

## O c e n a

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych, lekarz Anny Chaber-Ciopińskiej, pt. „Porównanie endoskopii wąskopasmowej (NBI) i chromoendoskopii z użyciem 2% płynu Lugola we wczesnym wykrywaniu raka płaskonabłonkowego przełyku u pacjentów z nowotworami głowy i szyi: badanie prospektywne z randomizacją”, wykonana zgodnie z Uchwałą Rady Naukowej Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie.

Przedłożona mi do recenzji rozprawa dotyczy istotnego ze względów poznawczych i praktycznych zagadnienia, intensywnie badanego w licznych ośrodkach naukowych i klinicznych na świecie. Choroby nowotworowe są bowiem drugim, po chorobach sercowo-naczyniowych, najczęstszym powodem śmierci w krajach rozwiniętych. W 2012r zarejestrowano na świecie 455800 nowych przypadków raka przełyku oraz 400200 zgonów spowodowanych tym nowotworem. Powyższe dane powodują, że rak przełyku jest ósmym co do częstości występowania nowotworem na świecie i szóstą przyczyną zgonów.

Rak płaskonabłonkowy i gruczolakorak stanowią ponad 95% wszystkich nowotworów złośliwych przełyku. Aktualnie nie ma raczej wątpliwości, że oba typy histologiczne reprezentują odmienne choroby, różniące się między innymi: czynnikami predysponującymi, patogenezą, biologią guza, lokalizacją, epidemiologią. Wśród różnych czynników zwiększających ryzyko raka płaskonabłonkowego przełyku (RPP) znajdują się między innymi palenie tytoniu, picie alkoholu, zły stan odżywienia, niskie spożycie owoców i warzyw, picie płynów o wysokiej temperaturze oraz niektóre choroby.

Opisano związek pomiędzy obecnym lub wcześniejszym występowaniem raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (jamy ustnej, gardła, krtani), płuc lub przełyku z synchronicznym lub metachronicznym rakiem płaskonabłonkowym przełyku. Powyższy związek jest zapewne odzwierciedleniem działania podobnych czynników ryzyka - palenia i alkoholu. Synchroniczny lub metachroniczny rak płaskonabłonkowy przełyku występuje u 3-14% chorych z rakiem głowy i szyi. Niewątpliwie pojedyncza endoscopia (gastroskopia) jest wskazana celem identyfikacji synchronicznego raka przełyku. Zmiany metachroniczne mogą wystąpić po różnie długim okresie, bez wyraźnego zmniejszenia ryzyka z upływem czasu.

Aktualnie nie ma jeszcze jednoznacznego potwierdzenia naukowego skuteczności okresowych badań endoskopowych, jednak liczne obserwacje sugerują zasadność prowadzenia nadzoru endoskopowego u pacjentów w grupach wysokiego ryzyka RPP, między innymi z wcześniejszymi nowotworami głowy i szyi. Przeżywalność w RPP zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby w momencie jej rozpoznania. Kluczową rolę odgrywa wykrywanie zmian prekursorowych lub bezobjawowych zmian wczesnych. Możliwe jest wówczas zapobieganie rozwojowi raka inwazyjnego, skuteczne leczenie, ewentualnie zastosowanie mniej inwazyjnych endoskopowych metod terapii.

Rozpoznawanie wczesnego RPP lub zmian prekursorowych jest dużym wyzwaniem dla endoskopisty, gdyż zmiany te nieznacznie różnią się od otaczającej błony śluzowej przełyku. Trudne jest także określenie optymalnego miejsca biopsji. Zastosowanie metody chromoendoskopowej z użyciem 2% płynu Lugola lub endoskopii wąskopasmowej (NBI) umożliwia lepsze obrazowanie zmian podejrzanych.

Chociaż NBI wykazuje wyższą swoistość, to obie techniki cechują się wysoką czułością w wykrywaniu zmian przednowotworowych i raka przełyku.

Szczegółowe korzyści wynikające z zastosowania każdej z obu technik endoskopowych w rozpoznawaniu zmian prekursorowych lub wczesnego RPP u pacjentów z nowotworami głowy i szyi nie zostały dotychczas jednoznacznie określone. Przedstawiona mi do oceny praca lekarz Anny Chaber-Ciopińskiej, stanowi rozwinięcie tego istotnego nurtu badawczego.

Doktorantka podjęła się porównania wymienionych technik endoskopowych w diagnostyce zmian wczesnych RPP u pacjentów z nowotworami głowy i szyi, którzy przebyli leczenie z zamiarem wyleczenia, w badaniu prospektywnym z randomizacją w dwóch grupach równoległych.

