



Katedra i Klinika Otolaryngologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
Kierownik: dr hab. n. med. Bogusław Mikaszewski
ul. Smoluchowskiego 17, 80-214 Gdańsk
tel. +48 58/349 31 10, fax +48 58/349 31 20

Chair and Department of Otolaryngology
Medical University of Gdańsk, Poland
Head: Bogusław Mikaszewski Md PhD,
Associated Professor
Email: boguslaw.mikaszewski@gumed.edu.pl

Gdańsk, dnia 15 sierpnia 2023 r.

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej lek. Agaty Leduchowskiej
„Znaczenie obrazowania w wąskiej wiązce światła w porównaniu do światła białego w ocenie leukoplakii krtani”

Promotor: prof. dr hab. Wioletta Pietruszewska

Rozpoznanie zmian chorobowych fałdów głosowych jest niezmiernie ważnym elementem decyzji o dalszym sposobie postępowania. Leczenie chirurgiczne jest stosowane w większości zmian łagodnych i złośliwych tego umiejscowienia, lecz nierzadko wiąże się ono z pogorszeniem jakości głosu. Wśród szeregu chorób fałdu głosowego szczególne miejsce zajmuje leukoplakia, która jako rozpoznanie kliniczne zawiera w sobie różne stadia zaawansowania zaburzeń nabłonka, różną morfologię zmian i jest najczęściej spotykanym stanem przednowotworowym głośni. Ze względu na ryzyko rozwoju na jej podłożu raka płaskonabłonkowego niezmiernie ważna jest ocena kliniczna i mikroskopowa. Klasycznym sposobem postępowania w ocenie klinicznej jest laryngoskopia z użyciem endoskopu sztywnego lub giętkiego (fiberolaryngoskopia, videolaryngoskopia endoskopowa), wykorzystującego światło białe. Cennym uzupełnieniem tego badania jest badanie stroboskopowe oceniające ruchomość fałdów głosowych i ocenę fali śluzówkowej). Materiał do badania mikroskopowego uzyskuje się na drodze laryngoskopii bezpośredniej w znieczuleniu ogólnym z zastosowaniem mikroskopu operacyjnego, jakkolwiek coraz powszechniejsze jest stosowanie endoskopów giętkich z kanałem roboczym, które umożliwiają pobranie wycinków tkankowych w warunkach ambulatoryjnych. Obecnie uznane zdobyła metoda obrazowania zmian błony śluzowej z użyciem wąskiej wiązki światła (*Narrow Band Imaging*, NBI), która

poprzez ocenę neoangiogenezy umożliwia trafne zakwalifikowanie zmian jako łagodnych, które można obserwować i podejrzanych, które bezwzględnie powinny uruchomić cały proces diagnostyczno-leczniczy. Ponieważ zmiany naczyń krwionośnych obejmują nie tylko guz ale również sąsiadującą z nim błonę śluzową, w badaniu NBI można określić zasięg zmian patologicznych dokładniej, niż oceniając je w świetle białym. Używając endoskopu z kanałem roboczym można w precyzyjny sposób pobrać materiał do oceny histopatologicznej, wykorzystując NBI jako pewnego rodzaju nawigację. Ta technika obrazowania błony śluzowej i jej zmian patologicznych zdobyła uznanie wśród laryngologów, jest coraz częściej stosowana i należy spodziewać się, że w niedługim czasie stanie się standardem diagnostycznym.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lekarz Agaty Leduchowskiej porusza bardzo ważny problem klinicznego kompleksowego podejścia do zmian „z pogranicza”, mogących być zmianą łagodną, przednowotworową lub już wczesnym stadium raka inwazyjnego.

Rozprawa doktorska obejmuje 78 stron maszynopisu, w tym 14 tabel, 3 ryciny oraz 105 pozycji piśmiennictwa.

Układ pracy jest typowy dla rozprawy doktorskiej, zawiera wstęp, założenia i cele pracy, materiał i metody, wyniki przeprowadzonych badań, dyskusję, wnioski, streszczenia w języku polskim i angielskim, bibliografię, objaśnienie stosowanych skrótów oraz spis tabel i rycin.

