

Prof. dr hab. n. med. Bartosz Kubisa

Oddział Kliniczny Torakochirurgii

Kliniki Chirurgii Serca, Klatki Piersiowej i Transplantologii

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

recenzent w postępowaniu habilitacyjnym dr n. med. Piotra Gabryela

zgodnie z uchwałą Kapituły Kolegium Nauk Medycznych

Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Nr 140/2024 z dnia 26.07.2024r

Warszawa, 20.09.2024r.

**Recenzja w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne Pana dr n. med. Piotra Gabryela w cyklu publikacji pt.: „Ocena radykalności i znaczenia wycięcia węzłów chłonnych śródpiersia u pacjentów operowanych małoinwazyjnie z powodu niedrobnokomórkowego raka płuc.”**

*„Rak płuc jest obecnie jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych i główną przyczyną zgonów z powodu choroby nowotworowej na świecie. Postępowaniem zalecanym u pacjentów, u których nowotwór zostanie rozpoznany we wczesnym stopniu zaawansowania klinicznego (I–IIA), jest resekcja anatomiczna płuca z wycięciem węzłów chłonnych śródpiersia. Preferowanym obecnie dostępem chirurgicznym jest dostęp małoinwazyjny w asyście wideotorakoskopowej (ang. video-assisted thoracoscopic surgery, VATS). Liczne badania wykazały, że dostęp VATS w porównaniu do dostępu otwartego – torakotomii – wiąże się z lepszymi wynikami wczesnymi, jak mniejsza częstość powikłań, szybsza rehabilitacja pooperacyjna, krótszy czas drenażu i hospitalizacji, a być może również z poprawą wyników odległych leczenia.*

Jeśli chodzi o zakres resekcji anatomicznej, lobektomia była uważana za złoty standard leczenia raka niedrobnokomórkowego płuca we wczesnym stopniu zaawansowania od czasu badania przeprowadzonego przez Ginsberga i współautorów. Najnowsze badania wskazują, że w wybranych przypadkach segmentektomia może być dobrą alternatywą dla lobektomii. Segmentektomia ma jednak pewne ograniczenia – jest operacją technicznie skomplikowaną, powinna być stosowana do leczenia wyłącznie małych, położonych obwodowo guzków płuca, może również wiązać się z większym odsetkiem wznów miejscowych.

Z powyżej wymienionych przyczyn VATS lobektomia będzie najprawdopodobniej przez jeszcze długi czas preferowanym sposobem leczenia operacyjnego raka niedrobnokomórkowego na świecie.

Oprócz anatomicznej resekcji płuca, wycięcie węzłów chłonnych śródpiersia (ang. mediastinal lymph node dissection, MLND) jest niezbędne do zakwalifikowania operacji jako doszczętnej onkologicznie. Badania wykazały, że wyniki leczenia raka płuca mogą korelować z dokładnością limfadenektomii, najprawdopodobniej przez poprawę jakości oceny stopnia zaawansowania choroby.

Limfadenektomia jest ważnym elementem doszczętnej operacji chirurgicznej niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP). Jak wcześniej wykazano, wyniki odległe VATS lobektomii u pacjentów z NDRP w stopniu IA są związane z jakością limfadenektomii.

U znacznej liczby chorych operowanych małoinwazyjnie z powodu NDRP w stopniu IA, limfadenektomia nie spełniała wytycznych IASLC. Wszystkie zidentyfikowane czynniki ryzyka związane z mniej dokładną limfadenektomią, takie jak mniejsza średnica guzka, brak PET-CT i mniejsze doświadczenie chirurga, wskazują na kluczową rolę chirurga w zapewnieniu jakości limfadenektomii. Niepokój może budzić obniżająca się jakość limfadenektomii w ostatnich latach, szczególnie w kontekście postępów w rozwoju terapii uzupełniających. Jednocześnie, bardziej rozległe wycięcie węzłów chłonnych **nie wydaje się** zwiększać częstości powikłań, co jednak nie zwalnia z obowiązku zachowania ostrożności przez chirurga podczas operacji. Należy pamiętać, że bardzo rzadkie, ale **poważne powikłania**, takie jak uszkodzenie nerwu krtaniowego wstecznego, nerwu przeponowego, przetyku, oskrzeli lub naczyń, **mogą być trudne do oceny** w analizie statystycznej. W

