

RECENZJA
pracy doktorskiej

lek. dent. Tomasza Kamińskiego

pt.

***Ocena kliniczna zgodności metod wizualizacyjnych we wczesnej diagnostyce
onkologicznej błony śluzowej jamy ustnej***

Rak płaskonabłonkowy błony śluzowej jamy ustnej (ang. oral squamous cell carcinoma, OSCC) stanowi ogromny problem zdrowotny we współczesnym świecie, gdyż rocznie notuje się około 300.000 nowych przypadków zachorowań i około 68.000 zgonów. Uśredniony wskaźnik pięcioletnich przeżyć względnych, bez względu na wyjściowy stopień zaawansowania wynosi jedynie 50-63% i - mimo ogromnego postępu jaki dokonał się w onkologii w ciągu ostatnich lat - pozostaje on niezmienny od prawie pół wieku. Pomimo tego, że jama ustna dostępna jest dokładnemu i swobodnemu badaniu podczas każdorazowej wizyty u stomatologa, to aż 2/3 przypadków raka jamy ustnej wykrywanych jest w stadium znacznego zaawansowania klinicznego, co dramatycznie pogarsza szanse chorego na wyleczenie.

Przed pojawieniem się OSCC bardzo często dochodzi do rozwoju zaburzeń w obrębie błony śluzowej jamy ustnej, które stanowią swego rodzaju predyktor procesu nowotworowego. Zgodnie z aktualnie obowiązującą definicją Światowej Organizacji Zdrowia z 2007 roku, zmiany takie określa się terminem zaburzeń potencjalnie złośliwych błony śluzowej jamy ustnej (ang. oral potentially malignant disorders, OPMD). Złotym standardem w diagnostyce zarówno raka, jaki i poprzedzających go zmian jest badanie histopatologiczne wycinka próbnego, jednakże z uwagi na inwazyjny charakter tego badania i czas oczekiwania na jego wynik poszukuje się nowych, łatwo dostępnych,

szybkich, tanich i nieinwazyjnych metod wczesnego wykrywania OSCC, a także postaci OPMD z obecną dysplazją nabłonka, której wystąpienie i stopień nasilenia są wykładnikami ryzyka transformacji nowotworowej obserwowanej zmiany. Do takich metod należą m.in. diagnostyka autofluorescencyjna, obrazowanie refleksyjne oraz barwienie przyżyciowe tkanek. Lek. dent. Tomasz Kamiński w swojej rozprawie doktorskiej dokonał oceny porównawczej tych metod wizualizacyjnych, a także oszacował ich czułość, swoistość oraz dodatnią i ujemną wartość predykcyjną w diagnostyce OPMD i wczesnych postaci OSCC. Uważam, iż wybrany przez Doktoranta temat pracy jest niezwykle istotny klinicznie i został bardzo prawidłowo dobrany.

Przedstawiono do recenzji rozprawa liczy 117 stron w typowym dla tego typu prac układzie. We wstępie Doktorant po krótko przedstawił najbardziej aktualne dane epidemiologiczne związane z OPMD i OSCC, aktualnie obowiązującą klasyfikację OPMD oraz scharakteryzował metody diagnostyczne stosowane w praktyce klinicznej, w tym barwienie przyżyciowe z wykorzystaniem błękitu toluidyny, diagnostykę autofluorescencyjną oraz obrazowanie refleksyjne. Celem pracy była ocena porównawcza tych metod w diagnostyce OPMD oraz mało zaawansowanych postaci OSCC. Dodatkowo, Autor postanowił ocenić czułość, swoistość oraz dodatnią i ujemną wartość predykcyjną każdej z metod, ich wzajemną zgodność oraz porównać skuteczność ich różnych kombinacji.

Do realizacji celu Doktorant zrekrutował 49 uczestników projektu badawczego zgłaszających się do Zakładu Chirurgii Stomatologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z powodu OPMD lub niegojącego się owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej, a więc zmiany podejrzanej o OSCC. U każdego uczestnika badania przeprowadzono konwencjonalne badanie kliniczne, następnie badania z wykorzystaniem ocenianych technik wizualizacyjnych, a w ostatnim etapie - z każdej zmiany pobierano biopsję wycinkową celem weryfikacji histopatologicznej obserwowanej zmiany. Uzyskane w ten sposób wyniki poddano analizie statystycznej. W mojej opinii tak przygotowana metodologia pracy nie budzi żadnych zastrzeżeń i świadczy o umiejętności właściwego planowania projektów badawczych przez Doktoranta.

W dalszej części pracy lek. dent. Tomasz Kamiński zaprezentował uzyskane wyniki przeprowadzonych analiz. Wskazały one, iż czułość i swoistość metody oceny autofluorescencji, obrazowania refleksyjnego oraz barwienia przyżyciowego błękitem toluidyny wynoszą odpowiednio 100% i 56%, 92% i 93% oraz 83% i 80%. Jak widać, dla żadnej z metod nie ujawniono czułości i swoistości na poziomie 100%, jednakże dalsza część analizy ujawniła, iż kombinacja wszystkich trzech metod podnosi wartość swoistości do tego poziomu. Badania zbieżności ocen wykazały największą zgodność między autofluorescencją i obrazowaniem refleksyjnym, mniejszą dla obrazowania refleksyjnego i barwienia przyżyciowego błękitem toluidyny, najniższą dla autofluorescencji i barwienia przyżyciowego.

