

Lublin, dn. 11 kwietnia 2021 r.

Dr hab. n. med. Dariusz Sagan
Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej
Wydział Lekarski
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Jaczewskiego 8, 20-090 Lublin

Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. Łukasza Hauera pt.:
„Ocena wpływu obustronnej limfadenektomii śródpiersia
na wczesne powikłania okołooperacyjne,
u chorych leczonych z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca”
przygotowanej pod kierunkiem promotora
dr hab. med. Janusza Włodarczyka

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska autorstwa lek. Łukasza Hauera stanowi obszerne opracowanie naukowe analizujące wpływ obustronnej limfadenektomii śródpiersia na wczesne powikłania okołooperacyjne u chorych leczonych z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca.

W krajach wysoko uprzemysłowionych nowotwory złośliwe są obecnie bezsprzecznie uznawane za główną, obok chorób układu krążenia, przyczynę zachorowań i zgonów. Wśród nowotworów złośliwych rak płuca zajmuje czołowe miejsca zarówno pod względem częstości występowania, jak i przyczyny zgonów.

W diagnostyce i leczeniu raka płuca kluczowe znaczenie ma określenie stopnia zaawansowania klinicznego i/lub patomorfologicznego. Ma to przede wszystkim na celu właściwe zaplanowanie leczenia, w tym wybór najskuteczniejszej metody leczniczej i ocenę rokowania. Jest również niezbędne w ocenie wyników leczenia, porównaniu wyników pomiędzy różnymi grupami chorych lub ośrodkami terapeutycznymi oraz w badaniach naukowych. W tym celu stosowany jest system TNM oparty na charakterystyce trzech składowych: cechy T — oceniającej zasięg guza pierwotnego z uwzględnieniem jego wielkości, lokalizacji i stosunku do struktur i

narządów otaczających; cechy N — oceniającej zajęcie regionalnych węzłów chłonnych; oraz cechy M — oceniającej obecność przerzutów odległych. Właściwie zastosowana limfadenektomia jest jedną z metod umożliwiających precyzyjne i wiarygodne określenie cechy N.

Doszczętna resekcja chirurgiczna nowotworu jest uznawana za niekwestionowany „złoty standard” jako najskuteczniejsza forma leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca we wczesnym resekcyjnym stopniu zaawansowania. Jednakże jednym z warunków uzyskania radykalnej resekcji i dobrych wyników leczenia chirurgicznego jest kwalifikacja chorych w odpowiednio wczesnym stadium choroby, do czego niezbędna jest precyzyjna ocena stanu węzłów chłonnych śródpiersia. Tu właśnie znajduje zastosowanie limfadenektomia śródpiersia, która stanowi najbardziej precyzyjną i wiarygodną metodę określenia cechy N.

W świetle przedstawionych powyżej danych wybór tematu pracy doktorskiej przez lek. Łukasza Hauera uważam za bardzo trafny i wartościowy.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska liczy 72 strony, składa się z 9 rozdziałów, spisu piśmiennictwa liczącego 52 pozycje, oraz wykazu rycin, tabel i wykresów. Tekst rozprawy jest szeroko uzupełniony 8 tabelami, oraz zilustrowany 14 wykresami. Na wstępie rozprawa opatrzona jest wykazem skrótów. Praca cechuje się starannością edytorską i wysokimi walorami estetyczno-plastycznymi, została zredagowana i podzielona na rozdziały według klasycznego schematu stosowanego w rozprawach doktorskich.

We wstępie Autor w sposób interesujący wprowadził odbiorcę w problematykę podjętą w rozprawie. Przedstawił dobrze usystematyzowane dane na temat raka płuca. Tekst jest obrazowany rycinami, co ułatwia pełną percepcję przekazywanej treści i powoduje, że posiada on wartościowe walory dydaktyczne.

Cel pracy, którym była ocena wpływu obustronnej limfadenektomii śródpiersia na wczesne powikłania okołoperacyjne u chorych leczonych z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca, został przedstawiony szczegółowo w odpowiednim rozdziale rozprawy. Na wysoką ocenę zasługuje fakt, iż poza celami naukowymi, Autor dużą uwagę przykłada do klinicznych i praktycznych aspektów badanych zagadnień, co dodatkowo podnosi wartość przeprowadzonych badań.

W rozdziale Pacjenci i metodyka badania Doktorant szczegółowo opisał grupę objętą analizami, którą stanowiło 89 chorych leczonych resekcją chirurgiczną z powodu niedrobnokomórkowego pierwotnego raka płuca w Oddziale Klinicznym Chirurgii Klatki

Piersiowej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II w latach 2010-2015. Badana grupa obejmowała 65 mężczyzn oraz 24 kobiety w wieku od 43 do 75 lat. Pracę wykonano jako badanie prospektywne randomizowane. Randomizacja przeprowadzona została z użyciem komputerowego generatora liczb losowych. W wyniku randomizacji chorzy zostali podzieleni na dwie grupy: grupę badaną, którą poddano obustronnej limfadenektomii śródpiersia BML z dostępu szyjnego, oraz grupę kontrolną poddaną standardowej limfadenektomii śródpiersia SND. Analizie poddano następujące parametry kliniczne: czas trwania operacji, utratę krwi, liczbę usuniętych węzłów chłonnych, powikłania okołoperacyjne, objętość i czas drenażu po zabiegu operacyjnym, pooperacyjny przeciek powietrza oraz powikłania pooperacyjne.

Do analiz statystycznych Autor zastosował właściwie dobraną metodę z wykorzystaniem analizy wariancji ANOVA i testów post hoc Tukeya i Scheffego. Przyjęte metody badawcze zgodne są z międzynarodowymi standardami tego typu badań naukowych.

W wyniku przeprowadzonych badań Doktorant wykazał, że w grupie badanej średnia ilość usuniętych węzłów chłonnych śródpiersia była istotnie statystycznie wyższa niż w grupie kontrolnej (24,7 vs. 14,57; $p < 0,0001$) a średni czas trwania zabiegu operacyjnego był istotnie dłuższy (318,87 min vs. 220,71 min; $p < 0,001$). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie utraty krwi, powikłań okołoperacyjnych, objętości i czasu drenażu po zabiegu operacyjnym, pooperacyjnego przecieku powietrza oraz powikłań pooperacyjnych.

Opis wyników jest staranny i klarowny stanowiąc logiczną konsekwencję podjętych metod badawczych. Na wysoką ocenę zasługuje również dokładny i logiczny schemat przeprowadzonej analizy uzyskanych wyników z zastosowaniem adekwatnych metod badawczych. Autor przeprowadził szczegółową i dobrze dobraną analizę statystyczną uzyskiwanych wyników.

W dyskusji Doktorant w wyważony sposób omówił uzyskane wyniki i skonfrontował je z trafnie dobranymi wynikami badań innych autorów. Dyskusja wyników przeprowadzonych badań, jest wnikliwa, wyczerpująca i została napisana starannym językiem. Obejmuje zarówno badania kliniczne jak i teksty źródłowe. Rozdział ten świadczy o wystarczającej dojrzałości naukowej Autora, zawiera dobrze dobrane i wykorzystane w pracy pozycje piśmiennictwa, zarówno klasyczne jak i najnowsze, głównie anglojęzyczne.

Na podstawie wyników przeprowadzonych badań Autor wyciągnął następujące wnioski:

1. Obustronna limfadenektomia śródpiersia jest bezpieczna bez podwyższonego ryzyka powikłań, po przeprowadzonym leczeniu operacyjnym we wczesnym okresie okołoperacyjnym.
2. W trakcie przeprowadzonego leczenia operacyjnego statystycznie więcej węzłów chłonnych zostaje usuniętych podczas obustronnej limfadenektomii śródpiersia. Wykonując BML jednocześnie z torakotomią, usuwa się więcej węzłów chłonnych z okolicy śródpiersia, niż wykonując tylko torakotomię.
3. Nie wykazano różnicy statystycznej przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych śródpiersia pomiędzy analizowanymi grupami.
4. Wskazania do inwazyjnej weryfikacji węzłów chłonnych śródpiersia należy oprzeć na wytycznych ESTS opublikowanych w 2014 roku. Zgodnie z nimi inwazyjne stopniowanie węzłów chłonnych śródpiersia powinno się wykonać w następujących sytuacjach klinicznych: guz położony centralnie większy niż 3 centymetry, dodatnie węzły chłonne grup N1, powiększone węzły chłonne, stwierdzone w badaniu TK, ujemny wynik biopsji wykonanej pod kontrolą EBUS-EUS, podwyższone gromadzenie radioznacznika FDG w węzłach chłonnych śródpiersia i ujemny wynik biopsji.

Przedstawione wnioski logicznie wynikają z treści pracy i posiadają nie tylko wartość naukową, ale są również cenne z punktu widzenia praktyki klinicznej. Jedynie z obowiązku recenzenta pragnę przekazać drobną sugestię, dotyczącą wniosku 4 który, choć stanowi stwierdzenie w pełni trafne i niezmiernie cenne, to jest tylko luźno związany z uzyskanymi w pracy wynikami. Znacznie lepiej wpisywałby się we wstęp lub dyskusję. Przedstawione sugestie, ma w zasadniczej mierze charakter redakcyjny i w żadnym stopniu nie umniejsza znaczącej wartości naukowej pracy.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że Autor podjął się ambitnego zadania przeprowadzenia badań nad trudnym i niezwykle aktualnym problemem, jakim jest analiza wpływu obustronnej limfadenektomii śródpiersia na wczesne powikłania okołoperacyjne u chorych leczonych z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca. Badania zostały zaplanowane w sposób prawidłowy, a ich wyniki pozwoliły na realizację zamierzonego celu pracy. Mają one nie tylko znaczenie poznawcze, ale

również potencjalne znaczenie praktyczne w odniesieniu do zastosowań klinicznych. Wyniki uzyskane w pracy stanowią jednocześnie podstawę do formułowania nowych zagadnień badawczych, a tym samym kształtują perspektywy dalszych interesujących badań.

Przedłożona praca w pełni odpowiada wymogom formalnym i merytorycznym stawianym rozprawom doktorskim. W związku z tym mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki o zdrowiu Uniwersytetu Jagiellońskiego-Collegium Medicum wniosek o dopuszczenie lek. Łukasza Hauera do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Dariusz Sagan, FETCS