

Poznań, 18.01.2024

Prof. zw. dr hab. med Wojciech Dyszkiewicz

Recenzja rozprawy doktorskiej Marcina Cackowskiego pt. „Znaczenie nowych czynników prognostycznych przerzutów do węzłów chłonnych śródpiersia u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w odniesieniu do klasyfikacji TNM”

Lek.med Marcin Cackowski jest absolwentem Wydziału Lekarskiego WUM (dyplom 2021r.), po ukończonym stażu został rezydentem w dziedzinie Chirurgii Klatki Piersiowej w Klinice Chirurgii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie. W czasie studiów otrzymał wiele wyróżnień w tym stypendium Rektora dla najlepszych studentów. Za wybitne zasługi dla ruchu studenckiego otrzymał Złotą Odznakę STN-u. Ogólny, punktowany dorobek naukowy doktoranta obejmuje 11 publikacji.

Przedstawiona do oceny praca składa się z 68 stron maszynopisu podzielonego na rozdziały zawierającego m.in. wykaz dorobku naukowego i zawodowego , wykaz publikacji stanowiących prace doktorską, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz szczegółowy opis przedsięwzięcia naukowego na który składają się 3 prace, w których lek. med. Marcin Cackowski jest pierwszym autorem. Dwie z tych prac były opublikowane w „ Journal of Thoracic Disease” (Alternative methods of lymph node staging in lung cancer: a narrative review, „ Effect of 3A lymph node resection on survival in patients with right-sided NSCLC: a retrospective, multicentre, propensity-score matching study) a jedna w „ Surgical Oncology” (The absence of lymph nodes removed {pNx status} impacts survival in patients with lung cancer treated surgically) . Wszystkie trzy czasopisma posiadają Impact Factor ok. 3, a więc stosunkowo wysoki biorąc pod uwagę punktację czasopism chirurgicznych. Głównymi celami pracy były: zbadanie istotności klinicznej i wpływu resekcji węzła przednaczyniowego 3A na ogólną przeżywalność pacjentów z prawostronnym rakiem płuca oraz wpływ zjawiska braku pobrania węzłów chłonnych (pNx) na ogólną przeżywalność w raku płuca.

Rokownicze znaczenie obecności przerzutów węzłowych w raku płuca nie budzi wątpliwości, natomiast od lat przedmiotem dyskusji pozostaje znaczenie umiejscowienia przerzutów (grupy węzłów N1,N2, N3), liczby węzłów przerzutowych w poszczególnych stacjach,

obszaru zajęcia przez przerzut poszczególnego węzła , sposobów ich pobrania (część węzłów, wszystkie węzły śródpiersia, biopsja próbna „sampling” i inne) i wreszcie obecności tzw. wielopoziomowej cechy N2. Część autorów różnych publikacji podaje wyniki w grupach, w których w ogóle nie pobierano węzłów chłonnych systematycznie a jedynie te, które były zmienione makroskopowo. Kontrowersję budzi także tzw. doszczętna limfadenektomia . Argumenty są przedstawiane w mniej lub bardziej udokumentowany sposób, chociaż istnieje konsensus co do określania doszczętności operacji w NDRP , której częścią jest limfadenektomia (Rami-Porta R., Lung Cancer, 2005,49,253) obejmująca usunięcie co najmniej trzech węzłów chłonnych śródpiersia . Z kolei wytyczne ESTS (European Society of Thoracic Surgeons) wskazują na potrzebę pobierania co najmniej trzech węzłów stacji N1 i trzech - stacji N2. Zatem przesłanki do podjęcia pracy naukowej w tym zakresie są uzasadnione i badania autora dobrze wpisują się w ten nurt poszukiwań dążących do optymalnych i skutecznych sposobów chirurgicznego leczenia raka płuca w aspekcie limfadenektomii. Dr Cackowski i współautorzy poszczególnych publikacji dokonali przeglądu bazy danych PubMed na podstawie klasyfikacji zaawansowania NDRP wg TNM, liczby pozytywnych węzłów chłonnych, liczby negatywnych węzłów chłonnych, liczby pobranych węzłów chłonnych , stosunku węzłów chłonnych pozytywnych do pobranych uwzględniając również kombinacje tych klasyfikacji.

Przeanalizowano retrospektywnie także dane z bazy Polskiej Grupy Raka Płuca dotyczące 6348 pacjentów operowanych z powodu NDRP w latach 2005-2015. Resekcja węzłów 3A została wykonana u 221 pacjentów (3ALN+), podczas gdy u 6217 pacjentów nie dokonano takiej resekcji (3ALN-). Przeprowadzono Propensity Score Matching, aby zminimalizować stronniczość wyboru oraz zwiększyć siłę statystyczną pracy. Sparowano 221 pacjentów z grupy 3ALN+ i 221 z grupy 3ALN-. Zjawisko pNx zostało zdefiniowane jako 0 pobranych węzłów chłonnych. Uwzględniono 17192 pacjentów.

Wynikiem analizy było potwierdzenie tezy iż obecna , kolejna już klasyfikacja węzłów chłonnych może prowadzić do niedokładnego grupowania chorych i zapewne, jak to bywa co kilka lat, będzie modyfikowana. Klasyfikacje oparte na liczbie pozytywnych węzłów chłonnych i wzajemnych stosunków między poszczególnymi stacjami oraz wpływu tych klasyfikacji na ocenę wyników leczenia raka płuca są najczęściej badane w wielu pracach. Z tego powodu, na podstawie wspomnianych licznych danych przedstawianych w publikacjach, powinny być uwzględnione w pierwszej kolejności w systemie TNM.

