



Warszawa, 4 listopada 2021

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarza

Michała Wilkojcia

**Tytuł rozprawy: „Porównanie skuteczności diagnostycznej ultrasonografii
przezoskrzelowej i przezprzelykowej węzłów chłonnych śródpiersia oraz
rozszerzonego wycięcia węzłów chłonnych z dostępu szyjnego w operacyjnym
niedrobnokomórkowym raku płuca.”**

Pomimo odnotowanych ostatnio w krajach wysokorozwiniętych korzystnych trendów w epidemiologii raka płuca, nowotwór ten wciąż stanowi bardzo poważny problem zdrowotny. Zarówno w Polsce, jak i w innych krajach rak płuca jest odpowiedzialny za największy odsetek zgonów z powodu wszystkich chorób nowotworowych (w Polsce 28,2% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych w grupie mężczyzn i 17,6% zgonów w grupie kobiet). W USA liczba osób umierających corocznie z powodu raka płuca jest większa od łącznej liczby pacjentów umierających z powodu czterech innych nowotworów, tj. raka jelita grubego, raka piersi, raka gruczołu krokowego i raka trzustki. Przedstawione powyżej dane pozwalają wnioskować, że skuteczność stosowanych dotychczas metod diagnostyki i leczenia jest wysoce niesatysfakcjonująca. Dwa kluczowe nurty prowadzonych obecnie badań, których celem jest zmiana tej sytuacji obejmują poszukiwania metod wykrywania i skutecznego leczenia chirurgicznego we wczesnych stadiach rozwoju niedrobnokomórkowego raka płuca oraz poprawę skuteczności leczenia u chorych z rakiem zaawansowanym. Badania przeprowadzone przez lekarza Michała Wilkojcia znakomicie wpisują się w ten pierwszy nurt, którego ważnym elementem jest precyzyjny przedoperacyjny *staging*, w szczególności dotyczący cechy N, czyli zajęcia węzłów chłonnych śródpiersia. Do metod diagnostycznych znajdujących zastosowanie w ocenie zajęcia węzłów chłonnych śródpiersia należą nieinwazyjne techniki obrazowania (tomografia komputerowa (CT) i pozytonowa tomografia emisyjna połączona z tomografią komputerową (PET-TK) oraz techniki zabiegowe o różnym stopniu inwazyjności. Znaczenie

stagingu cechy N u chorych będących potencjalnymi kandydatami do leczenia operacyjnego jest trudne do przecenienia. Z jednej strony pozwala na uniknięcie dużego zabiegu operacyjnego u pacjentów, u których cecha N2 (lub N3) stawia szansę na uzyskanie długiego okresu przeżycia pooperacyjnego pod dużym znakiem zapytania, z drugiej strony pozwala uzyskać pożądany efekt terapeutyczny zabiegu u prawidłowo zakwalifikowanych chorych. Dlatego podjęte przez Autora porównawcze badania nad trafnością *stagingu* z wykorzystaniem metod obrazowych, biopsji przezoskrzelowej i biopsji przezprzełykowej pod kontrolą obrazu ultrasonografii (EBUS-TBNA/EUS-FNA) i rozszerzonego wycięcia węzłów chłonnych śródpiersia z dostępu szyjnego mają bardzo istotne znaczenie praktyczne.

Formalna ocena rozprawy

Przedłożona do recenzji rozprawa ma postać 87-stronicowego manuskryptu zawierającego typowe dla pracy naukowej rozdziały, m.in. wstęp, cele, materiał i metody, wyniki, dyskusję wnioski oraz spis piśmiennictwa. Układ odpowiednich podrozdziałów i ich treść dowodzi, że konstrukcja monografii została dobrze przemyślana i zaplanowana.

Krótki **wstęp** ma charakter wprowadzenia w różne zagadnienia dotyczące epidemiologii raka płuca i jego diagnostyki, ze szczególnym uwzględnieniem historii rozwoju różnych metod inwazyjnej diagnostyki zajęcia węzłów chłonnych śródpiersia przez przerzuty raka płuca.

Dwa **cele badania** są opisane w sposób nie budzący wątpliwości. Co więcej, Autor przedstawił perspektywę dalszych badań w tej samej grupie chorych. Świadczy to o tym, że rozprawa doktorska jest tylko częścią planowanej działalności naukowej Doktoranta, co bez wątpienia należy docenić.

