

Dr hab. n. med. Katarzyna Kuśnierz

K-ce, 10.03.2020

Katedra i Klinika Chirurgii Przewodu Pokarmowego

Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Ul. Medyków 14, 40-752 Katowice

Recenzja Rozprawy doktorskiej lek. Wiktora Pawłowskiego „Czynniki prognostyczne chorób nowotworowych tarczycy u pacjentów operowanych z powodu chorób tarczycy”

Rozprawa doktorska lek. Wiktora Pawłowskiego „Czynniki prognostyczne chorób nowotworowych tarczycy u pacjentów operowanych z powodu chorób tarczycy” porusza ważny temat jakim są choroby tarczycy, ze szczególnym uwzględnieniem raka.

Przedstawiona Rozprawa zawiera kolejno: spis skrótów, wstęp, omówienie wybranych zagadnień dotyczących raka tarczycy, które obejmuje 4 punkty z podpunktami, założenia i cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusję, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim, spis tabel i rycin, bibliografie. Objętość Rozprawy doktorskiej to 166 stron łącznie z piśmiennictwem.

Spis skrótów zawiera objaśnienia tylko części skrótów użytych w Rozprawie, pozostała część skrótów objaśniana jest tylko w tekście, czasem kilkakrotnie (np. MIVAT, NPL, GUA, BABA). Zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami, skróty należy wyjaśnić w tekście, w miejscu, w którym pojawiają się po raz pierwszy (Doktorant tylko wybiórczo rozwija skróty w tekście). Brak objaśnienia skrótu np. MALT.

Rozdział określony jako „Wstęp” zawiera jedynie 3 strony tekstu. Przedstawia on podstawowe wiadomości dotyczące chorób tarczycy (krótka historia, diagnostyka, epidemiologia, leczenie). Pozostałą część wstępu stanowi przedstawienie zalet Kliniki, w której Doktorant pracuje.

Wstęp Rozprawy Doktorskiej powinien zawierać najważniejsze informacje dotyczące aktualnego stanu wiedzy na temat omawianego w pracy problemu. Doktorant w kolejnej części (która, wg spisu treści nie należy już do wstępu) opisuje wybrane zagadnienia budowy anatomicznej tarczycy w aspekcie chirurgicznym. Opis budowy anatomicznej przedstawiający unaczynienie, unerwienie, rozwój płodowy, topografię tarczycy, wydaje się za obszerny i nie związany z tematem pracy.

Ponieważ w Rozprawie nie są poddane analizie żadne czynniki związane z fizjologią tarczycy, również za obszerna wydaje się część „Wybrane zagadnienia fizjologii tarczycy” zawierająca np. schematy regulacji osi podwzgórze -przysadka- tarczyca oraz zależności hormonalnych w różnych zaburzeniach tarczycy.

Kolejna część „Rak tarczycy: epidemiologia, etiologia, diagnostyka, leczenie” to rzetelne przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat czynników będących przedmiotem analizy w Rozprawie (epidemiologia, częstość występowania raka, jego typy histopatologiczne, rokowanie, leczenie). Szczególne ważne jest omówienie znaczenia USG i biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej w diagnostyce wola, co stanowi dobre tło do analizy przeprowadzonej następnie przez Doktoranta (zwapnienia, lokalizacja i rozmiar guzów oceniane były w USG, analizowano znaczenie rodzaju biopsji i jej wyniku w rokowaniu).

Podrozdział 5.4 „Leczenie raka tarczycy” wyczerpująco przedstawia aktualne zasady leczenia jodem promieniotwórczym – ¹³¹I. Biorąc pod uwagę, że nie analizowano znaczenia leczenia L-tyroksyną, teleradioterapią, chemioterapią celowe wydaje się jedynie zaznaczenie możliwości stosowania tych terapii w raku tarczycy.

Odnosząc się do rozdziału, który poświęcony jest leczeniu chirurgicznemu raka tarczycy należy zwrócić uwagę na stosowanie przed Doktoranta określenia radykalny, radykalność. Na str. 5 Doktorant używa określenia „właściwy zakres radykalności”. Trudno o interpretację tego stwierdzenia ponieważ, w onkologii zabieg radykalny oznacza usunięcie raka w całości, bez pozostawienia tkanek nowotworowych. Na str.31 Doktorant pisze „im bardziej radykalnie wykonano zabieg tyroidektomii (dążenie do minimalizowania ilości resztkowej tkanki gruczołu tarczowego)” a na str. 38 ” Należy zwrócić baczną uwagę na pacjentów, którzy na etapie diagnostyki przedoperacyjnej mogą być zakwalifikowani do leczenia mniej radykalnego niż tyroidektomia całkowita – chory musi uzyskać szczegółową informację o możliwych następstwach zabiegu mniej radykalnego”. Ponieważ pacjent a priori nie może być przedoperacyjnie zakwalifikowany do leczenia „mniej radykalnego” (zawsze dążymy do radykalności, zabiegu R0), myślę, że autor miał na myśli „mniej rozległego niż

tyroidektomia całkowita”. Podobnie, na stronie 61, w zdaniu „schemat leczenia modyfikowany w kierunku wzrastającej radykalności” chodzi chyba o wzrastającą rozległość zabiegu. Potwierdzają to również stwierdzenia ze str. 110, w których z pewnością nie chodzi o pozostawienie tkanki nowotworowej, czyli zabiegi R1, czy R2: „W latach 2000-2009 częściej wykonywano zabiegi mniej radykalne: subtotalna tyroidektomia – 68% operacji vs totalna tyroidektomia 16% vs lobektomia z cieśnią - 8%. W okresie 2010-2015 przeważały zabiegi bardziej doszczętne: totalna tyroidektomia 67% vs subtotalna tyroidektomia 27% vs lobektomia z cieśnią 4,9%”. Radykalność i doszczętność nie są odzwierciedleniem usunięcia całego narządu lub jego fragmentu (czyli rozległości zabiegu), lecz są miarą usuniętej tkanki nowotworowej. Lobektomia może być zabiegiem radykalnym, a całkowita tyroidektomia może być zabiegiem nieradykalnym, niedoszczętnym.

Podobnie, należy zwrócić uwagę na różnicę pojęć: nieoperacyjne i nieresekcyjne. Na str. 66 w przedstawionej tabeli w skład guzów operowanych wliczono 3 guzy nieoperacyjne, czyli, wg definicji nie kwalifikowane do operacji z różnych przyczyn. Poprawne określenie guzów poddanych operacji, ale nie resekowanych (a o takie chyba chodzi) to guzy nieresekcyjne.

Rozdział poświęcony leczeniu chirurgicznemu chorób tarczycy zawiera wiele szczegółów, które w większości nie mają związku z dokonaną analizą. Nie celowe jest omawianie dostępów w technikach laparoskopowych z przedstawianiem schematów na zamieszczonych rycinach oraz przedstawianie kolejnych etapów resekcji tarczycy z omówieniem m. in. wariantów przebiegu nerwu krtaniowego wstecznego, ukrwienia przytarczyc wraz opisem zamknięcia rany. Mam nadzieję, że na wykorzystanie rycin pochodzących z innych prac Doktorant uzyskał zgody ich autora (autorów). Poza zakresem tematyki Rozprawy jest zamieszczanie we wstępie zaleceń stosowania neuromonitoringu oraz kryteriów radykalności leczenia operacyjnego z podaniem wartości pożądanych jodochwytności. Dane dotyczące powikłań w chirurgii tarczycy, zamieszczone we wstępie, powinny być dyskutowane z wynikami uzyskanymi przez Doktoranta w części „Dyskusja”.

Założenia i pierwszy cel pracy są jasno określone. Moją wątpliwość budzi stwierdzenie „Dodatkowym aspektem pracy jest wyróżnienie 3 okresów czasowych dla przeprowadzonych badań tj. chorzy operowani przed 2010r. , po 2010r. i łącznie, celem sprawdzenia czy wdrożenie w tym roku w Polsce biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej wg kryteriów Bethesda skutkowało odmiennymi wynikami”. Zdanie ma nieprawidłową konstrukcję gramatyczną (chorzy nie stanowią okresu czasu). Należy sprecyzować co

dokładnie stanowi dodatkowy aspekt Rozprawy, jakie okresy czasu analizowano, ponieważ określenie „przed 2010r. , po 2010r. i łącznie” nie pozwala na przeprowadzenie prawidłowej analizy (brak ram czasowych). Również druga część zdania „sprawdzenia czy wdrożenie w tym roku w Polsce biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej wg kryteriów Bethesda skutkowało odmiennymi wynikami” wymaga wyjaśnienia. Można się domyślać, że chodzi o rok 2010, należy określić co oznaczają odmienne wyniki.