*dyskusji, w świetle uzyskanych wyników badań zaproponowano liczne działania mające na celu poprawę jakości limfadenektomii, przy jednoczesnym utrzymaniu niskiej częstości występowania powikłań okołoperacyjnych. ”*

- Pan dr n. med. Piotr Gabryel uzyskał tytuł doktora nauk medycznych 24 września 2019 roku na Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.
- Kandydat nie ubiegał się poprzednio o nadanie stopnia doktora habilitowanego.
- Kandydat pracuje w Klinice Torakochirurgii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu na stanowisku asystenta. Wcześniej słuchacz Studium Doktoranckiego w tejże klinice.

Dane naukometryczne:

- Współautor: 44 prac, w tym 33 z Impact Factor 82, łączna punktacja MNiSW 1957,
- Pierwszy autor 9 prac z IF 13, punktami MNiSW 418.
- Indeks Hirscha 10, liczba cytowań 354.
- Najważniejsze czasopisma kandydata to Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska, Annals of Thoracic Surgery, European Journal of Cardiothoracic Surgery, European Journal of Surgical Oncology, Neoplasma, Cancers i inne.
- Kandydat jest w moim przekonaniu doskonałym specjalistą i autorytetem w dziedzinie operacji małoinwazyjnych w obrębie klatki piersiowej, czego dowodzi swoimi artykułami naukowymi, działalnością wykładowcy i popularyzatora torakochirurgii.
- Podstawa prawna oceny w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego to ustawa Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce Dz.U. 2018 poz. 1668 z dnia 20 lipca 2018 r. z późniejszymi zmianami oraz art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.).

**A. Osiągnięcie naukowe będące przedmiotem postępowania habilitacyjnego:**

Postępowanie habilitacyjne stanowi zbiór powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopiśmie naukowych, w których oceniano jakość i wpływ limfadenektomii na przeżycie po operacjach anatomicznych niedrobnokomórkowego raka płuca w kontekście rozległości i jakości limfadenektomii.

W cykl publikacji wchodzi cztery artykuły, w których habilitant jest pierwszym autorem, a jego wkład w powstanie prac to przede wszystkim współtworzenie koncepcji pracy, zaplanowanie badania, uzyskanie zgody na badanie, rejestrację badania, rekrutację pacjentów, wykonanie zaplanowanych badań oraz operacji chirurgicznych, zebranie danych, interpretację wyników, przygotowanie oraz zredagowanie manuskryptu, opracowanie wstępnej i ostatecznej wersji publikacji, odpowiedzi na sugestie recenzentów, korespondencję z wydawnictwem. **Świadczy to o wiodącej roli kandydata w powstanie tych prac.**

Cykl prac obejmuje:

- 1. Comparison of the LigaSure bipolar vessel sealer to monopolar electrocoagulation for thoracoscopic lobectomy and lymphadenectomy: a prospective randomized controlled trial.** Surg. Endosc. 2023: Vol. 37, nr 6, s. 4449-4457 Impact Factor: 3.100; Punktacja MNiSW: 140
- 2. Identification of factors related to the quality of lymphadenectomy for lung cancer: secondary analysis of prospective randomized trial data.** J. Clin. Med. 2023: Vol. 12, nr 11, art. 3780, s. 1-13 Impact Factor: 3.900; Punktacja MNiSW: 140
- 3. Predictors of long-term survival of thoracoscopic lobectomy for stage IA non-small cell lung cancer: a large retrospective cohort study.** Cancers 2023: Vol. 15, nr 15, s. 3877 Impact Factor: 5.200; Punktacja MNiSW: 200
- 4. Influencing factors on the quality of lymph node dissection for stage IA non-small cell lung cancer: a retrospective nationwide cohort study.** Cancers 2024: Vol. 16, nr 2, s. 346 Impact Factor: 5.200; Punktacja MNiSW: 140