Pod względem formalnym praca obejmuje 51 stron edycji komputerowej z podziałem na typowe rozdziały, zawiera 8 tabel, 2 diagramy, 97 pozycji piśmiennictwa oraz 7 załączników

We wstępie szczegółowo przedstawiono, na podstawie dostępnej literatury, epidemiologię, czynniki ryzyka, endoskopowe metody diagnostyczne RPP, charakterystykę nadzoru endoskopowego, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów z wcześniej rozpoznany i leczonym nowotworem głowy i szyi.

Dokładna analiza obecnego stanu wiedzy w tym zakresie wykazała istotne braki, co z kolei stało się przesłanką do precyzyjnego sformułowania dwóch celów.

1/ Pierwszoplanowym celem badania było określenie odsetka zmian prawdziwie dodatnich, potwierdzonych badaniem histopatologicznym jako nieinwazyjna neoplazja dużego stopnia lub inwazyjny rak, spośród wszystkich wykrytych zmian, które poddano biopsji.

2/ Drugorzędowymi celami pracy było:

- określenie częstości wykonywanych biopsji ze zmian podejrzanych i wymagających pobrania bioptatów w stosunku do liczby chorych;
- średni czas oceny przełyku przy zastosowaniu każdej z procedur chromoendoskopowych;
- ocena tolerancji badania przez pacjenta;
- dodatkowym celem była charakterystyka i dalsze losy pacjentów, u których wykryto nieinwazyjną neoplazję dużego stopnia lub raka inwazyjnego.

Populację badaną stanowili pacjenci, którzy przebyli leczenie z powodu nowotworu głowy i szyi z zamiarem wyleczenia, po upływie co najmniej 12 miesięcy od zakończenia leczenia onkologicznego i znajdowali się w skali sprawności 0-2 wg Zubroda. Populację badaną w sposób losowy, zgodnie z wygenerowanym komputerowo kodem, podzielono w stosunku 2:1, na dwie grupy różniące się rodzajem wykonywanego badania endoskopowego. W grupie badanej przy użyciu NBI było dwukrotnie więcej pacjentów w porównaniu z grupą badaną przy zastosowaniu 2% roztworu Lugola.

Na szczególnie pozytywne podkreślenie zasługują: precyzyjne określenie kryteriów włączenia i wyłączenia z badania, szczegółowa charakterystyka populacji badanej, zastosowanych metod endoskopowych oraz opis pozyskiwania informacji dotyczących danych klinicznych, w tym liczby, wielkości i lokalizacji wykrytych zmian, czasu trwania badania, oceny jego tolerancji przez pacjenta.

Wartość badań zwiększa jednocześnie fakt, że badanie endoskopowe było wykonywane przez czterech doświadczonych endoskopistów, zgodnie z ustalonym protokołem badania endoskopowego, po wcześniejszym szkoleniu z zakresu stosowanych technik chromoendoskopowych. Oceny mikroskopowej pobranych biopciatów dokonał histopatolog specjalizujący się w patologii przewodu pokarmowego, nie poinformowany o stosowanej technice badania, co także przyczynia się do ich wysokiej rangi.

Doktorantka w przejrzysty sposób przedstawiła założenia i przeprowadzone analizy statystyczne dotyczące badanej populacji i ocenianych zmiennych. Przeprowadziła wnikliwą analizę statystyczną wyników z użyciem adekwatnych metod.

Do badania zakwalifikowano początkowo 318 pacjentów. Ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia (18 chorych) lub nieukończenie badania (6 osób), w analizie końcowej uwzględniono 204 pacjentów badanych z zastosowaniem NBI i 90 pacjentów, u których wykorzystano barwienie płynem Lugola. Średnia wieku badanej populacji wynosiła 62,7 lat, bez istotnych różnic w obu grupach. Podobnie nie zaobserwowano różnicy w badanych grupach w zakresie płci, najczęstszej lokalizacji nowotworu głowy i szyi, danych dotyczących palenia papierosów lub spożycia alkoholu, potrzeby wykonania biopsji oraz jej wyniku pozytywnego lub negatywnego.

Zmiany nowotworowe przełyku stwierdzono u 5 pacjentów w grupie 294 osób poddanej analizie.

Odsetek zmian prawdziwie dodatnich (PPV) wynosił 7,69% (95% CI, 0,94%-25,1%) w grupie badanej z zastosowaniem NBI oraz 8,11% (95% CI, 1,70-21,9%) w grupie pacjentów badanej z użyciem płynem Lugola. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Doktorantka nie zaobserwowała także różnicy pomiędzy obu grupami w zakresie wielkości zmian, z których pobierano biopciaty, ocenione następnie jako wykazujące obecność neoplazji dużego stopnia lub raka inwazyjnego albo nie wykazujące cechy atypii.

Autorka zidentyfikowała natomiast występowanie istotnej różnicy w zakresie liczby wykrytych zmian podejrzanych, które poddano biopsji w grupie badanej z zastosowaniem NBI w porównaniu do badanych z użyciem płynu Lugola (12,7% versus 41,1%). Stwierdziła ponadto, że stosowanie NBI w czasie endoskopii istotnie skraca czas badania i jest ono istotnie lepiej tolerowane przez pacjentów.

Doktorantka scharakteryzowała także 5 chorych, u których rozpoznano neoplazję dużego stopnia lub raka inwazyjnego oraz ich dalsze losy. Ponieważ wszystkie zmiany zostały wykryte wcześniej, możliwe było zastosowanie skutecznego leczenia endoskopowego: endoskopowej resekcji śluzówkowej lub endoskopowej dyssekcji podśluzówkowej.

Niewątpliwą zaletą tego świetnie zaplanowanego i przeprowadzonego badania jest także obserwacja pozostałych chorych z badanej grupy. Autorka stwierdziła, że w czasie średnio 24,2 miesięcznej obserwacji u żadnego z pacjentów nie rozpoznano raka przełyku, co wskazuje, że w trakcie pierwotnej oceny endoskopowej nie przeoczono żadnej zmiany nowotworowej. Oznacza to również, że stwierdzona przez Doktorantkę niska częstość występowania zmian nowotworowych przełyku - 1,7%, odpowiada rzeczywistej częstości ich występowania wśród pacjentów z nowotworami głowy i szyi w Europie.

Uzupełnieniem klinicznej charakterystyki badanej populacji było przeprowadzenie analizy dotyczącej stosowanych używek: palenia i spożywania alkoholu, zgodnie z zaleceniami WHO. Jednak ze względu na małą częstość wykrytych zmian nowotworowych w przełyku, nie zdołano przeprowadzić analizy czynników ryzyka wystąpienia co najmniej jednej z potwierdzonych histologicznie zmian: neoplazji dużego stopnia lub raka inwazyjnego.

Na podstawie przeprowadzonych badań wyciągnięto 3 wnioski, właściwie sformułowane i znajdujące podstawę w przedstawionych wynikach.

W dyskusji Doktorantka umiejętnie konfrontuje wyniki własnych badań z danymi literaturowymi, w sposób wskazujący na znajomość literatury przedmiotu oraz krytyczne podejście do obu źródeł informacji.

Piśmiennictwo jest nowoczesne. Zostały zacytowane wszystkie pozycje ujęte w spisie, we właściwym miejscu i odniesieniu do omawianych zagadnień.

Niewątpliwie, oceniana przeze mnie praca stanowi przykład świetnie zaplanowanego i przeprowadzonego prospektywnego badania klinicznego z randomizacją w dwóch grupach równoległych. Ponadto należy podkreślić, że jest to pierwsze badanie prospektywne z randomizacją w dwóch grupach równoległych porównujące obie techniki chromoendoskopii u pacjentów z nowotworami głowy i szyi. Jednocześnie jest to zapewne największe badanie prospektywne, ukierunkowane na wykrywanie raka przełyku, przeprowadzone w populacji chorych z leczonym nowotworem głowy i szyi w Europie.

Lektura całości pracy wskazuje na uzyskanie przez Doktorantkę znacznej biegłości w warsztacie naukowym, umiejętność syntetycznego ujmowania problemów i dostarcza wiele satysfakcji.

Po gruntownym zapoznaniu się z całością pracy, mogę z pełnym przekonaniem stwierdzić, że nie mam żadnych uwag krytycznych mogących podważyć wartość ocenianej pracy. Stanowi ona wzorowo wykonaną i napisaną rozprawę na stopień doktora nauk medycznych, która spełnia wszelkie formalne i zwyczajowe kryteria stawiane tego rodzaju dysertacji, zawiera oryginalne rozwiązanie problemów naukowych, mieści się w dziedzinie nauk medycznych, w dyscyplinie medycyna.

**Wobec powyższego z pełnym przekonaniem przedkładam Wysokiej Radzie Naukowej Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie wnioski o dopuszczenie lekarz Anny Chaber-Ciopińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Białystok, 2. 08. 2018.

  
Dr hab. med. Grażyna Jurkowska  
specjalista  
9171455