

RECENZJA

**Rozprawy doktorskiej mgr Magdaleny Jakubiak
pt. "Wydajność diagnostyczna metody imprintów
cytologicznych węzłów chłonnych pobranych w trakcie
operacji obustronnej rozszerzonej limfadenektomii
śródpiersia z dostępu szyjnego (ang. TEMPLA) do szybkiej
oceny śródoperacyjnej umożliwiającej kontynuację zabiegu
operacyjnego prowadzącego do resekcji płucnej".**

Dokonujący się postęp w terapii nowotworów to wynik wprowadzania nowych bardziej skutecznych leków, stosowania coraz bardziej zaawansowanych technik napromieniania chorych ale przede wszystkim wynik indywidualnego podejścia do każdego pacjenta. Leczenie powinno być w każdym przypadku dostosowane do aktualnego stopnia zaawansowania choroby nowotworowej. Zdarza się, że wdrożone leczenie chirurgiczne wskutek nieprawidłowej kwalifikacji chorego do zabiegu opartej o niewystraczającą liczbę badań dodatkowych i ich niewłaściwy dobór zamiast wyleczyć pacjenta skraca mu życie. Z taką sytuacją możemy mieć do czynienia w przypadku raka płuca. Tutaj krytycznym punktem dla decyzji o podjęciu leczenia operacyjnego jest ocena stanu węzłów chłonnych śródpiersia. Na przykład stwierdzenie przerzutów do węzłów chłonnych po przeciwległej stronie śródpiersia jest bezwzględnym przeciwwskazaniem do leczenia operacyjnego. Nawet najlepsze z obecnie stosowanych technik obrazowych jak pozytonowa tomografia emisyjna sprzężona z tomografią komputerową nie pozwalają na jednoznaczne potwierdzenie obecności przerzutów raka w węzłach chłonnych. Ciągłe jedyną wiarygodną metodą potwierdzającą obecność ognisk przerzutowych

w tej lokalizacji jest ocena rozmazów cytologicznych wykonanych z materiału aspirowanego z węzłów chłonnych drogą biopsji poprzez ścianę oskrzela EBUS lub przełyku EUS lub też badanie histopatologiczne węzłów chłonnych usuniętych podczas mediastinoskopii czy też jej odmiany rozszerzonej obustronnej limfadenektomii śródpiersia z dostępu szyjnego (TEMLA). Ten ostatni sposób zapewnia najpełniejszy dostęp do wszystkich krytycznych dla ustalenia stageru węzłów chłonnych. Ta też metoda jest standardem postępowania diagnostycznego w kwalifikacji chorych do zabiegu operacyjnego w Szpitalu Chorób Płuc w Zakopanem, w którym pracuje autorka recenzowanej pracy. By uniknąć konieczności powtórnej interwencji wewnątrz klatki piersiowej, w przypadku zmian operacyjnych, idealny algorytm zakłada jednoczasowy zabieg diagnostyczny TEMLA w połączeniu z wideotorakoskopową lobektomią. Tutaj punktem krytycznym jest doraźne badanie węzłów chłonnych. Czy jest praktycznie możliwe wiarygodne przebadanie 30 i więcej węzłów chłonnych śródoperacyjnie ?

I to właśnie na to pytanie próbuje znaleźć odpowiedź w swojej pracy doktorskiej mgr Magdalena Jakubiak.

Za główny cel pracy wyznacza ocenę skuteczności metody diagnostycznej polegającej na badaniu cytologicznym imprintów węzłów chłonnych śródpiersia pobranych podczas operacji TEMLA. Jednocześnie próbuje odpowiedzieć na pytanie czy metoda cytologiczna śródoperacyjnej oceny węzłów chłonnych pobranych podczas operacji TEMLA może być standardowo stosowana, co umożliwiłoby wykonywanie jednoczasowej operacji TEMLA i VATS lobektomii ?

Starannie opracowany rozdział Materiał i Metodyka zawiera szczegółowy opis doboru materiału do pracy oraz techniczne aspekty metodyki. Jest to bardzo istotne szczególnie, w kontekście przyszłego wykorzystania metody

w innych pracowniach. Na 100 operacji włączonych do pracy, w 23 z nich ocena imprintów cytologicznych węzłów usuwanych podczas zabiegu TEMLA miała miejsce śródoperacyjne i była już praktycznym zastosowaniem opisywanej przez doktorantkę metody. Pozostałe 77 przypadków dla celów pracy było ocenianych pooperacyjnie, po otrzymaniu wszystkich pobranych w trakcie zabiegu węzłów chłonnych. Wszystkie czynności wykonywane przez doktorantkę przy ocenie tej grupy przypadków były identyczne z tymi wykonywanymi śródoperacyjnie. Dodatkowo u 10 losowo wybranych chorych były mierzone czasy trwania poszczególnych procedur badania cytologicznego od momentu otrzymania wszystkich węzłów chłonnych z bloku operacyjnego po wydanie rozpoznania cytologicznego.

U 5 pacjentów, u których pobrano stosunkowo małą liczbę stacji węzłowych, śródoperacyjnie wykonano zarówno imprinty cytologiczne jak i badania doraźne (intry), co pozwoliło na szczegółowe porównanie czasów przeprowadzanych badan.

Analiza statystyczna przeprowadzona z użyciem prostych ogólnie stosowanych metod podnosi wiarygodność otrzymanych wyników.

W kolejnym rozdziale autorka pracy, przedstawia uzyskane przez siebie wyniki. Kluczowe dla pracy są te, które porównują wiarygodność rozpoznań badań cytologicznych z badaniami histopatologicznymi, które to badania są uznawane za złoty standard. Na 713 badanych stacji węzłów chłonnych jedynie w 2 przypadkach badanie cytologiczne dało wynik fałszywie ujemny. Wskazuje to bardzo wysoką ponad 93% czułość metody przy 100% swoistości jak i niemal idealną wartość predykcją ujemną i dokładność badania, które przekraczają 99%.

Doktorantka udowodniła, że metoda imprintów cytologicznych jest niemal tak samo wydolna diagnostycznie jak badanie histopatologiczne a zatem również badanie doraźne. Dodatkowo jej kolejne wyniki wskazują, że czas śródoperacyjnego badania cytologicznego, przy małej liczbie stacji węzłowych jest blisko dwukrotnie krótszy niż badania doraźnego w oparciu o preparaty mrożakowe. Teoretycznie liczba przebadanych śródoperacyjnie stacji węzłów chłonnych może ulec podwojeniu. Przy zdecydowanie większej liczbie badanych węzłów ta różnica będzie zdecydowanie większa ponieważ najwięcej czasu zajmuje w badaniu doraźnym wykonanie preparatu. Praktycznie zastosowanie metody imprintów eliminuje konieczność używania kriostatu, który posiada wiele ograniczeń jak np. liczba stanowisk mrożeniowych, co w wielu przypadkach nie pozwala na zbadanie większej liczby węzłów jednocześnie. Rozdział wyniki uzupełnia 12 dobrze opisanych i czytelnych tabel oraz dodatkowo ilustruje 5 wykresów.

Na początku zwięzłej dobrze poprowadzonej dyskusji mgr Magdalena Jakubiak raz jeszcze wraca do przyczyn, powstania tej pracy. Zwraca uwagę na konieczność potwierdzenia wiarygodności metody imprintów podczas badania śródoperacyjnego. W oparciu o bardzo liczne (choć nie najnowsze) pozycje piśmiennictwa porównuje wyniki otrzymane przez siebie z rezultatami podobnych badań. Wszyscy badacze jednogłośnie wnioskowali, że metoda imprintów cytologicznych jest metodą prostą, dokładną, wiarygodną i przede wszystkich mniej czasochłonną niż badanie na kriostacie. Ma to szczególne znaczenie, gdy należy przebadać niemal jednocześnie dużą liczbę węzłów chłonnych. Autorka w oparciu o własne doświadczenie zwraca uwagę na pewne trudności i ograniczenia metody. Jej zdaniem w przypadku małych węzłów chłonnych możemy mieć problem z uzyskaniem materiału odpowiednio obfitokomórkowego

i reprezentatywnego by postawić rozpoznanie. Przy tej okazji doktorantka zwraca uwagę na jakość rozmazów cytologicznych, która powinna być bardzo wysoka przy tego rodzaju badaniach. Przyczyną wyników fałszywie ujemnych w badaniu cytologicznym odbitkowym jest tak jak w materiale autorki, wystąpienie mikroprzerzutów podtorebkowych raka do węzła chłonnego. W takim przypadku wykonując jeden przekrój węzła chłonnego i jeden preparat cytologiczny z tego przekroju istnieje duże prawdopodobieństwo nietrafienia na komórki raka.

Cztery wnioski wynikają bezpośrednio z otrzymanych wyników i przeprowadzonej dyskusji i są w pełni odpowiedzią na pytania postawione w celach pracy. Najważniejsze z nich to wniosek 3, który mówi, że metoda imprinów cytologicznych może w pełni zastąpić tradycyjne badanie śródoperacyjne materiału tkankowego mrożonego na kriostacie.

Niezwykle ważny z klinicznego punktu widzenia jest wniosek 4. Przytoczę go w całości: technicznie prosta metoda, bez użycia kriostatu, oparta o cytologiczne preparaty odbitkowe pozwala na śródoperacyjne przebadanie w czasie jednej operacji TEMLA nawet kilkudziesięciu węzłów chłonnych i wiarygodne ustalenie cechy N decydującej o dalszym postępowaniu terapeutycznym.

Uważam, że znakomicie skonstruowana praca, miała by zdecydowanie wyższą wartość, gdyby autorce udało się bardziej uwiarygodnić wyniki, a konkretnie ocenę cytologiczną preparatów. Z informacji zawartych w metodyce wynika, że imprinty były oceniane wyłącznie przez doktorantkę. Diagnostyka mikroskopowa guzów płuc należy do bardzo trudnych działów patologii, a rozpoznania stawiane przez patologów mają stosunkowo niski współczynnik powtarzalności (stąd wynika ostatnia zmiana klasyfikacji raka płuca). Równie trudna jeżeli nie trudniejsza jest ocena cytologiczna

raków płuc. Moim zdaniem dla celów tej pracy oceniane przez doktorantkę preparaty, zarówno te badane śródoperacyjnie jak i po zabiegu powinny być ocenione również przez drugą osobę najlepiej przez doświadczonego w badaniach cytologicznych patomorfologa.

Pomimo powyższych krytycznych uwag uważam, że praca stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i w całości oceniam ją pozytywnie.

Mgr Magdalena Jakubiak wykazuje ogólną wiedzę teoretyczną w zakresie torakochirurgii i cytologii oraz posiada dużą umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Upoważnia to mnie do zwrócenia się do Wysokiej Rady Centrum Onkologii w Warszawie o dopuszczenie mgr Magdaleny Jakubiak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

MIEROWNIK
Zakładu Patologii Nowotworów
Dariusz Lange
prof. dr hab. n. med. Dariusz Lange