

Bydgoszcz, dnia 26.02.2018 r.

Prof. dr hab. med. Janusz Kowalewski
Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej i Nowotworów
Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Ocena

Rozprawy doktorskiej lek. Piotra Błasiaka

na temat: "Znaczenie czynników predykcyjnych i prognostycznych u chorych leczonych operacyjnie z powodu przerzutów nowotworowych do płuc – 10 lat obserwacji"

Recenzja zlecona uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu z dnia 17.01.2018 r.

Leczenie operacyjne przerzutów nowotworowych do płuc jest uznaną metodą postępowania i stosowaną od wielu lat. Aby tę metodę wdrożyć muszą być spełnione podstawowe warunki: możliwość przeprowadzenia doszczętnej operacji w zakresie mięszu płucnego, brak przerzutów do innych narządów i/lub węzłów chłonnych, znane i wyleczone (lub możliwe do wyleczenia) ognisko pierwotne, dobry stan chorego umożliwiający wycięcie przerzutów z mięszu płucnego i pozwalający na właściwą jakość życia po operacji. Dobrze, jeżeli czas od rozpoznania ogniska pierwotnego do rozpoznania przerzutów jest jak najdłuższy. Chorzy, którzy spełniają te warunki zwykle są leczeni operacyjnie. Ci zaś, którzy ich nie spełniają zwykle poddawani są chemioterapii. Porównywanie wyników leczenia operacyjnego i systemowego chorych z przerzutami nowotworowymi do płuc wypada z

reguły na korzyść operacji, ale istotną trudnością takich porównań jest zapewnienie podobieństwa porównywanych grup.

Dlatego też uważam, że zagadnienia podjęte w rozprawie: lek. Piotra Błasiaka na temat: „Znaczenie czynników predykcyjnych i prognostycznych u chorych leczonych operacyjnie z powodu przerzutów nowotworowych do płuc – 10 lat obserwacji” są ważne i bardzo aktualne.

Do oceny przedstawiono mi pracę w formie oprawionego wydruku komputerowego zawierającego 104 strony (w tym 20 tabel i 67 rycin). Praca podzielona została na 16 typowych rozdziałów i zawiera m. in. wstęp, założenia i cel pracy, materiał i metody badań, wyniki, dyskusję, wnioski, piśmiennictwo, wykaz tabel i rycin streszczenie w języku polskim i angielskim oraz aneks.

We wstępnych rozdziałach 1-5 Autor w sposób wyczerpujący, świadczący o bardzo dużej znajomości tematu opisuje kwestie związane z epidemiologią i patogenezą przerzutów nowotworowych do płuc, definiuje czynniki prognostyczne i predykcyjne, zapoznaje czytelnika z możliwościami współczesnej diagnostyki obrazowej i patomorfologicznej przerzutów oraz możliwościami ich leczenia, skupiając się na leczeniu operacyjnym.

Lektura tych rozdziałów przekonuje czytelnika, że Doktorant zapoznał się dogłębnie z analizowanymi problemami.

Celem pracy było sprawdzenie wpływu wybranych czynników prognostycznych i predykcyjnych na przeżycie chorych po leczeniu operacyjnym przerzutów nowotworowych do płuc i porównanie otrzymanych wyników z danymi z literatury.

Metody. Te cele Doktorant postanowił zrealizować analizując przeżycia 340 chorych, u których we Wrocławskim Ośrodku Torakochirurgii w latach 2005-2014 wykonano 439

operacji z powodu przerzutów nowotworowych do płuc. W analizie uwzględniono m.in. typ nowotworu pierwotnego, liczbę operacji u jednego chorego, dostęp operacyjny, zakres wycięcia miąższu płucnego, liczbę i wielkość usuwanych przerzutów, status węzłów chłonnych, choroby współistniejące, czas hospitalizacji, parametry morfologii krwi, badanie spirometryczne i BMI. Metody statystyczne są właściwie dobrane.

