



UNIwersytet  
MEDYCZNY  
W ŁODZI

I KATEDRA OTOLARYNGOLOGII

KLINIKA OTOLARYNGOLOGII I LARYNGOLOGII ONKOLOGICZNEJ

Kierownik: dr hab. n. med. WIOLETTA PIETRUSZEWSKA prof. nadzw. UM

90-153 Łódź ul. Kopcińskiego 22

tel./fax. 042 6 785 785; e-mail: [klinikaorl@umed.lodz.pl](mailto:klinikaorl@umed.lodz.pl)

Dziekanat  
Wydziału Wojskowo-Lekarskiego  
wpłynęło dn. 2019-05-21  
podpis *AC* l.dz. 685

Łódź, 18.05.2019r.

**Ocena rozprawy doktorskiej lekarz medycyny Magdaleny Waclawek  
pt. „Porównawcza ocena wartości diagnostycznej biopsji wycinkowej i badania NBI  
u chorych z nowotworami gardła dolnego i krtani”**

W diagnostyce chorób krtani coraz powszechniej stosuje się badanie endoskopowe, które umożliwia dokładniejsze uwidocznienie oraz dodatkowo archiwizację obrazu krtani w porównaniu do wziernikowania lusterkiem krtaniowym. Mimo dostępnych narzędzi diagnostyczne, w tym coraz lepszej jakości technik endoskopowych, nie są one wystarczające do jednoznacznej oceny stwierdzanych patologii w obrębie gardła i krtani oraz różnicowania wczesnych zmian nowotworowych czy rozległości naciekania guza. W badaniu endoskopowym w świetle białym, często niewielkie zmiany są pomijane a inne trudne w ocenie rozległości i określenia ścisłych granic ze zdrową błoną śluzową. Z tego powodu, w ostatnim czasie badanie endoskopowe może być uzupełniane o obrazowanie wąską wiązką światła (ang. *Narrow Band Imaging*; NBI). Technika NBI opiera się na wykorzystaniu różnic we właściwościach pochłaniania światła przez krew i błonę śluzową. Dzięki użytym filtrom emitowane są tylko światło niebieskie i zielone, o długości fal odpowiednio: 415 i 540 nm. Pokrywają się one ze szczytem absorpcji przez hemoglobinę i tym samym penetrują do naczyń włosowatych błony śluzowej oraz naczyń podśluzowych, umożliwiając dokładną ocenę unaczynienia zmiany. Biorąc pod uwagę fakt, że warunkiem wzrostu guza powyżej 1-2mm<sup>3</sup> jest wytworzenie własnej sieci naczyń, cechujących się chaotyczną architekturą, różniących się

znacząco pod względem kształtu i rozmiaru od naczyń prawidłowych, metoda ta umożliwia wykrycie zmian patologicznych na bardzo wczesnym etapie procesu nowotworowego. Jako pierwszy do oceny gardła i górnego odcinka drogi pokarmowej metodę NBI zastosował Muto i wsp. podczas badania kontrolnego pacjentów po leczeniu raka przełyku. Do oceny krtani metodę tę zaczął stosować Watanabe i wsp. w 2009 roku. W ostatnich latach NBI wykorzystuje się do diagnostyki zmian na błonie śluzowej górnego odcinka dróg oddechowych, przewodu pokarmowego i układu rodnego.

W kierunku potwierdzenia celowości zastosowania tej metody w chorobach gardła dolnego i krtani idą zamierzenia lek. med. Magdaleny Waclawek w niniejszej dysertacji. Określenie zastosowania techniki NBI we wczesnym stwierdzeniu rozrostu nowotworowego w gardle i krtani jest bardzo ciekawe i potrzebne z uwagi na niejasny i nie w pełni wyjaśniony jej charakter. Wybrany przez Doktorantkę temat pracy uważam więc za uzasadniony i celowy, z uwagi na potrzebę klinicystów otolaryngologów, onkologów klinicznych, radioterapeutów posiadania wiarygodnego narzędzia do rozstrzygania przypadków spornych. Ponadto posiadanie nowego narzędzia do wnikliwszej i bardziej wiarygodnej diagnostyki chorych ze zmianami przedrakowymi i rakiem górnych dróg oddechowych oraz górnego odcinka drogi pokarmowej mogłoby też mieć zastosowanie w diagnostyce ambulatoryjnej, jeszcze przed skierowaniem chorego do szpitala.

Praca doktorska lek. med. Magdaleny Waclawek ma łączną objętość 91 stron tekstu i zawiera 36 rycin, 11 tabel oraz 150 pozycji piśmiennictwa w większości anglojęzycznego.

Praca ma typowy układ dla rozpraw doktorskich, zawiera dziesięć uporządkowanych rozdziałów.

Doktorantka w 28-stronicowym wstępie przedstawiła szczegółowo i wyczerpująco aktualny stan wiedzy z zakresu epidemiologii, etiopatogenezy i postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych ze zmianami patologicznymi w gardle dolnym i krtani. Doktorantka dokładnie i w poprawny sposób przedstawiła zagadnienie endoskopii biologicznej z użyciem obrazowania w wąskiej wiązce światła. Ponadto, w ciekawy sposób opisała zagadnienia dotyczące zmian łagodnych, przedrakowych oraz w okrojonej formie również raka, potwierdzając swoją wiedzę z zakresu tych zagadnień.

Swoją znajomość tematu Autorka potwierdziła licznymi przykładami z materiału własnego obrazującymi zarówno zmiany łagodne jak i nowotworowe. Uważam to za bardzo cenną część

pracę, zwłaszcza rycina nr 14. wskazuje na wysoką przydatność obrazowania NBI w uwidocznieniu zmian niezauważalnych w świetle białym.

Podsumowując ocenę tej części pracy stwierdzam, że we wstępie Doktorantka wykazała się znajomością zagadnienia, co świadczy o Jej dobrej orientacji w opracowywanym temacie, co poparła licznymi cytowaniami.

W dalszej części Autorka sprecyzowała cele swoich badań, które realizuje w dalszej części dysertacji. Celem pracy była ocena czułości, swoistości badania endoskopowego z wykorzystaniem światła NBI w ocenie zmian nowotworowych gardła dolnego i krtani w porównaniu do wyniku badania histopatologicznego opisywanej zmiany. Autorka analizowała również czynniki ryzyka powstawania nowotworów głowy i szyi (palenie papierosów, spożywanie alkoholu, ryzykowne zachowania seksualne, wywiad rodzinny pod kątem występowania nowotworów złośliwych).

Sformułowałabym cel pracy jako ocenę czułości i swoistości badania endoskopowego z wykorzystaniem światła NBI w porównaniu do oceny w świetle białym. Wynik badania histologicznego dokumentuje czy wstępne przewidywania na etapie badania klinicznego znalazły potwierdzenie w obrazie mikroskopowym i która z zastosowanych metod była bliższa lub tożsama z badaniem histopatologicznym. Porównujemy zatem przydatność diagnostyki endoskopowej z NBI w stosunku do oceny tylko w świetle białym.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego o numerze RNN/137/16/KE.

Badaniami objęto 200 osób: 82 kobiet oraz 118 mężczyzn w wieku 20-9, hospitalizowanych w Klinice Otolaryngologii, Onkologii Laryngologicznej, Audiologii i Foniatrii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. WAM w Łodzi. Pacjenci byli zaplanowani do zabiegów operacyjnych zmian przerostowych gardła dolnego lub krtani. Grupę kontrolną/odniesienia dla analizy czynników ryzyka zmian rozrostowych gardła i krtani stanowili pacjenci zaplanowani do zabiegów operacyjnych z powodu przewlekłego zapalenia zatok przynosowych.

Analizowano czynniki ryzyka według ankiety opracowanej w ramach Programu Profilaktyki Nowotworów Głowy i Szyi zmodyfikowanej na potrzeby badania jak: wiek, palenie papierosów, spożywanie alkoholu, ryzykowne zachowania seksualne pod kątem zakażenia HPV, wcześniej rozpoznane choroby nowotworowe u pacjenta oraz w rodzinie.

U każdego pacjenta wykonano następujące badania: podmiotowe i przedmiotowe, laryngologiczne, badanie endoskopowe z wykorzystaniem wąskiej wiązki światła (NBI) oraz

badanie histopatologiczne podejrzanych zmian rozrostowych. Dodatkowo pacjenci wypełniali ankietę oceniającą czynniki ryzyka występowania zmian rozrostowych w obrębie górnego odcinka drogi oddechowej i pokarmowej.

Unaczynienie patologicznych zmian rozrostowych w gardle i krtani było oceniane i kwalifikowane do poszczególnych grup według kryteriów skali Ni i wsp. z 2011r. W tym miejscu Doktorantka szczegółowo przedstawiła powyższą skalę według której oceniała wszystkich pacjentów. Zgodnie z jej założeniami, typy I-IV uznała jako unaczynienie łagodnej zmiany, natomiast typ V jako zmiany o charakterze złośliwym. Następnie Doktorantka porównała wynik badania endoskopowego z wynikiem badania histopatologicznego. Analizie również poddała czynniki ryzyka zachorowania na nowotwór złośliwy gardła i krtani, zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej chorych z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z/bez polipów nosa.

Uzyskane wyniki zostały poddane analizie statystycznej, a zastosowane metody Doktorantka opisała w osobnym podrozdziale.

Wyniki badań Autorka przedstawiła w formie opisowej, w licznych tabelach i rycinach. W grupie badanej ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego były znamienne większe u mężczyzn ( $p < 0,001$ ), w starszym wieku ( $p < 0,001$ ) oraz w przypadku dłuższego czasu palenia tytoniu ( $p < 0,001$ ). Stopień wykształcenia chorych w grupie badanej nie miał znamienego wpływu na częstość występowania u nich nowotworu ( $p = 0,487$ ). Doktorantka nie obserwowała również istotnego związku między występowaniem nowotworu złośliwego w grupie badanej a: liczbą wypalanych papierosów w ciągu doby ( $p = 0,413$ ); spożywaniem alkoholu ( $p = 0,070$ ); liczbą dotychczasowych partnerów seksualnych ( $p = 0,305$ ); uprawianiem seksu oralnego (NS); wystąpieniem nowotworu złośliwego w rodzinie ( $p = 0,177$ ); wystąpieniem nowotworu złośliwego głowy i szyi w rodzinie ( $p = 0,534$ ); wcześniejszym wystąpieniem nowotworu złośliwego u pacjenta ( $p = 0,539$ ); wcześniejszym wystąpieniem nowotworu złośliwego głowy i szyi u pacjenta ( $p = 0,198$ ).

Autorka wykazała, że wartości diagnostyczne zastosowania endoskopii z wykorzystaniem wąskiej wiązki światła NBI w wykrywaniu zmian nowotworowych o charakterze złośliwym w grupie badanych ze zmianami przerostowymi w obrębie gardła dolnego i krtani wykazały wysoką czułość: 90,48%. Swoistość, pozytywna wartość predykcyjna, negatywna wartość predykcyjna osiągnęły również wysokie wartości, odpowiednio: 91,14%73,08%97,30%

Proszę w tym miejscu o wyjaśnienie jak interpretować pole pod krzywą AUC.

Niższe wartości dla powyższych wskaźników, uzyskała Doktorantka w przypadku leukoplakii, co wskazuje na szczególne trudności w ocenie tej zmiany przedrakowej w krtani i liczne błędy w jej interpretacji w badaniu klinicznym. Powszechny w piśmiennictwie „objaw parasola”, jakim przykrywa wspomniana leukoplakia prawdziwą patologię błony śluzowej, widocznej dopiero w badaniu mikroskopowym, wskazuje na konieczność poszerzenia tego typu badań, do czego Doktorantkę zachęcam.

W rozdziale dotyczącym omówienia wyników Doktorantka szczegółowo przedyskutowała je z wynikami innych autorów w dostępnej literaturze obejmującej również najnowsze doniesienia, wykazując się znajomością tematu. Autorka umiejętnie porównała wyniki własne do uzyskanych przez innych autorów i odniosła się szczególnie do trudności jakie występują przy interpretowaniu obrazu NBI, nie tylko we wspomnianej wcześniej leukoplakii, ale również u chorych z brodawczakami oraz, niezależnie zmianami popromiennymi błony śluzowej. Autorka wykazała się dużą wiedzą, logicznie interpretowała uzyskane wyniki, odbiegające czasami od wyników przedstawianych przez innych autorów. Autorka wykorzystała i cytowała 150 pozycji piśmiennictwa, przeważnie anglojęzycznego.

Całość pracy Autorka skończyła czterema wnioskami, znajdującymi swoje uzasadnienie w uzyskanych wynikach.

1. Endoskopia z wykorzystaniem wąskiej wiązki światła jest nowoczesną metodą obrazowania, zwiększającą potencjał diagnostyczny endoskopii we wczesnym wykrywaniu zmian nowotworowych w obrębie gardła dolnego i krtani.
2. Obrazowanie wąskopasmowe umożliwia bardzo wiarygodne, bezpieczne i atrakcyjne ekonomicznie rozróżnianie zmian nowotworowych, przednowotworowych i zapalnych od prawidłowej błony śluzowej na wielu etapach diagnostyki.
3. Wartość endoskopii z wykorzystaniem wąskiej wiązki światła została potwierdzona w szczególnie ważnym problemie wczesnego wykrywania transformacji w kierunku nowotworu złośliwego w obrębie stanów przedrakowych.
4. Uzyskane w pracy wyniki potwierdziły większe ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego w obrębie gardła dolnego i krtani związane z wiekiem, płcią oraz okresem palenia papierosów.

Wnioski, stanowiące podsumowanie przeprowadzonych badań sformułowane są w sposób wyważony, co świadczy o dużej dojrzałości naukowej Doktorantki. Proszę jednak o wyjaśnienie

co Autorka miała na myśli pisząc: „Obrazowanie wąskopasmowe umożliwia bardzo wiarygodne, bezpieczne i atrakcyjne ekonomicznie rozróżnianie zmian nowotworowych...”

Jako podsumowania, w mojej ocenie, brakuje wniosku łączącego powyższe, który wskazywałby, czy zastosowana metoda endoskopii z NBI mogłaby mieć przełożenie terapeutyczne. Mimo moich uwag, które szczegółowo przedyskutowałam z Doktorantką, praca jest nowoczesna, dotyczy istotnych problemów w onkologii laryngologicznej i wskazuje na rozszerzenie badań w konkretnych obszarach. Podkreślę tu omówienie przez Doktorantkę niedoskonałości skali wg Ni i wsp. oraz wskazanie na konieczność poszukiwań innych rozwiązań w zakresie oceny patologii błony śluzowej gardła dolnego i krtani na etapie badania klinicznego.

Po szczegółowym zapoznaniu się z przedłożoną rozprawą doktorską lekarz medycyny Magdaleny Waćławek przedstawianą mi do recenzji stwierdzam, że Doktorantka we właściwy sposób przeprowadziła badania i opisała je w dysertacji. Autorka nie ustrzegła się drobnych błędów edytorskich, które jednak nie wpływają na wartość merytoryczną pracy, którą oceniam wysoko. Podsumowując, w oparciu o właściwie postawiony cel, przeprowadzone badania oraz wyniki uzyskane przy zastosowaniu nowoczesnych i wiarygodnych metod, ugruntowaną wiedzę Doktorantki, jej samodzielność i swobodę poruszania się w temacie będącym przedmiotem badań, uważam, że omawiana rozprawa spełnia wszystkie warunki stawiane pracom doktorskim i na tej podstawie mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Naukowej Wydziału Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek. med. Magdaleny Waćławek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Przedstawioną mi pracę można uznać za **wyróżniającą się**.