## Ocena cyklu publikacji

O ile w pierwszej pracy habilitant skupił się na porównaniu noża dwubiegunowego LigaSure z nożem monopolarnym (badanie szczególnie wiarygodne, ponieważ prospektywne i randomizowane), o tyle w pozostałych skupił się wyłącznie na ważności limfadenektomii śródpiersia po resekcjach anatomicznych w raku niedrobnokomórkowym płuca.

Szczególne cele pracy to:

- Wpływ jakości limfadenektomii na wyniki odległe leczenia NDRP
- Identyfikacja czynników wpływających na jakość limfadenektomii
- Wpływ rozległości limfadenektomii na powikłania pooperacyjne.

W pierwszej pracy dotyczącej porównania limfadenektomii wykonanej urządzeniem LigaSure stwierdzono, że ilość drenowanego płynu z opłucnej oraz rozproszenie energii cieplnej jest podobne jak przy zastosowaniu noża monopolarnego, jedynie liczba wyciętych węzłów chłonnych była wyższa przy stosowaniu LigaSure. Dla praktykującego torakochirurga to bardzo ważna informacja.

W drugiej pracy, będącej częściowo kontynuacją pierwszej, ustalono, że korzystanie z LigaSure vs. nóż monopolarny nie tylko zwiększa istotnie liczbę usuwanych węzłów chłonnych, ale też jakość oraz doszczędność limfadenektomii LigaSure jest istotnie większa, ponieważ częściej spełniała kryteria limfadenektomii odpowiedniej dla resekowanego płata. Jednocześnie nie udowodniono w tej pracy, że powyższe czynniki miałyby mieć wpływ na wyniki odległe (przeżycie, częstość wznowy czy przerzutów).

W trzeciej pracy, tym razem już wieloośrodkowej, starano się ustalić czynniki predykcyjne 5-letniego przeżycia po VATS lobektomii we wczesnej fazie raka płuca NDRP. Tutaj już wykazano, że selektywna wybiórcza ze względu na resekowany płat limfadenektomia wydłuża przeżycie po VATS lobektomii, a czynnikami ryzyka krótszego przeżycia jest starszy wiek, płeć męska, przewlekła obturacyjna choroba

płuc, przedłużony przeciek powietrza oraz wyższe stadium zaawansowania nowotworu IA3 w stosunku do IA2 i IA1.

W czwartej pracy w badaniu wielośrodkowym oceniano czynniki wpływające na jakość limfadenektomii oraz badano, czy duża rozległość limfadenektomii zwiększa ryzyko powikłań okołoperacyjnych. Na jakość limfadenektomii miało wpływ wykonanie przedoperacyjnego PET-CT, doświadczenie chirurga oraz wielkość guzka, tj. im większy guzek, tym bardziej dokładna limfadenektomia. Ponadto stwierdzono, że jakość limfadenektomii pogorszyła się w kolejnych latach objętych badaniem. Gdy porównano rozległości limfadenektomii w grupach stworzonych metodą propensity score matching zauważono, że nie było różnicy w częstości występowania powikłań, śmiertelności wewnątrzszpitalnej, czy czasie trwania hospitalizacji, chociaż w autoreferacie nie podano wartości statystycznych tego porównania.

Autor z zalem podkreśla spadek dokładności limfadenektomii śródpiersia w czasie, stwierdza, że większy zakres limfadenektomii nie wpływa na częstość powikłań pooperacyjnych, ale ostrzega przed nimi i doradza chirurgowi ostrożność. To ostatnie stwierdzenie jakkolwiek wydające się słusznym, nie wynika jednak z twardych danych naukowych tej publikacji.

Habilitant wyciągnął sześć wniosków z tych czterech prac:

1. Zastosowanie LigaSure oraz koagulacji monopolarnej powoduje wydzielanie podobnej ilości drenowanego płynu, podobnie rozprasza energię cieplną oraz powoduje podobną reakcję zapalną.
2. Stosując LigaSure usuwa się większą liczbę węzłów chłonnych.
3. Większość chirurgów nie stosuje wytycznych limfadenektomii wg. IASLC, co wg. habilitanta ma ogólnie pogarszać wyniki leczenia oraz utrudniać planowanie leczenia pooperacyjnego.
4. Wycięcie węzłów chłonnych z obszaru splotu chłonki z resekowanego płata poprawia przeżycia 5-letnie po VATS lobektomii.

5. Wykonanie PET-CT, większy wymiar guzka oraz większe doświadczenie chirurga poprawia jakość limfadenektomii. Starsi mężczyźni z POChP i chorobami współistniejącymi mieli wykonywaną niższej jakości limfadenektomie, na co w opinii recenzenta miała wpływ subiektywna ocena operującego chirurga.
6. Rozległa limfadenektomia nie zwiększa ilości powikłań, choć habilitant przed nimi przestrzega. Wypływa to zapewne z subiektywnego odczucia habilitanta, a nie ma odzwierciedlenia w wynikach badań.

Podsumowując, wnioski z przedstawionego cyklu publikacji są interesujące dla każdego torakochirurga. Prace prezentują wysoki poziom merytoryczny. Dodatkowo kolejność prac jest uporządkowana i każda następna wynika z poprzedniej pracy, co jest szczególnie warte podkreślenia.

#### **B. Pozostałe osiągnięcia naukowe.**

Poza powyższym cyklem publikacji habilitant publikował na następujące tematy:

- Zastosowanie technik małoinwazyjnych w leczeniu operacyjnym raka płuca: techniki małoinwazyjne skutkują mniejszą liczbą powikłań, mniejszą śmiertelnością wewnątrzszpitalną oraz 90-dniową, ponadto wyższy współczynnik zawartości tkanki tłuszczowej zmniejsza ryzyko przedłużonego przecieku powietrza, czasu drenażu oraz skraca czas hospitalizacji.
- Resekcje rozszerzone w leczeniu raka płuca: resekcje tkanki płucnej w przypadku nacieku na tętnicę płucną, aortę, żyłę główną górną, nacieku wewnątrz- i zewnątrzosierdziowego – resekcje są możliwe z zadowalająco niskim odsetkiem powikłań i odpowiednim czasem przeżycia. Habilitant nie wspominał metody dostępu przy tych operacjach – prawdopodobnie chodziło o dostępy drogą torakotomii, a nie małoinwazyjne.
- Rola pneumonektomii w leczeniu chorób płuc. Wykonuje się coraz mniej tego typu zabiegów, częściej metodą wideoskopową. Ponadto wykonanie resekcji mankietowej prostej lub

rozszerzonej może być stosowana w miejsce pneumonektomii. Największym czynnikiem dłuższego dłuższego przeżycia po tych zabiegach jest ujemna cecha N2 oraz niższy stopień T.

- Wpływ czynników demograficznych i chorób przebytych na leczenie raka płuca: najistotniejszymi czynnikami ryzyka powikłań pooperacyjnych są zaburzenia rytmu serca, dostęp otwarty, pneumonektomia oraz wiek powyżej 65 lat. Trochę sprzeczny wniosek habilitant podaje nieco niżej, mianowicie że resekcje chirurgiczne u chorych po 75 roku życia charakteryzują się stosunkowo dobrym rokowaniem długoterminowym.
- Podłoże genetyczne schorzeń klatki piersiowej: habilitant dowiódł, że wariant genetyczny IREB2 przyczynia się do zwiększenie ryzyka raka płuca, a wariant FAM13A predysponuje do POChP. Gen FAM13A jest silnie indukowany hipoksją w niedrobnokomórkowym raku płuca.
- Leczenie wad wrodzonych klatki piersiowej: w leczeniu lejkowatej klatki piersiowej najczęstszymi powikłaniami są odma opłucnowa, płyn w jamie opłucnej i rotacja płytki Nussa, występujące częściej u starszych pacjentów. Habilitant rekomenduje stosowanie drenażu opłucnowego u każdego chorego po operacji Nussa.
- Czynniki prognostyczne w nowotworach endokrynych płuc: nestyna jest wartościowym biomarkerem u chorych z nowotworem neuroendokrynym płuc. Jej stężenie jest wyższe w takim guzie w porównaniu do rakowiaka. Jednak z drugiej strony jej stężenie nie koreluje z występowaniem przerzutów do węzłów chłonnych, maksymalnym rozmiarem guza, ani przeżyciem odległym.

### C. Dorobek dydaktyczny i organizacyjny

Habilitant brał udział jako członek komitetu naukowego lub kierował następującymi projektami badawczymi:

- Nestyna w nowotworach endokrynych płuc. Członek zespołu.



- Badania asocjacji i ekspresji genów IREB2 i FAM13A jako czynników ryzyka rozwoju przewlekłej obturacyjnej choroby płuc i raka płuc. Członek zespołu.
- Ocena parametrów immunologicznych odpowiedzialnych za immunosupresję u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Członek zespołu.
- Comparison of LigaSure to conventional electrocoagulation in video-assisted thoracoscopic lobectomy. Medtronic External Research Program. Członek zespołu.
- Wykrywanie i analiza podtypów mikroplastiku w układzie oddechowym człowieka. Projekt realizowany przez dr n. med. Piotra Gabryela w latach 2023-2025 w ramach grantu nr 2023/07/X/NZ7/00906, program MINIATURA Narodowego Centrum Nauki. Funkcja: kierownik zespołu badawczego. Projekt w fazie realizacji.

Habilitant jest recenzentem w imponującej liczbie czasopism medycznych:

- |  |                                      |
|--|--------------------------------------|
| • Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska                             | • Journal of Personalized Medicine   |
| • Polish Annals of Medicine  | • Journal of Thoracic Disease        |
| • Polish Archives of Internal Medicine                                 | • Updates in Surgery                 |
| • Cancers  | • Respiratory Research               |
| • Diagnostics  | • Annals of Thoracic Medicine        |
| • Healthcare   | • Medicina                           |
| • Journal of Clinical Medicine   | • World Journal of Surgery           |
| • Journal of Personalized Medicine                                     | • AME Surgical Journal               |
| • Current Oncology   | • AME Medical Journal                |
| • Diseases   | • Translational Lung Cancer Research |
| • International Journal of Environmental<br>Research and Public Health | • BMC Cancer                         |

- Quantitative Imaging in Medicine and Surgery
- BMJ Open
- Life
- Expert Review of Respiratory Medicine
- Clinical Epidemiology
- International Journal of Nursing Practice
- Cancer Medicine

Dorobek dydaktyczny Habilitanta to między innymi:

- Prowadzenie zajęć ze studentami Wydziału Lekarskiego V i VI roku w zakresie torakochirurgii i transplantologii.
- Opiekun studentów zagranicznych w Klinice Torakochirurgii.
- Szkolenie podyplomowe lekarzy: Leczenie raka płuca. Techniki VATS.
- Wykładowca studiów podyplomowych Data Science w Medycynie.
- Członek Komitetu Organizacyjnego konferencji szkoleniowej dla lekarzy, pielęgniarek i rehabilitantów T-ERAS

Niniejszym przedstawiam pozytywną recenzję w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne Pana dr n. med. Piotra Gabryela w oparciu o przepisy prawne podane na stronie 3 tej recenzji.

*Barbara Kucwa*