

RECENZJA

**Rozprawy doktorskiej lek. den. Pawła Tadeusza Milnera
pt: " Ocena przydatności klinicznej urządzenia VELscope VX
w diagnostyce zmian o nieokreślonym potencjale
rozrostowym zlokalizowanych na powierzchni błony
śluzowej jamy ustnej".**

Rak jamy ustnej należy do nowotworów trudno poddających się leczeniu szczególnie w przypadku wykrycia go w już w stadium zaawansowanym. W każdym z takich przypadków o sposobie leczenia powinno decydować konsylium. Krytycznym punktem tej decyzji jest ustalenie rozległości zabiegu chirurgicznego lub pola napromieniowań jak i ustalenie sekwencji leczenia. Do tej pory kluczowe dla wyboru terapii i jej rozległości są tradycyjne badania obrazowe: usg, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny i PET jednak cały czas trwają prace nad rozszerzeniem tego spektrum badań. Praca doktorska Pawła Tadeusza Milnera znakomicie wpisuje się w nurt tych badań. Ciągłe brak jest narzędzia, które by pozwoliło na zdiagnozowanie raka jamy ustnej w fazie przedobjawowej. Idealnym wyjściem była by możliwość wychwycenia zmian nabłonka już w fazie dysplazji małego stopnia, podobnie jak to ma miejsce w przypadku zmian śródnabłonkowych szyjki macicy. Wydaje się, że urządzenie, którym się posługiwał w swoim eksperymencie doktorant, stwarza taką szansę.

Czynniki ryzyka raka tej lokalizacji są znane od dawna. Chorzy na raka płaskonabłonkowego jamy ustnej to najczęściej dłużej palacze nadużywający wysokoprocentowego alkoholu. Wiąże się z tym bardzo często niski poziom higieny jamy ustnej. Dlatego tak ważne jest wykorzystanie, każdej możliwości zbadania jamy ustnej pod kątem

nieprawidłowości nabłonka błony śluzowej nazwanych przez doktoranta bardzo użytecznym terminem „zmian o nieokreślonym potencjale rozrostowym”.

Pracę otwiera bardzo obszerna część pogładowa. Lek. dent.. Paweł Tadeusz Milner bardzo szczegółowo przedstawia podstawy autofluorescencji tkankowej zamieszczając bardzo pomocne w zrozumieniu tego zjawiska ryciny. Są one szczególnie pomocne w zrozumieniu mechanizmów fluorescencji nabłonkowej oraz fluorescencji zrębu komórkowego. W kolejnym rozdziale doktorant przybliży nam wprowadzone przez siebie pojęcie „zmiany o nieokreślonym potencjale rozrostowym” definiując je jako wszelkie nieprawidłowości w zakresie morfologii oraz czynności tkanek, manifestujących się na powierzchni błony śluzowej jamy ustnej i utrzymujących się powyżej 7 dni (po wykluczeniu potencjalnego czynnika sprawczego). Pojęcie to obejmuje zatem wszystkie zmiany błony śluzowej niejednoznaczne klinicznie, o nieznaney etiologii i nieznanym obrazie histopatologicznym.

Kolejne rozdziały części pogładowej dotyczą kancerogenezy, czynników ryzyka raka jamy ustnej oraz zagadnień bardziej praktycznych, takich jak opis badania stomatologicznego, badania histopatologicznego i immunohistochemicznego określającego index proliferacyjny. W tej części pracy w oparciu o bogate piśmiennictwo doktorant dokładnie charakteryzuje antygen Ki-67, przedstawiając problemy wiążące się z brakiem standaryzacji oceny jego ekspresji.

Cel pracy sformułowany jest jednoznacznie. Lek. den. Paweł Tadeusz Milner pragnie w swojej pracy ocenić przydatność kliniczną urządzenia VELscope VX w diagnostyce zmian o nieokreślonym potencjale rozrostowym zlokalizowanych na powierzchni błony śluzowej jamy ustnej.

Kolejny rozdział liczący 46 stron przedstawia materiał i metodykę badań.

Autor dokładnie charakteryzuje grupę badanych chorych pod względem wieku, po czym przechodzi do najważniejszej części tego rozdziału tzn. opisu Systemu VELscope VX. Na licznych rycinach i fotografiach doktorant przedstawia samo urządzenie, różne akcesoria współpracujące z urządzeniem oraz mechanizm jego działania. Innowacyjność urządzenia uzasadnia tak dokładną jego charakterystykę.

W dalszej części rozdziału znalazł swoje miejsce opis procedur histopatologicznych oraz standardowej aparatury używanej w pracowniach patomorfologicznych. Część kliniczna metodyki obejmuje badanie ankietowe, opis badania jamy ustnej w świetle białym oraz część najważniejszą, metodologię badania urządzeniem VELscope.

W tej części lek. dent.. Paweł Tadeusz Milner przedstawia swoją autorską czterostopniową skalę oceny stopnia ubytku autofluorescencji.

Kolejne 39 stron pracy zajmują wyniki badań i ich omówienie. Doktorant dokładnie analizuje badania ankietowe koncentrując się na ocenie czynników mogących mieć wpływ na stan błony śluzowej jamy ustnej tzn. zarówno czynników ryzyka raka jamy ustnej takich jak palenie papierosów i picie wysoko procentowego alkoholu, współistnienia innych chorób, wywiadu stomatologicznego i onkologicznego. Analizuje również dane odnośnie płci i wieku chorych, miejsca zamieszkania i wykształcenia.

W części klinicznej badania doktorant przedstawia lokalizacje zmian w jamie ustnej oraz zbadane przez siebie ubytki autofluorescencji. W oparciu o ankiety i wynik badania histopatologicznego ustala, że zmiany złośliwe częściej obserwowano u pacjentów spożywających regularnie alkohol i palących, a także u pacjentów użytkujących protezy. W tej ostatniej grupie u

chorych użytkujących protezy ponad 5 lat istotnie statystycznie częściej występowały zmiany złośliwe.

Doktorant analizując stopień ubytku autofluorescencji, rozpoznania histopatologiczne i index proliferacyjny stwierdza, że w przypadkach raka obserwowane są najwyższe wartości zarówno ubytku autofluorescencji jak i indexu proliferacyjnego.

W bardzo zwięzłej dobrze poprowadzonej dyskusji lek. dent. Paweł Tadeusz Milner zestawia swoje wyniki badań z tymi znanymi z piśmiennictwa. Zwraca szczególną uwagę na bezwzględną konieczność weryfikacji histopatologicznej zmian z ubytkiem autofluorescencji jako potencjalnie złośliwych, ale z drugiej strony przestrzega przed próbą określania charakteru zmiany w sposób jednoznaczny tylko na podstawie badania aparatem VELscope VX. Podaje liczne przykłady z piśmiennictwa, gdzie ubytek autofluorescencji nie wiązał się z procesem karcynogenezy. Ubytki takie mogą powodować nie tylko nowotwory łagodne jak np. naczyniaki ale również przewlekłe stany zapalne.

Dyskusję podsumowują trzy wnioski.

1. Urządzenie VELscope VX jest skuteczne w wykrywaniu podwyższonego potencjału proliferacyjnego.
2. Stwierdzenie silnego ubytku autofluorescencji nie dowodzi jednoznacznie obecności choroby nowotworowej.
3. Weryfikacja histopatologicznych powyższych zmian jest niezbędna dla sformułowania ostatecznego rozpoznania

Wniosek pierwszy jest zrozumiały dla recenzenta tej pracy oraz dla osób, które zapoznały się z wcześniejszą publikacją doktoranta (97 pozycja

piśmiennictwa). Moim zdaniem lepiej byłoby we wniosku podkreślić skuteczność urządzenia w ustalaniu konieczności pobrania wycinka do weryfikacji histopatologicznej i określenia miejsca jego pobrania. W ten sposób wnioski trzeci mógłby być pominięty.

Pracę zamyka aneks, w którym na wyróżnienie zasługują zdjęcia zestawiające obraz makroskopowy z fluorescencyjnym.

Pod względem edytorskim praca jest przygotowana wzorowo. Załączone tabele są opisane prawidłowo, a umieszczone ryciny czytelne. Mam jednak uwagę co do celowości zamieszczenia niektórych zdjęć. Rozumiem, że innowacyjne urządzenie VELscope VX powinno być zobrazowane licznymi fotografiami zarówno z powodu budowy technicznej jak i sposobu działania. Nie rozumiem natomiast celu przedstawienia fotografii metalowej linijki czy też aparatury i wyposażenia pracowni histopatologicznej oraz immunohistochemicznej. Objętość tej liczącej ponad 180 stron pracy doktorskiej można by równie skutecznie zmniejszyć, nie obniżając jej wartości, poprzez unikanie przedstawiania tych samych danych w formie opisowej, tabeli i wykresu np. materiał str. 38.

Mój niedosyt jako recenzenta budzi natomiast dyskusja. Doktorant praktycznie skoncentrował się na pracach z użyciem urządzenia VELscope VX. Myślę, że praca by zyskała, gdyby w uwzględnić w niej dla porównania również inne metody diagnostyczne.

Pomimo powyższych krytycznych uwag uważam, że praca stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i w całości oceniam ją pozytywnie.

Lek. dent. Paweł Tadeusz Milner wykazuje ogólną wiedzę teoretyczną w zakresie onkologii, stomatologii i histopatologii oraz posiada dużą umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Upoważnia to mnie do zwrócenia się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w

Łodzi o dopuszczenie lek. dent. Pawła Milnera do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Zakładu Patologii Nowotworów

prof. dr hab. n. med. Dariusz Lange