



KATEDRA I KLINIKA ONKOLOGII

KIEROWNIK: PROF. ZW. DR HAB. N. MED. RODRYG RAMLAU

ul. Szamarzewskiego 84
60-569 Poznań

tel. 61 854 90 16; 854 90 40

tel./ fax 61 851 04 90

E-mail katedraonkologii@ump.edu.pl

OCENA

rozprawy doktorskiej lek. Aleksandry Piórek „Pierwotne nowotwory tchawicy – ocena prognostycznej wartości wybranych czynników demograficznych, patomorfologicznych i klinicznych”

Biorąc pod uwagę, że pierwotne nowotwory tchawicy należą do nowotworów rzadkich, stanowią one mimo to istotny problem zarówno diagnostyczny jak i kliniczny. Stwarzają one niejednokrotnie bezpośrednie zagrożenie życia chorego spowodowane przedłużającym się procesem diagnostycznym. Zastosowanie optymalnego postępowania terapeutycznego jest również ogromnym wyzwaniem tak dla chirurga jak onkologa klinicznego i radioterapeuty. Zweryfikowanie potencjalnych czynników prognostycznych w tej grupie chorych pozwoliłoby usystematyzować wiedzę dotyczącą tej jednostki chorobowej, a tym samym ułatwić postępowanie uwzględniające chorych zakwalifikowanych do leczenia zarówno radykalnego jak i paliatywnego. Jest to o tyle istotne, że pomimo przeprowadzonych międzynarodowych badań klinicznych nie udowodniono skuteczności leczenia ukierunkowanego molekularnie i nie wykazano efektywności terapeutycznej po zastosowaniu inhibitorów punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej.

W związku z powyższym temat rozprawy doktorskiej lek. Aleksandry Piórek przedstawionej do mojej oceny jest wysoce aktualny i wpisuje się w możliwość zastosowania jej wyników w codziennej pracy klinicznej.

Głównym celem rozprawy, którą otrzymałem do recenzji było przeprowadzenie retrospektywnej analizy wyników leczenia chorych z rozpoznaniem pierwotnego nowotworu tchawicy. Analiza obejmowała chorych leczonych w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowym Instytucie Badawczym, w okresie między styczniem 2020 a grudniem 2016 roku. Analizę przeprowadzono w celu określenia czynników o znaczeniu rokowniczym wobec wskaźników przeżycia takich jak czas przeżycia całkowitego, czas przeżycia wolnego od choroby, czas przeżycia wolnego od progresji choroby. Wśród analizowanych czynników o potencjalnym znaczeniu rokowniczym zostały uwzględnione: czynniki kliniczne takie jak wiek, płeć, stopień sprawności, obecność objawów choroby podstawowej, czynniki

patomorfologiczne, czynniki laboratoryjne. Dodatkowo doktorantka uwzględniła czynniki związane z zastosowanym leczeniem o charakterze radykalnym i paliatywnym. W przypadku wszystkich analizowanych czynników doktorantka oceniła korelację względem wybranych punktów obserwacji: przeżycia całkowitego, czasu przeżycia wolnego od choroby, czasu przeżycia wolnego od progresji choroby.

Dysertacja obejmuje 99 stron tekstu napisanego przejrzystym i łatwym do zrozumienia językiem, w tym szeroko rozbudowane wprowadzenie zawierające epidemiologię nowotworów tchawicy, obraz kliniczny, diagnostykę, ocenę zaawansowania. Doktorantka poświęciła znaczącą część wprowadzenia na szczegółowe i wyczerpujące przedstawienie zasad prowadzonego leczenia w tej grupie chorych. Opisała radykalne i paliatywne leczenie chirurgiczne, radioterapię uzupełniającą, radykalną i paliatywną, radiochemioterapię oraz leczenie systemowe. W następnej kolejności autorka przedstawiła cele pracy, metodykę badań uwzględniającą kryteria kwalifikacji chorych oraz obliczenia statystyczne. Następnie przedstawiła charakterystykę badanych chorych uwzględniając typy histologiczne, sposoby przeprowadzonego leczenia uwzględniające leczenie radykalne, paliatywne, chirurgiczne, radioterapię, radiochemioterapię oraz chemioterapię. Opisała również strategię postępowania u chorych z nawrotem choroby oraz przeanalizowała zgony w analizowanej grupie.