W rozdziale **wyniki** oprócz dokładnych opisów uzyskanych rezultatów badań Autor prezentuje 2 tabele i 38 rycin. Proces dokumentowania wyników jest więc bardzo rozbudowany, wieloaspektowy i świadczy o dużej skrupulatności Autora. Ustalono, że mediana przeżycia dla wszystkich chorych wnosila 51 miesięcy, zaś 5 lat przeżyło 43% pacjentów. Na kolejnych rycinach przedstawione są dane dotyczące przeżyć po leczeniu operacyjnym przerzutów do płuc poszczególnych nowotworów oraz zależność pomiędzy czasem przeżycia a poszczególnymi czynnikami prognostycznymi i predykcyjnymi.

Dyskusja to bardzo obszerny i krytyczny rozdział. Porównane zostały wyniki uzyskane w ośrodku w różnych aspektach. Doktorant bardzo rzeczowo porównuje również swoje wyniki z danymi przedstawianymi przez innych autorów. Umiejętnie posługuje się tutaj starannie dobranym najnowszym piśmiennictwem.

Trzy **wnioski** w pełni odpowiadają na postawione cele pracy. Są one przedstawione w sposób wyważony, ale zdecydowany. Świadczą o dużej dojrzałości naukowo-badawczej Autora. Okazało się, że istotnymi czynnikami prognostycznymi są: liczba przerzutów i ich wielkość, współistniejące przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia, DFI. Najlepsze rokowanie mają chorzy z przerzutami raka nerki i jelita grubego, najgorsze zaś chorzy, u których przerzuty do płuc spowodował czerniak, rak krtani lub pęcherza moczowego. Najważniejszym czynnikiem predykcyjnym zaś jest doszczętność usunięcia przerzutów.

Doktorant powołał się w rozprawie na 147 pozycji **piśmiennictwa**, głównie anglojęzycznego, które w większości ukazało się po 2010 roku. Spis literatury jest dokonany w kolejności cytowania w tekście. Piśmiennictwo jest nowoczesne, dotyczące wielu dziedzin, a ich zgromadzenie świadczy o dużej determinacji Autora w zdobywaniu wiedzy i chęci dogłębnego przestudiowania badanego zagadnienia. Należy uwzględnić publikacje autorów polskich, którzy na tym polu mają znaczące osiągnięcia.

Z obowiązku recenzenta przedstawiam uwagi ogólne i stylistyczne do pracy:

1. Str. 7, w. 3: sugeruję unikanie stwierdzenia „...choroba przerzutowa dotyczy jamy opłucnowej”. Jama ta jest bowiem przestrzenią anatomiczną, a przerzuty mogą lokalizować się na opłucnej ściennej lub płucnej. Podobnie str. 16: „infiltracji jamy opłucnowej”.
2. Str. 9. Określenie „rak sutka” proponuję zamienić na rak piersi. Wartość prognostyczna powinna być oparta **na** rzetelnie wykonanych badaniach nie zaś „o rzetelnie wykonane badania.
3. Str. 14. Ryc. 4. Według mojego rozeznania biopsje igłowe mają znacznie większe znaczenie w diagnostyce przerzutów nowotworowych do płuc niż bronchoskopia.
4. Tabela 8. Rak jelita grubego, a poniżej rak odbytnicy. Należy pamiętać, że jelito grube = okrężnica + odbytnica. Sugeruję, aby w tabeli 8 pojęcie „rak jelita grubego” zamienić na „rak okrężnicy”.
5. Str. 31. „Nieradykalną biopsję zmian wykonano u 45 pacjentów” – tekst; w tabeli zaś jest 41. Chory z izolowanym przerzutem do węzłów śródpiersia gr. 7 (tekst i tabela 11) nie powinien być (moim zdaniem) uwzględniany, gdyż praca dotyczy

„...chorych leczonych operacyjnie z powodu przerzutów nowotworowych do płuc.”

