

RECENZJA

ROZPRAWY DOKTORSKIEJ lekarza Tomasza Sachańbińskiego

p.t. „Porównanie mammografii i tomosyntezy w ocenie marginesów wycięcia u chorych na raka piersi operowanych z zaoszczędzeniem gruczołu piersiowego w Opolskim Centrum Onkologii w latach 2018-2020”

Ocena wyboru tematu dysertacji

Leczenie operacyjne pozostaje kluczowym elementem skojarzonej terapii raka gruczołu piersiowego. Od jego jakości zależy nie tylko sprawny przebieg procesu leczniczego, ale także wyniki odległe. Postęp w leczeniu operacyjnym wyraża się między innymi ograniczeniem zakresu resekcji piersi bez utraty radykalności onkologicznej i oszczędzeniem układu chłonnego pachy w każdej możliwej z medycznego powodu sytuacji. Pomimo konsensusu dotyczącego definicji wystarczającego marginesu wycięcia zmiany nowotworowej aspekt praktycznej oceny tego zakresu pozostaje przedmiotem troski i zainteresowania każdego chirurga „piersiowego”. Tym bardziej wartościowe jest pochylenie się nad materiałem własnym i poszukiwanie optymalnej oceny marginesu wycięcia w celu zmniejszenia, a być może eliminacji reoperacji gruczołu piersiowego. Doświadczając codziennych rozterek operatora i roboczych dyskusji ze specjalistami w zakresie oceny mikroskopowej potrafię docenić trafność wyboru tematu rozprawy doktorskiej.

Uważam go za aktualny, potrzebny i mający implikacje praktyczne, a także dobrze skonfrontowany z wiedzą pochodzącą z aktualnego światowego piśmiennictwa.

Układ pracy

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska zawiera 97 stron maszynopisu. Obejmuje wszystkie niezbędne składowe pracy promocyjnej, w tym wykaz 17 tabel i 15 rycin. Napisana jest poprawnie co do terminologii, rzeczowo co do meritum, przejrzystość od strony graficznej. Dokładny wykaz skrótów i wyjaśnienie stosowanych pojęć (strona 9) pozwalają na uniknięcie problemów interpretacyjnych. Nietypowe jest umieszczenie streszczeń w języku polskim i angielskim na początku pracy.

Wstęp

Poza bardzo dobrze umocowanymi w piśmiennictwie rozważaniami nad znaczeniem precyzyjnego zdefiniowania marginesu wycięcia i implikacjami klinicznymi tegoż, Doktorant przedstawił cały wachlarz metod prowadzących do optymalizacji oceny zakresu operacji. Liczba i coraz większe zaawansowanie technologiczne tych metod obrazują wagę problemu klinicznego i konsekwencji nie zachowania należnego marginesu resekcji miększu piersi.

Wstęp zawiera najbardziej aktualne dane epidemiologiczne, krótki opis zakresu leczenia oszczędzającego pierś, bardzo dobrze zilustrowaną definicję wolnych marginesów chirurgicznych (ryc.1-2) i opis metod lokalizacji niepalpacyjnej zmiany nowotworowej w piersi, w tym różnorodnych metod śródoperacyjnej oceny marginesów wycięcia.

W podsumowaniu tej części dysertacji Doktorant stawia tezę o konieczności wypracowania standardu postępowania co do śródoperacyjnej oceny preparatu, który byłby rekomendowany przez Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej z aktualizacjami na miarę postępu i dostępności nowych metod. Tak zredagowany obszerny wstęp stanowi mocne uzasadnienie dla podjętego zagadnienia i prowadzi do rozdziału, w którym sformułowany jest cel pracy.

Cel pracy

Za cel główny pracy Doktorant postawił sobie ocenę wartości tomosyntezy preparatu operacyjnego, jako metody obniżającej ryzyko powtórnych interwencji chirurgicznych z powodu zajęcia marginesu u chorych na raka piersi, leczonych z zachowaniem narządu w materiale własnym.