W kolejnym rozdziale przedstawiła wyniki przeprowadzonej analizy retrospektywnej z podziałem na analizę jednoczynnikową dla przeżyć całkowitych dla ogółu ocenianych chorych, analizę jednoczynnikową dla przeżyć całkowitych dla chorych leczonych radykalnie, analizę wieloczynnikową dla przeżyć całkowitych dla grup chorych leczonych radykalnie, analizę jednoczynnikową dla przeżyć wolnych od choroby chorych leczonych radykalnie. Przedstawiła również wyniki analizy wieloczynnikowej dla przeżycia wolnego od choroby dla grupy chorych leczonych radykalnie, analizę jednoczynnikową dla przeżyć całkowitych dla chorych leczonych paliatywnie, analizę wieloczynnikową dla przeżyć całkowitych dla grupy chorych leczonych paliatywnie, analizę jednoczynnikową dla przeżyć wolnych od progresji choroby chorych leczonych paliatywnie oraz na zakończenie doktorantka przedstawiła analizę wieloczynnikową dla przeżycia wolnego od progresji choroby dla grupy chorych leczonych paliatywnie.

Następnie przeprowadziła poprawną dyskusję uwzględniającą czynniki rokownicze takie jak płeć, stan sprawności, nikotynizm, typ histologiczny, stopień zaawansowania, dehydrogenazę kwasu mlekowego oraz w sposób wyczerpujący przeanalizowała leczenie pierwotnych nowotworów tchawicy na podstawie dostępnego piśmiennictwa.

W dalszej kolejności przestawiła podsumowanie oraz wnioski z przeprowadzonej analizy. Dysertacja zakończona została streszczeniem w języku polskim i angielskim, spisem załączników oraz 97 pozycjami piśmiennictwa uwzględniającego publikacje z ostatnich lat.

Wartość merytoryczną rozprawy dodatkowo podwyższają przejrzyste opracowane tabele w liczbie 12 oraz 38 rycin, które udokumentowują w sposób graficzny przeprowadzone analizy.

Do analizy retrospektywnej doktorantka zakwalifikowała dorosłych chorych spełniających łącznie warunki, które obejmowały: rozpoznanie pierwotnego nowotworu tchawicy z wykluczeniem chorych z nowotworami, które mogły wywodzić się z krtani, głównego oskrzela lub innych umiejscowień (tarczyca lub przełyk) oraz posiadanie pełnej dokumentacji medycznej. Analiza retrospektywna objęła 89 aktywnie leczonych chorych z rozpoznaniem pierwotnego nowotworu tchawicy.

Na podstawie analizy jednoczynnikowej stwierdziła, że czynnikami mającymi istotny wpływ na całkowite przeżycie w grupie chorych leczonych radykalnie są płeć, typ histologiczny, cecha T, cecha N oraz rodzaj leczenia radykalnego.

Na podstawie analizy wieloczynnikowej udowodniła, że istotny statystycznie wpływ na całkowite przeżycie w grupie chorych leczonych radykalnie mają płeć, stan sprawności wg klasyfikacji WHO, typ histologiczny oraz cecha T. Na podstawie analizy jednoczynnikowej dowiodła, że istotny statystycznie wpływ na przeżycie wolne od choroby chorych leczonych radykalnie mają płeć, typ histologiczny oraz cecha T. W analizie wieloczynnikowej dla przeżycia wolnego od choroby dla grupy chorych leczonych radykalnie stwierdzono, że jedyny istotny statystycznie wpływ mają płeć oraz cecha T.