W wstępie, obejmującym 19 stron maszynopisu, doktorantka w zwięzły i przystępny sposób opisuje anatomie fałdu głosowego z uwzględnieniem jego mikrounacznienia (ważnego elementu będącego jednym z aspektów przeprowadzonych przez nią badań), łagodne i przednowotworowe zmiany fałdu głosowych w ujęciu klinicznym i histopatologicznym, metody diagnostyczne stosowane w badaniu laryngologicznym. Osobne miejsce znajduje opis leukoplakii fałdów głosowych, z analizą przyczyn jej powstawania, sposobów postępowania terapeutycznego i schematu dalszej opieki laryngologicznej nad pacjentami z leukoplakią.

Uznanie budzi umiejętne przedstawienie bardzo obszernego zagadnienia w bardzo przejrzysty i czytelny sposób. Doktorantka uniknęła nadmiernego zagłębiania się w poszczególne aspekty przedstawianych bardzo licznych zagadnień bez straty dla merytorycznej wartości opisu.

Cele pracy doktorantka zdefiniowała następująco:

- analiza skuteczności oceny leukoplakii fałdów głosowych w świetle białym z zastosowaniem klasyfikacji wg Chen i wsp. z 2019 roku,

- ocena przydatności obrazowania w wąskiej wiązce światła (NBI) w diagnostyce leukoplakii fałdów głosowych wg Arensa i wsp. z 2016 roku oraz klasyfikacji wg Ni i wsp. z 2019 roku,
- określenie czynników rokowniczych ułatwiających prognozowanie ryzyka transformacji nowotworowej u chorych z leukoplakią fałdów głosowych,
- wyznaczenie indywidualnego ryzyka wystąpienia raka w obrębie leukoplakii.

Swoje badania doktorantka przeprowadziła w grupie 98 chorych (123 przypadki leukoplakii) diagnozowanych i leczonych w Klinice Otolaryngologii Onkologii Głowy i Szyi Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w latach 2015 – 2020 z rozpoznanymi zmianami przedrakowymi fałdów głosowych o charakterze leukoplakii. Do badanej grupy włączeni zostali pacjenci ze zmianami po raz pierwszy zdiagnozowanymi, u których można było przeprowadzić pełną videofiberolaryngostroboskopię z zastosowaniem NBI oraz którzy następnie zostali poddani leczeniu chirurgicznemu które umożliwiło ocenę obrazu mikroskopowego zmian i postawienie ostatecznego rozpoznania. W badanej grupie było 19 kobiet i 79 mężczyzn w wieku od 38 do 85 lat (średnia wieku 62,18 lat). U wszystkich chorych włączonych do badania zebrano historię medyczną obejmującą podstawowe dane epidemiologiczne i informacje o narażeniu na powszechnie uznane czynniki ryzyka rozwoju leukoplakii. Endoskopowa ocena zmian w krtani została dokonana przez dwóch niezależnych badaczy i zakwalifikowana do odpowiednich typów zmian według klasyfikacji przedstawionej przez Chen i wsp. w 2019 roku, Arensa i wsp. w 2016 roku oraz Ni i wsp. w 2019 roku. Tkanka usunięta podczas procedury chirurgicznej została poddana ocenie histopatologicznej a obraz zmian został podzielony zgodnie z obowiązującą od 2017 roku klasyfikacją WHO. Badanie uzyskało zgodę lokalnej Komisji Bioetycznej.