Dla zrealizowania tego celu Doktorant zdefiniował sześć zadań, w tym: ocenę liczby reoperacji w materiale własnym, porównanie czułości obu metod w ocenie marginesów, analizę znaczenia czynników histoklinicznych dla szerokości marginesu, ocenę korelacji największych marginesów w ocenie obrazowej i mikroskopowej, porównanie czasu oceny preparatu obiema metodami oraz porównanie wpływu metod oceny śródoperacyjnej i zastosowania technik onkoplastycznych na objętość usuniętych tkanek. Zadania prowadzące do osiągnięcia głównego celu zostały zdefiniowane w przemyślany sposób i dobrze wyznaczają parametry analizy problemu.

Materiał i metody

W pierwszej części rozdziału Doktorant szczegółowo przedstawił kryteria włączenia i wyłączenia z analizy chorych poddanych leczeniu z zachowaniem narządu w latach 2018-2020 i określił liczebność bazy danych dotyczącej finalnie 283 kolejno operowanych kobiet, dla których był



to pierwszy etap terapii przeciwnowotworowej. Badaną grupę podzielono na trzy podgrupy zależnie od metody śródoperacyjnej oceny marginesów. Każda z analizowanych podgrup dotyczy reprezentatywnej liczby chorych (82-76-125). Praca zawiera element prospektywny związany z oceną czasu trwania zabiegu operacyjnego i był realizowany w ostatnim kwartale roku 2020.

Opis metody zawiera przedstawienie konstrukcji bazy danych, opis kryteriów kwalifikacji do leczenia operacyjnego, opis procesu pobierania materiału tkankowego i badań obrazowych oraz postępowania pooperacyjnego. Dodatkowo opisano prospektywną część badania z podaniem terminu (1.10.2020 - 31.12.2020 roku), czasu trwania (92 dni), miejsca, przedmiotu i przebiegu badania czasu trwania badań obrazowych i czasu trwania operacji.

Rozdział zamyka przedstawienie prawidłowo dobranych metod analizy statystycznej. Omawiany rozdział świadczy o bardzo dobrym przygotowaniu warsztatu badawczego Doktoranta.

Wyniki

Uzyskane wyniki Autor zobrazował 15 tabelami i 9 rycinami. Przedoperacyjna charakterystyka grup chorych i zmian nowotworowych (Tab.1) nie wykazuje istotnych statystycznie różnic, co ułatwia porównywanie innych analizowanych parametrów. W Tabeli 2 zawarto ostateczną ocenę histopatologiczną, gdzie jedyną różnicą statystycznie istotną była częstość angioinwazji odnotowywana przede wszystkim w grupie ocenianej w tomosyntezie, co nie generuje wszakże implikacji klinicznych w ocenianej rozprawie doktorskiej.

W kolejnych podrozdziałach dotyczących śródoperacyjnej oceny marginesów Autor wykazał, że zależnie od metody obrazowania odsetek zajętych marginesów wyniósł 28% (grupa M), 11% grupa MT i 8% grupa T, a ostateczny wynik badania histopatologicznego uwidocznił nacieki raka u 23,2% chorych ocenianej w grupie M jako wolny od choroby, u 7,9% chorych w grupie MT i 4% w grupie T. Wyniki zilustrowano rycinami 7-12.

Kluczowe znaczenie w praktyce klinicznej mają wykazane przez Doktoranta istotne statystycznie różnice dotyczące liczby reoperacji z powodu zajętych marginesów ocenianych przy pomocy tomosyntezy (10,5% i 7,2% w grupach MT i T w przeciwieństwie do 24,4% w grupie M; $p=0,001$). To oznacza największą, bo 92%-ową efektywność tomosyntezy dla radykalnego wycięcia zmiany w czasie pierwszej, a tym samym jedynej operacji. Kontynuując realizację kolejnych zadań Autor ocenił czułość i swoistość zastosowanych metod odnotowując przewagę tomosyntezy nad mammografią cyfrową w aspekcie czułości metody, wyrażoną w wartościach 81,5 i 98% vs 32,1% i 94% (tabela 5 i 6).

Ciekawy element rozdziału Wyniki stanowi próba stworzenia modelu przewidywania ryzyka

powtórnej operacji. Nie dziwi fakt wpływu wieloogniskowości nowotworu na to ryzyko. Natomiast ważne dla koncepcji Autora jest, że pozostałe analizowane zmienne kliniczno-histopatologiczne, poza metodą obrazowania marginesu wycięcia, nie mają istotnego statystycznie wpływu dla podejmowania decyzji o rozszerzaniu zakresu operacji.

