

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

Lek. Mateusza Głoda

**pt.: „Analiza czynników ryzyka zaburzeń fonacji
po operacjach tarczycy”**

Operacje gruczołu tarczowego to jedna z najczęściej wykonywanych obecnie procedur chirurgicznych. Niestety wiąże się ona z ryzykiem powikłań i zdarzeń niepożądanych, do których należą między innymi przejściowe lub trwałe uszkodzenia nerwów krtaniowych wstecznych i/lub górnych i związane z tym różnego stopnia zaburzenia fonacji, od dyskretnych zmian barwy głosu, poprzez chrypkę do afonii. Najpoważniejszym powikłaniem operacji tarczycy jest obustronne porażenie fałdów głosowych, które może prowadzić do niewydolności oddechowej i konieczności wykonania tracheostomii.

Bezdyskusyjnie zaburzenia fonacji powstałe w następstwie operacji tarczycy wpływają na obniżenie jakości życia chorych, dlatego też jak najlepsze zdefiniowanie czynników ryzyka ich wystąpienia oraz wszystkie działania podejmowane dla ograniczenia tego ryzyka są konieczne, ważne i celowe i w tym kontekście tematyka podjętej rozprawy doktorskiej jest aktualna, potrzebna i praktyczna.

Do recenzji przedstawiono mi monografię stanowiącą kompleksową ocenę zaburzeń fonacji po operacjach tarczycy, przeprowadzoną na podstawie wnikliwej analizy czynników ryzyka uszkodzenia nerwu krtaniowego wstecznego.

Jest ona opracowaniem typowym dla rozprawy doktorskiej, składającym się z rozdziałów w klasycznym układzie, zawierającym następujące elementy: wykaz skrótów, spis tabel, spis rycin, wprowadzenie, założenia i cele pracy, materiał i metodykę, wyniki, podsumowanie wyników, dyskusję, wnioski, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz piśmiennictwo.

Praca jest zredagowana prawidłowo. Całość opracowania liczy 106 stron. Praca zawiera 22 tabele i 11 rycin. Piśmiennictwo obejmuje 211 pozycji.

Wstęp został napisany niezwykle szczegółowo. Doktorant zawarł w nim informacje dotyczące anatomii gruczołu tarczowego (ze szczególnym uwzględnieniem anatomii nerwu krtaniowego wstecznego i gałęzi zewnętrznej nerwu krtaniowego górnego), zagadnienia związane z etiologią i epidemiologią wybranych schorzeń tarczycy. Przedstawił zasady diagnostyki schorzeń gruczołu tarczowego, zasady i wskazania do leczenia operacyjnego wraz ze szczegółowym omówieniem śródoperacyjnego neuromonitoringu oraz przyczyn zaburzeń fonacji. W mojej opinii, niektóre z tych zagadnień ujęte są zbyt szeroko, co w efekcie powoduje, że wprowadzenie do pracy liczy 27 stron i jest prawie 3-krotnie dłuższe od dyskusji. Można byłoby na przykład zrezygnować z tak dokładnego omawiania diagnostyki i etiopatogenezy schorzeń tarczycy, w tym raka, gdyż ma to mniejsze znaczenie dla podjętej tematyki badawczej rozprawy. Natomiast merytorycznie wstęp pracy nie budzi żadnych zastrzeżeń, choć nie udało się w nim uniknąć kilku kolokwializmów. Dla mnie najbardziej drażniącym, jest używanie zamiennie zwrotu: „porażenie fałdów głosowych” ze zwrotem: „porażenie strun głosowych”, co pojawia się także w dalszej części rozprawy. „Struna głosowa” jest sformułowaniem potocznym, którego w pracach naukowych powinniśmy raczej unikać. W obronie Doktoranta przemawia fakt, że jest to błąd dość często spotykany, w tym także w innych opracowaniach naukowych. Dodatkowo powinno się raczej użyć sformułowania: „leczenie chorych na raka”, a nie „leczenie raka”.

Założenia i cele pracy zostały przedstawione logicznie i spójnie. Może troszeczkę zabrakło mi większego wypuklenia faktu, że w pracy skupiono się głównie na analizie przyczyn porażenia fałdów głosowych wynikających z uszkodzeń nerwu krtaniowego wstecznego.

Opis materiału i zastosowane metody badawcze, w tym metody analizy statystycznej, nie budzą, absolutnie żadnych zastrzeżeń. Na przeprowadzenie badania, pomimo jego retrospektywnego charakteru, uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (KB-280/2020).

Do badania włączono grupę 830 chorych operowanych w latach 2011-2015, co w efekcie dało próbę badaną 1500 nerwów krtaniowych wstecznych narażonych na uszkodzenie.