W wyniku dokonanej analizy stwierdzono, że częstość występowania przerzutów do węzłów przednaczyniowych (3A) wynosiła 8% i rosła wraz z stadiami pT. W przypadku pT4 częstość ta wynosiła aż 15% i zależność ta była szczególnie widoczna w grupie chorych, u których wykonano pneumonektomię (10%) oraz w podgrupach N2b1 i N2b2 (33% i 64%). W analizie jednozmiennej nie znaleziono istotnych różnic w 5-letniej ogólnej przeżywalności między grupami 3ALN+ a 3ALN- (51% vs 51%, $p=0.74$).

Przerzut w węźle 3A nie okazał się jednak niezależnym czynnikiem prognostycznym w analizie wielozmiennej w całej grupie (Propensity Score Matching) jak i w podgrupach pN2.

U 1080 pacjentów (6%) nie pobrano żadnych węzłów chłonnych (pNx). Pacjenci w tej grupie częściej mieli raka podstawnokomórkowego i mieli niższy odsetek niektórych chorób współistniejących, częściej były to kobiety, zabiegi były wykonywane poprzez torakotomię. Chorzy z pNx częściej byli cN0 niż inni chorzy z pN1 i pN2, ale rzadziej niż chorzy z pN0 ($p<0.01$)

Na podstawie dokonanych retrospektywnych analiz autor opracował następujące główne wnioski:

1. Następne edycje cechy N w klasyfikacji TNM powinny ulec ulepszeniu poprzez dodanie czynnika ilościowego, podobnie jak np. w raku przełyku.
2. Węzły stacji 3a nie były niezależnym czynnikiem prognostycznym w badanej grupie chorych, częstość przerzutów w tej stacji rośnie znamienne w bardziej zaawansowanych stadiach nowotworu i dlatego limfadenektomia z uwzględnieniem tej stacji węzłów chłonnych może być korzystna dla pacjentów z zaawansowanym prawostronnym rakiem płuca.
3. Przeżywalność podgrupy pNx jest porównywalna do podgrupy pN1. Istnieje zależność przeżywalności pacjentów z pNx w zależności od innych czynników (np. wiek, płeć, rodzaj histopatologiczny raka) co może być użyteczne w codziennej praktyce i decyzjach klinicznych.

Wybrane publikacje jako przedsięwzięcie naukowe przedstawione w formie rozprawy doktorskiej spełniają kryteria stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych. Tematyka związana z leczeniem niedrobnokomórkowego raka płuca, a szczególnie roli limfadenektomii jest stale aktualnym problemem klinicznym i naukowym. Ten wybór autora rozprawy jest

zatem słuszny i celowy . Praca ma charakter retrospektywny i opiera się z jednej strony na obiektywnych i recenzowanych publikacjach z bazy PubMed oraz doświadczeniach polskich torakochirurgów zawartych w materiałach Polskiej Grupy Raka Płuca. To unikalne dane zebrane przez wiele polskich ośrodków umożliwiające korzystanie z tej bazy tym, którzy aktywnie uczestniczą od lat w jego realizacji . Analiza zatem jest oparta na dużej, wielotysięcznej grupie operowanych z powodu NDRP. Zastosowane metody statystyczne są adekwatne i właściwie dobrane do retrospektywnej analizy. Metodyka badawcza wybranych do oceny publikacji oraz przedstawione całościowe opracowanie nie budzi zastrzeżeń. Staranna dyskusja dowodzi dobrej znajomości tematu o czym świadczy także załączona, właściwie dobrana przedmiotowa literatura. Opracowanie jest umiejętnie i interesująco napisane, poprawną polszczyzną. Niezwykle złożona tematyka zmian przerzutowych w węzłach chłonnych w przebiegu NDRP jest wyczerpująco przedstawiona w dyskusji. Osobiście uważam, że wskazanie przez doktoranta na znaczenia węzła przednaczyniowego jako potencjalnego , a nie zawsze docenianego miejsca przerzutu w raku prawego płuca, za najważniejszą kliniczną hipotezę , którą powinien rozważyć chirurg przed operacją .

W ogólnej, bardzo dobrej ocenie doktoranta trzeba także podkreślić liczne aktywności zawodowe i dydaktyczne autora a także młody wiek badacza, co rokuje jego dalszy, prawidłowy rozwój naukowy . W jego pokoleniu praca naukowa nie jest pierwszym wyborem w karierze lekarza.

Nie mam krytycznych uwag odnośnie przedstawionego dorobku , w tym publikacji i sposobu jego przedstawienia . Z obowiązku recenzenta proszę o wyjaśnienie, czy materiał kliniczny z Bazy Raka Płuca pochodzi tylko z dorobku IGiChP, czy zawiera także dane z innych ośrodków współpracujących z Instytutem Gruźlicy. Jeśli zawarto w publikacjach i opracowaniu doktorskim dane z innych klinik i oddziałów to należy to wyraźnie zaznaczyć. Jeśli nie i pochodzi tylko z Kliniki Chirurgii IG to takie wyjaśnienie nie jest potrzebne.

W podsumowaniu stwierdzam, że praca lek. med. Marcina Cackowskiego spełnia wszystkie kryteria stawiane rozprawom doktorskim i dlatego wnoszę do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie o dalsze procedowanie przewodu doktorskiego, do nadania stopnia doktora nauk medycznych włącznie. Recenzowana praca doktorska zasługuje na wyróżnienie o co wnoszę do Wysokiej Rady Naukowej.

Wojciech Dyszkiewicz

Prof. dr hab. med. Wojciech Dyszkiewicz
specjalista w chirurgii
torakochirurgii i transplatacji
60-325 Poznań, ul. Miłobędzka 41
24 93 00 00