

RECENZJA
rozprawy doktorskiej
lek. Hanny Klimzy

p.t. „Przydatność endoskopii wąskopasmowej NBI w diagnostyce i leczeniu zmian nienowotworowych i wczesnych zmian nowotworowych krtani”

Wprowadzenie

Od wielu dekad problem diagnostyki i leczenia schorzeń nowotworowych jest jednym z głównych wyzwań współczesnej medycyny. Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce w ciągu ostatnich trzydziestu lat wzrosła ponad dwukrotnie, natomiast liczba zgonów związanych ze złośliwym procesem rozrostowym w ciągu ostatnich pięćdziesięciu lat uległa podwojeniu.

Rak krtani jest jednym z dziesięciu najczęściej występujących nowotworów u mężczyzn, z mniejszą ale zauważalną częstością jest wykrywany także u kobiet. Nadal, pomimo niewątpliwych postępów w diagnostyce i leczeniu, szczególnie wczesnych stadiów zaawansowania, rak krtani pozostaje dużym wyzwaniem dla laryngologów i onkologów.

Wąskopasmowa endoskopia lupowa (Narrow-band Imaging, NBI), modyfikując światło białe przy zastosowaniu odpowiednich filtrów optycznych, pozwala poprzez wizualizację naczyń nabłonka na znacznie łatwiejsze, a przede wszystkim bardziej precyzyjne wykrywanie zmian przerostowych, nienowotworowych i nowotworowych w obrębie krtani. Przydatność endoskopii wąskopasmowej w codziennej laryngologicznej praktyce ambulatoryjnej została potwierdzona w wielu doniesieniach, natomiast otwartą kwestią pozostaje wykorzystanie tej metody w trakcie endoskopowej chirurgii laserowej, szczególnie we wczesnych i średnio zaawansowanych stadiach raka krtani.

Dlatego uważam, że podjęta przez Doktorantkę Hannę Klimzę próba oceny przydatności wąskopasmowej endoskopii lupowej NBI w diagnostyce i leczeniu zmian rozrostowych krtani jest zadaniem aktualnym i jak najbardziej uzasadnionym.



Ocena merytoryczna rozprawy

Przedstawiona do recenzji dysertacja doktorska jest starannie oprawionym tomem, w którym zawarto wykaz oraz kopie publikacji stanowiących podstawę rozprawy, komentarz wstępny w języku polskim i angielskim w formie streszczenia przedstawionych prac, słowa kluczowe w języku polskim i angielskim, wykaz stosowanych skrótów, zgody Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu oraz oświadczenia wszystkich współautorów publikacji.

Głównym celem pracy jest ocena skuteczności NBI w śródoperacyjnym oznaczaniu marginesów resekcji podczas chordektomii laserowej we wczesnych oraz średniozaawansowanych rakach krtani oraz ocena użyteczności omawianej metody w diagnostyce zmian przednowotworowych krtani takich jak leukoplakia. Materiał do powyższej analizy stanowiła imponująca grupa 183 chorych diagnozowanych i leczonych w latach 2012 -2017.

Wyniki przeprowadzonych badań zostały przedstawione w trzech doniesieniach oryginalnych opublikowanych w języku angielskim na łamach trzech czasopism stanowiących podstawę recenzowanej pracy o łącznej wartości współczynnika wpływu (IF) 4,178. W pierwszych dwóch publikacjach Doktorantka jest pierwszym autorem, w trzeciej publikacji - drugim. Dodatkowo w pracy doktorskiej zawarto opublikowaną w Otolaryngologii Polskiej pracę pogładową na temat zastosowania omawianej metody wąskopasmowej endoskopii lupowej w ocenie stanu krtani. Doktorantka jest pierwszym autorem powyższej publikacji.