Na podkreślenie zasługuje, że na etapie planowania badania przeprowadzono analizę mocy testu i na tej podstawie oszacowano minimalną liczebności próby niezbędnej dla uzyskania wiarygodnych wyników, a następnie do analizy włączono 3,6 razy licniejszą próbę niż minimalna grupa chorych niezbędna do zrealizowania celu badania.

W analizowanej populacji u 573 osób stosowano jedynie wizualizację wzrokową nerwu, u 257 użyto śródoperacyjnego neuromonitoringu, operacje przeprowadzone były zarówno przez doświadczonych chirurgów endokrynologicznych, wykonujących powyżej 100 operacji tarczycy rocznie, jak i przez lekarzy o mniejszym doświadczeniu.

Przeanalizowano wpływ 17 zmiennych niezależnych na 3 zmienne zależne (porażenie wczesne, przejściowe lub trwałe) odpowiednio dobierając zaawansowane metody analizy statystycznej. W pracy wykorzystano jednoczynnikowe, wieloczynnikowe oraz wielowymiarowe analizy statystyczne umożliwiające ocenę dychotomicznych zmiennych zależnych.

Użyto:

- testu χ^2 i metaanalizy opartej na ocenie istotności statystycznej prawdopodobieństwa, że analizowana frakcja zmiennej dychotomicznej może pochodzić z populacji o rozkładzie normalnym badanej cechy

- regresji logistycznej wykorzystującej techniki jedno- i wieloczynnikowej regresji liniowej oparte na ogólnym modelu liniowym (GLM) Gaussa i Markowa

Wykonano analizę składowych głównych PCA i analizę korespondencji, pozwalającą wyznaczyć wektory własne i wartości własne zastępujące klasyczną metodę wyznaczania macierzy korelacji w schemacie porównań „każdy z każdym”.

Praca została przeprowadzona w kilku etapach, co znajduje odzwierciedlenie w prezentacji wyników.

W pierwszym etapie przedstawiono dane demograficzne i kliniczne badanej populacji, prezentując je w 3 tabelach (tab. 4-6) i na 4 rycinach (ryc. 3-6). Ewentualnie część tych danych (opisujących badaną populację) można, by przenieść do rozdziału „Materiał i metody”.

Następnie przedstawiono wyniki jednoczynnikowej analizy (nieparametrycznym testem χ^2 Pearsona) czynników ryzyka wpływających na wystąpienia trwałego lub przejściowego porażenia fałdu głosowego, prezentując je w tabelach 7-10.

Kolejnym etapem było przeprowadzenie jednowymiarowej regresji logistycznej, której szczegółowe wyniki zawierają tabele 11-16. Naturalną konsekwencją dalszej analizy było wykonanie regresji logistycznej wielowymiarowej (tab. 17-21).

Po szczegółowym przedstawieniu wyników uzyskanych na poszczególnych etapach analizy Doktorant przystąpił do ich omówienia w podrozdziale 4.5, co stanowi bardzo dobre uzupełnienie prezentacji dużej ilości analizowanych danych i w mojej opinii dla przejrzystości pracy było niezbędne.

Niestety nie mogę zgodzić się ze zdaniem rozpoczynającym podrozdział 4.5, które jest niecisłe i wymagałoby korekty. Doktorant, zastosował tu zbyt duży skrót myślowy i napisał, że celem pracy była ocena ryzyka wystąpienia powikłań po przeprowadzeniu operacji tarczycy oraz wyselekcjonowanie czynników mających istotny statystycznie wpływ na wzrost prawdopodobieństwa ich zaistnienia, podczas gdy faktycznie analizowano tylko jedno wybrane powikłanie - ryzyko wystąpienia porażenia fałdu głosowego w następstwie uszkodzenia trwałego lub przejściowego nerwu krtaniowego wstecznego i czynników z tym związanych, co jest następnie jest już prawidłowo i jasno przedstawione w dalszej części tego podrozdziału oraz w rozdziale „Podsumowanie wyników”.

Wyniki poszczególnych etapów analizy statystycznej, zostały opisane szczegółowo, następnie omówione i podsumowane, a załączone tabele i ryciny w sposób czytelny je prezentują. Takie ujęcie wyników jest logiczne i przejrzyste i prowadzi do poprawnych wniosków końcowych. Niemniej, w mojej opinii finalne wnioski zamieszczone w rozdziale 7 stanowią ponownie raczej podsumowanie wyników niż wnioski. W mojej opinii, w tym rozdziale powinny znaleźć się krótkie, syntetyczne, uogólnione wnioski końcowe.

Można, by np. zrezygnować z podawania uzyskanych w pracy wyników ilościowych takich jak: „ BMI dwukrotnie zwiększa prawdopodobieństwo pooperacyjnych przejściowych niedowładów fałdów głosowych, mężczyźni są około 1,7 razy bardziej narażeni..., operacje wtórne i bez neuromonitoringu charakteryzują się dwukrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia porażenia fałdów głosowych ” i wnioski sformułować bardziej ogólnie np.:

„Płeć męska oraz operacje wtórne zwiększają ryzyko wystąpienia zarówno przejściowych jak i trwałych porażenia fałdów głowowych i związanych z nimi zaburzeń fonacji, podczas gdy otyłość i wiek powyżej 65 roku życia wpływają jedynie na wzrost ryzyka porażenia przemijających”.

Przereformowałamby stylistycznie także wniosek 2, który obecnie brzmi: „Bardzo duży, wysoce istotny statystycznie wpływ na wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań pooperacyjnych trwałych ma wskazanie do operacji z powodu raka tarczycy, natomiast wskazanie to nie ma praktycznie żadnego wpływu na prawdopodobieństwo występowania porażenia strun głosowych przejściowych” na np.: „ Wysoce istotny statystycznie wpływ na wystąpienie trwałych porażenia fałdów głosowych ma wskazanie do operacji tarczycy, jakim jest rak gruczołu tarczowego, nie wykazano natomiast wpływu tego rozpoznania na ryzyko wystąpienia porażenia przejściowych” No i oczywiście „porażenie strun” zastąpiłabym „porażeniem fałdów głosowych”.

Dyskusja stanowi szerokie przedstawienie wyników własnych na tle wyników innych Autorów. Jest ona wnikliwa i ciekawa. Świadczy o dobrym przygotowaniu merytorycznym Doktoranta, dowodzi umiejętności analizy piśmiennictwa, jak również umiejętności krytycznej oceny słabych stron własnej analizy, takich jak: retrospektywny charakter badań, brak możliwości oceny wpływu uszkodzeń gałęzi zewnętrznej nerwu krtaniowego górnego na zaburzenia fonacji i w związku z tym konieczności zaplanowania w przyszłości prospektywnych badań kohortowych z uwzględnieniem wybranych czynników ryzyka uszkodzenia obu nerwów krtaniowych w celu pełnej oceny zaburzeń fonacji.

Streszczenia napisane są w sposób typowy dla rozprawy doktorskiej i zawierają najważniejsze elementy pracy.

Piśmiennictwo zostało dobrane odpowiednio. Obejmuje najważniejsze publikacje, ściśle związane z tematem rozprawy, uwzględniając także prace polskich autorów.

Oczywiście w pracy znajdują się jeszcze inne drobne błędy interpunkcyjne, edytorskie czy stylistyczne jak np.:

- brak kilku spacji na str. 36
 - na str. 54 jest „rodzaj wizualizacja”, a powinno być „rodzaj wizualizacji”
 - brak przecinka w podpisie do ryc. 7 str.64
- itp., które są nieuniknione przy tak obszernych opracowaniach.

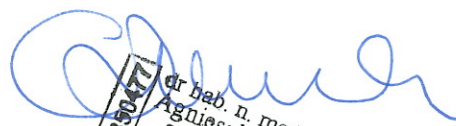
Podsumowanie:

Podsumowując całą pracę oceniam wysoko i bardzo pozytywnie, a moje krytyczne uwagi redakcyjne i stylistyczne nie umniejszają wartości rozprawy, podejmującej ważną i aktualną tematykę dotyczącą głównych przyczyn pooperacyjnych zaburzeń fonacji wpływających na jakość życia leczonych chorych.

Autor przeprowadził bardzo dobrej jakości, precyzyjnie zaplanowane, retrospektywne badanie naukowe, na reprezentatywnej próbie badanej (1500 narażonych nerwów krtaniowych wstecznych), potwierdzając w analizie mocy testu, że uzyskane wyniki można uznać za wysoce prawdopodobne. Jakość uzyskanych wyników poparta jest poprawnie zastosowanymi w pracy zaawansowanymi metodami analizy statystycznej. Szerokie, wielowymiarowe ujęcie tematu, wskazanie czynników ryzyka porażenia fałdów głosowych takich jak: objętość i lokalizacja wola, wiek i płeć operowanych, wskazania do operacji czy konieczność operacji wtórnej pozwala wytypować grupy chorych bardziej narażonych na wystąpienie pooperacyjnych zaburzeń fonacji i to właśnie u nich w pierwszej kolejności należy dążyć do stosowania śródoperacyjnego neuromonitoringu nerwów krtaniowych, co w mojej opinii stanowi ważny, praktyczny, kliniczny wniosek wynikający z tej pracy.

Stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa całkowicie spełnia wymogi stawiane pracom doktorskim i warunki określone w art. 187 ust. 1-4 z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t. j. Dz. U. 2018 r., poz. 1668) i dlatego mam zaszczyt wnioskować do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Mateusza Głoda do dalszych etapów przewodu doktorskiego, jednocześnie składając wniosek o wyróżnienie pracy.

Agnieszka Czarniele


7350471 dr hab. n. med.
Agnieszka Czarniecka
specjalista chirurgii
ogólnej i onkologicznej
endokrynolog