Uzyskane wyniki badań doktorantka poddała analizie statystycznej, w której wyczerpująco rozpatruje wszystkie powiązania badanych cech i czynników ryzyka. Mając za punkt odniesienia ostateczne rozpoznanie histopatologiczne, doktorantka przeanalizowała zgodność wyników badań endoskopowych według wspomnianych powyżej trzech klasyfikacji. Przyporządkowanie obrazów leukoplakii do jej poszczególnych typów dla obu badaczy było „prawie doskonałe”, a zgodność wyników badania endoskopowego między tymi dwoma badaczami była „znaczna” lub „prawie doskonała” (w zależności od zastosowanej skali). Porównała również zdolności diagnostyczne poszczególnych klasyfikacji zmian (z ustaleniem punktów odcięcia) Skupiła się w niej na skuteczności wykrywania leukoplakii dużego ryzyka zmiany nowotworowej w świetle białym i w NBI. Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej badaczka opracowała równanie (model regresji logistycznej) pozwalające określić szacunkowo prawdopodobieństwo rozwoju leukoplakii wysokiego ryzyka u poszczególnych

chorych. Wykazała w nim lepszą swoistość i dokładność oraz dodatnią wartość predykcyjną niż pozostałych analizowanych, powszechnie używanych klasyfikacji.

Dyskusja analizująca wyniki uzyskane przez doktorantkę na tle doniesień innych autorów jest wyczerpująca i sprawnie przeprowadzona. Wykazuje ona konieczność zastosowania pełnego zestawu badań diagnostycznych w przypadku leukoplakii fałdów głosowych (badanie podmiotowe, ocena w świetle białym, w stroboskopii, w świetle NBI) aby określić potencjalne ryzyko transformacji nowotworowej zmian. Dowiodła ona, że uzyskane przez nią wyniki są zbliżone do tych, które wraz z propozycją skali oceny zmian na błonie śluzowej, zostały przedstawione przez Ni i wsp. w 2019r.

Pracę kończy 5 wniosków podsumowujących wyniki pracy będących odpowiedzią na cele pracy. Wykazują one bezdyskusyjną przydatność obrazowania w wąskiej wiązce światła do oceny zmian patologicznych błony śluzowej fałdów głosowych. Doktorantka dowiodła również, że istnieją zależności między czynnikami epidemiologicznymi i wynikami badań endoskopowych, które umożliwiają określenie indywidualnej predyspozycji do rozwoju leukoplakii wysokiego ryzyka.

Przedstawione w rozprawie cele znajdują odzwierciedlenie we wnioskach oraz zostały zrealizowane w badaniach. Trudno doszukiwać się uchybień zarówno w projekcie jak i w metodyce badania. Doktorantka sprawnie posługuje się analizą uzyskanych wyników badań, co świadczy o dobrym opanowaniu przez nią warsztatu badacza. Na podkreślenie zasługuje wyjątkowa staranność merytoryczna, językowa i edytorska, jaką posługuje się doktorantka, co czyni pracę wyjątkowo wartościową i z powodzeniem mogłaby ona stanowić przykład podręcznika na temat leukoplakii krtani.

Ponieważ klasyfikacja zmian ocenianych w wąskiej wiązce światła jest stosunkowo nowym tematem, a w piśmiennictwie nie ma wielu prac porównujących wyniki własne z zastosowanym przez Ni i wsp. podziałem, przedstawiony przed doktorantkę materiał oraz zdefiniowanie własnego modelu regresji logistycznej szacującego ryzyko Indywidualnej Predyspozycji do rozwoju Leukoplakii Wysokiego Ryzyka daje szansę na opublikowanie wyników badań w renomowanym, wysoko punktowanym czasopiśmie. Nowatorskie podejście do problemu oceny tego ryzyka jest efektem perfekcyjnie przeprowadzonej wnikliwej analizy klinicznej i statystycznej materiału i zasługuje na uznanie i wyróżnienie.

Podsumowując stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Agaty Leduchowskiej „Znaczenie obrazowania w wąskiej wiązce światła w porównaniu do światła białego w ocenie leukoplakii krtani” jest samodzielnym, wartościowym i oryginalnym opracowaniem i spełnia warunki art. 18

Ustawy z dn. 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U z 2020 r., poz. 85 z późn. zm.). Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska zasługuje na wyróżnienie.

Wobec powyższego wnoszę do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lekarz Agaty Leduchowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Katedry i Kliniki Otolaryngologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
B. Mikaszewski
dr hab. n. med. Bogusław Mikaszewski
dr hab. med. Bogusław Mikaszewski