



Szczecin 22.03.2017r.

Dr hab. n. med. Elżbieta Dembowska

Zakład Periodontologii

Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego

Ocena rozprawy doktorskiej lek. dent. Małgorzaty Janowskiej-Bugaj pod tytułem "Ocena skuteczności światła chemiluminescencyjnego w diagnostyce chorób błony śluzowej jamy ustnej o wysokim potencjale transformacji nowotworowej".

Aktualna wiedza na temat patomechanizmu OSCC (oral squamous cell carcinoma) nie do końca wyjaśnia rozwój raka kolczystokomórkowego, ale wskazuje na jego wieloczynnikową etiologię. Badania epidemiologiczne na temat występowania OSCC wskazują, że stanowi on 95% raków jamy ustnej. Późne wykrycie nowotworu jamy ustnej powoduje, że śmiertelność z jego powodu w ciągu pięciu lat stanowi 50-60%.

Diagnostyka raka jamy ustnej obejmuje badanie kliniczne a w przypadku podejrzenia zmiany o wysokim ryzyku transformacji nowotworowej, badanie histopatologiczne, które jest złotym standardem w diagnostyce onkologicznej. W badaniu histopatologicznym oceniane jest występowanie i stopień wewnątrz nabłonkowego nowotworzenia (*oral intraepithelial neoplasia-OIL*) wskazujący na zmiany cytologiczne i architektoniczne nabłonka, określane, jako dysplazja i rak przedinwazyjny. Wykrycie zmian ograniczonych jedynie do nabłonka, bez naciekania błony podstawnej ma istotne znaczenie kliniczne, ponieważ zmiany występujące jedynie w nabłonku nie dają przerzutów. Wczesna diagnostyka dysplazji nabłonka jamy ustnej jest podstawą w profilaktyce onkologicznej.

Lek. dent. Małgorzata Janowska-Bugaj podjęła w swojej pracy interesujący temat, mający znaczenie praktyczne we wczesnej diagnostyce zmian na błonie śluzowej jamy ustnej o wysokim ryzyku transformacji nowotworowej.

Współczesny stan wiedzy na temat możliwości wykorzystania światła chemiluminescencyjnego oraz metody z zastosowaniem błękitu toluidyny w wykrywaniu ognisk dysplazji w błonie śluzowej jamy ustnej ogranicza się w większości prac do modeli doświadczalnych. Bardzo mało jest publikacji przedstawiających wyniki badań naukowych o zastosowaniu światła chemiluminescencyjnego i metody z zastosowaniem błękitu toluidyny w diagnostyce potencjalnych ognisk dysplazji błony śluzowej jamy ustnej u pacjentów. Wybór tematu pracy uważam za uzasadniony w aspekcie naukowym i klinicznym w rozszerzeniu diagnostyki onkologicznej u pacjentów.

Przedstawiona mi do oceny praca jest monografią liczącą łącznie 171 stron. Ma ona układ klasyczny dla tego typu dysertacji, składa się z 13 rozdziałów, zawiera 78 tabel, 22 ryciny i 12 załączników oraz cytuje 231 pozycje piśmiennictwa. Praca opatrzona jest przed wstępem wykazem skrótów, co bardzo ułatwia studiowanie rozprawy. Dokonując oceny, ustosunkuję się do poszczególnych rozdziałów w kolejności przedstawionej przez Doktorantkę.

Wstęp jest interesującym wprowadzeniem w tematykę.

Przedstawione **dane z piśmiennictwa** opisują epidemiologię, czynniki ryzyka wystąpienia nowotworów jamy ustnej w tym palenie tytoniu, spożywanie alkoholu, żucie betelu, infekcje wirusami HPV, EBV, HIV, zakażenia grzybicze, dietę, czynniki genetyczne i higienę jamy ustnej. Na podstawie piśmiennictwa opisano choroby błony śluzowej jamy ustnej o wysokim ryzyku transformacji nowotworowej w tym leukoplakię, erytroplakię, włóknienie podśluzówkowe, liszaj płaski jamy ustnej oraz inne zmiany. Przedstawiono metody diagnostyki zmian o wysokim ryzyku transformacji nowotworowej, czyli badanie stomatologiczne, histopatologiczne, chemiluminescencyjne, autofluorescencję tkankową oraz fotouczulacze w tym błękit toluidyny. Ponadto omówiono przydatność w diagnostyce zmian na błonie śluzowej jamy ustnej próby jodowej wg Schillera, biopsji szczoteczkowej, badania śliny oraz badań molekularnych. Ten rozdział oceniam wysoko za wnikliwą analizę aktualnej wiedzy w temacie przeprowadzonego badania.