Ważnym z praktycznego punktu widzenia jest podrozdział dotyczący zgodności oceny marginesów, którego wyniki ilustrują tabele 8-10. Autor wykazał większą zgodność w ocenie szerokości najwęższego marginesu pomiędzy tomosyntezą i wynikiem histopatologicznym niż pomiędzy mammografią a badaniem mikroskopowym (współczynnik korelacji Pearsona odpowiednio 0,74 i 0,45).

Kolejnymi zadaniami Doktoranta (tym razem o charakterze badania prospektywnego) były ocena czasu badania preparatu oraz ocena objętości usuniętej tkanki gruczołu piersiowego. Wprowadzenie tomosyntezy skutkowało znamienym skróceniem czasu oceny preparatu ($p < 0,001$; tab. 12), bez istotnego wpływu na czas trwania operacji (tab. 13) oraz objętość usuniętych tkanek, niezależnie od faktu zastosowania technik onkoplastycznych (ryc. 15 i tab. 14-15).

Dyskusja

Dyskusja jest napisana bardzo dobrze. Doktorant analitycznie i krytycznie przedstawił wyniki własne w świetle innych badań, z których część (istotna z punktu widzenia Autora) została zaprezentowana w tabeli 16. Problem doszczętności wycięcia nowotworu spędza sen z powiek każdego odpowiedzialnego „chirurga piersiowego”, świadomego wielorakich konsekwencji reoperacji, uwzględniających punkt widzenia operatora i pacjenta, a nawet świadczeniodawcy. Podawane w materiałach źródłowych duże różnice w odsetku reoperacji stanowią niezbity dowód na konieczność dalszych działań na rzecz optymalizacji oceny zakresu wycięcia u chorych na raka piersi. Autor starannie i obiektywnie dyskutuje przydatność dostępnych obecnie technik śródoperacyjnej oceny preparatu tkankowego. Świadczy to o dużej znajomości tematu i krytycznym myśleniu, co pozwala na rzeczową ocenę wyników własnych badań. Na szczególną pochwałę zasługuje samokrytyczne zdefiniowanie atutów i ograniczeń badania zaprezentowane jako element dyskusji. Odbiera to co prawda recenzentowi fragment pola do popisu co do wyartykułowania powyższych, ale w mojej ocenie jest dowodem dojrzałości naukowej Autora dysertacji i stanowi mocny walor zaprezentowanej do oceny pracy.

Uzyskane przez Doktoranta wyniki są zbliżone do nielicznych publikacji oceniających wartość tomosyntezy w śródoperacyjnej ocenie marginesów wycięcia nowotworu piersi, jednocześnie uwypuklają znaczenie współpracy radiologa i chirurga w tym zakresie. Kluczową, udowodnioną

wartością zastosowanej metody jest obniżenie odsetka reoperacji we własnym ośrodku, co stanowi niepodważalną korzyść opartą o dobrze skonstruowany projekt badawczy, konsekwentnie zrealizowany i dobrze zaprezentowany w postaci przedstawionej do recenzji dysertacji. Nie kwestionuję nacechowanego dużą skromnością sformułowania Autora, że prezentowana analiza ma znaczenie przede wszystkim lokalne. Uważam jednak, że poza aspektem użytkowym w codziennej praktyce klinicznej wyniki powinny być zaprezentowane szerszemu gronu odbiorców w postaci publikacji naukowej. Wymiana doświadczeń pomiędzy ośrodkami zawsze może stanowić zaczyn intelektualny i generować nowe koncepcje badawcze. Zdefiniowane przez Doktoranta ograniczenia dotyczące takich grup chorych jak: pacjentki poniżej 40 roku życia, z rozpoznaniem przedinwazyjnego raka przewodowego czy po leczeniu neoadjuwantowym w sposób naturalny wytyczają kierunki dalszych badań i pozwalają na wyciągnięcie wniosków o charakterze poznawczym i praktycznym.

Autor sam podnosi problem przydatności określania marginesu wycięcia jako wyznacznika oceny jakości leczenia chirurgicznego chorych na raka piersi i zwraca uwagę na prawdopodobne kierunki rozwoju metod z wykorzystaniem sieci neuronowych i sztucznej inteligencji odciążających radiologów i histopatologów.

