

Prof. dr hab. n. med. Halina Batura-Gabryel

Poznań, 16 luty 2021r.

Kierownik Katedry i Kliniki Pulmonologii,

Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej

Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego

w Poznaniu

RECENZJA ROZPRAWY

na stopień doktora nauk medycznych

lekarz Piotr Jaśkiewicz

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

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Dariusz Kowalski

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej

Narodowy Instytut Onkologii - Państwowy Instytut Badawczy

Złośliwy międzybłoniak opłucnej (ZMO) jest rzadkim i źle rokującym nowotworem opłucnej. Wywodzi się z komórek submezotelialnych, wyściełających błony surowicze ciała, zajmując najczęściej opłucną (ok. 90% przypadków), rzadko osierdzie, otrzewną, pochewkę jąder. Udowodniono, że najważniejszym czynnikiem ryzyka tego nowotworu jest długotrwałe narażenie na azbest (u > 80% chorych). Średni czas od rozpoczęcia ekspozycji na azbest do rozpoznania wynosi przynajmniej 32 lata. Na rozwój złośliwego międzybłoniaka opłucnej mogą mieć wpływ wirusy, czynniki genetyczne, radioterapia stosowana z powodu innych chorób, rzadziej narażenie na beryl, krzem. Według WHO szacunkowo roczna zachorowalność wynosi 8 - 29 przypadków na milion osób w populacji świata. Średni wiek zachorowań wynosi 60 lat, a zgonów 70 lat. Wzrost zachorowań obserwowany jest po 50 roku życia, najwięcej między 55 a 74 lat. Według WHO 3,6 razy częściej chorują mężczyźni. Rocznie w naszym kraju rejestruje się ponad 300 nowych zachorowań i zgonów. Prognozy epidemiologiczne przewidują wzrost tej liczby w Polsce i na świecie.

Ocena rozprawy

We wstępie Doktorant dokonuje wnikliwego przeglądu piśmiennictwa. W nowoczesny i zwięzły sposób zamieszcza kliniczne dane dotyczące złośliwego międzybłoniaka płucnej. Podkreśla, że postępowanie z chorym na ZMO jest uzależnione od stadium zaawansowania choroby w momencie rozpoznania. Z uwagi na stan ogólny chorego, wiek i choroby współistniejące i inne czynniki, może być zakwalifikowany tylko do terapii o założeniu paliatywnym lub do leczenia objawowego. Tylko nieliczni chorzy mogli być przekazani do zabiegu operacyjnego. Kliniczne i laboratoryjne czynniki predykcyjne i prognostyczne wspomagają indywidualną ocenę rokowania i kwalifikację do odpowiedniego leczenia. Wskaźniki przeżycia takie jak czas przeżycia od progresji lub całkowity czas przeżycia pozwalają ocenić jakość i skuteczność opieki onkologicznej. Identyfikacja czynników rokowniczych u chorych na złośliwego międzybłoniaka płucnej jest bardzo ważna. Wpływa na podjęcie świadomej decyzji co do zastosowania odpowiedniej terapii. Umożliwia stratyfikację pacjentów do badań klinicznych. Dotychczas publikacji na ten temat ukazało się niewiele. Wyżej wymienione przesłanki wpłynęły na podjęcie przez lekarza medycyny Piotra Jaśkiewicza badań własnych prezentowanych w przedstawionej do recenzji rozprawie na stopień doktora nauk medycznych.

Cele pracy są bezpośrednią konsekwencją problemów poznawczych przedstawionych we wstępie rozprawy. Należą do nich: określenie czynników predykcyjnych i prognostycznych w grupie chorych na złośliwego międzybłoniaka płucnej, ocena wpływu poszczególnych parametrów klinicznych i laboratoryjnych na wybór optymalnego leczenia choroby oraz określenie czy analizowane czynniki mają istotny wpływ na wyniki terapii ocenianej za pomocą współczynnika odpowiedzi, czasu wolnego od progresji, czasu przeżycia całkowitego.

