

dr hab. n. med. Kornel Szczygielski

Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej

Z Kliniknym Oddziałem Chirurgii Czaszkowo- Szczękowo- Twarzowej

Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej lek. Pauliny Lepki

Tytuł pracy: „Porównanie wyników cytologii szczoteczkowej z wynikami badania histopatologicznego w stanach przednowotworowych i nowotworach krtani”

w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplina: nauki medyczne.

Promotor: dr hab. n. med. Tomasz Zatoński

Drugi promotor: prof. dr hab. Agnieszka Hałoń

45

Rak krtani jest najczęstszym nowotworem złośliwym w obrębie narządów głowy i szyi. Raki te stanowią około 2,7% nowotworów złośliwych u mężczyzn i 0,4% u kobiet w Polsce. Średnie przeżycia 5-letnie utrzymują się na poziomie 51% u mężczyzn i 63% u kobiet, a zachorowalność i umieralność z powodu tego nowotworu w Polsce jest wyższa niż w innych krajach Unii Europejskiej. Według amerykańskich statystyk, rak krtani jest jedną z niewielu chorób onkologicznych, w których wskaźnik przeżycia zmniejszył się z 66% do 63% mimo, że zapadalność się zmniejsza. Stadium zaawansowania nowotworu w momencie rozpoznania jest bardzo ważnym czynnikiem prognostycznym, niestety wciąż większość chorych zgłasza się do diagnostyki i leczenia w III lub IV stadium zaawansowania, co negatywnie wpływa na rokowanie. Najczęstszym typem histologicznym nowotworów złośliwych jest rak płaskonabłonkowy, którego rozwój jest zwykle poprzedzony zmianami o typie dysplazji. „Złotym standardem” w procesie rozpoznania raka krtani jest badanie histopatologiczne materiału pobranego podczas zabiegu mikrochirurgicznego przed zastosowaniem odpowiedniego leczenia oraz niejednokrotnie podczas obserwacji ewentualnej wznowy. Ryzyko związane z częstym znieczuleniem ogólnym w celu pobrania biopsji skłania do szukania alternatywnych metod diagnostycznych. Jednym z takich rozwiązań może być cytologia szczoteczkowa, która ugruntowała swoje miejsce w takich dziedzinach medycyny jak ginekologia czy pulmonologia. Badanie to ze względu na swoją małą inwazyjność, powtarzalność, niewielki koszt a przede wszystkim krótki okres oczekiwania na wynik mogłoby stanowić cenne uzupełnienie procesu diagnostyczno- leczniczego chorych z nowotworami krtani, jednak nie jest ono powszechnie stosowane w codziennej praktyce laryngologicznej, a zainteresowanie Doktorantki lek. Pauliny Lepkiej tym ważnym tematem jest próbą odpowiedzi na pytanie dlaczego tak się dzieje.

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska została przygotowana w formie książkowej, podzielona została na 12 rozdziałów, które zamieszczone są na 78 stronach. Najistotniejszą zawartość zaprezentowano w Rozdziałach 3- 8 (strony 12- 59), w których zaprezentowano wstęp, założenia i cele pracy, materiał badawczy i metodologię. W rozdziale 7 przedstawiono treść publikacji będących podstawą Dysertacji. Podsumowanie wyników i wnioski przedstawiono w Rozdziale 8. Natomiast w Rozdziale 9 przedstawiono piśmiennictwo zawierające 58 pozycji. W Rozdziałach 10 i 11 przedstawiono spis rycin i tabel, a w Rozdziale 12 aneksy, na które składały się decyzje Komisji Bioetycznej oraz oświadczenia współautorów. Wykaz skrótów i streszczenia zawarto w Rozdziałach 1 i 2. Na uwagę zasługuje ciekawa szata graficzna książki. Doktorantka bardzo sprawnie posługuje się językiem ojczystym co czyni Rozprawę zrozumiałą i łatwo dostępną. Poprawność formalno- językową, stylistyczną i interpunkcyjną oceniam bardzo wysoko.

Podstawą Dysertacji jest cykl trzech, zbieżnych tematycznie publikacji- jednej przeglądowej oraz dwóch oryginalnych. We wszystkich tych pracach Doktorantka jest pierwszym autorem, co potwierdza jej decydujący udział w badaniu. Tytuł Rozprawy jest spójny z zagadnieniami w niej przedstawionymi, jednak wydaje się najbardziej adekwatny do ostatniego z zamieszczonych artykułów, co biorąc pod uwagę próbę nowego spojrzenia na cytologię szczoteczkową nie do końca oddaje wartość tego cennego badania naukowego. Szczegółowe dane dotyczące publikacji stanowiących podstawę recenzowanej Dysertacji są następujące:

Publikacja 1

Paulina Lepka, Agnieszka Hołoń, Szczepan Barnaś, Tomasz Zatoński: The combination of brush cytology with the results of histopathological examination in laryngeal cancer diagnosis. *Advances in Hygiene and Experimental Medicine*, DOI:10.2478/ahem-2021-0030. IF:0,878, MEiN:40.

Publikacja 2

Paulina Lepka, Tomasz Zatoński, Szczepan Barnaś, Emilia Jaśkiewicz- Burnejko, Agnieszka Hołoń: Analysis of laryngeal brush biopsy- based cytology results in patients of the 4-th Military Teaching Hospital and Polyclinic in Wrocław in years 2019- 2020. *Otolaryngologia Polska* 2022;76(2):1-9, DOI: 10.5604/01.3001.0015.7083. MEiN:100

Publikacja 3

Paulina Lepka, Tomasz Zatoński, Szczepan Barnaś, Piotr Lepka, Agnieszka Hołoń: Correlation between brush cytology results and histopathological examination in diagnostic evaluation of precancerous conditions and laryngeal cancer- a prospective study. *Advances in Hygiene and Experimental Medicine*, DOI:10.2478/ahem-2022-0015. IF:0,878; MEiN:40

Wszystkie trzy artykuły zostały opublikowane w uznanych w środowisku naukowym czasopismach, jeden w ściśle związanym ze specjalnością (otorynolaryngologia, chirurgia głowy i szyi) a pozostałe dwa w czasopiśmie szeroko zajmującym się m.in.: biologią komórkową, onkologią i mikrobiologią.

Łączna wartość publikacji cyklu wynosi: IF: 1,756, pkt. MEiN: 180.

W pierwszej z cytowanych prac Doktorantka kierując trzyosobowym zespołem dokonała przeglądu piśmiennictwa fachowego dotyczącego zastosowania badania cytologicznego ze szczególnym uwzględnieniem diagnostyki chorób krtani. Uwzględniając publikacje, które ukazały się w latach 1951- 2017 udowodniła, że potrafi sprawnie korzystać z dostępnych internetowych baz danych oraz serwisu bibliotecznego macierzystej jednostki. Trafny dobór literatury ujawnił umiejętność korzystania z odpowiednich źródeł, co w dalszej pracy badawczej skutkowało adekwatnym sformułowaniu problemów i hipotez badawczych oraz zdecydowało o trafnym doborze metod i narzędzi badawczych. Na początku artykułu opisano epidemiologię, histologię, czynniki ryzyka oraz diagnostykę, leczenie i rokowanie u chorych z rakiem krtani. W dalszej części artykułu autorzy skupili się na przydatności cytologii szczoteczkowej w diagnostyce chorób krtani, zwrócili uwagę na różnice w dotychczas stosowanych metodach pobierania materiału i ukazali wady i zalety tego narzędzia

diagnostycznego co zapewne znacząco przyczyniło się do dalszych etapów badania naukowego, a zwłaszcza doboru chorych do grupy badawczej oraz zastosowania metody oceny pobranego materiału.

W kolejnych publikacjach będących pracami oryginalnymi Doktorantka skupiła się na zagadnieniach praktycznych i już sam fakt zaakceptowania tekstów do druku wskazuje, że badania zostały przez Autorkę właściwie zaplanowane i przeprowadzone, reprezentują odpowiedni poziom naukowy, który został pozytywnie oceniony przez anonimowych, niezależnych recenzentów.

W pierwszej z publikacji oryginalnych, której celem było uzyskanie odpowiedzi czy możliwe jest pobranie reprezentatywnego materiału cytologicznego z okolicy krtani, przedstawiono wyniki badań cytologicznych pobranych za pomocą jałowej szczoteczki cytologicznej od chorych poddanych operacji mikrochirurgicznej krtani w znieczuleniu ogólnym dotchawiczym. Wyniki jakie uzyskano od 92 badanych chorych w 2 przypadkach nie przedstawiały one żadnej wartości diagnostycznej ze względu na „złą jakość rozmazu, a tym samym brak czytelności”. W drugiej publikacji oryginalnej wyniki uzyskane z pierwszego badania porównano z wynikami „złotego standardu” diagnostycznego jakim jest badanie histopatologiczne materiału pobranego od tych samych chorych za pomocą biopsji wycinającej. Ciekawe wydaje się zastosowanie analogicznego sposobu grupowania wyników do podziału histopatologicznego wyników cytologii i badania biopsyjnego, co ujednoliciło metodologię zastosowaną w obu grupach oraz umożliwiło analizę statystyczną. Autorzy zaobserwowali silną, istotną statystycznie współzależność między rozpoznaniem na podstawie badań cytologicznych i histopatologicznych. Trafność cytologii szczoteczkowej w prezentowanym badaniu wykazała czułość na poziomie 90,9% i swoistość 93,5% przy 4 wynikach fałszywie ujemnych i 3 fałszywie dodatnich. Można więc stwierdzić, że zgodność cytologii i histopatologii w ocenie zmian nowotworowych krtani jest bardzo dobra. Ogólna charakterystyka chorych ze zmianami w obrębie krtani ujawniła, że większość (76,1%) stanowili mężczyźni, w wieku 26- 79 lat, były to głównie osoby z wykształceniem zasadniczym, palacze tytoniu spożywający alkohol raczej sporadycznie.

Jak w dyskusji Doktorantka zauważa, przyszłość badania cytologicznego może należeć do badań opartych na analizie komórkowego DNA wyizolowanego ze zmian nowotworowych, a typowanie mutacji może być pomocne w indywidualizowaniu podejścia terapeutycznego. Autorka sugeruje również, że zastosowanie fiberoskopu do kontroli pobierania cytologii w znieczuleniu miejscowym może wpłynąć na możliwość szerszego zastosowania tej metody diagnostycznej w codziennej praktyce.

Na szczególną uwagę zasługuje fakt osobistego zaangażowania Doktorantki w proces oceny uzyskanego za pomocą cytologii szczoteczkowej materiału. Autorka badania naukowego przy współudziale doświadczonego patologa- cytologa dokonywała klasyfikacji materiału za pomocą wielostanowiskowego mikroskopu, co czyni ją również ekspertem dysponującym niecodziennymi w praktyce otorynolaryngologicznej umiejętnościami.

W Rozdziale 5.1 Materiał i metodyka analizy badania cytologicznego krtani, Autorka pisze, że: „Cytologie oceniano na podstawie skali własnej, która polegała na modyfikacji skali Bethesda używanej do oceny szyjki macicy”, co wybitnie świadczy o oryginalnym i

nowatorskim podejściu do problemu klasyfikacji uzyskanych wyników badania cytologicznego, jednak brakuje mi wyjaśnienia co skłoniło Autorkę do tej zmiany, jakie wartości dodane niesie ona za sobą, jaka jest jej przewaga w stosunku do dotychczas stosowanych skal (np. Klasyfikacji Papanicolau) i jakie może być jej praktyczne zastosowanie w przyszłości.

W Rozdziale 4. Pt.: „Cele i założenia pracy” Doktorantka definiuje cel główny jako „określenie przydatności cytologii szczoteczkowej do oceny stanów przednowotworowych i nowotworów krtani” oraz cele szczegółowe:

1. Stwierdzenie, czy w cytologii szczoteczkowej jest możliwa ocena stanów przednowotworowych oraz nowotworowych krtani.
2. Określenie korelacji wyników cytologii szczoteczkowej z badaniem histopatologicznym materiału biopsji chirurgicznej pobranej z tej samej okolicy krtani
3. Wskazanie, czy cytologia szczoteczkowa jako procedura małoinwazyjna, szybka i tania, może być wykorzystywana jako badanie wstępne w określeniu charakteru zmian w krtani oraz czy możliwe jest utworzenie algorytmu dla wstępnego etapu diagnostyczno- terapeutycznego w chorobach krtani, w którym cytologia szczoteczkowa byłaby stałym elementem towarzyszącym badaniu endoskopowemu krtani
4. Charakterystyka pacjentów ze zmianami przednowotworowymi i nowotworowymi krtani.

W Rozdziale 8. Pt.: „ Podsumowanie wyników i wnioski” Doktorantka początkowo dokonuje podsumowania przedstawionych wyników uzyskanych w badaniu, a następnie używając sformułowania: **‘Na podstawie przeprowadzonych badań wysunięto następujące wyniki’** w 9 punktach przedstawia wnioski, które na ich podstawie wysnuwa. Samo sformułowanie „wysunięto następujące wyniki” uważam za błędne, gdyż wyniki można min.: przedstawić, zinterpretować itd., a „wysunąć” ewentualnie można „wnioski” na podstawie interpretacji tych wyników. Prawdopodobnie takiego podsumowania i interpretacji wyników Doktorantka próbowała dokonać, jeśli jednak miało to miejsce, to uważam za nieuzasadnione sformułowania zawarte w punktach 7 i 8, gdyż zagadnienia w nich opisywane nie były przedmiotem badania. Są to raczej hipotezy czy założenia, które ewentualnie mogą być przedmiotem dalszych badań, a nie bezpośrednio wynikają z obecnie przeprowadzonego.

W dalszej części Podsumowania Doktorantka przedstawia wnioski z wykonanego badania, które są odpowiedzią na postawione wcześniej cele. Zdefiniowane cele nr. 1 i 2 zostały w rezultacie badania osiągnięte, a wyniki uzyskane przez ich Autorkę stanowią cenne źródło informacji o możliwościach jakie oferuje cytologia szczoteczkowa w diagnostyce stanów nowotworowych oraz przednowotworowych krtani i w pełni uzasadniają przedstawione wnioski. Cel nr. 3 faktycznie składający się z dwóch części i został rzeczywiście jako taki we wnioskach przedstawiony. Doktorantka nie wykazała jednak na jakiej podstawie wnioskuje, że „możliwe jest utworzenie algorytmu dla wstępnego etapu diagnostyczno- terapeutycznego...”, gdyż w obecnie przeprowadzonym badaniu, w którym wykorzystywała narzędzie diagnostyczne w znieczuleniu ogólnym (a nie w badaniu endoskopowym czy fiberoskopowym w znieczuleniu miejscowym), nie wykonywała badań przesiewowych, które

ewentualnie mogły być elementem takiego algorytmu, nie zaproponowała i nie badała możliwości stworzenia takiego schematu postępowania, a jedynie domniemywa i być może planuje jego utworzenie w przyszłości, co w chwili obecnej nadal pozostaje tylko w sferze hipotez.

W Rozdziale 9 Doktorantka przedstawiła piśmiennictwo składające się z 58 pozycji. Bibliografia ta uzupełnia piśmiennictwo zamieszczone w każdym ze składających się na cykl artykułów. Unikając niepotrzebnego cytowania źródeł internetowych Autorka wykazała się jednocześnie umiejętnością rozsądnego doboru i wykorzystania źródeł.

Konkludując, mimo drobnych niedociągnięć w podsumowaniu, co do których uwagi przedstawiłem powyżej, Rozprawę doktorską lek. Pauliny Lepki uważam za bardzo ciekawą i znaczącą dla postępowania w codziennej praktyce klinicznej. Rezultaty pracy Doktorantki dają szansę na kontynuację badań, które mogą znacząco przyczynić się do skuteczniejszej diagnostyki i leczenia chorych ze stanami przednowotworowymi i nowotworami krtani.

Uważam, że przedstawiona mi do recenzji Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz 595, z późn. zm.)

Zwracam się do Rady Dyscypliny Nauki Medycze Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Pauliny Lepki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med.
Kornel Szczygielski
specjalista otorynolaryngolog
8713741