Ocena pracy doktorskiej *lek. dent. Agnieszki Zapały-Pośpiech* pt.: *„Ocena skuteczności diagnostyki cytologicznej w rozpoznawaniu raka błony śluzowej jamy ustnej"*

Diagnostyka raka płaskonabłonkowego jamy ustnej jest tematem ciągle ważnym i aktualnym dla każdego lekarza dentysty. W naszym kraju jest to związane z wysoką umieralnością wynikającą głównie z późnego zgłaszaniem się takich pacjentów na leczenie specjalistyczne. Ciągle obserwujemy znaczące tzw. „opóźnienie pacjenta i lekarza" w czasie od pierwszego objawu klinicznego raka w jamie ustnej do cięcia chirurgicznego w ośrodku specjalistycznym. Wg Van der Walla w warunkach niderlandzkich wynosi ono średnio 206 dni, w Polsce jest ono z pewnością znacząco wyższe. Widoczny jest rozwój badań nieinwazyjnych, z których wiele przedstawianych jest przez subiektów i niedouczonych lekarzy dentystów jako alternatywa dla złotego standardu diagnostycznego jakim pozostaje niezmiennie badanie histopatologiczne. Niektóre z nich np. cytologia frakcji płynnej w połączeniu z cytomorfometrią komputerową cechuje bardzo wysoka czułość i swoistość w teście diagnostycznym tego nowotworu. Każde badanie oceniające zgodnie ze współczesną metodologią mało inwazyjny i prosty test diagnostyczny w raku płaskonabłonkowym jamy ustnej ma oczywistą wartość kliniczną. I dlatego podjęcie przez Doktorantkę zagadnienia oceny wartości tradycyjnej cytodiagnostyki tego nowotworu wyczerpuje ustawowy wymóg oryginalnego rozwiązania problemu naukowego, w tym przypadku o bezsprzecznym znaczeniu klinicznym.

Praca liczy 97 stron i zawiera wszystkie formalnie niezbędne części pracy doktorskiej. Proporcje pomiędzy poszczególnymi częściami tego opracowania są prawidłowe.

Wstęp pracy doktorskiej to syntetyczne i bardzo wprawne wprowadzenie w tematykę epidemiologii, etiologii, diagnostyki i leczenia raka błony śluzowej jamy ustnej. Szczególnie ważny jest opis nieinwazyjnych, inwazyjnych i obrazowych metod diagnostycznych tego nowotworu. Doktorantka wielokrotnie i niezachwianie wyraża w tym podrozdziale przekonanie o najwyższej wartości diagnostycznej badania histopatologicznego i najczęściej tylko komplementarnej wartości badań nieinwazyjnych, co uważam za właściwe. We wstępie w prawidłowy sposób wykorzystano aż 88 pozycji współczesnego piśmiennictwa, co posadawia te rozważania w tematycznym dyskursie naukowym. Z obowiązku recenzenckiego zwracam uwagę, że nie każde zakażenie wirusem HPV to PMD (uwaga do wersu pierwszego na stronie 7) i nie stosowanie już dzisiaj klasyfikacji Thomy w leukoplakii (uwaga do wersu 7 na stronie 7). Dla czystości nomenklatu-

rowej wolałbym określenie stadium (staging) dla oceny klinicznego i histopatologicznego zawansowania nowotworu złośliwego oraz stopień (grading) dla oceny jego złośliwości klinicznej.

Doktorantka wytyczyła zasadniczo dwa cele podjętych badań- ocenę czułości i swoistości tradycyjnego badania cytologicznego w odniesieniu do rutynowego badania histopatologicznego podejrzanych o charakter złośliwy zmian błony śluzowej jamy ustnej oraz wytypowanie czynników klinicznych istotnie wpływających na wartość cytodiagnostyki. Są to realne i ważkie pytania dla przeprowadzonego badania oddającego warunki dostępne każdemu klinicyście, chociaż oczywiście można byłoby myśleć o bardziej złożonej metodologicznie ocenie cytologii frakcji płynnej czy uwzględnieniu genotypowania przynajmniej dwóch serotypów HPV jako potencjalnego czynnika wpływającego na wynik cytodiagnostyczny.

