chorych w zależności od różnych parametrów tj. wiek, lokalizacja, stopień zaawansowania klinicznego choroby AJCC, z uwzględnieniem cech T i N, stopnia zróżnicowania nowotworu (standing) oraz radykalności zabiegu operacyjnego. Okres obserwacji chorych dotyczył 60 miesięcy od daty zakończenia leczenia chirurgicznego co pozwoliło na obliczenie prawdopodobieństwa 5 letniego przeżycia. W przedstawionej do oceny pracy 5-letnie przeżycia chorych po leczeniu stwierdzono u 57,9% osób, dla 3-letnich przeżyć (36 miesięcy) było nieznacznie wyższe i wynosiło 59, 4% leczonych pacjentów. Interesujące jest jak umiejscowienie ogniska pierwotnego wpływa na czas przeżycia chorych. W przypadku lokalizacji raka w przednim odcinku dna jamy ustnej przeżycia pięcioletnie stwierdzono u 64,7% chorych. Im bardziej ognisko przesuwa się w głąb tkanek dna jamy ustnej tym wyniki są gorsze. W guzach o umiejscowieniu w tylnym odcinku dna jamy ustnej przeżycia 5-letnie wynosiły 57,2%, natomiast w bocznych lokalizacjach tylko połowa chorych przeżywała 5 letni okres obserwacji.

Badania potwierdziły statystyczną zależność, że wraz ze wzrostem zaawansowania ogniska pierwotnego spada prawdopodobieństwo przeżyć 5-letnich chorych. W pierwszym stopniu zaawansowania choroby przeżycie 5-letnie wynosi 83,3% leczonych chorych. Wszyscy chorzy w grupie 4b zaawansowania choroby zginęli w ciągu 12 miesięcy po zakończeniu leczeniu. Nieradykalność resekcji guza do 28,6% ograniczyła przeżycia 5-letnie chorych. Po operacjach R-0 u 59,6% chorych uzyskiwało 5 letnie przeżycia po leczeniu. Spadek 5-letnich przeżyć stwierdzono w przypadkach naciekania kości i przerzutów do węzłów chłonnych szyi, w tym w zależności od poziomu grupy węzłów szyjnych objętych przerzutami.

Mała liczba zwrotnych odpowiedzi na pytania ankiet nie pozwoliła Autorowi na obiektywną ocenę wpływu leczenia raka dna jamy ustnej na ogólną i zależna od zdrowia jamy ustnej jakość życia. Około 57,1% respondentów było zadowolona z uzyskanego funkcjonalnego i estetycznego wyniku leczenia. Byli to jednak chorzy w niższym stopniu zaawansowania klinicznego. Grupa chorych poddanych rozległym zabiegom onkologicznym z dostępu zewnątrzustnego gorzej oceniała obecny stan zdrowia zarówno fizycznego i psychicznego. Większość tj. 71, 4% ankietowanych pacjentów pomimo negatywnego wpływu na ich jakość życia podjęłaby ponownie decyzję o leczeniu mając świadomość uciążliwości leczenia i jego następstw.

W kolejnym rozdziale Doktorant przedstawił „dyskusję". Wybrał najistotniejsze parametry i wyniki badań własnych, które szczegółowo porównał z wynikami innych autorów i poprawnie zacytował liczne publikacje zagraniczne oraz polskiepolskie dot. tej problematyki. Dyskusja przeprowadzona jest rzeczowo. Autor krytycznie odniósł się do niektórych uzyskanych wyników, przedstawiając własne komentarze. Przyjęcie podziału na podrozdziały wyróżniając poszczególne zagadnienia raka dna jamy ustnej istotnie wpłynęło na przejrzystość dyskusji.

We wnioskach w liczbie 3, które są podsumowaniem wcześniej omawianych wyników leczenia i dyskusji, zawarte są odpowiedzi na pytania postawione w założeniach i celach pracy.

Piśmiennictwo dobrane prawidłowo, zgodnie z założeniami i celami pracy. Materiały źródłowe obejmują 130 pozycji głównie w języku angielskim. Wszystkie pozycje publikacji zostały prawidłowo i właściwie zacytowane.

Przestawiona do oceny praca doktorska pt.: „Analiza metod i wyników leczenia chorych na raka dna jamy ustnej" jest oryginalnym, zaplanowanym i opracowanym przez Autora osiągnięciem naukowym, co potwierdza umiejętność Doktoranta do prowadzenia projektów i prac naukowo- badawczych.

Podsumowując rozprawę doktorską lekarza stom. Macieja Rozwadowskiego pt." Analiza metod i wyników leczenia chorych na raka dna jamy ustnej" wykonana pod kierunkiem prof. dr n. med. Jana Zapały oceniam pozytywnie gdyż wnosi istotny wkład w poszukiwanie sposobów poprawy wyników leczenia oraz czynników wpływających na poprawę jakości życia chorych na nowotwory złośliwe jamy ustnej tym samym wyczerpuje wymagania stawiane rozprawom doktorskim w świetle Ustawy

o stopniach i tytule naukowym z dnia 14 kwietnia 2003 roku i na jej podstawie wnoszę do Wielce Szanownego Pana Dziekana i Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum UJ wniosek o jej przyjęcie i dopuszczenie lekarza stom. Macieja Rozwadowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.