

Kraków, 4.05.2021

*dr hab. n med. Jerzy Soja, prof. UJ*  
*Klinika Pulmonologii*  
*II Katedra Chorób Wewnętrznych im Prof. A. Szczeklika*  
*Wydział Lekarski*  
*Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum*  
*ul. M. Jakubowskiego 2, 30-668 Kraków*

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Łukasza Hauera pt.:**

**„Ocena wpływu obustronnej limfadenektomii śródpiersia na wczesne powikłania okołooperacyjne u chorych leczonych z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca”**

**Promotor pracy: dr hab. med. Janusz Włodarczyk**

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie i jednocześnie najczęstszą przyczyną zgonów nowotworowych w Polsce. Według danych z 2015 roku standaryzowane współczynniki umieralności z powodu raka płuca w Polsce u mężczyzn i kobiet wynosiły odpowiednio 50/100000 i 17.9/100000. Jak wielki jest to problem zdrowotny świadczy fakt, że liczba zgonów z powodu raka płuca corocznie przewyższa liczbę zgonów z powodu raka piersi, jelita i gruczołu krokowego razem wziętych.

Stale wzrastająca liczba zachorowań na nowotwory płuc stawia przed lekarzami ogromne wyzwanie przeprowadzenia szybkiej i precyzyjnej diagnostyki mającej na celu nie tylko ustalenie typu histologicznego nowotworu, ale także przeprowadzenie badań molekularnych i oceny zaawansowania procesu nowotworowego.

W diagnostyce raka płuca, oprócz metod obrazowych, takich jak tomografia komputerowa klatki piersiowej (TK), czy pozytonowa tomografia emisyjna (*positron emission tomography*, PET) coraz częściej wykorzystywane są metody endosonograficzne: ultrasonografia wewnątrzskrzelowa (*endobronchial ultrasound*, EBUS) i ultrasonografia wewnątrzprzełykowa (*endoscopic ultrasound*, EUS), pozwalające na wykonywanie biopsji węzłów chłonnych śródpiersia i wnęk oraz zmian guzowatych przylegających do ściany oskrzeli lub tchawicy w czasie rzeczywistym. Zastosowanie obu metod zwiększa zakres badanych grup węzłów chłonnych i podnosi skuteczność endosonografii (93 %-96 %).

Jednak u części chorych metody endosonograficzne mogą być niewystarczające, co stwarza konieczność wdrożenia inwazyjnych metod diagnostyki węzłów chłonnych śródpiersia do których zalicza się rozszerzoną mediastinoskopię szyjną, wideomediastinoskopową limfadenektomię śródpiersia (*VAMLA*) czy rozszerzoną limfadenektomię śródpiersia z dostępu szyjnego (*TEMLA*).

W leczeniu NDRP, w zależności od stopnia zaawansowania choroby stosuje się leczenie operacyjne, radioterapię, chemioterapię, leczenie ukierunkowane molekularnie (celowane), czy immunoterapię. Jednym z najważniejszych czynników decydujących o wyborze metody leczenia jest obecność przerzutów w węzłach chłonnych śródpiersia. Leczenie chirurgiczne, będące najskuteczniejszą metodą, możliwe jest jednak tylko u ok. 20% chorych. Obejmuje ono standardowo wycięcie płata płuca lub całego płuca wraz z węzłami chłonnymi po tej stronie. W części ośrodków torakochirurgicznych dysponujących odpowiednio wyszkoloną kadrą medyczną, czasami stosuje się rozszerzoną limfadenopatię śródpiersia.

Przedstawiona do recenzji praca liczy 72 strony i ma typowy układ dla dysertacji doktorskich. Zawiera wstęp, założenia i cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusję, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo oraz spis tabel i wykresów. Na początku pracy doktorskiej dołączono wykaz używanych skrótów.

We wstępie autor szczegółowo omówił metody diagnostyki raka płuca oraz anatomię układu chłonnego płuc i śródpiersia. Przedstawił zasady leczenia raka płuca i zakres leczenia operacyjnego. Omówił również rodzaje usunięcia węzłów chłonnych śródpiersia zgodnie z wytycznymi ESTS.

Celem pracy była ocena wpływu obustronnej limfadenektomii śródpiersia na wczesne powikłania okołoperacyjne u chorych leczonych z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Jak dotąd w piśmiennictwie nie ukazały się wyniki takich badań co wskazuje na ich nowatorski charakter.

Do badań zakwalifikowano 89 chorych leczonych chirurgicznie z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu klinicznego zaawansowania I-III. Badana grupa obejmowała 65 mężczyzn oraz 24 kobiety w wieku od 43 do 75 lat. Grupy porównywalne były pod względem wieku, BMI, RCRI, thoracscore, stopnia nasilenia duszności wg skali MRC, jak i klinicznego oraz patologicznego zaawansowania NDRP co wskazuje na dobry dobór grup.

Badanie przeprowadzono w Oddziale Klinicznym Chirurgii Klatki Piersiowej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II w latach 2010-2015. Badanie było badaniem prospektywnym z randomizacją w stosunku 1:1.

Chorzy zostali podzieleni na 2 grupy: w grupie badanej wykonano obustronną limfadenektomię śródpiersia z dostępu szyjnego (BML) podczas gdy w grupie kontrolnej standardową limfadenektomię śródpiersia (SND). Podczas operacji oceniano liczbę usuniętych węzłów chłonnych i powikłania okołoperacyjne, zaś w okresie pooperacyjnym objętość i czas drenażu po zabiegu operacyjnym, pooperacyjny przeciek powietrza oraz powikłania pooperacyjne. Do rozdziału pacjenci i metodyka badania należałoby dołączyć opis i zasady interpretacji skali ryzyka kardiologicznego (RCRI) i wskaźnika torakochirurgicznego ryzyka okołoperacyjnego (thoracscore) analizowanych w pracy.

Analizę statystyczną przeprowadzono w oparciu o pakiet STATISTICA 6.1 (Stat. Soft USA) z wykorzystaniem jednoczynnikowej analizy wariancji ANOVA i testów post hoc Tukeya i Scheffego. W analizach jako istotne przyjęto efekty, dla których  $p < 0.05$

Wyniki zostały przedstawione jasno i przejrzysto dzięki licznym wykresom i tabelom. W badaniach wykazano, że BML jest metodą bezpieczną nie wiążącą się ze zwiększonym ryzykiem powikłań we wczesnym okresie okołoperacyjnym w porównaniu do chorych, u których wykonano standardową limfadenektomię śródpiersia (SND). Nie stwierdzono różnic w zakresie śródoperacyjnej utraty krwi, objętości i czasie drenażu z opłucnej oraz czasie trwania przecieku powietrza. Jedynie czas trwania operacji w grupie SND był znamienne krótszy niż w grupie BML (220,71 min vs 318,87 min,  $p < 0,001$ ).

W grupie BML usunięto znacznie więcej węzłów chłonnych z porównaniu z grupą kontrolną (24,7 vs 14,57;  $p < 0,0001$ ), jakkolwiek nie stwierdzono istotnej różnicy dla przerzutów do węzłów chłonnych śródpiersia w obu grupach. Ciekawą byłaby ocena, czy usunięcie większej liczby węzłów chłonnych przekłada się na lepsze rokowanie pacjentów?

Wyniki badań lek. med. Łukasz Hauer omawia w dyskusji, która napisana jest w sposób przejrzysty, spójny i dojrzały. Uzyskane wyniki badań Doktorant skonfrontował z wynikami badań innych autorów wykazując się dużą znajomością tematu. W pracy autor powołuje się na liczne, odpowiednio dobrane pozycje piśmiennictwa. Dyskusja nie budzi zastrzeżeń recenzenta. Jedyna uwaga dotyczy 6MWT. Test ten nie odzwierciedla jedynie stanu układu

krążenia. Test umożliwia ocenę submaksymalnej wydolności wysiłkowej pacjenta, jednak bez oceny wydolności poszczególnych układów.

Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorant sformułował 4 wnioski. Trzy pierwsze wynikają z uzyskanych wyników badań, podczas gdy czwarty wniosek jest praktyczną wskazówką do kwalifikacji chorych do inwazyjnej weryfikacji węzłów chłonnych śródpiersia zgodnie z zaleceniami ESTS.

Ostatnia część pracy zawiera streszczenie w języku polskim i angielskim będące podsumowaniem pracy oraz spis tabel i rycin.

Chciałem podkreślić, że rozprawa doktorska została dobrze zaplanowana i zrealizowana z zastosowaniem odpowiednio dobranych metod. Wyniki opracowano dzięki właściwie dobranym metodom statystycznym, które przedstawiono w czytelny sposób. Praca ma nie tylko walory poznawcze, ale i znaczenie praktyczne.

W przebiegu całego badania Doktorant wykazał się bardzo dużą wiedzą w zakresie tematyki prowadzonego badania. Nieliczne drobne uwagi krytyczne, sugestie recenzenta oraz niedociągnięcia edytorskie w żadnym wypadku nie obniżają wartości pracy lek. med. Łukasza Hauera.

W podsumowaniu uważam, że przedstawiona mi do recenzji praca doktorska spełnia formalne wymagania stawiane pracy doktorskiej, dlatego też mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki o Zdrowiu Uniwersytetu Jagiellońskiego-Collegium Medicum wniosek o dopuszczenie lek. med. Łukasza Hauera do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

***dr hab. n med. Jerzy Soja, prof. UJ***