

Akceptuję  
Horn

Dr hab. n. med. Bogumił Lewandowski, prof. nadzw. UR  
Kierownik Kliniki Chirurgii SzczękowoTwarzowej  
Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego  
Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. F. Chopina w Rzeszowie

Rzeszów, dnia 15 maja 2023 roku

**Ocena pracy doktorskiej lek stom. Andrzej Kołciuka pt.:**  
**„Możliwości wykorzystania poziomu lipidów osocza jako markera**  
**nowotworowego u pacjentów z leukoplakią i rakiem jamy ustnej”**

Nowotwory złośliwe głowy i szyi w tym rak jamy ustnej i części środkowej gardła to grupa złośliwych guzów, których zachorowalność na świecie i w kraju wzrasta z roku na rok. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów Narodowego Centrum Onkologii w Warszawie nowotwory złośliwe głowy i szyi zajmują trzecie miejsce wśród wszystkich rozpoznawanych nowotworów złośliwych u mężczyzn i 8% grupie kobiet. W roku 2010 było 3670 nowych zachorowań, natomiast wg prognozy na 2025 rok szacuje się, że osiągną liczbę powyżej 10 000. Ryzyko zachorowań wzrasta z wiekiem osiągając szczyt w szóstej-siódmej dekadzie życia. Raki jamy ustnej i części środkowej gardła stanowią 30 % nowotworów złośliwych głowy i szyi a 90 % przypadków rozwijają się jako rak płaskonabłonkowy kolczystokomórkowy (OSCC).

Z danych epidemiologicznych wynika, że  $\frac{3}{4}$  chorych zgłasza się do leczenia w III/IV stopniu zaawansowania klinicznego choroby, kiedy leczenie radykalne jest utrudnione lub jest niemożliwe. Bagatelizowanie początkowych objawów choroby i zgłaszanie się do leczenia w

chwili pojawienia się silnych dolegliwości bólowych wpływa na niskie przeżycie całkowite i przeżycia bez wznowy miejscowej oraz na wysoką śmiertelność..

Na poprawę wyników leczenia i rokowania co do wyleczenia całkowitego istotne znaczenie ma wczesne rozpoznanie choroby, lokalizacja ogniska pierwotnego oraz podjęcie leczenia gdy zmiana nowotworowa jest niewielkich rozmiarów, im mniejsza cecha T tym rokowanie korzystniejsze. Kształtowanie świadomości onkologicznej społeczeństwa na temat czynników ryzyka, wczesnych objawów raka jamy ustnej, podnoszenie czujności onkologicznej personelu medycznego oraz poszukiwanie sposobów i metod usprawnienia diagnostyki i wczesnego rozpoznania stanowi priorytet współczesnej onkologii szczękowo-twarzowej. W zagadnienie poszukiwania sposobów wczesnej diagnostyki i rozpoznawania raka jamy ustnej wpisuje się przedstawiona mi do recenzji praca doktorska lekarza stom. Andrzeja Kołciuka pt. „Możliwości wykorzystania poziomu stężenia lipidów osocza jako markera nowotworowego u pacjentów z leukoplakią i rakiem jamy ustnej” przygotowana pod naukowym kierownictwem dr hab. n. med. Pawła Zawadzkiego Kierownika Kliniki Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej, Chirurgii Jamy Ustnej i Implantologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Praca ma typowy układ i zawiera: spis treści, spis rycin, spis tabel, spis wykresów, wykaz stosowanych skrótów, rozdziały tekstowe od 1 do 6: wstęp, założenia i cel pracy, wyniki, omówienie wyników i dyskusja, wnioski, piśmiennictwo, poza tym streszczenia w języku polskim i angielskim. Do pracy dołączone są 3 załączniki dot. zestawienia wyników.

Wstęp to najobszerniejsza część pracy zawiera 23 strony od 13 do 46, podzielony na podrozdziały problemowe. We wstępie doktorant przedstawiał zagadnienie raka płaskonabłonkowego jamy ustnej w aspekcie występowania, etiopatogenezy, czynników ryzyka oraz zwrócił uwagę na trudności wczesnego wykrywania i monitorowania leczenia. Autor zapoznał czytelnika z problemami poszukiwania sposobów i metod usprawnienia diagnostyki i wczesnego rozpoznania, które stanowi podstawę podjęcia leczenia w onkologii. Obserwacje kliniczne potwierdzone nielicznymi publikacjami wykazały, że szybko namnażające się komórki nowotworowe i niekontrolowana ich proliferacja zwiększa zapotrzebowanie na tłuszcze jako materiału energetycznego co może skutkować obniżeniem ich stężenia w osoczu. Uzasadniając decyzję podjęcia badań na temat . poprawy skuteczności wykrywania i leczenia raka jamy ustnej zwrócił uwagę na zmiany gospodarki lipidowo-tłuszczowej w komórkach nowotworowych i możliwości wykorzystania ich do oceny wczesnego diagnozowania i rozpoznawania raka jamy ustnej. Watek ten był motywem

podjęcia tematu pracy doktorskiej, który uważam za interesujący zarówno jako problem naukowo-badawczy jak również ważny dla praktyki klinicznej. Wybór tematu pracy jest zgodny z oczekiwaniami praktyki onkologicznej.

**Materiał i metoda** Na przeprowadzenie badań Doktorant uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Badania prospektywne przeprowadził u 120 pacjentów, którzy zostali podzieleni na 3 grupy po 40 osób w każdej Grupy badawcze stanowili chorzy z rakiem płaskonabłonkowym kolczystokomórkowym jamy ustnej (OSCC) oraz 40 pacjentów z leukoplakią błony śluzowej jamy ustnej. Do Grupy kontrolnej zaliczono 40 ogólnie zdrowe osoby, nie leczone z powodu chorób przewlekłych i stanów patologicznych w obszarze części twarzowej czaszki. Osoby te nie przyjmowały żadnych leków. U wszystkich chorych zakwalifikowanych do projektu badawczego pobierano krew celem oznaczenia profilu lipidowego w osoczu wg procedur opisanych szczegółowo w projekcie badawczym. Oznaczano stężenie cholesterolu całkowitego -TC, trójglicerydów – TG, oraz profil lipoprotein: lipoproteiny o wysokiej gęstości – HDL, lipoprotein o małej gęstości – LDL, lipoprotein o bardzo małej gęstości – VLDL. Oznaczano również poziom stężenie białka całkowitego i albumin.

Zebrane dane poddano analizie statystycznej przyjmując za istotne statystycznie wyniki, których wartości współczynnika istotności statystycznej osiągała wartość  $p < 0,05$ . Wartość współczynnika  $p < 0,01$  przyjęto jako wysoce istotne statystycznie.

Wyniki zajmują w recenzowanej pracy doktorskiej strony od 47 do 63. Średnie wartości parametrów profilu lipidowego dla każdej grupy przedstawiono w postaci opisowej oraz graficznie w 19 tabelach i na 11 wykresów. Średnie wartości dla cholesterolu całkowitego (TC), HDL i VLDL oraz trójglicerydów były statystycznie niższe w grupie pacjentów z rakiem jamy ustnej w porównaniu do grupy kontrolnej. Nie wykazano różnic i statystycznej zależności dla wartości LDL.

Porównując osoby z leukoplakią do grupy kontrolnej stwierdzono istotnie niższe średnie wartości dla cholesterolu całkowitego TC ( $p = 0,024$ ) i lipoprotein o wysokiej gęstości – HDL ( $p = 0,012$ ).

Badanie nie wykazały istotnych statystycznie różnic w zakresie wszystkich wartości profilu lipidowego: TC, HDL, LDL, VLDL oraz TG, porównując osoby z grupy raka OSCC do pacjentów z grupy leukoplakii. Przeprowadzone badania nie wykazały również

statystycznych różnic badanych parametrów w zależności od stopnia zaawansowania raka jamy ustnej OSCC oraz w zależności od stopnia zaawansowania leukoplakii.

W grupie osób palących i niepalących z rakiem jamy ustnej i leukoplakią parametry profilu lipidowego były następujące. Poziom cholesterolu całkowitego był niższy u osób palących z rakiem jamy ustnej i leukoplakią niż w grupie kontrolnej. Wyniki były wysoko statystycznie istotne ( $p=0.01$ ).

Stwierdzono obniżenia białka całkowitego i albumin u chorych z rakiem jamy ustnej i leukoplakią w porównaniu do grupy kontrolnej.

Omówienie wyników i dyskusja to kolejny V rozdział rozprawy doktorskiej. Doktorant wyniki badań własnych porównał z wynikami innych autorów, cytując prawidłowo piśmiennictwo w licznie 98 pozycji, które zebrano w rozdziale Piśmiennictwo. Dyskusja napisana jest zwięźle i merytorycznie poprawnie. Autor odniósł się do wyników własnych oraz krytycznie do niektórych danych w piśmiennictwie. Doktorant wykazał umiejętności analizy danych naukowych i materiału badawczego co potwierdza dobre przygotowanie do lekarza stom. Andrzeja Kolciuka do pracy naukowej.

Wnioski, to jednolity tekst przedstawiony w końcowej części pracy jako podsumowanie odpowiada na założenia i cele pracy. Wg mojej opinii dla podkreślenia istotności uzyskanych wyników lepszą formą byłoby przedstawienie ich w postaci kilku punktów.

Z obowiązku recenzenta chciałbym zwrócić uwagę na pewne niezręczności w tekście recenzowanej pracy. Użycie z tekście „ilość” dla określenia liczebników policzalnych jest niewłaściwe, powinno być liczba. Zamiast podpisu „wykres” pod rycinami obrazującymi wyniki badań w postaci wykresów lepiej wg mojej opinii wybrzmiał by podpis np. Ryc.... przedstawia wynik badań..... w postaci wykresu lub „wykres przedstawiający wyniki badań.....”. Tabele mało czytelne, tytuły tabel podpisane zbyt małą czcionką. Powyższe uwagi nie obniżają wartości recenzowanej pracy i nie wpływają na jej merytoryczny odbiór.

Podsumowując, rozprawę doktorską lek stom. Andrzeja Kołciuka pt.: „Możliwości wykorzystania poziomu lipidów osocza jako markera nowotworowego u pacjentów z leukoplakią i rakiem jamy ustnej”, wykonaną pod kierunkiem dr hab. n. med. Pawła Zawadzkiego oceniam pozytywnie. Praca posiada elementy innowacyjności zarówno w aspekcie badań naukowych nad rakiem jamy ustnej jak również ma istotne znaczenie

praktyczne z możliwością wykorzystania wyników w codziennej pracy klinicznej, w planowaniu i w monitorowaniu leczenia nowotworów jamy ustnej. **Rozprawa spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim określone w art. 13 Ustawy z dnia 14.03.2003 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 art.179 ust. 1 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające Ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. (Dz.U. z 2018 r poz. 1669 z późn. zm.).** Na jej podstawie wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o jej przyjęcie i dopuszczenie lek stom. Andrzeja Kołciuka do dalszych etapów postępowania doktorskiego.

UNIWERSYTECKI SZPITAL KLINICZNY  
*im. Fryderyka Chopina*  
w RZESZOWIE  
KLINIKA CHIRURGII SZCZĘKOWO-TWARZOWEJ  
35-055 Rzeszów, ul. Szopena 2  
tel. 17 8666262, 261  
Nr Id 690724114-00024-011

**KIEROWNIK KLINIKI**  
**Chirurgii Szczękowo-Twarzowej**  
*Bogumił Lewandowski*  
**dr hab. n. med. Bogumił Lewandowski, prof. UR**