

hidi
04.12.2019

Przewodniczący Rady
Dyscypliny Nauk Medycznych WUM
prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak

Lublin, dnia 27.11.2019 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. dent. prof. dr Tomasz Kamińskiego pt.: „Ocena kliniczna zgodności metod wizualizacyjnych we wczesnej diagnostyce onkologicznej błony śluzowej jamy ustnej”

Wprowadzenie

Obszar głowy i szyi to szósta najczęstsza lokalizacja nowotworów złośliwych w ujęciu światowym. Ponad 90% spośród nich stanowi rak płaskonabłonkowy głowy i szyi rozwijający się z komórek błony śluzowej jamy ustnej, ustnej części gardła i krtani. W Polsce nowotwory wargi, jamy ustnej i gardła ponad dwa razy częściej dotyczą mężczyzn niż kobiet. Zapadalność na tę grupę nowotworów w Polsce wzrasta stale od 1980 r., a tendencja ta dotyczy również innych krajów europejskich. Najnowsze prognozy WHO wskazują na dalszy wzrost zapadalności do niemal 4000 tysięcy nowych przypadków zachorowań w ciągu kolejnej dekady. Wobec powyższej prognozy, szczególnego znaczenia nabiera możliwość wykrycia potencjalnie złośliwego zaburzenia jamy ustnej lub raka płaskonabłonkowego jamy ustnej we wczesnym stadium, co jest osiągalne dzięki dokładnie przeprowadzonemu badaniu przedmiotowemu pacjenta. Złotym standardem w diagnostyce i predykcji ryzyka progresji nowotworowej takich zmian jest biopsja i jego ocena mikroskopowa po wybarwieniu hematoksyliną i eozyną przez lekarza patomorfologa. Samo konwencjonalne badanie jamy ustnej w świetle lampy stomatologicznej umożliwia identyfikację takich zmian, ale nie dostarcza wystarczających informacji, aby odpowiednio zaplanować leczenie. Ogólnie praktykujący lekarz dentysta może mieć problem z zaklasyfikowaniem danej zmiany jako łagodnej lub potencjalnie złośliwej. Po stwierdzeniu obecności zmiany o charakterze potencjalnie złośliwego zaburzenia jamy ustnej zaklasyfikowanie jej jako potencjalnie dysplastycznej lub bez dysplazji na podstawie samego obrazu w świetle lampy stomatologicznej jest niezwykle trudne, niezależnie od doświadczenia lekarza lub posiadania specjalizacji. Zatem samo światło lampy stomatologicznej jest nieskutecznym narzędziem do stratyfikacji potencjału zezłośliwienia zmian na błonie śluzowej.

Celem nadrzędnym, przedstawionej do recenzji, pracy była ocena porównawcza metod wizualizacyjnych – autofluorescencji, obrazowania refleksyjnego i barwienia błękitem toluidyny – w diagnostyce potencjalnie złośliwych zmian błony śluzowej jamy ustnej i wczesnych postaci raka płaskonabłonkowego jamy ustnej.

KIEROWNIK
Katedry i Zakładu Chirurgii Stomatologicznej
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Prof. dr hab. n. med. Mansur Rahnama Hezavah
Profesor zwyczajny

Realizacja celu nadrzędnego możliwa była dzięki przeprowadzeniu oceny: swoistości, czułości, wartości predykcyjnej dodatniej i ujemnej metody autofluorescencji, obrazowania refleksyjnego i barwienia błękitem toluidyny w diagnostyce potencjalnie złośliwych zaburzeń jamy ustnej i wczesnych postaci raka płaskonabłonkowego jamy ustnej; zgodności metod wizualizacyjnych w diagnostyce wyżej wymienionych zmian; porównawczej skuteczności różnych kombinacji zastosowanych metod wizualizacyjnych.

Do badania zakwalifikowano 49 pacjentów w wieku 15-88 lat z 54 zmianami na błonie śluzowej jamy ustnej zgłaszających się do Zakładu Chirurgii Stomatologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z powodu obecności zmian na błonie śluzowej z grupy potencjalnie złośliwego zaburzenia jamy ustnej lub niegojącego się owrzodzenia. Drugim kryterium włączenia do badania była obecność cech klinicznych mogących odpowiadać obecności dysplazji: zwiększona twardość lub nacieczenie w badaniu palpacyjnym, obecność obszaru zaczerwienienia w przypadku zmian białych, nierówna powierzchnia zmiany, egzofityczny wzrost oraz progresja zmiany w czasie. Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego nr KB/190/2015. Badanie każdego pacjenta obejmowało wywiad (schorzenia ogólnoustrojowe, przyjmowane leki, nawyki higieniczne i dietetyczne, nałogi) oraz stomatologiczne badanie przedmiotowe zewnętrzne i wewnętrzne, które przeprowadzano w warunkach gabinetu stomatologicznego na fotelu dentystycznym w oświetleniu lampy bezcieniowej przy użyciu lusterka płaskiego. Każdą zmianę fotografowano, a następnie stosowano urządzenie VelscopeVx pozwalające na ocenę błony śluzowej jamy ustnej metodą autofluorescencji oraz urządzenie do obrazowania refleksyjnego Identafi. W dalszej kolejności wykorzystano barwienie błękitem toluidyny.

