

Dr hab.n.med. Mirosław Szura  
Zakład Chirurgii Doświadczalnej i Klinicznej  
Instytut Fizjoterapii, Wydział Nauk o Zdrowiu  
Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Kraków, 18.06.2018 r.



UNIwersytet  
JAGIELLOŃSKI  
COLLEGIUM  
MEDICUM

**Recenzja rozprawy doktorskiej  
lek. 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”.**

Wydział Nauk o Zdrowiu

Instytut Fizjoterapii

Rak płaskonabłonkowy przełyku jest jednym z rzadszych nowotworów, stanowiąc ok 1% wszystkich nowotworów u mężczyzn i 0,3% nowotworów u kobiet w Polsce wg danych dostępnych z Krajowego Rejestru Nowotworów. Rozpoznawany jest zwykle zbyt późno, w stadium zaawansowanym, gdy występują objawy kliniczne związane najczęściej z zaburzeniami połykania. Występuje zwykle po 55 roku życia, częściej chorują mężczyźni, a za najistotniejszy czynnik ryzyka rozwoju raka uważa się picie wysokoprocentowego alkoholu oraz palenie lub żucie tytoniu. Wśród wielu czynników zwiększających ryzyko rozwoju raka płaskonabłonkowego jest wcześniejsze zachorowanie na nowotwory głowy i szyi.

Dostępne publikacje dotyczące raka przełyku w większości pochodzą z krajów azjatyckich, gdzie zapadalność na ten nowotwór jest częstsza. Zebranie tak licznej grupy chorych w Polsce nie byłoby możliwe, gdyby nie współpraca lekarzy Kliniki Gastroenterologii, Hepatologii i Onkologii Klinicznej CMKP z lekarzami Kliniki Nowotworów Głowy i Szyi Centrum Onkologii – Instytutu im.Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie.

Chromoendoskopia, jako technika wspomagająca badania endoskopowe znana jest od blisko 30 lat. W zależności od części

ul. Michałowskiego 12

PL 31-126 Kraków

tel. +48 12 634 33 97

+48 12 633 62 59 wew. 2.

infizjot@cm-uj.krakow.pl

www.infizjot.cm-uj.krakow.pl

przewodu pokarmowego oraz zmian które chcemy dostrzec, stosuje się różne preparaty. W przypadku raka przełyku jest to 1-3% płyn Lugola czyli roztwór jodu w jodku potasu, który wiąże się z glikogenem prawidłowego nabłonka wielowarstwowego płaskiego. Komórki nowotworowe dzięki mniejszej zawartości glikogenu przy kontakcie z jodem nie ulegają wybarwieniu w takim stopniu jak komórki prawidłowe, dzięki czemu podejrzane zmiany nowotworowe są lepiej widoczne. Barwienie podczas badania endoskopowego jest jednak żmudną procedurą, wymagającą specjalnej sondy rozpraszającej płyn Lugola, czasu oraz akceptacji pacjenta dla przedłużającej się procedury. Wprowadzenie elektronicznego obrazowania tkanek wąskim strumieniem światła (NBI) zapoczątkowało rozwój wirtualnej chromoendoskopii. To specjalne oświetlenie umożliwia dokładniejszą obserwację podśluzówkowej siatki naczyń krwionośnych umożliwiając tą drogą dostrzeżenie zaburzeń ich układu, charakteryzujących techniką ta nie wymaga dodatkowego czasu, sondy i barwnika, wymaga jednak specjalnego endoskopu. Obecnie praktycznie wszystkie endoskopy wyposażone są w filtry umożliwiające wykonanie wirtualnej chromoendoskopii, jednakże najwięcej publikacji oceniające przydatność tej technologii oparta jest o NBI.

Przesłana do oceny praca zawiera 67 stron tekstu wraz z tabelami, literaturą i załącznikami. Praca została podzielona na 8 rozdziałów, odpowiadających prawidłowemu podziałowi tematycznemu. Układ pracy jest zgodny z przyjętymi zasadami budowania prac naukowych i dostosowany do omawianych problemów i sposobów ich rozwiązywania. W ocenianej pracy Doktorantka skorzystała z 97 anglojęzycznych publikacji pochodzących z renomowanych czasopism, w większości z ostatnich lat. Obszerny wstęp zaznajamia czytelnika z epidemiologią raka przełyku, tłumaczy związek pomiędzy nowotworami głowy i szyi a rakiem płaskonabłonkowym przełyku oraz uzasadnia wprowadzenie nadzoru endoskopowego u tych chorych. W sposób wyczerpujący przedstawiono współcześnie dostępne metody endoskopowe wspomagające rozpoznanie wczesnych postaci raka przełyku,



UNIwersytet  
JAGIELLOŃSKI  
COLLEGIUM  
MEDICUM

Wydział Nauk o Zdrowiu

Instytut Fizjoterapii

ul. Michałowskiego 12

PL 31-126 Kraków

tel. +48 12 634 33 97

+48 12 633 62 59 wew. 24

infizjot@cm-uj.krakow.pl

www.infizjot.cm-uj.krakow.pl

przedstawiono wyniki badań przesiewowych realizowanych w krajach o największej zapadalności na raka przełyku. Doktorantka umiejętnie korzysta z dostępnych publikacji, zwracając uwagę na odmienności pomiędzy pacjentami azjatyckimi i europejskimi.

Badanie prospektywne randomizowane zostało prawidłowo zaplanowane i uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej. Do badania zakwalifikowano 318 pacjentów, a ich udział w badaniu przedstawiono w diagramie spełniającym wytyczne CONSORT.