Pewną słabością przeprowadzonego badania jest relatywnie mała grupa analizowanych pacjentów- zaledwie 30 chorych z wielotygodniowym owrzodzeniem błony śluzowej jamy ustnej leczonych w latach od 2010 do 2012 roku w Poradni Chirurgii Stomatologicznej IS UJ w Krakowie. Tym bardziej, że była ona stratyfikowana aż na cztery podgrupy, co sprawiało, że finalnie analizowano tylko kilkuosobowe próby. Z pewnością miało to swój znaczący wpływ na wyniki analizy statystycznej.

Co do metodologii badania mam dwa pytania:

1) Jaka była współchorobowość w grupie badanej (jest ona wzmiankowana na stronie 24) i czy mogła mieć ona wpływ na prowadzone obserwacje?
2) Dlaczego uwzględniono tylko potencjalne owrzodzenia nowotworowe rozwijające się *de novo* a pominięto powstające na podłożu PMD i czy ustalenia te prowadzono tylko na podstawie badania anamnestycznego?

W analizie statystycznej dla oceny różnic w liczebności analizowanych czterech podgrup poprawnie zastosowano dokładny test Fishera.

Wyniki badań zestawiono w 23 tabelach oraz na 26 rycinach. Przedstawiono je w sposób staranny i uporządkowany. Na szczególne wyróżnienie zasługuje dokumentacja obrazu klinicznego oraz cytologicznego i histopatologicznego dwóch przypadków w czterech właściwie zaproponowanych podgrupach. Za najważniejsze wyniki uważam: stwierdzenie wysokiej bo 85,7% czułości i 100% swoistości badania cytologicznego w diagnostyce raka płaskonabłonkowego jamy ustnej i wytypowanie wielkości zmiany jako zmiennej wpływającej istotnie na wynik badania cytologicznego (tabela XIII). W przypadku większej grupy badanej podobny wpływ może mieć wiek badanych oraz umiejscowienie zmiany. Wydaje się, że w przypadku obrazów cytologicznych nie mogły one mieć tego samego powiększenia (np. ryc. 3b vs. ryc. 7b). Szkoda, że żaden z obrazów cytologicznych nie przedstawia strzępkowej formy *Candida sp.*, a kilka rycin z prepara-

tów histopatologicznych nie obejmuje warstwowego układu nabłonka i tkanki łącznej błony śluzowej jamy ustnej (ryc. 4c, 7c i 10c). Do tej części pracy doktorskiej mam również dwa pytania:

- Jakie były pełne kryteria cytologiczne dla wyniku „podejrzanego pozytywnego", czyli dla podgrupy III?
- Jak można wytłumaczyć występowanie u pacjenta nr 25 rozpoznania histopatologicznego raka podstawnokomórkowego błony śluzowej jamy ustnej?

Dyskusja jest rzeczowa i dojrzała. Doktorantka pragmatycznie mierzy się w niej z ograniczeniem badania własnego w postaci małej grupy badanej i wynikającego z tego rygoryzmu testu Fishera w testowaniu hipotez o zależnościach dwóch cech jakościowych. I z tego trudnego starcia na ogół wychodzi zwycięsko, wykazując się przy tym kompetentną ogólną wiedzą cytologiczną i histopatologiczną jak np. tłumacząc, wbrew wynikowi testu, możliwość wpływu stopnia zróżnicowania nowotworu, wieku i lokalizacji zmiany na wynik cytodiagnostyczny. Niepotrzebnie tylko odnosi przypadkową i małą własną grupę badaną do obserwacji populacyjnych w zakresie płci, wieku i lokalizacji owrzodzenia nowotworowego (*de facto* w pracy analizowano tylko 17 przypadków raka płaskonabłonkowego). W tej najtrudniejszej części tego opracowania Doktorantka udowodniła dobrą znajomość współczesnego piśmiennictwa związanego z tematem pracy, zdolność do krytycznego i pragmatycznego wnioskowania a także, jakby coraz rzadszą, umiejętność trzymania się sedna tematu naukowego. W mojej opinii jest to najlepsza część tej pracy doktorskiej.

