

Łódź, dnia 20 maja 2019

*Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Starska-Kowarska*  
*I Katedra i Klinika Otolaryngologii i Laryngologii Onkologicznej*  
*Uniwersytetu Medycznego w Łodzi*

**OCENA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ**

**lek. Andrzeja Kowalskiego**

**pt.: „RETROSPEKTYWNA OCENA CZYNNIKÓW RYZYKA NOWOTWORÓW  
JAMY USTNEJ I GARDŁA U PACJENTÓW BADANYCH W RAMACH  
PROGRAMU PROFILAKTYKI NOWOTWORÓW GŁOWY I SZYI”**

W statystykach onkologicznych nowotwory regionu głowy i szyi zajmują szóste miejsce wśród najczęstszych guzów złośliwych rozpoznawanych u płci męskiej w populacji polskiej, jak i światowej. Rocznie na świecie notuje się ponad pół miliona, a w Polsce około 6 tysięcy nowych zachorowań na ten typ nowotworów, stanowiących ponad 45% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn. W Polsce jednymi z najczęstszych nowotworów tego regionu pozostają raki płaskonabłonkowe jamy ustnej i gardła tj. rak migdałka podniebiennego, nasady języka i dna jamy ustnej, które zajmują w statystykach wysokie miejsce tuż za rakami krtani. W populacji światowej to właśnie guzy złośliwe tych okolic anatomicznych są najczęściej rozpoznawanymi nowotworami głowy i szyi, wykrywanymi często w wysokim stadium klinicznego zaawansowania miejscowego i regionalnego choroby. Niestety, pomimo wielokierunkowych badań naukowych prowadzonych w zakresie onkologii klinicznej, biologii molekularnej, immunologii nowotworów i patomorfologii, jak też stosowanie w praktyce co raz bardziej precyzyjnych metod diagnostyczno-leczniczych, nadal trudno mówić o wymiernych rezultatach w poprawie wyników leczenia tych nowotworów. Co więcej,

niski stopień świadomości onkologicznej społeczeństwa, niedostatki wiedzy o wczesnych objawach wskazujących na podejrzenie wystąpienia nowotworu głowy i szyi oraz późne zgłaszanie się chorych do laryngologa są jedną z głównych przyczyn utrzymującego się niskiego odsetka 5-letnich przeżyć nieprzekraczających 40-50%.

Dlatego też bardzo aktualnym pozostaje zagadnienie rozpowszechniania podstawowej wiedzy onkologicznej w społeczeństwie, ze szczególnym uwzględnieniem grup wysokiego ryzyka zachorowania na nowotwory regionu głowy i szyi, oraz systematyczne realizowanie ogólnokrajowych programów edukacji onkologicznej i badań profilaktycznych wczesnej diagnostyki (programy profilaktyki pierwotnej i wtórnej) tj. Ogólnopolski Program Profilaktyki Nowotworów Głowy i Szyi. Taka „krajowa polityka onkologiczna” z pewnością przyczyniłaby się do popularyzacji postaw prozdrowotnych i zmianę niewłaściwego stylu życia populacji oraz rozpoznawania przypadków zmian nowotworowych o jak najmniejszym zaawansowaniu miejscowym i inwazyjności regionalnej choroby, i tym samym pozwoliłaby na zastosowanie jak najbardziej optymalnego leczenia u każdego chorego oraz indywidualizację terapii. Sukces społecznych programów profilaktycznych, jak i edukacyjnych dotyczących wczesnych objawów nowotworów głowy i szyi pozwoliłby także na wyselekcjonowanie populacji pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia guzów złośliwych tego regionu, jak też właściwą identyfikację kryteriów kwalifikacyjnych niezbędnych do wskazania optymalnego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u tych chorych dla uzyskania jak najwyższych wskaźników wyleczeń miejscowych, a więc maksymalnej efektywności terapii i właściwego planu opieki po leczeniu.