6. Str. 32. Autor podaje, że wykonano 439 operacji u 340 chorych (tab. 8, 9, 10, 11, 12, 13). Natomiast, gdy analizowano liczbę operacji w zależności od wielkości przerzutu, to pojawia się liczba operacji 309, zaś liczba operacji w zależności od strony operowanej wynosi 409. Kwestia ta wymaga wyjaśnienia w tekście.
7. Str. 33. „współczynnik BMI” powtórzenie: I (index) = współczynnik.
8. Str. 34 „Okres 5-letniego przeżycia wyniósł ponad 43%”. Proponujędotyczył ponad 43% chorych.
9. Str. 35. 50,88% mężczyzn i 48,12% kobiet \neq 100%.
10. Str. 36. Jelito grube = okrężnica + odbytnica.
11. Str. 43. Czytamy: „Znacznie dłużej żyją chorzy po wykonaniu resekcji klinowej, płata płuca lub też segmentu, aniżeli po nieradykalnej biopsji zmian.” Zbyt śmiało wydaje się jednak stwierdzenie Autora, że w związku z tym te wyniki „świadczą również o wyższości radykalnej operacji chirurgicznej przerzutów nad chemioradioterapią lub nieskuteczności tej skojarzonej metody leczenia.” Jak zaznaczyłem na wstępie są to dwie różne grupy pacjentów.
12. Str. 46. Autor stwierdza: Obecnie wiadomo że rokowanie chorych, u których wycięto węzły chłonne jest lepsze”. Nie przedstawia piśmiennictwa, z którego to wynika. Według mojej wiedzy obecność przerzutów do węzłów chłonnych śródpiersia (poza przerzutami do płuc) istotnie pogarsza rokowanie, natomiast ich usunięcie tego rokowania nie zmienia.

13. Str. 53. Do określenia skuteczności określonej metody leczenia lepiej jest podawać czas pobytu w szpitalu od rozpoczęcia leczenia (tutaj od operacji) do wypisu ze szpitala, nie zaś całkowity czas hospitalizacji.
14. Str. 73. Informacja zawarta w drugim zdaniu pierwszego wniosku: Resekcja wszystkich przerzutówczęsto poprawia jakość życia” jest jak najbardziej słuszna, ale nie do końca znajduje odzwierciedlenie w przeprowadzonych badaniach.
15. Autor wykonał bardzo dużą i wartościową pracę, ważną z punktu widzenia onkologicznego. Należy zdawać sobie sprawę, że na wyniki leczenia operacyjnego przerzutów nowotworowych do płuc oprócz zapewnienia radykalizmu operacji ma bardzo duży wpływ rodzaj nowotworu pierwotnego. Stąd moja sugestia, aby dodatkowo rozważyć możliwość opublikowania wyników leczenia przerzutów do płuc poszczególnych nowotworów. Bardziej przekonujące będzie wykazanie wpływu na przeżycie chorych wielkości przerzutów, ich liczby, położenia w miększu płuca itd. konkretnego nowotworu niż 17 różnych nowotworów porównywanych w jednej grupie. Warto podkreślić, że liczby chorych są znaczące: 90 chorych na raka jelita grubego, 53 na raka nerki, 42 na raka piersi.

Praca napisana jest ze swadą, właściwie pod względem warsztatowym i ma wspinała szatę graficzną. Z pracy wynika, że lek. Piotr Błasiak doskonale połączył swoje umiejętności zawodowe i pasje naukowe. Praca wpisuje się wyraźnie w aktualny trend poszukiwania metod leczenia przerzutów nowotworowych do płuc, które istotnie wydłużają życie choremu.

Poczynione przeze mnie uwagi powinny być odczytane jako jedynie porządkujące i nie zmieniają bardzo pozytywnej oceny całości dysertacji.

Sumując pragnę stwierdzić, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa pt.: „Znaczenie czynników predykcyjnych i prognostycznych u chorych leczonych operacyjnie z powodu przerzutów nowotworowych do płuc – 10 lat obserwacji” odpowiada w pełni wymogom pracy doktorskiej. Doktorant wykazał się nowoczesną wiedzą w zakresie tematyki badań, spostrzegania klinicznego, gromadzenia i analizy danych. Recenzowana praca jest oryginalnym samodzielnym opracowaniem naukowym bardzo ważnego problemu, jakim jest leczenie przerzutów nowotworowych do płuc.

Pozytywna ocena rozprawy odpowiadająca warunkom określonym w art. 11 Ustawy o tytule naukowym i stopniach naukowych (dz. Ust. Nr 65/90 poz. 386) upoważnia mnie do przedłożenia wniosku Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich o dopuszczenie lek. Piotra Błasiaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na istotne walory naukowe pracy wnioskuję o jej wyróżnienie.

Kierownik
Katedry i Kliniki Chirurgii Klatki
Piersiowej i Nowotworów
prof. zw. dr hab. Sławosz Kowalewski