Rozdział **materiał i metody** zawiera ogólny schemat badania, kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów, dane o miejscu i czasie trwania badania, opisy stosowanych metod oraz informacje dotyczące zastosowanych metod statystycznej analizy wyników. Opisy stosowanych metod są przejrzyste i pozwalają dokładnie zrozumieć koncepcję i przebieg badania. Niewątpliwą zaletę stanowi estymacja wielkości badanej grupy przeprowadzona na podstawie wyników własnych, wcześniej przeprowadzonych badań oraz losowa alokacja pacjentów do grupy EBUS-TBNA/EUS-FNA i TELMLA. Muszę jednak także zwrócić uwagę na kilka drobnych niedociągnięć i nasuwających się wątpliwości. Nie rozumiem dlaczego Autor w kilku miejscach podaje jako limitujący warunek włączenia do badania „cytologicznie potwierdzony NSCLC” (str. 15, 16, 25). Pozostaje to w pewnej sprzeczności z kryteriami włączenia, w których jest mowa o histologicznie i/lub cytologicznie

potwierdzonym NSCLC. W rozdziale dotyczącym metod Doktorant wymienił kilka ocenianych ultrasonograficznie cech węzłów, m.in. wymiar w osi krótkiej i długiej, stosunek wymiaru w osi długiej i krótkiej, echogenność, granice węzła i kilka innych. Nie zauważyłem jednak aby te zmienne były uwzględnione w wynikach. I ostatnia uwaga dotycząca metodyki. Wydaje mi się, że dokonując oceny skuteczności diagnostycznej metod obrazowych należało w opisie metod podać definicję dodatniego wyniku CT (wielkość pojedynczego węzła?) oraz dodatniego wyniku PET-TK (wartość SUV? subiektywna ocena specjalisty medycyny nuklearnej?). Bez znajomości tych danych trudno wyrobić sobie jednoznaczny pogląd dotyczący porównania trafności diagnostycznej metod obrazowych i metod inwazyjnych.

Wyniki zostały przedstawione w formie opisowej oraz w postaci licznych rycin i tabel. Zarówno ryciny jak i tabele są przejrzyste i łatwe do interpretacji. Bardzo pomocny jest schemat na rycinie 2, który w zwartej formie przedstawia przebieg i kluczowe wyniki badania. Dużo wysiłku poświęcił Autor na wykazanie braku różnic w zakresie zmiennych demograficznych i klinicznych charakteryzujących grupę, w której stosowano jako metodę *stagingu* EBUS-TBNA/EUS-FNA vs. tę, w której stosowano TEMPLA. Daje to podstawy do wiarygodnego porównania skuteczności diagnostycznej obu tych metod. Przeprowadzenie badań w imponująco dużej i stosunkowo homogennej jak na jeden ośrodek grupie pacjentów jest jednym z bardzo mocnych punktów badania. Krytyczna uwaga, dotycząca rozdziału wyniki dotyczy czasu trwania zabiegu EBUS-TBNA/EUS-FNA. Uważam, że w publikacji naukowej nie powinna się znaleźć nieprecyzyjna informacja o średnim czasie badania EBUS-TBNA/EUS-FNA wynoszącym „20-30 min”, zwłaszcza w kontekście informacji na stronie 65, wg której parametr „czasu trwania zabiegu nie był w badaniu mierzony”.

Merytoryczną wartość rozprawy uzupełnia pogłębiona dyskusja, w której Autor przedstawił wyniki wielu różnych badań nad wartością diagnostyczną EBUS-TBNA/EUS-FNA w ocenie cechy N u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Za zmienną porządkującą Doktorant przyjął czas ukazania się publikacji. Możemy więc łatwo śledzić ewolucję badań tych metod diagnostycznych w okresie ostatnich 20 lat. Sposób w jaki Doktorant przedstawia i interpretuje dane dowodzi bardzo dobrej znajomości tematu, w tym różnic pomiędzy badaniami nie tylko w odniesieniu do ich wyników, ale także zastosowanych metod i doboru grup pacjentów. Jedyny aspekt, którego zabrakło mi w dyskusji to próba nakreślenia i przeanalizowania ważnych różnic natury ogólnej pomiędzy EBUS-TBNA/EUS-FNA, które mogą wyjaśniać różnice w skuteczności diagnostycznej tych zabiegów. Mam na myśli fakt, iż TEMPLA jest metodą zakładającą *a priori* usunięcie wszystkich dostępnych stacji węzłowych śródpiersia. Stąd, podczas 101 zabiegów