Celem pierwszoplanowym było określenie odsetka zmian prawdziwie dodatnich, potwierdzonych histopatologicznie jako rak inwazyjny bądź dysplazja dużego stopnia, wśród wszystkich wykrywanych zmian. W wyniku przeprowadzonej analizy nie stwierdzono, aby rekomendowane w cytowanej literaturze barwienie płynem Lugola było dokładniejsze od obrazowania wąskim strumieniem światła. Zważając na odpowiedni dobór grup badanych i ich liczebność, oraz zastosowane metody statystyczne należy ten wynik uznać za w pełni wiarygodny.

Cele drugoplanowe to ocena częstości biopsji, czas trwania procedur i tolerancja badania w poszczególnych grupach chorych oraz charakterystyka badanych pacjentów. W oparciu o przeprowadzone badanie Doktorantka potwierdziła, że endoskopia wąskopasmowa u badanych pacjentów związana była z mniejszą ilością wykonywanych biopsji, krótszym czasem badania oraz lepszą tolerancją badania w stosunku do klasycznej chromoendoskopii z użyciem płynu Lugola. W mojej ocenie najistotniejszym wnioskiem jest przewaga obrazowania wąskim strumieniem światła, które pozwalało na precyzyjniejsze wykonanie biopsji, co skutkowało ich mniejszą ilością. Natomiast krótszy czas badania i związana z tym lepsza tolerancja badania przez pacjentów wynikają bezpośrednio z przyjętego protokołu badania, a nie z samej różnicy technik endoskopowych. Opierając się na dołączonych protokołach badania endoskopowego (załącznik 6 i 7), podczas badania z użyciem płynu Lugola endoskopista powinien odczekać 1-2 minut od pokrycia barwnikiem błony śluzowej do rozpoczęcia oceny błony śluzowej. Stąd też mediana oceny przełyku techniką NBI wyniosła 3,5 minuty,



UNIWERSYTET  
JAGIELLOŃSKI  
COLLEGIUM  
MEDICUM

Wydział Nauk o Zdrowiu

Instytut Fizjoterapii

ul. Michałowskiego 12  
PL 31-126 Kraków  
tel. +48 12 634 33 97  
+48 12 633 62 59 wew. 24  
infizjot@cm-uj.krakow.pl  
www.infizjot.cm-uj.krakow.pl



UNIwersytet  
JAGIELLOŃSKI  
COLLEGIUM  
MEDICUM

a techniką klasycznej chromoendoskopii 5,15 minuty. Różnice w tych czasach są oczywiście znamienne statystycznie. Przedstawiona w pracy charakterystyka pacjentów z podkreśleniem częstości i dawek spożywanego alkoholu i palenia tytoniu, oraz ich dalsza obserwacja uzupełniają informacje o badanej grupie chorych.

W podsumowaniu pracy i w dyskusji Doktorantka komentuje swoje wyniki w sposób zrozumiały i przekonywujący, trafnie odnosząc się do danych z współczesnego piśmiennictwa.

Wnioski wynikające z przeprowadzonych analiz są w pełni zrozumiałe i z pewnością po opublikowaniu wpłyną na większe wykorzystanie wirtualnej chromoendoskopii w diagnostyce wczesnych postaci raka przełyku.

Z przyjemnością muszę stwierdzić, że oceniana przeze mnie praca lek. Anny Chaber-Ciopińskiej stanowi przykład bardzo dobrze zaplanowanego i przeprowadzonego badania prospektywnego z randomizacją. Jest to jedna z nielicznych prac dotycząca endoskopowego wykrywania raka płaskonabłonkowego przełyku wykonana w jednym europejskim ośrodku, dodatkowo przeprowadzona na bardzo licznej grupie chorych. Cieszy również, że wszyscy pacjenci zostali skutecznie poddani leczeniu endoskopowemu. Jest to oczywiste dla każdego, kto zna doświadczenia zespołu endoskopistów uczestniczących w badaniu.

Osobiście, jako endoskopista ubolewam, że praca nie została uzupełniona o dokumentację fotograficzną pokazującą różnice w sposobach obrazowania błony śluzowej przełyku oraz przedstawiającą wykryte zmiany nowotworowe. Nie pomniejsza to jednak wartości naukowej pracy.

Podsumowując uważam, że recenzowana praca doktorska lek. Anny Chaber-Ciopińskiej stanowi samodzielny, oryginalny i wartościowy dorobek naukowy, spełniając jednocześnie warunki określone w art.13 ust.1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki.

Wobec powyższego z pełnym przekonaniem przedkładam Wysokiej Radzie Naukowej Centrum Medycznego Kształcenia

Wydział Nauk o Zdrowiu

Instytut Fizjoterapii

ul. Michałowskiego 12

PL 31-126 Kraków

tel. +48 12 634 33 97

+48 12 633 62 59 wew. 2

infizjot@cm-uj.krakow.pl

www.infizjot.cm-uj.krakow

Podyplomowego wniosek o dopuszczenie lek. Anny Chaber-Ciopińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



UNIWERSYTET  
JAGIELLOŃSKI  
COLLEGIUM  
MEDICUM

Mirosław Szura

Kraków, 18.06.2018 r.

Wydział Nauk o Zdrowiu

Instytut Fizjoterapii

ul. Michałowskiego 12

PL 31-126 Kraków

tel. +48 12 634 33 97

+48 12 633 62 59 wew. 24

infizjot@cm-uj.krakow.pl

www.infizjot.cm-uj.krakow.pl