Materiał i metody: Do analizy retrospektywnej zakwalifikowano 178 chorych na złośliwego międzybłoniaka płucnej zebranych we współpracy 3 ośrodków akademickich (Centrum Onkologii –Instytutu w Warszawie, Klinika Onkologii i Radioterapii Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku, Szpital Chorób i Gruźlicy w Poznaniu). Pacjenci byli leczeni w latach 1999-2010. Analiza obejmowała bazę danych wykonaną na podstawie dokumentacji klinicznej chorych włączonych do grupy badanej. Zwraca uwagę stosunkowo duża liczebność tej grupy. Uzyskane wyniki podano właściwie dobranej, nowoczesnej analizie statystycznej w tym wieloczynnikowej. Przeprowadzono analizę kliniczną i morfologiczną badanej grupy w kontekście występowania czynników prognostycznych i predykcyjnych takich jak wiek, PS, objawy, narażenie na azbest, palenie tytoniu, pełne rozpoznanie histopatologiczne, stopień zaawansowania choroby, stan sprawności chorego i inne. W trakcie analiz wykorzystano także

dane demograficzno-kliniczne potencjalnie związane z odpowiedzią na terapię. Oceniano wpływ poszczególnych parametrów klinicznych i laboratoryjnych na wybór optymalnego leczenia choroby. Określenie czy analizowane czynniki mają istotny wpływ na wyniki terapii ocenianej za pomocą współczynnika odpowiedzi, czasu wolnego od progresji oraz czasu przeżycia całkowitego. Między innymi potwierdzono że, w grupie badanej prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego było istotnie większe u chorych w wieku młodszym. Punkt końcowy w tej analizie to czas przeżycia chorych. W analizie jednoczynnikowej na uwagę zasługuje potwierdzenie związku pomiędzy niektórymi parametrami hematologicznymi (liczba krwinek białych w surowicy krwi i liczbą płytek) w momencie rozpoznania choroby a prawdopodobieństwem przeżycia całkowitego i czasu wolnego od progresji. Za pomocą analizy wieloczynnikowej wykazano, że liczba krwinek białych jest silnym czynnikiem predykcyjnym niezależnie od cechy T oraz odpowiedzi na zastosowaną chemioterapię. Przedstawione wyniki badań własnych Autora są interesujące nie tylko pod kątem badania naukowego, ale także są przydatne w praktyce klinicznej. Recenzentka zwraca uwagę, że proces tworzenia rozprawy na pewno był trudny i pracowity ze względu na dużą liczbę danych oraz interakcji między nimi (liczne czynniki prognostyczne i predykcyjne). Po dokonaniu szczegółowej analizy wyników badań własnych Doktorant przeprowadził interesujące omówienie wyników. Porównał wyniki badań własnych z danymi z aktualnego piśmiennictwa. Dane literaturowe w większości potwierdziły się w wynikach badań własnych. Uzyskane wyniki badań są cennym wkładem nauki, który niemal bezpośrednio można przenieść do praktyki onkologicznej.

Na zakończenie rozprawy Autor umieścił 11 wniosków odpowiadających wyznaczonym celom i wynikom analiz. Mają znaczenie nie tylko poznawcze, ale także praktyczne. Uzyskane wyniki badań własnych są pod względem merytorycznym skonstruowane prawidłowo. Pod względem stylistycznym niektóre wnioski sformułowane są częściowo niezrozumiale.

Ocena redakcyjna

Przedstawiona do oceny rozprawa ma postać wydruku komputerowego. Układ pracy jest typowy, konstrukcja prosta. Obejmuje ogółem 6 rozdziałów głównych zakończonych wnioskami i streszczeniem w języku polskim (brak streszczenia w języku angielskim). Rozprawę zilustrowano za pomocą 11 tabel z 4 załącznikami. Wyniki badań własnych oraz przeprowadzonych analiz statystycznych przedstawiono za pomocą 36 rycin. Tabele i ryciny powinny przyczyniać się do pełniejszego zrozumienia treści rozprawy. W obszernym spisie piśmiennictwa znajdują się 122 pozycje wśród, których przeważa literatura w języku angielskim (większość z nich opublikowano w ciągu ostatnich 10 lat).

Uwagi recenzenta

1. Proponuję aby Autor poprawił spis treści, gdyż jest on obecnie częściowo spisem rycin, powinien być bardziej czytelny.
2. Recenzent proponuje przeredagowanie części wniosków, gdyż niektóre z nich są bardziej omówieniem wyników niż wnioskiem. Dla lepszej przejrzystości proponuję ich skrócenie.
3. Proponuję aby Autor poprawił spis treści, gdyż jest on obecnie częściowo spisem rycin, powinien być bardziej czytelny.
3. Szata graficzna powinna być przed wysłaniem do druku zmieniona i poprawiona np. tabela 8 ma zbyt duży format zajmuje strony 31-33. Tabela jest niekomunikatywna dla czytelnika. Inny przykład to 36 rycin zawierających wyniki analiz statystycznych. Tabela i ryciny wymagają przeformatowania i innego rozmieszczenia na stronach dla lepszego odbioru przez czytelnika.
4. Zwracają uwagę także niektóre tytuły rycin, które są niestylistycznie i częściowo niezrozumiałe.

Uwagi te w żadnym razie nie pomniejszają wartości merytorycznej przedłożonej do oceny rozprawy.

Podsumowanie recenzji

Przedmiotem rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarza medycyny Piotra Jaśkiewicza jest ocena czynników predykcyjnych i prognostycznych u chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej oraz ich wpływ na przebieg choroby, w którym czynniki rokownicze i predykcyjne mają większe znaczenie dla przebiegu choroby niż stosowane sposoby leczenia. Postępowanie z chorym jest niemal w całości zdeterminowane rozpoznawaniem choroby w stadium zaawansowanym. W recenzowanej rozprawie na szczególną uwagę zasługuje dobór oryginalnej, rzadko podejmowanej tematyki mającej istotne implikacje praktyczne oraz kompleksowa konstrukcja pracy zawierająca szczegółowe próby odpowiedzi na pytania w jakim stopniu poszczególne czynniki mogą wpływać na wybór optymalnego leczenia i na wyniki terapii. Rozprawa stanowi wkład Autora w zasoby onkologii lekarskiej. Wyniki jego badań własnych mogą być wykorzystane do rozwiązywania problemów związanych z leczeniem chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej. Oryginalne podejście do problemu przejawia się w podejmowaniu tematu dotychczas niedostatecznie opisanego i mającego istotne implikacje praktyczne.

Rozprawa doktorska lekarza medycyny Piotra Jaśkiewicza przygotowana jest rzetelnie, stanowi oryginalny wkład do dorobku naukowego oraz świadczy o dobrym przygotowaniu Doktoranta do samodzielnej pracy naukowo-badawczej i klinicznej. Przedstawioną do recenzji

pracę oceniam pozytywnie nie tylko ze względu na koncepcję tematu i wartość merytoryczną, ale także ze względu na wynikające z niej wnioski praktyczne. Kandydat wykazał umiejętność prowadzenia badań wielośrodkowych w wybranej przez siebie dziedzinie wiedzy. Złośliwy międzybłoniak opłucnej nadal stanowi trudny problem diagnostyczny i terapeutyczny.

Rozprawa lekarza medycyny Piotra Jaśkiewicza odpowiada wymaganiom stawianym rozprawie na stopień doktora nauk medycznych.

Wnoszę do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie o dopuszczenie lekarza medycyny Piotra Jaśkiewicza do dalszych etapów przewodu doktorskiego.