

Dr hab. n. med. Paweł Rybojad
ADIUNKT KATEDRY I KLINIKI CHIRURGII KLATKI PIERSIOWEJ
UNIwersytetu Medycznego w Lublinie
KIEROWNIK KLINIKI CHIRURGII KLATKI PIERSIOWEJ
ŚWIĘTOKRZYSKIEGO CENTRUM ONKOLOGII

Jaczeńskiego 8
20-950 Lublin
Polska

Tel. (81)7244905
(81)7244900
fax (81) 7244900
e-mail: rybojad@wp.pl

Lublin, dn. 15.04.2021 r.

Ocena

rozprawy doktorskiej Pani lekarz Aleksandry Piórek, pt.: "Pierwotne nowotwory tchawicy – ocena prognostycznej wartości wybranych czynników demograficznych, patomorfologicznych i klinicznych", wykonanej pod kierunkiem Pana Prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego.

Pierwotne nowotwory tchawicy należą do chorób o niskiej częstości występowania. Stanowią one zaledwie 0,2% wszystkich nowotworów dróg oddechowych i 0,02%-0,04% wszystkich nowotworów złośliwych. Jednocześnie, około 90% pierwotnych nowotworów tchawicy u dorosłych stanowią zmiany złośliwe. Roczna zachorowalność pozostaje wciąż niska i wynosi około 0,1 przypadków na 100 000. Dwie główne postaci: rak płaskonabłonkowy (*squamous cell carcinoma*; SCC) i rak gruczołowo-torbielowaty (*adenoid cystic carcinoma*; ACC) stanowią wspólnie ponad dwie trzecie wszystkich, pierwotnych nowotworów tchawicy. Pierwotne nowotwory tchawicy są bardzo rzadkie, a dane literaturowe na ich temat są niezwykle skąpe. Rzadkość występowania oraz ich zróżnicowanie sprawiają, że diagnostyka, leczenie i opieka nad chorymi stanowi duże wyzwanie w zakresie przeprowadzenia optymalnego postępowania.

Celem pracy było przeprowadzenie analizy wyników leczenia chorych z rozpoznaniem pierwotnego nowotworu tchawicy, prowadzonego w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowym Instytucie Badawczym (NIO-PIB).

Analizę przeprowadzono w celu określenia czynników o znaczeniu rokowniczym wobec wskaźników przeżycia. Wśród analizowanych czynników o potencjalnym znaczeniu rokowniczym zostały uwzględnione:

- czynniki kliniczne
- czynniki patomorfologiczne
- czynniki laboratoryjne
- czynniki związane z zastosowanym leczeniem

Temat podjętych przez Doktorantkę badań uważam za niezwykle interesujący, celowy i w pełni uzasadniony.

Przedstawiona mi do recenzji praca licząca 112 stron maszynopisu ma układ treści typowy dla prac badawczych. Zawiera 23 ryciny, 12 tabel oraz 5 załączników. Praca zaopatrzona jest również w wykaz skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz listę 97 pozycji piśmiennictwa, przedstawioną w kolejności cytowań.

Doktorantka we wprowadzeniu przedstawiła aktualny stan wiedzy na temat klasyfikacji, epidemiologii i leczenia pierwotnych nowotworów tchawicy.

W wykazie skrótów na stronie 7, a także w dalszym tekście zabrakło wyjaśnienia niektórych pozycji, np.: HR (Hazard Ratio). Należy jednocześnie zauważyć, że dla większości osób czytających prace naukowe skróty te są powszechnie znane.

Na stronie 12 w podrozdziale „Diagnostyka”, wydaje się, że więcej miejsca można by poświęcić bronchofiberoskopii. W dzisiejszych czasach to właśnie to narzędzie, z uwzględnieniem jego dodatkowego oprzyrządowania (USG, autofluorescencja) pozwala często wykryć zmiany patologiczne we wczesnym stadium. Ma to szczególne znaczenie przy postaci ACC, gdyż jej rozprzestrzenianie ma charakter podśluzówkowy. Bronchoskopia klasyczna, którą wspomina Doktorantka jako metodę preferowaną, jest obecnie dostępna głównie w ośrodkach torakochirurgicznych więc częstość jej wykonywania jest znacznie niższa niż bronchofiberoskopii. Jednocześnie wirtualna bronchoskopia, o której wspomina Autorka, jest wprawdzie narzędziem dość czułym, jednakże w większości ośrodków rzadko wykonywana, a jej interpretacja jest często wątpliwa.

Na stronie 13, w podrozdziale „Leczenie”, doktorantka wskazuje przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego, podając, że przerzuty odległe są przeciwwskazaniem do leczenia postaci SCC. Pomimo nieco innej dynamiki wzrostu i „kliniki” tej postaci, wydaje się, że jest to przeciwwskazanie do leczenia operacyjnego wszystkich postaci raka tchawicy.

Na stronie 15 w podrozdziale „Paliatywne leczenie chirurgiczne”, Doktorantka wspomina o stentach samorozprężalnych i silikonowych. Podane wiadomości wydają się jednak nieco nieaktualne. Nowa generacja samorozprężalnych stentów wykonywana jest obecnie z materiałów pozwalających długotrwałe utrzymanie. Stenty silikonowe nie są obecnie tak powszechnie stosowane, z uwagi na trudności aplikacyjne i problemy występujące w trakcie ich utrzymania.

Na stronie 22 Doktorantka podaje spektakularne efekty leczenia SCC przy pomocy immunoterapii. Wydaje się, że to właśnie ten kierunek leczenia powinien być najintensywniej badany i rozwijany.

Podsumowując ocenę tej części rozprawy, pomimo zamieszczonych uwag stwierdzam, że we wstępie przejrzystość i wyczerpująco zostały przedstawione aktualne poglądy na temat pierwotnych nowotworów tchawicy, ich aspektów klinicznych, diagnostycznych i leczniczych. Świadczy to o bardzo dobrej orientacji Doktorantki w opracowywanym temacie.

W dalszej części Autorka przedstawia cele pracy, które są konsekwentnie realizowane w trakcie rozprawy.

W rozdziale „Metodyka Badań” do retrospektywnej analizy włączono chorych leczonych w Klinice Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej NIO-PIB w Warszawie w okresie między styczniem 2000 i grudniem 2016 roku. Zidentyfikowano chorych z nowotworem tchawicy przeszukując rejestr nowotworów instytucji, używając kodu rozpoznania ICD-10 – C33. Ostatecznie zidentyfikowano 89 aktywnie leczonych chorych z rozpoznaniem pierwotnego nowotworu tchawicy. Do analizy byli kwalifikowani dorośli chorzy spełniający łącznie warunki, które obejmowały:

- rozpoznanie pierwotnego nowotworu tchawicy
- posiadanie pełnej dokumentacji medycznej.

Nie do końca zrozumiałoby wydawać się być drugie kryterium włączenia do badań, skoro w dalszej części rozprawy Doktorantka podaje, że brakowało niektórych danych. Braki dotyczące stanu sprawności, nikotynizmu, objawów, stężenia Hgb i LDH sięgały nawet 50%. Powyższe niedostatki spowodowały, że analiza unikatowego materiału przedstawionego przez Autorkę stała się nieco wadliwa. Z drugiej strony zrozumiałoby wydawać się dążenie do zaprezentowania jak największej grupy chorych, kosztem tak niewielkich niedociągnięć.

Zastosowana przez Doktorantkę własna klasyfikacja TNM wydaje się jak najbardziej prawidłowa. Pomimo, że w rozdziale „Metodyka Badań” nie jest to wystarczająco podkreślone, to jednak w dalszych częściach pracy Autorka opisuje, że pacjenci z cechą N2 traktowani byli w analizach jako pacjenci z cechą M1, co wydaje się być zabiegiem ze wszech miar uzasadnionym, w odniesieniu do nowotworów tchawicy.

Wyniki badań zostały poddane analizie statystycznej z zastosowaniem środowiska języka R w wersji 3.5.1 (The R Foundation for Statistical Computing, Wiedeń, Austria 2013), a użyte testy pozwoliły na wnikliwą ocenę badanego materiału.