Autorka wytyczyła **cel pracy**, który uważam, biorąc przeprowadzoną analizę aktualnej wiedzy w tym temacie za pragmatyczny i uzasadniony. Głównym celem pracy była ocena czułości i swoistości metody z wykorzystaniem światła chemiluminescencyjnego oraz metody wspomagającej z zastosowaniem błękitu toluidyny, jako dodatkowych narzędzi w wykrywaniu ognisk dysplazji w obrębie zmian błony śluzowej jamy ustnej o wysokim potencjale transformacji nowotworowej. Ponadto, określono cel dodatkowy, którym była ocena teoretycznych i praktycznych aspektów świadomości onkologicznej pacjentów w zbadanej grupie.

W rozdziale materiał i metody badań przeprowadzono charakterystykę badanych 83 osób ze względu na płeć, wiek, miejsce zamieszkania, poziom wykształcenia. Rozkład postawionych rozpoznań kształtował się następująco: u 24 pacjentów rozpoznano rogowacenie pourazowe, u 23 leukoplakię homogeną, u 14 osób postać siateczkową liszaja płaskiego, u 14 postaci nadżerkową liszaja płaskiego i u 7 osób leukoplakię niehomogeną. Doktorantka przedstawiła schemat badania pacjentów. Oprócz podstawowych informacji w wywiadzie pacjenci wypełniali ankietę dotyczącą czynników ryzyka choroby nowotworowej i świadomości onkologicznej. Pacjenci wypełniali również Krótką Skalę Samooceny Depresji i Lęku. W badaniu przedmiotowym określono Aproksymalny Wskaźnik Płytki (API). Algorytm badania z użyciem światła chemiluminescencyjnego i błękitu toluidyny zawierał badanie wizualne i palpacyjne błony śluzowej jamy ustnej i badanie przy pomocy latarki emitującej światło chemiluminescencyjne. Następnie wybarwiano zmianę błękitem toluidyny i pobrano wycinek do badania histopatologicznego. Wyodrębniono 4 grupy w zależności od wyniku świecenia i wybarwienia zmiany a występowania danej choroby: 1. wynik prawdziwie dodatni, 2. wynik prawdziwie ujemny, 3. wynik fałszywie dodatni i 4. wynik fałszywie ujemny. Obliczono współczynnik czułości, swoistości i dokładności badania. Narzędzia badawcze i protokół postępowania w badaniu dobrano prawidłowo.

Należy podkreślić, że metodyka badania jest perfekcyjna i nowatorska co wskazuje na szeroką znajomość tematu i piśmiennictwa na ten temat przez Doktorantkę.

W rozdziale **wyniki badań i omówienie** podano, że u wszystkich badanych odnotowano pozytywny test światła. Myślę, że wyniki te potwierdzają fakt, że wśród badanych dominowały zmiany białe 67,5% i 32,5% zmiany biało-czerwone. Większość zmian świeciła podobnie jak w badaniu klinicznym, ale warto podkreślić, że aż 39,8% zmian zaznaczyły się one wyraźniej i w większym zakresie niż w badaniu klinicznym. Ten fakt sprawia, iż wybarwienie zmian gwarantuje bardziej kontrolowane określenie lokalizacji zakresu biopsji

wycięciowej czy też właściwe miejsce pobrania tkanek do badania histopatologicznego. Współczynnik czułości światła chemiluminescencyjnego został określony na 100%, czyli test światła wykrył wszystkie 5 przypadków z dysplazją. Natomiast współczynnik swoistości określono na 0, bowiem wynik dodatni testu uzyskano także dla wszystkich osób bez dysplazji.

Wybarwienie zmian fotouczulaczem wystąpiło u połowy pacjentów i stwierdzono zależność pomiędzy rozpoznaniem klinicznym a wybarwieniem błękitem toluidyny. Najczęściej wybarwienie występowało w przypadkach z liszajem płaskim nadżerkowym i leukoplakii niehomogennej. Test błękitu toluidyny wykrył wszystkie przypadki z dysplazją, czyli współczynnik czułości wyniósł 100%, ale współczynnik swoistości 57,7% (czyli wynik dodatni uzyskano również u pacjentów bez dysplazji).

W **dyskusji** (20 stron) szczegółowo porównano wyniki własne z piśmiennictwem dostępnym na świecie. Rozdział stanowi, doskonale „kompedium” wiedzy na temat diagnostyki i profilaktyki onkologicznej jamy ustnej. Autorka porównuje własne wyniki z odpowiednimi doniesieniami literaturowymi. Wykazuje się doskonałą znajomością piśmiennictwa i umiejętnością komparatystyki.

Doktorantka sformułowała 5 **wniosków**, wynikających z własnych badań, które odpowiadają celom prac. Za najważniejszy uważam wniosek 1 i 3. We wniosku pierwszym stwierdzono, że roztwór błękitu toluidyny stanowi bardziej wartościowe narzędzie w detekcji dysplazji błony śluzowej jamy ustnej w obrębie zmian o wysokim potencjale transformacji nowotworowej niż światło chemiluminescencyjne. Natomiast we wniosku trzecim, że weryfikacja histopatologiczna jest niezbędna do postawienia ostatecznego rozpoznania. Czyli praca udowadnia, że w protokole postępowania diagnostycznego nadal badanie histopatologiczne stanowi standard i jest badaniem niezastąpionym. Inne dodatkowe badania mają wartość pomocniczą i jak wykazują wyniki przeprowadzonej pracy są pomocne w określeniu lokalizacji i zasięgu zmian, co bardzo ułatwia uściślenie miejsca pobrania tkanek do badań histopatologicznych

Dokonując oceny pracy doktorskiej, należy stwierdzić, iż jest ona wykonana w oparciu o dobre podstawy naukowe, a opracowanie i dyskusja oparta na informacjach najnowszej literatury. Piśmiennictwo składa się ze 231 pozycji. Większość pozycji jest anglojęzycznych i pochodzi z XXI wieku.

Temat pracy jest nowatorski, dotychczas nie podjęto badań w tym zakresie.

Temat pracy jest nowatorski, dotychczas nie podjęto badań w tym zakresie.

Praca przez Doktorantkę wzbogacona jest imponującą własną dokumentacją fotograficzną pacjentów. Włączenie do badania Algorytmu Samobadania Błony Śluzowej jamy ustnej przez pacjenta oraz Kodeksu Profilaktyki Onkologicznej błony śluzowej jamy ustnej wprowadziło aspekt edukacji osób poddanych badaniu i podniosło jego wartość.

Wyniki badań i sformułowane wnioski rozwiązują konkretne dylematy kliniczne i wskazują na właściwy schemat postępowania diagnostycznego. Pod tym względem praca jest wzorcowa.

Założone cele pracy zostały właściwie sformułowane, a zastosowane metody badawcze należy uznać za prawidłowe, zaś uzyskane wyniki badań za miarodajne. Wyciągnięte wnioski są odpowiedzią na postawione cele pracy i dobrze sformułowane.

Praca spełnia wszelkie wymogi stawiane pracom doktorskim i warunki pracy doktorskiej określone w artykule 13.1 ustawy o Stopniach Naukowych i Tytule Naukowym oraz o Stopniach i Tytule w Zakresie Sztuki z 18 marca 2011 roku. Dlatego przedkładam, przeto uprzejmie Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek, o dopuszczenie lek. dent. Małgorzaty Janowskiej-Bugaj do dalszych etapów przewodu doktorskiego i wnioskuję o wyróżnienie pracy za jej przydatność kliniczną i precyzyjne opracowanie podjętego tematu.

Dr hab. n. med. Elżbieta Dembowska