Na podstawie analizy jednoczynnikowej doktorantka wykazała, że czynnikami wpływającymi znamienne na całkowite przeżycie w grupie chorych leczonych paliatywnie są stan sprawności wg klasyfikacji WHO, typ histologiczny, cecha T oraz wyjściowa aktywność LDH. Na podstawie analizy wieloczynnikowej udowodniła, że istotny statystycznie wpływ na przeżycia całkowite w grupie chorych leczonych paliatywnie mają wyłącznie typ histologiczny oraz cecha T.

Na podstawie analizy jednoczynnikowej wykazała, że czynnikami o istotnym statystycznie wpływie na przeżycie wolne od progresji choroby chorych leczonych paliatywnie są stan sprawności wg klasyfikacji WHO, typ histologiczny oraz cecha T.

Na podstawie analizy wieloczynnikowej doktorantka nie wyodrębniła czynników mających istotny statystycznie wpływ na przeżycie wolne od progresji choroby w grupie chorych leczonych paliatywnie.

Doktorantka przeprowadziła szeroko rozbudowaną i wyczerpującą zagadnienia związane z pierwotnymi nowotworami tchawicy dyskusję w oparciu o istotne pozycje piśmiennictwa uwzględniającą czynniki rokownicze, stan sprawności, nikotynizm, typ histologiczny, stopień zaawansowania, cechę T, cechę N, cechę M. Opisała zagadnienia związane z dehydrogenazą kwasu mlekowego pomimo braku istotnych informacji w piśmiennictwie. W sposób bardzo szczegółowy doktorantka opisała metody leczenia stosowane w analizowanej grupie chorych zarówno o charakterze radykalnym jak i paliatywnym. Autorka rozprawy nie przedstawiła reprezentatywnych badań dotyczących wyłącznie leczenia paliatywnego chorych z rozpoznaniem nowotworów tchawicy, co jest dodatkowym argumentem przemawiającym za znaczeniem przeprowadzonej analizy retrospektywnej. Możliwości stosowania efektywnego postępowania paliatywnego zarówno chemioterapii jak i radioterapii wydają się ograniczone. Należy podkreślić, że rozprawa jest pierwszą pracą naukową przygotowaną w ostatnich latach analizującą tak istotną liczbę chorych leczonych w jednym ośrodku z powodu pierwotnego nowotworu tarczycy.

Doktorantka na zakończenie rozprawy przedstawiła jasne i nie budzące zastrzeżeń, udowodnione w przedstawionych szczegółowo wynikach wnioski, które w sposób jednoznaczny odpowiadają postawionym na wstępie celom pracy.

Najistotniejszymi w mojej ocenie wnioskami podsumowującymi przeprowadzone analizy, są zweryfikowane niekorzystne czynniki prognostyczne w odniesieniu do czasu całkowitego przeżycia chorych na nowotwory złośliwe tchawicy, którymi są: płeć męska, stan sprawności wg klasyfikacji WHO ≥ 2 , nikotynizm w wywiadzie, typ histologiczny nowotworu inny niż rak gruczołowo-torbielowaty, obecność guza naciekającego sąsiednie struktury i narządy, obecność powiększonych węzłów

chłonnych oraz rodzaj leczenia radykalnego innego niż resekcja chirurgiczna. W analizowanej grupie rak płaskonabłonkowy stanowił najczęstsze rozpoznanie histologiczne, występował w starszej grupie wiekowej i dotyczył mężczyzn. Krwioplucie było najczęstszym pierwszym objawem w tym rozpoznaniu histologicznym, a u chorych z rakiem gruczołowo-torbielowatym najczęstszym objawem była duszność. W analizowanej grupie chorych do leczenia radykalnego zakwalifikowano 50,6% chorych i u większości z nich zastosowano samodzielną radioterapię. Leczeniu chirurgicznemu poddano 28,9% chorych. Doktorantka wykazała, że istotny statystycznie negatywny wpływ na czas wolny od choroby ma płeć męska, typ histologiczny inny niż rak gruczołowo-torbielowaty oraz obecność guza naciekającego inne narządy. Doktorantka określiła, że wskaźniki 5-letniego czasu całkowitego przeżycia dla chorych leczonych chirurgicznie w analizowanej grupie wyniosły 76,9%, a dla chorych leczonych za pomocą radykalnej radioterapii 35,2%.

Pięcioletnie przeżycie całkowite w całej badanej grupie wyniosło 24,2%.

Doktorantka podkreśliła również, że status zajęcia węzłów chłonnych oraz rodzaju leczenia radykalnego okazał się mniej istotnym statystycznie po przeprowadzeniu analizy wieloczynnikowej. Wykazała natomiast niezależny wpływ stopnia sprawności WHO ≥ 2 na gorsze rokowanie chorych leczonych z założeniem radykalnym.

Przeprowadzona przez doktorantkę analiza wykazała natomiast, że istnieją czynniki niekorzystne wpływające na przeżycie wolne od progresji choroby, takie jak stan sprawności wg klasyfikacji WHO ≥ 2 , typ histologiczny nowotworu inny niż rak gruczołowo-torbielowaty oraz obecność guza naciekającego sąsiednie struktury i narządy.

Biorąc pod uwagę przeważającą grupę chorych leczonych paliatywnie istotnymi elementami analizy było zdefiniowanie przez doktorantkę niekorzystnego wpływu na przeżycie całkowite takich elementów jak: stan sprawności wg klasyfikacji WHO ≥ 2 , typ histologiczny nowotworu inny niż rak gruczołowo-torbielowaty, obecność guza naciekającego sąsiednie struktury i narządy oraz przekraczający górną granicę normy poziom aktywności LDH w analizie jednoczynnikowej. Natomiast w analizie wieloczynnikowej doktorantka wykazała statystycznie istotny wpływ typu histologicznego nowotworu oraz rozległości guza pierwotnego. Płeć natomiast nie miała istotnego znaczenia rokowniczego w grupie chorych leczonych paliatywnie.

Wymagające podkreślenia jest stwierdzenie, że przedstawione dane w sposób bardzo zbliżony pokrywają się z informacjami zawartymi w dostępnej literaturze, szczególnie w odniesieniu do lepszego rokowania chorych z rozpoznaniem raka gruczołowo-torbielowaty oraz znaczenia pierwotnego leczenia chirurgicznego.

Doktorantka podkreśliła iż brak jednolitego systemu klasyfikacji TNM w tej grupie nowotworów utrudnia przeprowadzenie szczegółowych analiz i porównanie wyników badań a następstwem tego może być istotna różnica liczbowa w trakcie kwalifikacji chorych do leczenia radykalnego za pomocą radioterapii i chirurgii. Tym bardziej przeprowadzona analiza retrospektywna zasługuje na słowa uznania.

Doktorantka udowodniła, że przeżycie kobiet z nowotworem tchawicy jest lepsze niż u mężczyzn. Doktorantka podkreśliła w swojej pracy, że uzyskane wyniki wskazują na konieczność rozważnej kwalifikacji do leczenia chorych w gorszym stanie sprawności

oraz zwrócenia uwagi na poziom aktywności LDH przy kwalifikacji chorych do leczenia paliatywnego.

Podsumowując, przedstawiona do mojej oceny praca doktorska lek. Aleksandry Piórek posiada istotną wartość naukową, która może zostać wykorzystana w praktyce klinicznej i stanowić podstawy do prowadzenia dalszych badań w opisywanej grupie chorych na pierwotne nowotwory tchawicy. Doktorantka wykazała się umiejętnością krytycznego myślenia, poprawnie przeprowadzoną dyskusją, i umiejętnością prawidłowego wyciągania wniosków oraz właściwym posługiwaniem się aktualnym i dostępnym piśmiennictwem. Praca została przygotowana starannie bez istotnych uchybień stylistycznych i została wzbogacona przemawiającymi do czytelnika elementami graficznymi.

Moja ogólna ocena rozprawy doktorskiej jest wysoce pozytywna, 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.).

Wnoszę zatem do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii o dopuszczenie lek. Aleksandry Piórek do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz wnioskuję o wyróżnienie ocenionej przeze mnie rozprawy doktorskiej.

Prof. zw. dr hab. n. med. Rodryg Ramlau

Poznań, 20 kwietnia 2021r

