

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "IULIU HAȚIEGANU" CLUJ-NAPOCA
ȘCOALA DOCTORALĂ

CLUJ-NAPOCA 2020

TEZĂ DE ABILITARE

VOCEA – atribut uman unic

Conf. Univ. Dr. Magdalena CHIRILĂ



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

REZUMAT

Teza “Vocea - atribut uman unic” prezintă o serie de cercetări originale realizate pe parcursul ultimilor zece ani având ca pilon principal *vocea, o componentă critică a unui atribut uman unic numit vorbire*. La baza prezentei teze au stat mai multe articole publicate *in extenso* în reviste cotate ISI sau BDI, în volumele ISI Proceedings ale unor conferințe naționale sau internaționale, publicații produse prin munca unor echipe multidisciplinare pe care am reușit să le cristalizez pe parcursul acestor ani.

Teza este structurată în două părți principale: stadiul actual al cunoașterii raportat și corelat cu axele de cercetare sumarizate în această lucrare și contribuția originală și inovatoare personală, prin realizările științifice și profesionale, dar și perspectivele.

Teza debutează cu lista publicațiilor *in extenso* ca rezultat al cercetării postdoctorale, urmată de prezentarea stadiului actual al cunoașterii. Primul subcapitol se adresează actualizării informațiilor referitoare la reabilitarea vocii umane după chirurgia oncologică a cancerelor de cap și gât și creșterea calității vieții. Cel de-al doilea subcapitol tratează stadiul actual al cunoașterii în cazul papilomatozei respiratorii recurente, o boală “modernă” azi care, deși nu este un cancer, prin invazia extensivă a epitelului respirator produce afectarea serioasă a vocii și insuficiența respiratorie obstructivă superioară. Cel de-al treilea subcapitol actualizează metodele de reabilitare a axului digestiv ca urmare a tratamentului multimodal secvențial al cancerelor de cap și gât, cu efect indirect asupra producției vocale.

Cea de-a doua parte sumarizează și punctează contribuțiile personale în lumina cunoștințelor de specialitate, după prezentarea ipotezei de lucru.

În 2013 opțiunile terapeutice pentru paralizia unilaterală de coardă vocală includeau observația, terapia vocală și o serie de procedee chirurgicale cu o istorie lungă, marcată de inovații și îmbunătățiri tehnice. Primul studiu al tezei în cadrul contribuției personale prezintă rezultatele unui studiu pilot cu 5 cazuri de paralizie vagală “înalță” la care am realizat medializarea corzii vocale paralizate cu grefă compozită de cartilaj tragal și pericondru, inserate prin abord direct transoral, o tehnică chirurgicală personală publicată în 2013 în cea mai cunoscută revistă de specialitate europeană, *European Archives of Otorinolaryngology*. Doi ani mai târziu, încurajată de rezultatele obținute în acel studiu, am utilizat aceeași metodă pentru a reconstrui neocoarda vocală, rezecată prin intervențiile parțiale pentru cancer laringian glotic. Concluzia acestor cercetări a fost că tehnica personală de medializare a corzii vocale cu cartilaj tragal și pericondru prin abord transoral este o tehnică sigură și o procedură fonochirurgi-

cală eficientă cu creșterea calității vocale, fiind azi cea mai utilizată tehnică de medicalizare în Clinica ORL Cluj.

Pentru că chirurgia oncologică radicală a laringelui lasă sechele importante cu afonie chirurgicală, într-un consorțiu constituit din ORL-iști, colegii de la Facultatea de Telecomunicații și Tehnologia Informației din cadrul Universității Tehnice din Cluj-Napoca și de la Facultatea de Psihologie medicală din cadrul Universității Babeș-Bolyai, am pornit un proiect îndrăzneț, SWARA (**S**istem **M**obil de **A**sistare vocala în **R**eintegrarea persoanelor cu **A**fonii chirurgicale), având drept obiectiv principal dezvoltarea unui sistem de sinteză text-vorbire asistiv, rapid și eficient pentru pacienții laringectomizați, fapt ce le permite să interacționeze cu restul persoanelor într-o manieră cât mai apropiată de cea naturală, folosind o voce personalizată. SWARA Speech Corpus și rezultatele acestui proiect au fost sumarizate în cel de-al doilea studiu al tezei. Deoarece laringectomia totală, încă gold-standardul terapeutic pentru cancerul laringiene și/sau hipofaringiene loco-regional avansate, produce nu numai afonie, dar și pierderea mirosului, a gustului și reale perturbări ale funcției respiratorii, activitatea mea de cercetare s-a concentrat și asupra reabilitării funcțiilor olfactivă, gustativă și respiratorie, cu consecințe directe asupra creșterii calității vieții acestor pacienți. Toate aceste cercetări originale au fost făcute cunoscute în cadrul a 8 publicații cotate ISI, cu sau fără factor de impact.

Cel de-al treilea studiu se referă la unul dintre cele mai de actualitate topicuri la nivel mondial, anume papilomatoza respiratorie recurentă și imunizarea anti-HPV. Până la debutul studiului meu exista un singur raport de vaccinare terapeutică ce oprise agresivitatea bolii la un copil de 2 ani imunizat cu Gardasil 4. Pornind din acest punct, am inițiat un studiu longitudinal prospectiv pentru a evalua eficacitatea imunizării cu Gardasil 4 a pacienților cu papilomatoză respiratorie recurentă, fiind unul dintre studiile de referință pentru tratamentul acestei afecțiuni. Ca urmare, împreună cu un colectiv din Danemarca am realizat o revizie sistematică a literaturii urmată de o meta-analiză, concluzia fiind că vaccinarea anti-HPV cu Gardasil 4 6/11/16/18 a condus la creșterea intervalului liber dintre intervențiile chirurgicale pentru papilomatoza respiratorie recurentă, cu creșterea calității vieții pacientului și creșterea șanselor de prezervare a vocii. Articolul a apărut în revista Asociației Americane de Boli Infecțioase, cotată ISI cu factor de impact >5.

Anii de experiență în chirurgia oncologică a capului și gâtului m-au adus în fața multiplelor situații de reabilitare a axului digestiv, încercând împreună cu echipa reconstructivă să aducem beneficii în calitatea vieții pacienților tratați pentru tumori de cap și gât. Împreună cu chirurgul plastician reconstructiv și chirurgul vascular am tratat cu succes defecte la nivelul capului și gâtului rezultate în urma tratamentului multimodal, utilizând variate lambouri libere: lamboul liber radial, lamboul liber lateral al brațului, lamboul liber anterolateral de coapsă, transfer liber de jejun. Colaborarea noastră s-a concretizat prin două articole publicate în *The Journal of Craniofacial Surgery* și sumarizate în cel de-al patrulea studiu la tezei.

În final, teza concluzionează contribuția originală și inovatoare a cercetării postdoctorale și descrie direcțiile de cercetare și modurile de punere în practică a acestora.

ABSTRACT

The thesis "Voice - unique human attribute" presents a series of original researches carried out during the last ten years having as main pillar the voice, a critical component of a unique human attribute called speech. At the base of this thesis were several articles published extensively in ISI or BDI journals, in ISI Proceedings volumes of national or international conferences, publications produced by the work of multidisciplinary teams that I have managed to crystallize during these years.

The thesis is structured in two main parts: the current state of knowledge reported and correlated with the research axes summarized in this paper and the original and innovative personal contribution, through the scientific and professional achievements, but also the perspectives.

The thesis begins with the list of publications *in extenso* as a result of the post-doctoral research, followed by the presentation of the current state of knowledge. The first subchapter addresses the updating of information regarding the rehabilitation of the human voice after oncological surgery of head and neck cancers and the increase of the quality of life. The second subchapter treats the current state of knowledge in the case of recurrent respiratory papillomatosis, a "modern" disease today that, although not a cancer, by extensive invasion of the respiratory epithelium produces serious impairment of the voice and superior obstructive respiratory failure. The third subchapter updates the methods of rehabilitation of the digestive axis as a result of the sequential multimodal treatment of head and neck cancers, with indirect effect on vocal production.

The second part summarizes and pointed out the personal contributions in the light of the specialized knowledge, after presenting the working hypothesis.

In 2013, the therapeutic options for unilateral vocal cord paralysis included observation, voice therapy and a series of surgical procedures with a long history marked by innovations and technical improvements. The first study of the thesis within the personal contribution presents the results of a pilot study with 5 cases of "high" vagal paralysis, in which I performed the medialization of the vocal cords paralyzed with the graft composed of the perichondrium and tragal cartilage, inserted through a transoral approach. This personal surgical technique was published in 2013 in the best-known European specialty journal, European Archives of Otorinolaryngology. Two years later, encouraged by the results obtained in that study, I used the same method to reconstruct the vocal neo-cord, resected by partial interventions for glottic laryngeal cancer. The conclusion of these researches was that the personal technique of medializing the vocal cord with perichondrium and tragal cartilage through transoral approach is a safe technique and an efficient phonosurgical procedure with the increase of the vocal quality, being today the most used medialization technique in the ENT Clinic of Cluj-Napoca.

Because the radical oncological surgery of the larynx leaves important sequelae with surgical aphonia, in a consortium consisting of ENTs, colleagues from the Faculty of Telecommunications and Information Technology of the Technical University of Cluj-Napoca and from the Faculty of Medical Psychology within At Babeş-Bolyai University, we started SWARA project (Mobile Voice Assistance System in Reintegrating People with Surgical Aphonies), whose main objective was to develop an assistive, rapid and efficient text-speech synthesis system for laryngectomized patients, to allow them to interact with the rest of the people in a way as close as possible to the natural one, using a personalized voice. SWARA Speech Corpus and the results of this project were summarized in the second study of the thesis. Because total laryngectomy, still the gold-standard therapeutic for advanced loco-regional and / or hypopharyngeal cancers, produces not only aphonia, but also loss of smell, taste and real disturbances of respiratory function, my research has also focused on the rehabilitation of these functions: olfactory, gustatory and respiratory with direct consequences on increasing the quality of life of these patients. All these original researches were made known in 8 ISI-listed publications, with or without impact factor.

The third study concerns one of the most current topics worldwide, namely recurrent respiratory papillomatosis and anti-HPV immunization. Until the beginning of my study, there was only one therapeutic vaccination report that stopped the aggressiveness of the disease in a 2-year-old child immunized with Gardasil 4. Starting from this point, I initiated a prospective longitudinal study to evaluate the efficacy of Gardasil 4 immunization of patients with recurrent respiratory papillomatosis, being one of the reference studies for the treatment of this condition. As a result, together with Danish colleagues, we conducted a systematic review of the literature followed by a meta-analysis, concluding that HPV vaccination with Gardasil 4 6/11/16/18 led to an increase in the free interval between surgeries for recurrent respiratory papillomatosis, with increasing patient quality of life and increasing chances of preserving the voice. The article appeared in the journal of the American Infectious Diseases Association, rated ISI with impact factor > 5.

Years of experience in oncological surgery of the head and neck brought me to the multiple situations of rehabilitation of the digestive axis, trying together with the reconstruction team to bring benefits in the quality of life of patients treated for tumors of the head and neck. Together with the reconstructive plastic surgeon and the vascular surgeon, we successfully treated head and neck defects resulting from multimodal treatment, using various free flaps: free radial flap, free lateral flap of the arm, free anterolateral flap of the thigh, free transfer of the jejunum. Our collaboration resulted in two articles published in *The Journal of Craniofacial Surgery* and summarized in the fourth thesis study.

Finally, the thesis concludes the original and innovative contribution of the postdoctoral research and describes the directions of research and the ways of their implementation.