W przypadku metody autofluorescencyjnej za wynik dodatni uznawano utratę wysycenia tkanek, za wynik ujemny przyjęto utrzymanie wysycenia lub jego zwiększenie. W obrazie zmian o niehomogennym rozmieszczeniu fluorescencji ze współlistniejącymi obszarami o zmniejszonym i zachowanym bądź zwiększonym wysyceniu przyjmowano wynik dominującej komponenty. W odniesieniu do obrazowania refleksyjnego za wynik dodatni przyjęto uwidocznienie nieregularnych, pojedynczych lub mnogich powierzchniowych naczyń krwionośnych błony śluzowej w obrębie badanej zmiany, lub w jej bezpośrednim sąsiedztwie. Za wynik ujemny przyjęto niewidocznienie takich naczyń krwionośnych. W barwieniu błękitem za wynik dodatni przyjęto wyraźne ciemnoniebieskie zabarwienie zmiany, natomiast wynik ujemny zdefiniowano jako jasnoniebieskie zabarwienie zmiany, lub całkowity brak retencji barwnika w obrębie zmiany.

Zebrane wyniki poddano analizie statystycznej, która prowadziła do wyznaczenia poziomu czułości, swoistości oraz wartości predykcyjnej dodatniej, oraz ujemnej powyżej wyszczególnionych metod. Ponadto oceniono zgodność wyników uzyskiwanych przy pomocy metod wizualizacyjnych oraz badania histopatologicznego.

Ocena pracy pod względem formalnym

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska obejmuje 118 stron maszynopisu, podzielonego na 11 rozdziałów, w ramach których ujęto streszczenia w języku polskim i angielskim oraz wykazy tabel, rycin i wykresów, poprzedzono wykazem skrótów, zakończono załącznikiem. Rozprawa zawiera 26 wykonanych starannie tabel oraz 45 rycin rozmieszczonych w tekście, a także 10 wykresów. Rozprawa posiada właściwy układ rozdziałów, typowy wymagany dla prac na stopień doktora nauk medycznych, jednak w trakcie przygotowywania materiału do druku warto byłoby uwzględnić ogólną zasadę dotyczącą umieszczania tytułów tabel powyżej, rezerwując miejsce poniżej na ewentualną legendę.

Należy podkreślić, że szczególnie istotne dla zrealizowania nadrzędnego celu pracy, są ryciny opatrzone numeracją od 22 do 45, przedstawiające przypadki kliniczne w ujęciach prezentujących wizualizacje ocenianego obszaru w porządku zastosowanych metod obrazowania w odniesieniu do obrazu histopatologicznego.

Literatura w liczbie 96 pozycji obejmuje głównie prace w języku angielskim – z wyjątkiem dwóch pozycji. Warty podkreślenia jest fakt, że przytoczone we wprowadzeniu i dyskusji pozycje literaturowe są aktualne, pochodzą z ostatnich lat, a świadomie wprowadzona francuskojęzyczna praca z 1924 roku ma znaczenie źródła historycznego. Wykaz piśmiennictwa ułożony został według kolejności cytowania w tekście. W trakcie przygotowania literatury do późniejszych materiałów publikacyjnych niezbędnym wydaje się uporządkowanie większości pozycji przypisów literaturowych z uwzględnieniem jednolitego opisu dotyczącego nazw czasopism, stosowania skrótów nazw czasopism (np. 5, 6, 8, 12, 13, 14 itd.).

Prawidłowo skonstruowanemu celowi pracy odpowiadają cztery wnioski.

Ocena pracy pod względem merytorycznym

Wstęp pracy zajmuje 21 stron, ma charakter przeglądu literaturowego i zawiera ważne, obszernie zaprezentowane informacje na temat aktualnego stanu wiedzy dotyczącego diagnostyki i predykcji ryzyka progresji nowotworowej w obrębie jamy ustnej. Rozdział

opisujący materiał i metody badań, poprzedzony jasno sprecyzowanym celem wynikającym z założeń pracy badawczej, obejmuje w sumie 29 stron maszynopisu. Zawiera omówienie metod badawczych, szczegółowy schemat postępowania metodycznego oraz prezentację postępowania klinicznego przeprowadzonego, za zgodą Komisji Bioetycznej, u zakwalifikowanych pacjentów, u których zdiagnozowano 54 potencjalnie złośliwe zaburzenia jamy ustnej.

Omówienie wyników wraz z analizą statystyczną obejmuje 39 stron pracy. Rozdział uzupełniony jest rycinami, tabelami, wykresami w przejrzysty sposób prezentującymi wyniki, zamieszczonymi w tekście pracy. Dane przedstawione w tabelach oraz na rycinach uzupełniają tekst pracy, ułatwiają ocenę wyników i są umieszczone w pobliżu informacji tekstowych, których dotyczą, nie powielając ich. Wyniki umożliwiają konfrontację z doniesieniami literaturowymi i poprowadzenie dyskusji ujętej na 14 stronach pracy.

W dyskusji Autor podejmuje dialog świadczący o znajomości współczesnej literatury naukowej w zakresie opracowywanych przez Niego zagadnień i w kontekście analizy wyników własnej pracy, o znaczeniu której jest przekonany. To przekonanie oraz dogłębna analiza literatury dotyczącej diagnostyki wczesnych zmian nowotworowych w obrębie jamy ustnej oraz konieczność wyłonienia metody o wysokiej swoistości i czułości, spośród funkcjonujących w działaniach klinicznych, potwierdza użyteczność wyników, przedstawionej do recenzji pracy, w profilaktyce onkologicznej.

Na podstawie wyników własnych, potwierdzonych analizą piśmiennictwa, Autor opracował 4 jasno określone wnioski. Wynika z nich, że w populacji pacjentów ze zmianami o zróżnicowanym ryzyku zezłośliwienia, tj. łagodnymi, z dysplazją i potencjalnie złośliwymi zaburzenia jamy ustnej, metoda autofluorescencji wykazuje najwyższą spośród badanych metod skuteczność identyfikacji zmian z rozpoznaniem dysplazji w badaniu histopatologicznym. Jednocześnie względnie niskie wskaźniki swoistości odzwierciedlają istotną liczbę fałszywie dodatnich wyników. Metoda obrazowania refleksyjnego stanowi dobre uzupełnienie dla metody fluorescencji dzięki wysokiemu wskaźnikowi swoistości, dzięki czemu umożliwia weryfikację fałszywie dodatnich wyników metody fluorescencji. Metoda barwienia błękitem toluidyny wykazała wysokie wskaźniki czułości i swoistości w odniesieniu do raka płaskonabłonkowego jamy ustnej, które były nieznacznie niższe w porównaniu z badaniem refleksyjnym, dzięki czemu również umożliwia weryfikację fałszywie dodatnich wyników metody fluorescencji. Ze względu na względnie umiarkowaną korelację między barwieniem błękitem toluidyny i obrazowaniem refleksyjnym, metody te należy uznać za wzajemnie się uzupełniające. Analiza kombinacji par metod wykazuje,

że podwójny wynik dodatni dla każdej z par badanych metod cechuje się większą mocą diagnostyczną niż pojedynczy dodatni wynik lub dwa wyniki ujemne. Zastosowana po raz pierwsza w niniejszej pracy kombinacja 3 metod wizualizacyjnych wykazała skuteczność diagnostyczną przewyższającą parametry metody stosowanych pojedynczo, umożliwiającą bezbłędną identyfikację wszystkich zmian łagodnych (100% swoistość).

Podsumowując i podkreślając bardzo pozytywny odbiór dobrze przygotowanej pracy, niezwykle istotnej w odniesieniu zarówno do nauki, jak i do praktyki klinicznej w obszarze onkologii, jak i w usprawnieniu działań lekarza dentysty pierwszego kontaktu, drobne uwagi które nie mają wpływu na wartość merytoryczną pracy, uznać należy za wynikające z ustawowego obowiązku nałożonego na recenzenta.

Z przekonaniem potwierdzam, że rozprawa doktorska lek. dent. Tomasza Kamińskiego pt.: „Ocena kliniczna zgodności metod wizualizacyjnych we wczesnej diagnostyce onkologicznej błony śluzowej jamy ustnej” spełnia wymogi stawiane przez Ustawę o tytule naukowym i w związku z tym przedkładam wniosek o dopuszczenie lek. dent. Tomasza Kamińskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. zw. dr hab. Mansur Rahnama

KIEROWNIK
Katedry i Zakładu Chirurgii Stomatologicznej
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Prof. dr hab. n. med. Mansur Rahnama Hezavah
Profesor zwyczajny