W części „Materiał i metody” Doktorant wymienia czynniki, które utworzyły bazę danych. Z dalszej części pracy można wnioskować, że są to analizowane czynniki. Uszczegółowienia wymaga sformułowanie „Następnie prześledzono dalsze losy chorych operowanych”. Należy określić metody zbierania danych, w szczególności dotyczących zgonów (telefon do pacjenta, rejestry krajowe, inne). Można się domyślać, że ogólną budowę gruczołu tarczowego (pojedynczy guz / wole wieloguzkowe) oraz lokalizację dominującego guza określano przy użyciu Usg, a pojęcie „zajęte węzły chłonne” dotyczy wyniku pooperacyjnego badania histopatologicznego. Wykładnikiem jakości wykonanego zabiegu jest usunięta liczba węzłów chłonnych (jak Doktorant podaje na str.130 obecność co najmniej 6 węzłów zajętych przerzutami jest negatywnym czynnikiem rokowniczym). Szkoda, że Doktorant nie podaje liczby usuniętych i przerzutowych węzłów chłonnych w badanym materiale. Podanie wskaźnika LNR wzbogaciło by analizę. Sprecyzowania wymaga również długość hospitalizacji (nazwana pobytem), czy oznacza ona całkowity pobyt w szpitalu, czy tylko okres pobytu pacjenta po operacji. Należy podać również kryteria czasowe analizowanych powikłań (można wnioskować, że nie analizowano powikłań późnych, jedynie wczesne). Część „Materiał i metody” należy uzupełnić o informacje, które Doktorant zamieścił w Dyskusji na str. 144, dotyczące klasyfikacji wg Bethesda, mówiące o tym, że analizę biopsji wykonano grupując kategorie w pary: I+II, III+IV, V+VI (na str. 60 Doktorant używa określenia klasy 1-6, co wymaga ujednoczenia). Nie sprecyzowano również, ale można wywnioskować, że analiza zgonów dotyczyła łącznie zgonów szpitalnych – pozabiegowych oraz zgonów odległych (na str. 65 i 139 Doktorant opisuje przypadki 2 zgonów w ciągu 30 dni od zabiegu). Ważne jest podanie śmiertelności pooperacyjnej, co jest jednym z wykładników jakości ośrodka, o którym często wspomina Doktorant. Definicja wola zamostkowego, którą podaje Doktorant na stronie 127 powinna znajdować się w części „Materiał i metoda” ponieważ wg niej kwalifikowano pacjentów do grupy z wolem zamostkowym lub bez.

W Wynikach, w części ogólnej Doktorant zamieszcza podrozdział „Ograniczenia przeprowadzonego badania”, w którym jednak nie podaje żadnego z ograniczeń, tylko wyniki. Ograniczenia badania wymienia natomiast w dyskusji na str. 115.

Przedstawiając wyniki lek. med. Wiktor Pawłowski podaje, że zwraca uwagę wzrost częstości występowania wszystkich raków tarczycy ogółem oraz typów zróżnicowanych w ostatnich latach (nie wykonano analizy statystycznej). Niejasny jest kontekst naukowy podpisu pod ryc. 14, który zawiera określenie „wyodrębniono w drodze wyjątku”.

Zgodnie z nazewnictwem zastosowanym w części „Materiał i metoda” w tab. nr 6, długość pobytu to poprawnie długość hospitalizacji oraz, jak już wspomniano, guz nieoperacyjny to guz nieresekcyjny. W tej samej tabeli, w wersji „Biopsja FNA” nasuwa się pytanie, czy określenie „brak danych” oznacza brak dostępnego wyniku wykonanej biopsji, czy to, że biopsja nie była wykonana. Niejasny jest również wynik „4 bez npl - 6.5%” zamieszczony w wersji „Rak” (mimo to, „4 bez npl - 6.5%” wliczony został do grupy 109 analizowanych przypadków raka). Zwraca uwagę duża rozbieżność wyników dotyczących lokalizacji guza w przedoperacyjnych badaniach obrazowych i pooperacyjnych badaniach histopatologicznych, której przyczyny bardzo rzeczowo tłumaczy Doktorant w dyskusji. Wyjaśnienia wymaga jednak określenie „brak danych” w wersji „lokalizacja raka - czy oznacza to, że w badaniu histopatologicznym nie określono, w którym płacie stwierdzono raka aż u 71% pacjentów?.

Części „Analiza czynników wpływających na przeżycie w latach: 2000-2015, 2000-2009 oraz 2010-2015” w przejrzysty i logiczny sposób (tabele i ryciny) przedstawia uzyskane wyniki. Wydaje się, że komentarz ze str. 81 zawartego w punkcie „Uwaga !” („Do interpretacji wyników tej analizy należy podchodzić z rezerwą, gdyż została wykonana w drodze wyjątku porównując niewielką grupę 9 chorych, którzy wymagali radykalizacji zabiegu operacyjnego”), nie należy przedstawiać w ten sposób.

Diskusja obejmuje 38 stron tekstu. Wartość Rozprawy podnosi podział dyskusji na podrozdziały, w których Doktorant odnosi się do poszczególnych uzyskanych wyników, dzięki czemu dyskusja jest bardzo przejrzysta. W podrozdziale „Wybór okresu czasu dla przeprowadzonej analizy” Doktorant dyskutuje z ograniczeniami jakie wpłynęły na wybrane ramy czasowe oraz podkreślając zalety Kliniki Chirurgicznej 4. WSK („Gromadzenie bazy pacjentów Kliniki Chirurgicznej z rakiem tarczycy trwa nadal, jakość i ilość danych z ostatnich lat jest zadowalająca, liczba operacji tarczycy i pacjentów z rozpoznawanym rakiem również rok-rocznie stopniowo wzrasta”) stwierdza, że gromadzenie danych może pozwolić

na ciekawy kierunek badań z oceną dwóch dekad chirurgii tarczycy. Podobnie, jak w kolejnych podrozdziałach „Badanie kliniczne” i „Badania laboratoryjne” Doktorant tłumaczy, dlaczego nie wykonał analiz innych danych lub zrezygnował z nich („Podjęto próbę oceny czynników ryzyka nowotworowego w badaniu podmiotowym i przedmiotowym. Ostatecznie zrezygnowano z badania ich wpływu”).

Ponieważ nie analizowano zależności wpływu szkolenia chirurgów na badane czynniki prognostyczne, opis specyfiki nauki procedur chirurgicznych w Klinice Chirurgicznej 4. WSK wydaje się w dyskusji niecelowy.

Kolejny podrozdział Dyskusji „Dobór piśmiennictwa: wytyczne vs 'twarde' dane kliniczne vs praktyka kliniczna” to dyskusja Doktoranta na temat „rażących dysproporcji w doświadczeniu Oddziałów Chirurgicznych i samych operatorów w chirurgii tarczycy skutkujących uzyskaniem sprzecznych wniosków”, jakości badań naukowych, ich wad, rozbieżności zaleceń z praktyką kliniczną oraz braku jednoznacznych wytycznych postępowania, co Doktorant podsumowuje zdaniem: „Dość kuriozalną sytuacją jest zupełny brak konsensusu w systemach klasyfikacji zaawansowania raka tarczycy”. Mam nadzieję, że w przyszłości Doktorant będzie jedną z osób, które przyczynia się do osiągnięcia tego konsensusu.

Nie rozumiem dla mnie stwierdzenie Doktoranta „można odnieść wrażenie, że w zasadzie każdy z prezentowanych w tej pracy wyników można, wedle uznania, potwierdzić lub uznać za błędny – zależnie od dobranej literatury – wyczerpująco uzasadnić”. Jakże Doktorant ma przesłanki, aby uznać swoje wyniki za błędne?. Dyskutując z piśmiennictwem można uznać je jedynie (jeżeli praca wykonana była z zachowaniem poprawności naukowej i prawidłowych założeń) za zbieżne lub odmienne od wyników uzyskanych w innych publikacjach.

W dyskusji Doktorant podaje fakty nt. przeprowadzonego badania w Klinice Chirurgicznej 4. WSK, które punktuje. Stwierdzenie, że dane demograficzne uzyskane w ośrodku Doktoranta doskonale odzwierciedlają dane prezentowane przez współczesne piśmiennictwo, są zbyt ogólne (nie przeprowadzono analizy statystycznej, nie podano odnośników do współczesnego piśmiennictwa). Analiza dokonań Kliniki Chirurgicznej 4. WSK nie jest przedmiotem Rozprawy więc nie celowe jest umieszczanie w dyskusji poniższych wniosków:

- Klinika Chirurgiczna 4. WSK spełnia kryterium ośrodka 'high-volume' z liczbą >100 operacji tarczycy rocznie

- liczba analizowanych przypadków tj. 109 chorych operowanych w 4. WSK odpowiada najczęściej spotykanym badaniom z pojedynczych ośrodków (liczba przypadków nie może odpowiadać badaniom, tylko liczbie przypadków opublikowanych w badaniach, co oznaczają najczęściej spotykane badania?)