Wyniki analizy przydatności techniki NBI oraz jej wyższości nad endoskopią z wykorzystaniem samego światła białego w śródoperacyjnej ocenie błony śluzowej krtani, w kontekście zdefiniowania marginesów chirurgicznych resekcji u 44 pacjentów z rozpoznany wczesnym stadium raka głośni (T1-T2), przedstawiono w pracy opublikowanej w Brazilian Journal of Otolaryngology w 2018 roku. Jest to pierwsza komentowana w streszczeniu praca, w której Doktorantka wykazała większą czułość i dokładność techniki NBI w połączeniu ze światłem białym w porównaniu do samego światła białego. Badania przedstawione w tej publikacji zostały opracowane we współpracy z ośrodkiem zagranicznym – Oddziałem Otolaryngologii Uniwersytetu w Mediolanie. Fakt ten obiektywnie podnosi wartość publikacji, w ocenie recenzenta przedstawia Doktorantkę jako osobę, która wykazała



się umiejętnością skutecznego skoordynowania współpracy, i to międzynarodowej, pomiędzy ośrodkami. Na szczególną uwagę zasługuje rzetelne i szczegółowe przedstawienie wyników badań w Tabeli Nr 1, gdzie scharakteryzowano każdego operowanego pacjenta. Obszerna i wyczerpująca dyskusja, oparta o 22 pozycje piśmiennictwa, głównie światowego z ostatniej dekady, została podsumowana trafnym wnioskiem końcowym – rutynowe zastosowanie endoskopii wąskopasmowej NBI poprawia dokładność wyznaczenia marginesów chirurgicznych w rakach głośni w stadium T1 i T2 leczonych z wykorzystaniem endoskopowej mikrochirurgii laserowej. Wniosek ten odpowiada bezpośrednio założonemu głównemu celowi pracy.

W kolejnej przedstawionej w rozprawie doktorskiej publikacji, zamieszczonej w Otolaryngologii Polskiej w 2018 roku, Doktorantka przeanalizowała grupę 98 chorych ze średnio zaawansowanym rakiem krtani (stadium T2-T3), u których przed pierwszą planowaną chirurgią laserową dokonano śródoperacyjnej oceny endoskopowej z zastosowaniem techniki NBI oraz samego światła białego. W pracy wykazano 100% czułość oraz niemal 99% specyficzność metody przy planowaniu marginesów chirurgicznych zabiegu u pacjentów wyselekcjonowanych według powyższych kryteriów. Dowiedziono znaczną przydatność techniki NBI w dokładności prowadzenia zabiegu, szczególnie przy śródoperacyjnym poszerzeniu powierzchniowych marginesów resekcji. Podobnie jak w poprzedniej pracy, Doktorantka dowiodła, że technika NBI może być pomocnym narzędziem w śródoperacyjnym podjęciu decyzji o zakresie zabiegu. Jest to szczególnie istotne w kontekście zredukowania ryzyka nawrotów oraz planowania zabiegów typu „second look” w przypadku histologicznie pozytywnych marginesów resekcji przy pierwszej chirurgii. Fakt ten został uwypuklony w podsumowaniu pracy, która wraz z pierwszą analizowaną publikacją, w sposób spójny, jednak z zachowanym w dyskusji krytycznym podejściem do ograniczeń związanych z dysponowanym materiałem badawczym, wykazuje przydatność endoskopii wąskopasmowej NBI w postępowaniu we wczesnym zmianach nowotworowych krtani. Dodatkowo w pracy wykazano większą czułość i dokładność endoskopii NBI w połączeniu ze światłem białym w porównaniu do samego światła białego (odpowiednio 100% i 85,7% do 79,5% i 71,1%).



Trzecia omawiana w streszczeniu praca, opublikowana na łamach czasopisma Plose One w 2017 roku, ocenia skuteczność wąskopasmowej endoskopii lupowej NBI w ocenie leukoplakii krtani oraz możliwości uniknięcia tzw. „umbrella effect”, czyli częściowego przysłonięcia naczyń przez hyperkeratotyczną warstwę nabłonka. Ponadto ocenie poddano przydatność NBI jako metody pomocnej przy ocenie stopnia penetracji chirurgicznej z uwzględnieniem zachowania pierwotnej funkcji głosowej krtani. Założenia tej pracy są bardzo istotne, ponieważ wybranie odpowiedniej metody postępowania w przypadku leukoplakii fałdów głosowych jest, jak słusznie podkreśliła Doktorantka, fundamentalną kwestią w omawianym problemie. Materiał stanowiło 41 chorych z leukoplakią fałdów głosowych, u których wykazano istotną statystycznie korelację pomiędzy stanem błony śluzowej, ocenionej przy zastosowaniu NBI oraz ostatecznym wynikiem badania histopatologicznego. U wszystkich pacjentów z patologicznymi naczyniami w obrębie leukoplakii wykazano obecność komórek atypowych. W konkluzji pracy, technika NBI została polecona jako użyteczna przy podejmowaniu decyzji dotyczącej dalszego leczenia, jak również zaplanowania głębokości cięcia chirurgicznego podczas pobrania wycinka. Doktorantka słusznie zastrzegła jednak, że ocena zmian jest w znacznym stopniu subiektywna, wnioski ogranicza także niewielka liczebność materiału. W pracy zwraca uwagę wyważona dyskusja poparta 18 pozycjami starannie dobranego piśmiennictwa.

Zawarta w przedstawionym do oceny cyklu publikacji, wspomniana wcześniej czwarta praca, jest doniesieniem pogładowym na temat zastosowania wąskopasmowej endoskopii lupowej do oceny krtani. Publikacja stanowi pomocne zestawienie wiadomości na temat metody będącej warsztatem Doktorantki w powyższych pracach oryginalnych. W opinii recenzenta, to doniesienie mogłoby w układzie całego przedstawionego komentarza do publikacji będących podstawą przewodu doktorskiego, stanowić niejako element wstępu do przedstawionych prac, umieszczonego za streszczeniem. Ponadto Doktorantka zdecydowała się załączyć prace w kolejności zgodnej z ich ukazywaniem się w druku, w związku z tym sugerowałbym w streszczeniu zachować tę samą kolejność omawiania prac. Są to tylko zastrzeżenia techniczne, które nie umniejszają wartości całej dysertacji doktorskiej.



Podsumowanie

Nie mam żadnych uwag i zastrzeżeń do treści komentarza do cyklu publikacji. Przedstawione streszczenie w sposób bardzo zwięzły i wyczerpujący pozwala na wgląd w najistotniejsze wyniki opublikowanych prac oraz komentuje wnioski końcowe.

Recenzowana praca doktorska lek. Hanny Klimzy jest zwięzłym i spójnym tematycznie zbiorem publikacji, które w sposób klarowny i konsekwentny realizują cele postawione przez Doktorantkę w założeniach pracy.

Publikacje stanowiące dysertację doktorską, w opinii recenzenta, wnoszą istotny wkład w aspekty diagnostyczne oraz szczególnie terapeutyczne dotyczące zmian nienowotworowych i wczesnych nowotworowych krtani – oceniana praca doktorska ma zarówno wysoką wartość naukową, jak i kliniczną.

Przedstawiona praca napisana jest poprawnym językiem, nie zawiera żadnych błędów stylistycznych i gramatycznych. Cechuje ją dojrzałe przedstawienie złożonego problemu w syntetyczny i przystępny sposób. Gratuluję Doktorantce tej precyzji, jest to cecha predysponująca do dalszej pracy naukowej, do której Doktorantkę szczerze zachęcam.

W podsumowaniu pragnę stwierdzić, że przedstawiona do oceny praca w pełni odpowiada rozprawom na stopień naukowy doktora nauk medycznych.

Po zapoznaniu się z rozprawą doktorską, wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego I Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie Doktorantki lek. Hanny Klimzy do dalszych etapów przewodu doktorskiego, wnioskuję także o wyróżnienie pracy.

Dr hab. n. med. Wojciech Gawron