operacyjnych pobrano 595 stacji węzłowych i łączną liczbę węzłów wynoszącą 2758. W odróżnieniu od tego rodzaju zabiegu, EBUS-TBNA/EUS-FNA pozwala na wybiórcze pobranie materiałów tylko z tych węzłów, które są widoczne w obrazie ultrasonograficznym. Jeśli dobrze interpretuję wyniki to u 42 (41%) chorych w grupie EBUS-TBNA/EUS-FNA nie pobrano żadnego materiału do badań cytologicznych. Przyjmując jako założenie wynik badania w grupie TEMPLA, wg którego średnia liczba węzłów pobranych podczas zabiegu wynosiła 27,3, można szacować, że gdyby te osoby trafiły do grupy TEMPLA, to uzyskano by u nich 1147 węzłów do analizy histopatologicznej. Takie rozumowanie pozwala łatwiej wyjaśnić i właściwie interpretować różnice w zakresie trafności diagnostycznej obu metod. Zakładając poprawność powyższego wywodu można nieco przewrotnie powiedzieć, że „ceną” jaką należy zapłacić za zmniejszenie liczby wyników FN z 6% do 1%, zwiększenie czułości diagnostycznej z 60% do 94% i trafności diagnostycznej z 94 do 99% są 42 inwazyjne zabiegi TEMPLA cechujące się 6% ryzykiem powikłań.

Wyniki przeprowadzonych badań znalazły swoje podsumowanie w trzech **wnioskach**, które odpowiadają założonym celom badania. **Wykaz piśmiennictwa** zawiera 111 pozycji, wśród nich wszystkie istotne publikacje, które mogą mieć znaczenie dla oceny przeprowadzonego badania i interpretacji jego wyników.

Na koniec pragnę wymienić kilka uwag o charakterze redakcyjnym, których uwzględnienie może przyczynić się do podniesienia jakości kolejnych publikacji naukowych prezentujących wyniki tego interesującego i bardzo wartościowego badania:

- W moim przekonaniu tytuł rozprawy powinien raczej brzmieć „Porównanie skuteczności diagnostycznej biopsji przezoskrzelowej i przezprzelykowej pod kontrolą ultrasonografii.....” a nie „Porównanie skuteczności diagnostycznej ultrasonografii przezoskrzelowej i przezprzelykowej....” W uzasadnieniu, mogę stwierdzić, że ocenianą metodą nie jest przecież sama ultrasonografia, ale metody biopsyjne, dla których ultrasonografia stanowi wspomagającą technikę nawigacyjną.
- Umieszczenie w spisie treści numerów stron rozpoczynających poszczególne rozdziały i podrozdziały pozwoliłoby na sprawniejsze odnajdowanie interesujących Czytelnika zagadnień.
- Stosowany w publikacji skrót odnoszący się do węzłów chłonnych powinien mieć formą LN (*lymph node*), a nie NL.

- Bardziej rozbudowana legenda do ryciny 1 pozwoliłaby na lepsze zrozumienie intencji Autora.
- Użycie słowa „przejście”, choć stanowiące bezpośrednie tłumaczenie angielskiego „pass” w odniesieniu do pojedynczej punkcji/nakłucia odpowiedniego węzła chłonnego nie wydaje mi się najszcześniejsze.

Wniosek końcowy

Podsumowując uważam, że przedłożona mi do recenzji praca spełnia wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych. Jej niewątpliwa wartość wynika z podjęcia bardzo ważnego tematu, oryginalnego charakteru badania oraz interesujących wyników mających istotne znaczenie dla praktyki klinicznej. Badanie wnoszą więc istotny wkład do badań nad diagnostyką i radykalnym leczeniem niedrobnokomórkowego raka płuca. Dlatego, za pośrednictwem Koordynatora ds. przewodów doktorskich, prof. Zbigniewa Noweckiego, mam przyjemność wystąpić do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego z wnioskiem o dopuszczenie lekarza Michała Wiłkojcia do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

prof. dr hab. n. med. Rafał Krenke



Kierownik Katedry i Kliniki Chorób
Wewnętrznych, Pneumonologii i
Alergologii

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego