



Prof. zw. dr hab. med. Wojciech P. Polkowski
Kierownik Katedry Onkologii i Kliniki
Chirurgii Onkologicznej
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Lublin, 31 maja 2021 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Marka Czarneckiego pt.
Ocena wyników leczenia guzów odbytnicy w technice przezodbytovej
endoskopowej mikrochirurgii (TEM)
ze szczególnym uwzględnieniem gruczolakoraków.

Zgodnie z wynikami badania Eurocare-5, prawdopodobieństwo przeżycia 5 lat chorych na raka odbytnicy w Europie nie przekracza 56%. Standardem leczenia chorych na zaawansowanego raka odbytnicy jest leczenie skojarzone, na które składa się chemio- i/lub radioterapia przedoperacyjna oraz radykalne leczenie chirurgiczne z całkowitym wycięciem mezorektum. Jak wskazuje raport z prospektywnego, wieloośrodkowego badania obserwacyjnego prowadzonego w Polsce pod auspicjami Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej z 2018 r., leczenie neoadiuwantowe oraz operacje oszczędzające zwieracze wykonano u ponad połowy chorych. Mniej niż co 10-ty chorych był operowany minimalnie inwazyjną techniką laparoskopową. Powikłania pooperacyjne zaobserwowano u ponad 21% chorych, wśród nich ciężkie u prawie 8% operowanych chorych. Śmiertelność pooperacyjna wyniosła 1,1%. Konieczność wyłonienia stomii wiąże się z obniżeniem jakości życia chorych. Wysiłki skierowane na utrzymanie dotychczasowej jakości życia chorych poprzez zachowanie zwieraczy, dążenie do minimalizacji urazu operacyjnego oraz wzrastająca liczba chorych w wieku podeszłym, obciążonych poważnymi chorobami współistniejącymi,

doprowadziły do co raz większego zainteresowania taktyką postępowania „czekaj i patrz” po zastosowaniu radioterapii, a także rozwojem minimalnie inwazyjnych metod leczenia chirurgicznego. Wśród nich najbardziej obiecującą jest przezodbytnicza endoskopowa mikrochirurgia (ang. *transanal endoscopic microsurgery* – TEM) wprowadzona do praktyki klinicznej przez Gerharda Buessa w 1983 r., a w Polsce przez Piotra Richtera i wsp. [NOWOTWORY *Journal of Oncology*. 2006;56(6):676–681]. Metoda ta pozwala na endoluminalne pełnościenne wycięcie guzów odbytnicy. Z jednej strony TEM cechuje się niewielkim urazem operacyjnym, umożliwia zachowanie dotychczasowej jakości życia chorych, niski odsetek powikłań pooperacyjnych oraz krótki czas hospitalizacji. Jednak brak możliwości uzyskania rozległych marginesów resekcji oraz wycięcia układu chłonnego, nie pozwalają uznać TEM za ekwiwalent standardowej resekcji. Zastosowanie metody TEM w leczeniu raka odbytnicy jest w Polsce wciąż techniką nieczęsto stosowaną. Dlatego podjęcie przez doktoranta próby oceny własnych wyników leczenia guzów odbytnicy metodą przezodbytowej endoskopowej mikrochirurgii (TEM), jest poznawczo uzasadnione i może mieć realne zastosowanie w praktyce klinicznej.

Doktorant jasno sformułował cele szczegółowe swojej analizy: 1) ocena bezpieczeństwa (wczesnych i odległych powikłań pooperacyjnych) i skuteczności (niepowodzeń miejscowych i konieczności wykonania reoperacji) TEM u wszystkich zakwalifikowanych chorych; 2) ocena wyników leczenia raka gruczołowego odbytnicy w stopniu T1-T2N0M0 metodą TEM w porównaniu do chorych operowanych metodami klasycznymi.

We wstępie doktorant przybliżył metody leczenia operacyjnego guzów odbytnicy, zaczynając od historii technik operacyjnych w nowotworach odbytnicy, a następnie metod miejscowego leczenia guzów odbytnicy, poprzez zasady kwalifikacji do leczenia TEM, po najczęstsze powikłania w chirurgii nowotworów odbytnicy, uwzględniając zarówno resekcje przezbrzuszne z całkowitym wycięciem mezorektum, jak i wycięcie miejscowe.

Dla osiągnięcia celów retrospektywnego badania autor włączył do analizy 116 chorych leczonych w Klinice Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej N.I.O. Oddział w Gliwicach w latach 2012-2018, z której w zależności od konkretnego celu badania wyselekcjonował 5 podgrup chorych, dla etapowej realizacji celów badania. W tym miejscu brakuje mi listy kryteriów włączających (jak też wyłączających) do analizy oraz jednoznacznego stwierdzenia – czy wszyscy chorzy operowani w tym czasie w Klinice metodą TEM zostali włączeni do analizy. Analiza danych demograficznych, klinicznych i operacyjnych nie budzi zastrzeżeń, a obliczenia statystyczne są zgodne wymaganiami. Na pochwałę zasługuje zastosowanie metody *Propensity Score Matching* (PSM) w drugim etapie badań dla zmniejszenia wpływu doboru chorych w badaniu retrospektywnym.