Potoczne stwierdzenie „badana grupa jest 'nowsza' oraz późniejsze nazywanie grupy analizowanej w latach 2010-2015 „nowszą” nie powinno być stosowane w pracy o charakterze naukowym. Pisząc „identycznie jak w innych badaniach z pojedynczych ośrodków – niektóre czynniki nie zostały poddane analizie z powodu zbyt niskiej częstości zdarzeń, inne zostały uwzględnione w analizie jednoczynnikowej, połowa w wieloczynnikowej” należy podać odnośniki do tych badań i objaśnić identyczność czynników poddanych analizie, co znacznie wzbogaci dyskusję.

Omówienie wyników analizy statystycznej podzielone jest na części, w których kolejno dyskutowane są z piśmiennictwem uzyskane wyniki, jest niezaprzeczalnie wartościową częścią Rozprawy. Doktorant zawiera tutaj swoje komentarze, wnikliwie analizuje wyniki, porównuje je z wynikami uzyskanymi w innych publikacjach, dyskutuje z wytycznymi. Bardzo sprawnie i logicznie tłumaczy przyczyny różnic w uzyskanych wynikach, co świadczy o Jego dużej wiedzy na temat badanego tematu.

Uzyskane wyniki i sformułowane, na ich podstawie, wnioski są zgodne z postawionymi celami badania. Ponieważ nie wykonano obliczeń statystycznych określających zgodność uzyskanych wyników z wynikami przedstawionymi w innych publikacjach nie ujmowałabym tych danych we wnioskach (np. zgodność z wynikami z KRN, Polskiego Klubu Chirurgii Endokrynologicznej, rejestrów zagranicznych i innych publikacji). We wniosku nr 2 określenie „znaczny wzrost” nie jest poparty znamiennością statystyczną. Wniosek 12 z określeniem „nie wykazano w analizie statystycznej lub nie badano wpływu na przeżycie wymienionych czynników” powinien uwzględniać jedynie wyniki dotyczące czynników poddanych analizie statystycznej. Istnieje bowiem różnica między stwierdzeniem „nie wykazano w analizie statystycznej wpływu czynnika x na przeżycie” oraz stwierdzeniem „nie badano wpływu czynnika x na przeżycie”.

Doktorant cytuje dobrze wyselekcjonowane, aktualne piśmiennictwo, które pozwoliło na kompetentne prowadzenie dyskusji. Część cytowanych danych, szczególnie liczbowych, nie zawiera jednak źródła cytowania.

Doktorant nie uniknął błędów literowych, interpunkcyjnych i gramatycznych oraz błędów w konstrukcji zdań, a także powtórzeń, co nie wpływa na wartość naukową

Rozprawy.

Objaśnienia wymaga użycie przez Doktoranta oznaczeń fragmentów tekstu asteryskiem * , który nie stanowi odesłania do przypisu (np. str. 10,25, 26,34).

Opisy tabel powinny znajdować się nad tabelą (jak w przypadku tab.3), opisy tabel i rycin powinny być rozdzielone, co ułatwi ich identyfikację w spisie (Doktorant w jednym, wspólnym spisie zawarł tabele i ryciny).

Dostarczona Rozprawa doktorska lek. Wiktora Pawłowskiego porusza ważny temat raka tarczycy. Rozbudowany i wielowątkowy wstęp oraz dyskusja świadczą o szerokiej wiedzy Doktoranta na temat stanowiący przedmiot Rozprawy. Komentarze zawarte w dyskusji świadczą o dużym doświadczeniu klinicznym Doktoranta. Należy docenić duży wkład pracy i zaangażowanie Doktoranta w przeprowadzenie badania oraz podkreślić, że z całą pewnością jest ona Jego samodzielną pracą. Po przeanalizowaniu stwierdzam, że: Rozprawa doktorska lek. Wiktora Pawłowskiego spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.). W związku z powyższym wnioskuję do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie Rozprawy doktorskiej lek. Wiktora Pawłowskiego „Czynniki prognostyczne chorób nowotworowych tarczycy u pacjentów operowanych z powodu chorób tarczycy” do kolejnych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem

