

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej mgr Anny Obrochty pt. „Ocena przydatności badania cytologicznego w diagnostyce sarkoidozy”

Brak jest możliwości ustalenia rozpoznania sarkoidozy na podstawie tylko jednego testu diagnostycznego. O rozpoznaniu decyduje całość obrazu klinicznego, a zatem wyniki badań dodatkowych, radiologicznych, stan kliniczny chorego oraz badanie histopatologiczne lub cytologiczne materiału z węzłów chłonnych, mięszu płuc lub rzadziej wycinka z oskrzela. Zasadą obowiązującą dotychczas, ze względu na brak morfologicznych patognomonicznych cech diagnostycznych sarkoidozy, była diagnoza przez wykluczenie. Brak cech w powiększonych węzłach chłonnych charakterystycznych dla gruźlicy np. serowacenia czy też obecności komórek nowotworowych, a z drugiej strony obecność charakterystycznych ziarniniaków decydowało o rozpoznaniu sarkoidozy. Szerokie wprowadzanie nowych, małoinwazyjnych metod diagnostycznych takich jak biopsja aspiracyjna cienkoigłowa przezoskrzelowa (EBUS-NA) i przezprzełykowa (EUS-NA) umożliwiło łatwe pozyskiwanie materiału do badania patomorfologicznego lecz utrudniło pracę patologa, który dysponuje obecnie jedynie materiałem cytologicznym. Brak jest jakościowych i ilościowych cytologicznych kryteriów diagnostycznych pozwalających na jednoznaczne postawienie rozpoznania sarkoidozy. Wiarygodność stawianego rozpoznania zależy obecnie przede wszystkim od doświadczenia endoskopisty pobierającego materiał oraz od doświadczenia patologa stawiającego rozpoznania.

Praca, której recenzji się podjąłem podejmuje temat obiektywizacji kryteriów diagnostycznych zarówno pod kątem jakościowym jak i ilościowym.

Doktorantka mgr Anna Obrochta formułuje cele pracy w sposób zwięzły. Pragnie wykazać, tworząc jednoznaczne kryteria cytologiczne, że metoda cytologiczna jest równie wartościowa dla rozpoznania sarkoidozy jak badanie histopatologiczne. Celem szczegółowym jest sformułowanie kryteriów jakościowych oraz, co może nawet istotniejsze, standardów ilościowych obiektywizujących rozpoznanie cytologiczne. Podejmuje również próbę ustalenia, która z metod uzyskania materiału cytologicznego jest najlepsza w przypadkach diagnozowania sarkoidozy porównując EBUS-NA, EUS-NA i CUS.

Materiał do pracy stanowiły rozmazy cytologiczne pozyskane od kolejnych 280 pacjentów drogą biopsji cienkoigłowej węzłów chłonnych śródpiersia i wnęki pod kontrolą USG. Średnio dla każdego chorego wykonano 5 rozmazów. Doktorantka na potrzeby niniejszej pracy, w oparciu o wieloletnie doświadczenie diagnostów Pracowni Histopatologicznej Szpitala Chorób Płuc w Zakopanem, oraz własne, utworzyła kryteria jakościowe. Wyszczególniła precyzyjnie wszystkie elementy komórkowe, które powinny się znaleźć w rozmazie w węźle zajęтым sarkoidozą. Ustaliła także ścisłe kryteria ilościowe dla każdej z komponent. Mgr Anna Obrochta wprowadza termin „struktury sferyczne”, którym opisuje kuliste układy utworzone przez nabłonkowate histiocyty lub tkankę włóknistą. I właśnie te elementy obok histiocyty tworzących płyty lub strzępki uważa za najważniejsze i nieodzowne dla rozpoznania sarkoidozy. Do kryteriów nieobowiązkowych, a zatem takich, których obecność nie jest niezbędna dla rozpoznania sarkoidozy, doktorantka zalicza: komórki olbrzymie wielojądrowe typu Langhansa oraz krystaloidy Schaumanna.

Wyżej wymienione cytologiczne elementy rozmazów prezentuje osiem znakomicie dobranych mikrofotografii.

W celu ustalenia ścisłych kryteriów ilościowych dla wytypowanych elementów decydujących o rozpoznaniu sarkoidozy, doktorantka porównała rozmazy pochodzące od 42 losowo wybranych pacjentów z potwierdzoną cytologicznie i klinicznie sarkoidozą z rozmazami od pacjentów, u których obserwacja kliniczna wykluczyła sarkoidozę. W obu grupach dokładnie przeliczono wszystkie istotne dla rozpoznania elementy komórkowe i strukturalne rozmazów.

Zastosowane w pracy proste testy statystyczne uwiarygodniły otrzymane wyniki, które doktorantka przedstawiła w II częściach.

Część pierwsza dotyczy statystyk opisowych badanych chorych oraz porównania wydajności stosowanych metod pozyskiwania materiału do badań cytologicznych. Podsumowując tę część wyników, autorka udawadnia, że statystycznie znamienne lepszą metodą od EBUS-NA jest EUS-NA zarówno co do czułości, dokładności jak i wartości predykcyjnej ujemnej. Szczególnie ten ostatni parametr wydaje się być istotny, bo świadczy o możliwości wykluczenia z dużym prawdopodobieństwem sarkoidozy przy negatywnym wyniku badania EUS-NA.

Część druga wyników poświęcona jest porównaniu elementów komórkowych, architektonicznych i strukturalnych obserwowanych w rozmazach cytologicznych osób z potwierdzoną sarkoidozą i bez sarkoidozy w badaniu cytologicznym i obserwacji klinicznej. Intencją porównania jest znalezienie istotnych różnic w obrazie i składzie komórkowym rozmazów pochodzących z obu porównywanych grup.

Wg doktorantki własności dyskryminacyjne w diagnozowaniu sarkoidozy mają przede wszystkim nabłonkowate histiocyty i struktury sferyczne, a nieco gorsze komórki olbrzymie.

Rozdział wyniki uzupełnia 25 dobrze opisanych i dobranych tabel oraz 9 rycin.

W ciekawie poprowadzonej dyskusji możemy podobnie jak w rozdziale wyniki, wyodrębnić dwie części. W pierwszej doktorantka porównuje wydolność metod diagnostycznych zastosowanych w swojej pracy z danymi z piśmiennictwa. Trzeba uznać, że czułość, swoistość i inne parametry określające wydolność stosowanych metod w celu rozpoznania sarkoidozy, nie różnią się istotnie od tych opisywanych w piśmiennictwie i pochodzących z najlepszych ośrodków. Mnie osobiście zaintrygowała druga część dyskusji dotycząca cytologicznych kryteriów jakościowych i ilościowych. W piśmiennictwie brak jest prac podejmujących tak precyzyjnie ten temat. Za nowatorskie uznaję zwrócenie uwagi na struktury kuliste, które będąc odpowiednikiem ziarniniaków w obrazie histopatologicznym, są najważniejszym elementem rozpoznania sarkoidozy. Uważam także, że wprowadzenie własnego terminu „struktury sferyczne” dla ich określenia, w pełni oddaje ich charakter, a sama nazwa, moim zdaniem, już niebawem znajdzie się w słowniku określeń cytologicznych.

Wnioski wynikają bezpośrednio z otrzymanych wyników i przeprowadzonej dyskusji. Cztery wnioski z których pierwszy uważam za najważniejszy odpowiadają w całości na postawione cele. Doktorantka udowodniła, że metoda cytologiczna wykazuje dużą skuteczność diagnostyczną w sarkoidozie. Jest równie wydolna i jednocześnie znacznie szybsza i tańsza w porównaniu z klasyczną metodą histologiczną.

Trudno się nie zgodzić z wnioskiem drugim mówiącym, że określenie precyzyjnych kryteriów cytologicznych rozpoznawania sarkoidozy ułatwia diagnostykę tej choroby. W kolejnym wniosku doktorantka podkreśla znaczenie ścisłej współpracy klinicysty, patologa, endoskopisty i radiologa w procesie diagnostycznym sarkoidozy. W ostatnim wniosku wskazuje na EUS-NA jako metodę skuteczniejszą i bardziej przydatną niż EBUS-NA w diagnostyce sarkoidozy. Stwierdza jednocześnie, że najlepsze wyniki można osiągnąć łącząc obie metody (CUS).

Podsumowując, chciałem zwrócić uwagę na utylitarny charakter pracy. Doktorantka udowodniła, że stosowana w Zakopanem cytologiczna metoda diagnostyki sarkoidozy nie ustępuje pod żadnym względem metodzie histopatologicznej. Mało tego przewyższa ją mniej inwazyjnym charakterem oraz mniejszym odsetkiem powikłań.

Z obowiązku recenzenta chciałem zwrócić uwagę na drobny błąd w opisie tabeli 7, gdzie zamiast „Rozpoznania patomorfologiczne” wpisano „Rozpoznania histopatologiczne”.

Druga uwaga dotyczy układu pracy. Moim zdaniem bardziej logicznym i uzasadnionym byłoby w pierwszym rzędzie sformułować precyzyjne kryteria oceny cytologicznej sarkoidozy (II część pracy), a dopiero następnie porównać skuteczność stosowanych metod diagnostycznych EBUS-NA versus EUS-NA (I część pracy).

Brakuje mi również w pracy paru zdań na temat treści ankiety przeprowadzanej telefonicznie na potrzeby tej pracy, ale to raczej niedosyt recenzenta niż uwaga krytyczna.

Te trzy uwagi absolutnie nie wpływają na całość oceny pracy i uważam, że praca stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i oceniam ją bardzo wysoko.

Mgr Anna Obrochta wykazuje ogólną wiedzę teoretyczną w zakresie diagnostyki endoskopowej 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 Anny Obrochty do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Zakładu Patologii Nowotworów

prof. dr hab. n. med. Dariusz Lange