Uzyskane wyniki Autor podparł doskonale przygotowanymi rycinami, na których zestawiono kilka przypadków zmian obserwowanych klinicznie, z obrazami w badaniu autofluorescencji, refleksyjnym i po przeprowadzeniu barwienia przyżyciowego błękitem toluidyny. Każdy z tak zaprezentowanych przypadków uzupełniono odpowiednim obrazem histopatologicznym. W tym miejscu chciałbym zwrócić uwagę na brak informacji na temat zastosowanego barwienia preparatów histopatologicznych oraz powiększenia mikroskopu, a także szczegółowego opisu obrazu histopatologicznego. Nie umniejsza to jednak bardzo dużej wartości zaprezentowanych przypadków z materiału własnego.

W kolejnej części pracy Doktorant wnikliwie omówił wyniki własne, w odpowiedni sposób zestawiając je z wynikami uzyskanymi przez innych autorów. Dyskusja przeprowadzona jest w odpowiedni sposób, świadczy o dużej wiedzy lek. dent. Tomasza Kamińskiego, umiejętności krytycznej oceny opublikowanych już wyników oraz ich właściwej interpretacji.

Dyskusję kończy prezentacja czterech wniosków końcowych, które w pełni odpowiadają postawionym celom pracy. Autor wskazał, iż:

1. W populacji pacjentów ze zmianami o zróżnicowanym ryzyku zezłośliwienia, tj. łagodnymi, z dysplazją i OSCC, metoda autofluorescencji wykazuje najwyższą spośród badanych metod skuteczność identyfikacji zmian z rozpoznaniem dysplazji i OSCC w

badaniu histopatologicznym. Jednocześnie względnie niskie wskaźniki swoistości odzwierciedlają istotną liczbę fałszywie dodatnich wyników

2. Metoda obrazowania refleksyjnego stanowi dobre uzupełnienie dla metody autofluorescencji dzięki wysokiemu wskaźnikowi swoistości, co umożliwia weryfikację fałszywie dodatnich wyników metody autofluorescencji

3. Metoda barwienia błękitem toluidyny wykazała wysokie wskaźniki czułości i swoistości w odniesieniu do OSCC, które były nieznacznie niższe w porównaniu z badaniem refleksyjnym, dzięki czemu również umożliwia weryfikację fałszywie dodatnich wyników metody autofluorescencji. Ze względu na względnie umiarkowaną korelację między barwieniem toluidyny i obrazowaniem refleksyjnym, metody te należy uznać za wzajemnie uzupełniające się

4. 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 pierwszy w niniejszej pracy kombinacja trzech metod wizualizacyjnych wykazała skuteczność diagnostyczną przewyższającą parametry metod stosowanych pojedynczo, umożliwiającą bezbłędną identyfikację wszystkich zmian łagodnych (100% swoistości).

Piśmiennictwo obejmuje 96 właściwie dobranych pozycji.

Praca doktorska lek. dent. Tomasza Kamińskiego stanowi bardzo cenny wkład w rozwój nauki, umożliwiający lepsze poznanie i ocenę skuteczności metod diagnostycznych stosowanych w klinicznej patologii jamy ustnej. Uzyskane przez Autora wyniki są bardzo ciekawe i powinny stanowić inspirację do dalszych badań w tym zakresie. Z pewnością badania wizualizacyjne poddane ocenie przez Doktoranta mogą mieć charakter jedynie badań przesiewowych, a decyzje terapeutyczne muszą być podejmowane na podstawie dokładnej oceny obrazu histopatologicznego wycinka próbnego, jednakże w dobie wzrastającej zachorowalności na raka błony śluzowej jamy ustnej i wciąż niepoprawiającej się jego wyleczalności, właściwie dobrane badania przesiewowe mogą poprawić wykrywalność nie tylko przypadków, w których doszło już do transformacji nowotworowej, ale również tych, które dopiero niosą za sobą takie ryzyko. Gratuluję więc Autorowi podjętego trudu przeprowadzonych analiz i uzyskanych,

bardzo ważnych wyników i zachęcam do dalszych badań w temacie diagnostyki zaburzeń potencjalnie złośliwych błony śluzowej jamy ustnej.

Przygotowana przez lek. dent. Tomasza Kamińskiego praca w pełni spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim wynikające z Ustawy o Stopniach Naukowych i Tytule Naukowym. Na tej podstawie mam zaszczyt zwrócić się do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z wnioskiem o dopuszczenie lek. dent. Tomasza Kamińskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie z uwagi na bardzo cenny charakter aplikacyjny uzyskanych przez Doktoranta wyników wnoszę o wyróżnienie pracy.

Zakład Chirurgii
Stomatologicznej UJ CM
dr hab. n. med. Tomasz Kamiński, prof. UJ
P. Kamiński