Doktorantka sformułowała trzy wnioski, z których drugi i trzeci odpowiadają celom podjętych badań. Bez zastrzeżeń przyjmuję wniosek drugi. Wniosek pierwszy jest ogólnym i powszechnie znanym stwierdzeniem. We wniosku trzecim wskazano na stopień zróżnicowania histologicznego raka płaskonabłonkowego jamy ustnej jako czynnik istotnie wpływający na wynik badania cytologicznego, czego jednak nie potwierdza wynik analizy z tabeli XIV.

Piśmiennictwo składa się ze 120 pozycji i pochodzi z lat 1988-2019, z czego aż 97% z XXI wieku (aż 25 pozycji jest z lat 2018 i 2019). Jest ono zatem bardzo aktualne. Składa się na nie 105 pozycji oryginalnych, w tym co ważne 9 polskojęzycznych i aż 15 podręczników, w tym 7 polskich. Część z podręczników, szczególnie starszych, mogłaby zostać usunięta. W tekście pracy znajduję cytowania wszystkich pozycji z piśmiennictwa. W spisie bibliograficznym niekiedy niepotrzebnie zamiast pełnych danych podawano numer doi np. w pozycjach 14,20,24,31,38,43, 61,72,84).

Praca napisana jest poprawnie. Na pozytywne podkreślenie zasługuje syntetyczny styl, poprawność nomenklaturowa i brak określeń beletrystycznych.

Oba streszczenia są bardzo obszerne i prawidłowe.

Największą słabością ocenianych badań jest mała reprezentatywność grupy badanej wpływająca na weryfikowalność hipotez statystycznych. Dokonano jednak potrzebnej klinicznie oceny dobrze znanej metody diagnostyki cytologicznej raka płaskonabłonkowego jamy ustnej. Doktorantka przeprowadziła ją w warunkach możliwych do spełnienia w każdym gabinecie stomatologicznym. Całość tego opracowania oceniam pozytywnie. Do największych jego walorów zaliczam: podjęcie tematu o zupełnie jasnym wymiarze utylitarnym, bardzo wartościową dokumentację kliniczno-cytologiczno-histopatologiczną 8 przypadków, próbę wytypowania zmiennych klinicznych wpływających na wartość badania cytodiagnostycznego tego raka oraz dojrzałą dyskusję. Opracowanie to wpisuje się w tak ważne dla polskiej stomatologii wyzwanie skrócenia „opóźnienia lekarza" dotyczącego diagnostyki nowotworów występujących w jamie ustnej.

Doceniając przede wszystkim praktyczny wymiar badań przeprowadzonych przez *lek dent. Agnieszkę Zapałę-Pośpiech* w pracy pt.: **„Ocena skuteczności diagnostyki cytologicznej w rozpoznawaniu raka błony śluzowej jamy ustnej "** uważam, że spełnia ona warunki pracy doktorskiej jako oryginalne rozwiązanie problemu naukowego określone w artykule 13.1 Ustawy o Stopniach Naukowych i Tytule Naukowym oraz o Stopniach i Tytule w Zakresie Sztuki z 27 września 2017 roku. Dlatego przedstawiam Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie wniosek o dopuszczenie *lek. dent. Agnieszki Zapały-Pośpiech* do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wrocław, 9 marca 2020 roku

Prof. dr hab. Tomasz Konopka

Prof. dr hab. Tomasz Konopka
Wrocław, ul. Brosse 38/9
tel. 71/784 0[illegible]
4473822