

RECENZJA PRACY NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH **Lekarza Piotra Jaśkiewicza**

pt. „Ocena predykcyjnych i prognostycznych czynników u chorych leczonych systemowo z rozpoznaniem złośliwego międzybłoniaka opłucnej”

**wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab.n. med. Dariusza M. Kowalskiego
w Klinice Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
Narodowego Instytutu Onkologii-Państwowego Instytutu Badawczego.**

Złośliwy międzybłoniak opłucnej jest jednym z najstabilniej poznanych nowotworów układu oddechowego. Niedoszacowana i rosnąca zapadalność oraz agresywny przebieg powodują, że stanowi jedno z najpoważniejszych wyzwań diagnostycznych i terapeutycznych w onkologii pulmonologicznej. Jest również nowotworem rzadkim, co w sposób oczywisty ogranicza możliwość gromadzenia wiedzy i doświadczeń klinicznych, zwłaszcza obejmujących duże grupy chorych.

Lekarz Piotr Jaśkiewicz podjął wartościowe wyzwanie poznawcze stawiając za cel realizowanej pracy doktorskiej ocenę prognostycznych i predykcyjnych czynników rokowniczych dla złośliwego międzybłoniaka opłucnej, czynników które w praktyce klinicznej mogą być pomocne w optymalizacji decyzji terapeutycznych oraz efektywności zastosowanego leczenia, zwłaszcza współczynnika odpowiedzi terapeutycznych, czasu wolnego od progresji oraz czasu całkowitego przeżycia.

Praca doktorska ma układ klasyczny, składa się ze 114 stron tekstu wraz z piśmiennictwem i załącznikami. We *Wstępie* Doktorant przedstawił po krótko stan aktualnej wiedzy na temat epidemiologii, etiologii i podziału histopatologicznego złośliwego międzybłoniaka opłucnej. Scharakteryzował standard postępowania diagnostycznego oraz oceny stopnia zaawansowania tego nowotworu. Omówił również aktualnie stosowane metody postępowania terapeutycznego w złośliwym międzybłoniaku opłucnej z uwzględnieniem najnowszych doniesień dotyczących efektywności leków

immunokompetentnych oraz terapii ukierunkowanych molekularnie. Zabrakło w moim odczuciu krótkiego odniesienia do czynników prognostycznych i predykcyjnych aktualnie stosowanych w praktyce klinicznej lub też ich braku. W ten sposób wskazanie przesłanek do podjęcia pracy i uzasadnienie jej celu zyskałyby wyczerpujące i logiczne uzasadnienie.

Cel pracy sformułowany w następnej części tekstu, zawiera odniesienie do przyjętego punktu końcowego analizy którym był czas przeżycia, jak również do analizowanych czynników klinicznych, laboratoryjnych oraz tych związanych z zastosowanym leczeniem. Doktorant nie wskazał celów szczegółowych

W rozdziale *Materiał i metody* Autor przedstawił przyjęte kryteria kwalifikacji i charakterystyki badanej grupy 178 dorosłych chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej. Warto w tym miejscu z uznaniem podkreślić liczebność badanej grupy, kompletność zebranych danych, szczególnie w odniesieniu do procedur terapeutycznych oraz wysiłek organizacyjny związany z pozyskaniem tych informacji z trzech ośrodków akademickich: Centrum Onkologii-Instytutu w Warszawie, Kliniki Onkologii i Radioterapii Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku oraz jak sądzę Wielkopolskiego Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii im Eugenii i Janusza Zeylandów w Poznaniu, który autor wymienia posługując się potoczną nazwą Szpitala Chorób Płuc i Gruźlicy.

Analiza statystyczna została wykonana starannie z zastosowaniem prawidłowo dobranych metod.

Autor uzyskał interesujące z poznawczego punktu widzenia wyniki, które w sposób logiczny i wyczerpujący przedstawił w 10 tabelach i na 36 rycinach.

W pierwszej części pracy Doktorant szczegółowo przeanalizował badaną grupę pod względem danych demograficznych (płci, wieku) oraz klinicznych (stanu sprawności, czasu trwania i nasilenia objawów takich jak ból, duszność, utrata masy ciała), a także ekspozycji na azbest (potwierdzono tylko u niespełna 40% chorych) i dym tytoniowy (59% chorych). Oceniono badaną grupę pod względem stopnia zaawansowania nowotworu, typu histologicznego. Bardzo dokładnie i wnikliwie prześledzono leczenie stosowane w kolejnych liniach. Znamienne, że jedynie 11% chorych było poddanych leczeniu chirurgicznemu, a 2. linię leczenia systemowego zastosowano tylko u 50%.

W kolejnej części pracy przeprowadzono analizę jednoczynnikową oceny wartości rokowniczej wybranych czynników klinicznych i morfologicznych w odniesieniu do prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego i prawdopodobieństwa czasu wolnego od

progresji nowotworowej . Analizą objęto czas przeżycia (uzyskana mediana - 1,05 roku) wykazując jego istotny związek z wiekiem ($p=0,028$), stopniem zaawansowania klinicznego (T1 vs T2-4 $p=0,029$), zajęciem osierdzia ($p=0,07$) oraz parametrami morfologicznymi krwi w momencie rozpoznania nowotworu, takimi jak liczba krwinek białych ($p=0,0008$) i płytek ($p=0,002$). Nie zaskoczył silny związek oczekiwanego czasu przeżycia z stopniem sprawności EORTC ($p<0,00005$), zastosowaniem leczenia chirurgicznego ($p=0,011$), czy też radioterapii ($p=0,026$) oraz chemioterapii ($p<0,0005$), ale w tym wypadku jedynie w powiązaniu z odpowiedzią na zastosowane leczenie. Uzyskane wyniki sugerują ponadto, że prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej nie jest uzależnione typu histopatologicznego, cechy M ($p=0,42$), narażenia na azbest ($p=0,44$), palenie ($p=0,76$), ani rodzinnego wywiadu w kierunku chorób nowotworowych, czy też od płci.

Doktorant przeanalizował również czynniki determinujące nawrót choroby nowotworowej (obserwowana u 95,51% chorych) potwierdzając znamiennej związek czasu przeżycia bez progresji z typem histopatologicznym ($p=0,043$), stopniem zaawansowania klinicznego ($p=0,007$), stanem sprawności ($p=0,00012$), jak również zastosowaniem leczenia chirurgicznego ($p=0,011$), radioterapii ($p=0,026$) oraz z odpowiedzią na zastosowane leczenie systemowe ($p<0,0005$). Podobnie jak w przypadku czasu całkowitego przeżycia analiza jednowariantowa wskazywała na potencjalną prognostyczną wartość liczby leukocytów ($p=0,005$), ale nie płytek krwi ($p=0,15$). Nie wykazano również związku z wiekiem, płcią, ekspozycją na azbest i wywiadem palenia.

Obserwowane zależności zostały następnie zweryfikowane w analizie wieloczynnikowej, która zarówno dla prawdopodobieństwa czasu całkowitego przeżycia, jak i przeżycia wolnego od progresji potwierdziła niezależną silną wartość predykcyjną liczby leukocytów niezależnie od cechy T ($p=0,01$) oraz odpowiedzi na zastosowaną chemioterapię ($p=0,00039$). Takiej zależności nie potwierdzono dla liczby płytek we krwi. Ponadto wartości leukocytozy przekraczające medianę były ściśle powiązane z ryzykiem wcześniejszego zgonu oraz wcześniejszej progresji choroby.

Pracę podsumowuje ciekawa *Dyskusja* świadcząca o umiejętności krytycznego odniesienia wyników własnych do dostępnych danych naukowych. Autor oparł swoje rozważania na dobrze dobranym piśmiennictwie liczącym 122 aktualnych publikacji międzynarodowych. W tej części pracy Doktorant analizował wyniki własne w kontekście

innych publikacji, umiejętnie podkreślając wartość poznawczą swojej pracy i jej unikalny charakter w skali kraju.

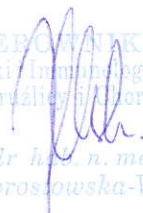
W oparciu o przedstawione wyniki Doktorant sformułował 11. wniosków bezpośrednio odnoszących się do Celu pracy. Część z nich wydaje się oczywista, jak wskazanie na złe rokowanie chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej (wniosek 1.), wszystkie jednak znajdują potwierdzenie w wynikach pracy. Moje wątpliwości budzi natomiast pojęcie „pośredniego czynnika prognostycznego”, które zostało użyte we wniosku 10. Wydaje się, że czynnik prognostyczny ma istotną wartość kliniczną jedynie jeśli jest miarą bezpośrednio powiązaną z analizowaną wartością.

Reasumując, praca doktorska lekarza Piotra Jaśkiewicza podejmuje istotny problem kliniczny i poznawczy. Doktorant prawidłowo sformułował jej cel główny, jak również trafnie dobrał narzędzia badawcze. Wyniki przedstawił i przedyskutował w klarowny sposób. Mocną stroną pracy jest staranna forma edytorska.

Na uznanie zasługuje koncepcja, jak i realizacja projektu badań, zwłaszcza skompletowanie danych pochodzących od znaczącej liczebnie grupy chorych. Wedle mojej wiedzy jest to pierwsza w Polsce analiza wykonana w tak dużej grupie chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej.

W moim przekonaniu przedstawiona rozprawa spełnia wymogi stawiane rozprawie na stopień doktora nauk medycznych. Wnoszę do Wysokiej Rady Narodowego Instytutu Onkologii – Państwowego Instytutu Badawczego o dopuszczenie kandydata do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Warszawa 15. listopada 2020 r.

KIENICZNIK
Zakładu Genetyki i Immunologii Klinicznej
Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc

Prof. dr hab. n. med.
Joanna Chorostowska-Wynimko