Pomimo istotnych różnic dotyczących wieku chorych (w grupie 3 średnia wieku poniżej 50 lat) oraz wielkości (średnicy) operowanej zmiany (w grupie 2 średnio 2,7 cm), nie zaobserwowano istotnych różnic w czasie trwania operacji, niezależnie od typu histopatologicznego guza. Nie odnotowano też istotnych różnic w częstości powikłań wczesnych, ani późnych. W całej populacji chorych operowanych techniką TEM wolne marginesy uzyskano u 95% u chorych. Reoperacja metodą klasyczną była konieczna u ponad 15% chorych, najczęściej z powodu stwierdzonych histo-patologicznie czynników ryzyka nawrotu miejscowego (angioinwazja, wąskie marginesy resekcji, rozfragmentowanie preparatu) lub R1. Łącznie wznowę miejscową stwierdzono u 10% chorych z gruczolakorakami o zaawansowaniu pT1 oraz u 43% chorych o zaawansowaniu pT2.

Z ciekawości recenzenta chciałbym zapytać: 1) Czy były próby poszerzenia marginesu resekcji z pomocą ponownego zabiegu TEM? oraz 2) Czy były przypadki TEM poprzedzone radioterapią przedoperacyjną?

Przy porównaniu wyników leczenia metodą TEM do operacji klasycznych nie stwierdzono różnic pomiędzy tymi grupami chorych pod względem wieku, płci

i wskaźnika BMI, z wyjątkiem większej odległości guza od brzegu odbytu w grupie kontrolnej (operacji klasycznych), która to różnica straciła istotność po zastosowaniu PSM. Nawet wtedy jednak grupy różniły się istotnie średnicą guza i zaawansowaniem nowotworu, czasem trwania operacji oraz długością pobytu w szpitalu na niekorzyść chorych operowanych klasycznie. Również częstość i ciężkość powikłań pooperacyjnych była istotnie większa po operacjach klasycznych, gdzie stwierdzono 9% powikłań wymagających re-operacji oraz blisko połowę (46%) chorych ze stałą przetoką jelitową. W obydwu grupach chorych po PSM, uzyskano podobne wyniki leczenia onkologicznego pod względem nawrotu miejscowego, uogólnienia choroby, przeżycia bezobjawowego i całkowitego.

W dobrze przeprowadzonej, wyczerpującej, a jednocześnie interesującej dyskusji doktorant omówił wyniki uzyskanych badań, na tle innych doniesień z literatury. Co ważne, krytycznie omówił ograniczenia swojego badania.

Rozprawa kończy się czterema ważnymi dla praktyki klinicznej wnioskami, które w większości wynikają z uzyskanych wyników badań.

Polemizowałbym ze spekulacją w drugim zdaniu wniosku 3., że uzupełnienie przedoperacyjnych badań obrazowych o MR pozwoli w przyszłości poprawić kryteria kwalifikacji i wyniki leczenia. Doświadczony i biegły w ocenie stopnia zaawansowania oraz technik chirurgicznych radiolog, posługujący się regularnie MR miednicy, będący członkiem zespołu wielodyscyplinarnego, jest warunkiem *sine qua non* ośrodka eksperckiego (centrum kompetencji) w dziedzinie raka odbytnicy, który obecnie musi mieć w swoim armamentarium technikę TEM.

Wniosek 4. nie wynika bezpośrednio z pracy i w moim przekonaniu powinien się raczej znaleźć w dyskusji nt. dalszych badań dla standaryzacji i poszerzania wskazań dla techniki TEM (np. po radioterapii) w ramach badań wieloośrodkowych, a w zasadzie konieczności wprowadzenia kontroli jakości leczenia w polskich szpitalach (audyt krajowy).

Dla formalności podaję, że praca liczy 99 stron, zawiera 44 ryciny i 16 tabel, opatrzona jest streszczeniem w języku polskim i angielskim. Autor przytoczył i poprawnie zacytował 115 pozycji piśmiennictwa, uwzględniając prace autorów polskich.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa na stopień doktora nauk medycznych lek. **Marka Czarneckiego** pt. *Ocena wyników leczenia guzów odbytnicy w technice przezodbytovej endoskopowej mikrochirurgii (TEM) ze szczególnym uwzględnieniem gruczolakoraków*, odpowiada wymaganiom stawianym tego rodzaju pracom i dlatego przedkładam Wysokiej Radzie Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie wniosek o dopuszczenie doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Kierownik
Katedry Onkologii i Kliniki Chirurgii Onkologicznej
Prof. dr hab. n. med. Wojciech Polkowski