Rozdział „Charakterystyka badanych chorych” został przedstawiony zwięźle i przejrzysto.

Rozdział „Wyniki” wnikliwie prezentuje analizy jedno- i wielo-czynnikowe czasów przeżycia i przeżyć w zależności od wybranych parametrów klinicznych, patomorfologicznych, laboratoryjnych oraz związanych z zastosowanym leczeniem. Z uwagi na braki danych, do analiz wieloczynnikowych nie włączano zmiennych, dla których odsetek braków był większy niż 30%. Ten zabieg pozwolił na nieco większy obiektywizm, należy jednak podkreślić, że braki te przyczyniły się do zmniejszenia jednoznaczności wyników, przez co trudno jest na ich podstawie wyciągać daleko idące wnioski.

Przy prezentacji wyników, poczynając od Ryciny 7, Autorka zastosowała zabieg polegający na zaprezentowaniu wyjaśnień statystycznych dotyczących wykresu poprzez umieszczenie ich w tabelach pod wykresami. Wydaje się, że optymalne byłoby umieszczenie tabeli lub ich zawartości na rycinie lub nad podpisem ryciny. W trakcie dalszej analizy zabieg ten wydaje się jednak nie mieć istotnego wpływu na czytelność zaprezentowanych wyników.

W mojej ocenie rozdział Dyskusja jest napisany wprost perfekcyjnie. Doktorantka niezwykle dokładnie ustosunkowała się do wyników badań własnych, w oparciu o najnowszą wiedzę z zakresu patomorfologii, onkologii i chirurgii. Recenzowana praca prezentuje największą grupę pacjentów z pierwotnym rakiem tchawicy, leczonych w jednym ośrodku w Polsce. Ocena i porównanie wyników statystycznych jest utrudniona z uwagi na rzadkość i różnorodność nowotworów tchawicy. W dyskusji doktorantka odniosła się krytycznie niemal do wszystkich pozornych „mankamentów” prezentowanej pracy, poruszanych także w poniższej recenzji i omówiła je w sposób niezwykle analityczny. Świadczy to o pełnej

świadomości Autorki co do niewielkich uchybień i ograniczeń, których jednak trudno był uniknąć, chcąc zaprezentować tak interesujący materiał badawczy.

Rozprawę kończy rozdział „Podsumowanie i wnioski”, które stanowią wyczerpujące podsumowanie zagadnień zawartych w celu i założeniach pracy. Doktorantka zaznacza w nim, że pomimo że prezentowana praca jest jedną z największych dostępnych w polskim piśmiennictwie, to wyniki należy traktować z ostrożnością, ponieważ ocenianą populację stanowiła nadal mała i niejednorodna grupa leczonych przez okres 16 lat.

Rozprawa przygotowana jest niezwykle starannie i stanowi oryginalny dorobek naukowy Doktorantki. Potwierdza ona umiejętność samodzielnego prowadzenia badań, właściwego analizowania wyników i zdolności poprawnego wnioskowania. Badania są wynikiem samodzielnej koncepcji autorskiej i wzbogacają stan wiedzy na temat pierwotnych nowotworów tchawicy. Mam nadzieję, że kontynuowanie rozpoczętych przez Autorkę prac pozwoli w przyszłości opracować modele wzorcowej diagnostyki i leczenia pierwotnych nowotworów tchawicy nie tylko w Polsce ale także na świecie.

Całość rozprawy – w opinii recenzenta – zasługuje na bardzo wysoką ocenę z wyróżnieniem.

Reasumując, w oparciu o przeprowadzone badania oraz wyniki uzyskane przy zastosowaniu nowoczesnych i wiarygodnych metod, wiedzę Doktorantki oraz swobodę poruszania się w temacie będącym przedmiotem badań, uważam, że omawiana rozprawa spełnia wymagania stawiane pracom doktorskim i na tej podstawie mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego (NIO-PIB) wniosek o dopuszczenie **Pani lekarz Aleksandry Piórek** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Paweł Rybojad