Wnioski

Doktorant sformułował 7 wniosków. Odpowiadają one na postawione w celach założenia. Mam jednak odczucie, że preredagowanie wniosku pierwszego z mocnym akcentem na udowodnienie wartości tomosyntezy w materiale własnym oraz przesunięcie informacji o obniżeniu odsetka reoperacji do punktu drugiego uwypukliłoby siłę odpowiedzi na cel główny, a jednocześnie dałoby symetryczne odpowiedzi na poszczególne zadania. Treść wniosku siódmego jest bardziej konsekwencją wykluczenia wzmiankowanych chorych z analizy i stanowi wartościowy element podsumowania dyskusji.

Piśmiennictwo

Doktorant powołał się na 121 pozycji piśmiennictwa, prawidłowo dobranych i cytowanych, włączając w to najnowsze z lat 2020 i 2021. Świadczy to o znajomości literatury przedmiotu, umiejętności korzystania z licznych źródeł i docenienia publikacji tak rodzimych jak licznych zagranicznych ośrodków badawczych.



Zalety i ograniczenia pracy

Oprócz wymienionych przeze mnie argumentów dotyczących wyboru tematu bezdyskusyjnym walorem pracy jest zaprojektowanie i zrealizowanie tematu badawczego opartego o materiał własny, krytyczna analiza uzyskanych wyników i osiągnięcie istotnych celów. Przede wszystkim praktyczny aspekt pracy w postaci wprowadzenia metody, która przyniosła wymierną korzyść w postaci zmniejszenia odsetka reoperacji z powodu niedoszczętności wycięcia zmiany chorobowej.

Niewielki niedosyt budzi we mnie użycie siódmej (zamiast ósmej) edycji klasyfikacji TNM. Może dlatego, że Autor we wszystkich innych aspektach opiera się na najnowszych dostępnych danych, w tym cytując piśmiennictwo do 2021 roku włącznie. Z drugiej strony nowy TNM w ujęciu UICC pozostaje tradycyjnym stopniem zaawansowania anatomicznego. Natomiast nowy system wg AJCC wykracza poza anatomiczne zaawansowanie choroby, definiując jej prognozę i stanowi pomoc w wyborze najlepszego sposobu leczenia (co nie było przedmiotem dysertacji).

Uwagi edytorskie

1. Nie ma potrzeby rozwijania skrótów w tekście, jeżeli były wyjaśnione w wykazie skrótów (str. 41).
2. Rekomendacja i praktyka stosowana w czasopiśmie Nowotwory Journal of Oncology to numerowanie tabel przy użyciu cyfr i liczb rzymskich.
3. Niektóre tytuły tabel nie ilustrują w pełni ich zawartości np. tab. 12 „Porównanie czasu oceny śródoperacyjnej „ do czego? lub tab.13 „Porównanie czasu trwania zabiegu operacyjnego” ... zależnie od czego?
4. Zręczniejszym określeniem dla preparatu tkankowego w medycznym języku angielskim jest specimen niż preparation (str.19).

Powyższe uwagi nie umniejszają mojej wysokiej oceny przedstawionej do recenzji pracy, przygotowanej prawidłowo zarówno pod względem merytorycznym jak i metodologicznym.

Wnioski końcowe

Oceniając sposób zaplanowania i rozwiązania problemu badawczego uważam, że Pan doktor Tomasz Sachańbiński spełnia warunki stawiane pracownikom naukowym ubiegającym się o stopień naukowy doktora nauk medycznych.



Uzyskane przez Doktoranta wyniki są cennym wkładem do praktycznej wiedzy medycznej w obszarze chirurgicznego leczenia chorych na raka piersi.

Rozprawa doktorska lekarza Tomasza Sachańbińskiego zatytułowana „Porównanie mammografii i tomosyntezy w ocenie marginesów wycięcia u chorych na raka piersi operowanych z zaoszczędzeniem gruczołu piersiowego w Opolskim Centrum Onkologii w latach 2018-2020” w całości spełnia ustawowe wymogi stawiane pracom doktorskim.

Wobec powyższego mam zaszczyt i przyjemność przedstawić Wysokiej Radzie Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego wniosek o dopuszczenie lekarza Tomasza Sachańbińskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. zw. dr hab. n. med. Sylwia Grodecka-Gazdecka