Zatem, tematyka podjętych przez Doktoranta lek. Andrzeja Kowalskiego badań zasługuje na uznanie i jest interesująca z punktu widzenia klinicysty onkologa, jak też daje możliwość uzyskania aktualnych informacji epidemiologicznych i poszerzenia wiedzy na temat skuteczności i praktyczności wdrażania społecznych ogólnokrajowego programu profilaktyki onkologicznej u chorych z nowotworami złośliwymi głowy i szyi w Łodzi oraz województwie łódzkim.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Andrzeja Kowalskiego została przygotowana pod opieką naukową Pana Prof. zw. dr hab. n. med. Jurka Olszewskiego z II Kliniki Otolaryngologii, Onkologii Laryngologicznej, Audiologii i Foniatrii UM w Łodzi. Praca jest napisana i opracowana w układzie typowym dla rozpraw doktorskich. Całość rozprawy obejmuje 103 strony maszynopisu i podzielona jest na 12 rozdziałów odpowiadających omawianym problemom naukowym, które w sposób uporządkowany, z zachowaniem odpowiednich proporcji przedstawiają i omawiają przeprowadzone przez Doktoranta badania. Do pracy dołączono także zgodę Komisji Bioetycznej przy UM w Łodzi na przeprowadzenie badań będących podstawą przygotowanej rozprawy doktorskiej



(uchwała RNN/367/18/KE z dnia 13 listopada 2018 roku). Praca zawiera 39 starannie wykonane ryciny, przedstawiające zestawienie rezultatów badań w formie wykresów i 14 tabel ułatwiających zapoznanie się z uzyskanymi wynikami. W pracy zacytowano 120 pozycji piśmiennictwa polskiego i obcojęzycznego, z czego 66 prac obejmuje publikacje odnoszące się do tematu badawczego z ostatnich 10 lat. Na podstawie sprawdzenia cytowań wyrywkowo wybranych pozycji piśmiennictwa mogę przyjąć, że sposób przytaczania danych literaturowych jest poprawny. Zwraca również uwagę, szczególnie w dyskusji, umiejętność z jaką Doktorant porusza się wśród danych literaturowych dotyczących poruszanej tematyki jaką jest epidemiologia i wczesna diagnostyka nowotworów jamy ustnej i gardła oraz podjęcie szczegółowej interpretacji różnych, niekiedy przeciwstawnych wyników badań epidemiologicznych innych autorów.

Tytuł pracy sformułowany jest jasno i zrozumiale oraz w sposób właściwy opisuje rodzaj przeprowadzonych badań.

We Wstępie dysertacji Doktorant w zwięzły sposób omawia epidemiologię i etiologię nowotworów jamy ustnej i części ustnej gardła w Polsce, także na tle Europy, jak też cele i etapy realizowanego Ogólnopolskiego Programu Profilaktyki Nowotworów Głowy i Szyi w Polsce. W dalszej części tego rozdziału szerzej przedstawia klasyfikację histologiczną guzów jamy ustnej i części ustnej gardła wg. Światowej Organizacji Zdrowia WHO oraz szczegółową symptomatologię tych guzów. Dla przedstawienia pełnego obrazu klinicznego omawianych w rozprawie doktorskiej typów nowotworów dodałabym podrozdział zawierający bardziej wyczerpujące informacje dotyczące procedur wczesnej i pogłębionej diagnostyki pacjentów zgłaszających się do laryngologa z podejrzeniem nowotworów jamy ustnej i gardła oraz wybrane aspekty leczenia determinowane rozległością zmian nowotworowych w momencie zgłoszenia się pacjenta do lekarza (może zaproponowania algorytmu postępowania w zależności od wyniku badań przesiewowych), jak też omówienie spodziewanych i miarodajnych korzyści wyływających z wdrażania takich programów profilaktycznych w Europie i na świecie. Moim zdaniem brakuje także choćby krótkiej charakterystyki epidemiologicznej i klinicznej najczęściej występujących w populacji polskiej raków płaskonabłonkowych krtani i części krtaniowej gardła, które przecież były przedmiotem rozprawy doktorskiej i zostały także rozpoznane w badanej grupie.

W rozdziale drugim Doktorant sformułował dziewięć, jasno określonych celów badawczych pracy.

Rozdział III Materiał zawiera dokładny opis badanej grupy 300 pacjentów, w tym 186 kobiet i 114 mężczyzn, którzy zgłosili się do II Kliniki Otolaryngologii, Onkologii Laryngologicznej, Audiologii i Foniatrii UM w Łodzi w ramach realizowanego w latach

2014-2018 Ogólnopolskiego Programu Profilaktyki Nowotworów Głowy i Szyi. W rozdziale przedstawiono strukturę badanej populacji w odniesieniu do płci, wieku i charakteru wykonywanej pracy. Komentarza wymaga rozkład grupy pod względem płci i przyczyn większej liczebności kobiet w badaniu (62% dla kobiet i 38% dla mężczyzn) tj. ich zgłaszalności do programu przesiewowego, uwzględniając fakt, że badane typy nowotworów rozpoznawane są przecież częściej u płci męskiej, wg danych epidemiologicznych.

W rozdziale IV Metodyka Autor krótko omawia zastosowaną ankietę demograficzną i medyczną, w tym kryteria przeprowadzonych badań laryngologicznych i statystycznych oraz przedstawia charakterystykę badanej grupy pod względem zgłaszanych czynników ryzyka nowotworów jamy ustnej, gardła i krtani tj. palenie tytoniu, spożywanie alkoholu, narażenia zawodowe oraz ryzykowne zachowania seksualne. Rozdział zawiera także informację o zastosowanych metodach analizy statystycznej, które nie budzą zastrzeżeń.

W kolejnej części dysertacji Doktorant w szczegółowy i konsekwentny sposób omawia Wyniki przeprowadzonych badań i analiz statystycznych, które przedstawia w formie przejrzystych wykresów i tabel, wykonanych w bardzo staranny i czytelny sposób. Kolejność prezentacji wyników jest logiczna i stanowi odpowiedź na stawiane w pracy cele, zgodnie z założeniami rozprawy. Doktorant w 16 podrozdziałach przedstawia zestawienie zgłaszanych przez biorących udział w badaniu dolegliwości ze strony narządów regionu głowy i szyi tj. chrypka, dysfagia i odynofagia, ból i pieczenie w jamie ustnej, jak też nałogów palenia i spożywania wysokoprocentowego alkoholu, wywiadu rodzinnego onkologicznego, opieki stomatologicznej i stosowanych środków higieny jamy ustnej oraz zachowań seksualnych. Uzasadnienia wymaga włączenie do badań i przyczynę zgłoszenia się do Programu uczestników w ogóle nie podających objawów laryngologicznych, jeśli to właśnie zgłaszane dolegliwości były podstawą do włączenia do badań przesiewowych.

W kolejnej części rozdziału Wyniki Autor zestawia objawy zgłaszane przez uczestników Programu w odniesieniu do m.in. ilości wypalanych papierosów i czasu trwania nałogu palenia, ilości spożywanego alkoholu, liczby partnerów seksualnych i wywiadu dotyczącego ryzykownych zachowań. Drobną sugestią dotyczy nie do końca trafnego sformułowania „korelacje” w tytule dalszych podrozdziałów opisujących związki między badanymi cechami, bo te według definicji analiz statystycznych powinny wskazywać na wartość istotności statystycznej  $p$  oraz współczynniki korelacji  $r$  Pearsona lub korelacji rang Spearmana, a te parametry nie zostały w pracy wyliczone. Komentarza wymaga fakt relatywnie małej grupy osób zgłaszających się do Programu Profilaktyki Nowotworów Głowy i Szyi u których potwierdzono obecność nowotworu tego regionu (10% badanej populacji), właśnie w odniesieniu np. do wcześniej omawianej płci chorych (większej liczby kobiet w badaniu) oraz



zmiany struktury populacji pod względem nałogu palenia papierosów (tylko 20,3% palących i ponad 79% niepalących w badaniu).

Doktorant w przeprowadzonej analizie statystycznej wykazał, że u osób badanych w ramach Ogólnopolskiego Programu Profilaktyki Nowotworów Głowy i Szyi przeprowadzonego wśród mieszkańców Łodzi i województwa łódzkiego:

- najczęściej zgłaszanymi dolegliwościami były chrypka (43,3%), trudności w połykaniu (21,3%) oraz ból i pieczenie w jamie ustnej (20,3%),
- zwraca uwagę zmiana struktury palenia na przestrzeni ostatnich kilku lat (zarówno ilości jak i czasu trwania nałogu) w badanej populacji (odsetek palący tytoń nie w badanej grupie przekraczał 21%),
- potwierdzono obecność nowotworu złośliwego w regionie głowy i szyi u 10% badanych, w tym w krtani u 9 osób (3%), migdałku podniebiennym u 3 (1%), języku u 3 (1%) i w obrębie szyi u 15 osób (5%),
- występują zależności statystyczne między zgłaszanymi dolegliwościami i nałogami tj. chrypką a spożywaniem alkoholu u obu płci, chrypką oraz wystąpieniem trudności w połykaniu a paleniem tytoniu u kobiet, bólem i pieczeniem w jamie ustnej a paleniem tytoniu u mężczyzn, chrypką oraz dysfagią/odynofagią a ryzykownymi zachowaniami seksualnymi w populacji mężczyzn (dla wszystkich zestawień cech  $p < 0.05$ )
- występuje dodatnia zależność statystyczna między zgłaszanymi bólem i pieczeniem w jamie ustnej a występowaniem nowotworu złośliwego, zarówno u mężczyzn, jak i kobiet w badanej populacji ( $p < 0.05$ )

W przeprowadzonej w rozdziale VI Dyskusji i Omówieniu wyników Doktorant zestawia i konfrontuje wyniki przeprowadzonych badań z danymi z piśmiennictwa w sposób zwięzły i rzeczowy. Rozważania naukowe poparte dokładnym przeglądem polskiego i światowego piśmiennictwa oraz interpretacja uzyskanych rezultatów pracy w odniesieniu do wyników badań innych autorów odnosi się do większości badanych parametrów. Na podkreślenie zasługuje fakt szczegółowego omówienia roli nałogu palenia tytoniu oraz braku higieny jamy ustnej, jak też zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego jako głównych czynników ryzyka zachorowania na raki jamy ustnej i części ustnej gardła. Doktorant wykazał się umiejętnością krytycznej i wyważonej oceny swoich obserwacji oraz dobrej znajomości poruszanej problematyki. Na uwagę zasługuje fakt, relatywnie niedużej liczby publikacji dotyczących omawianego tematu i różnych, często odmiennych a nawet przeciwstawnych wniosków dotyczących danych epidemiologicznych i klinicznych, co podkreśla umiejętności Doktoranta w prowadzeniu dyskusji. W analizie porównawczej Doktorant słusznie zwraca uwagę na różnice w badanych populacjach w pracach innych autorów m.in. dotyczące różnorodności grup pacjentów leczonych z powodu raków o różnej lokalizacji w regionie głowy i szyi oraz

różnice w ich liczebności, co bez wątpienia może być przyczyną rozbieżności wyników i różnic w ich interpretacji. Wartość praktyczną przeprowadzonych przez Doktoranta badań potwierdza fakt, że brak jest szczegółowych wyników badań epidemiologicznych z ostatnich 5 lat dla Łodzi i województwa łódzkiego, dotyczących częstości dolegliwości wskazujących na podejrzenie występowania nowotworów głowy i szyi oraz ich wykrywalności w badanej populacji, co pozwala na ocenę badanych parametrów także na tle dotychczas opublikowanych danych epidemiologicznych w kraju i na świecie.

Wnioski zawarte w tym rozdziale dysertacji są zgodne z przyjętymi celami pracy oraz w sposób logiczny wynikają z przeprowadzonych badań. Przedstawione wnioski są oryginalnymi wnioskami Doktoranta sformułowanymi przejrzyście, ale moim zdaniem nieco zbyt szczegółowo.

Przekazane Doktorantowi uwagi redakcyjne i stylistyczne dotyczące tekstu rozprawy nie mają wpływu na dobrą ocenę merytoryczną pracy.

Na podstawie dokonanej oceny całości pracy stwierdzam, że rozprawa doktorska pt.: „**RETROSPEKTYWNA OCENA CZYNNIKÓW RYZYKA NOWOTWORÓW JAMY USTNEJ I GARDŁA U PACJENTÓW BADANYCH W RAMACH PROGRAMU PROFILAKTYKI NOWOTWORÓW GŁOWY I SZYI**” stanowi samodzielne rozwiązanie przez **Doktoranta lek. Andrzeja Kowalskiego** problemu naukowego wskazując na jego dużą wiedzę teoretyczną i umiejętność krytycznej oceny porównawczej wyników pracy własnej. Oceniona przeze mnie rozprawa doktorska w pełni spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.). W związku z powyższym mam zaszczyt i przyjemność przedłożyć Wysokiej Radzie Wydziału Lekarsko-Wojskowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie Doktoranta lek. **Andrzeja Kowalskiego** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Starska-Kowarska  
I Katedra i Klinika Otolaryngologii i Laryngologii Onkologicznej  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi