



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. Magdaleny Zaborowskiej-Szmit „Ocena wartości czynników prognostycznych i predykcyjnych u chorych z rozpoznany niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania miejscowego poddanych radykalnej radiochemioterapii”

Stwierdzenie miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca stwarza obecnie możliwości wysoce skutecznego postępowania terapeutycznego, pomimo braku możliwości wykonania radykalnego zabiegu chirurgicznego. Szczególnie w tej grupie chorych, u których wdrożono jednoczasową radykalną radiochemioterapię istnieje możliwość zastosowania leczenia konsolidującego za pomocą leku immunokompetentnego. Wyzwaniem dla lekarzy onkologów, i to zarówno onkologów klinicznych jak i radioterapeutów jest określenie precyzyjne kandydatów do leczenia skojarzonego, biorąc pod uwagę wiele elementów diagnostycznych, informacji związanych z chorobami współistniejącymi oraz potencjalnymi konsekwencjami zastosowania tak agresywnego postępowania. Brakowało nam istotnych i zweryfikowanych czynników prognostycznych i predykcyjnych dla tej grupy chorych, które mogłyby pomóc podjąć właściwą decyzję terapeutyczną.

Rozprawa doktorska lek. Magdaleny Zaborowskiej-Szmit jest w związku z przytoczonymi argumentami odpowiedzią na wielokrotnie stawiane pytania dotyczące jednoznacznych kryteriów kwalifikacji do leczenia radykalnego chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca za pomocą chemioradioterapii. Rozprawa doktorska przesłana do mojej oceny została oparta na obserwacji 211 chorych na miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca zakwalifikowanych do leczenia radiochemioterapią radykalną w Narodowym Instytucie Onkologii – Państwowym Instytucie Badawczym. Z grupy analizowanej chemioradioterapię sekwencyjną otrzymało 196 chorych, a terapię jednoczasową zastosowano u 15 chorych. Doktorantka podjęła decyzję, z uwagi na zbyt małą liczbę chorych leczonych jednoczasowo, o przeanalizowaniu wyłącznie chorych, którzy byli leczeni za pomocą chemioradioterapii o charakterze sekwencyjnym. Analiza dotyczyła głównie schematów prowadzonego leczenia, z uwzględnieniem zasad kwalifikacji do leczenia, wyboru schematu chemioterapii jako pierwszego etapu postępowania, przedstawienia podstawowych przeciwwskazań do chemioterapii oraz kryteriów, które zdecydowały o kwalifikacji do radiochemioterapii.

Dominował rak płaskonabłonkowy w analizowanej grupie, natomiast zaawansowanie kliniczne ustalono jako III A u 94 chorych co stanowiło 48% w grupie analizowanej oraz IIIB u 102 chorych co stanowiło 52%.

Głównym celem rozprawy, którą otrzymałem do recenzji było określenie u chorych na nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca poddanych sekwencyjnej chemioradioterapii odsetka 5-letniego przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby nowotworowej, zależności między rodzajem progresji choroby nowotworowej a rokowaniem, znaczenia rokowniczego wieku chorych na tle innych podstawowych danych klinicznych i demograficznych, wpływu chorób współistniejących na rokowanie, wpływu podstawowych wyjściowych parametrów laboratoryjnych na rokowanie, wpływu obserwowanych powikłań na rokowanie, przydatności monitorowania stanu czynnościowego i czynników warunkujących jego pogorszenie podczas prowadzonego leczenia przeciwnowotworowego.

Dysertacja obejmuje 87 stron tekstu napisanego przejrzystym i łatwym do zrozumienia językiem, w tym szeroko rozbudowany wstęp zawierający epidemiologię nowotworów płuca, podział histologiczny nowotworów płuca, diagnostykę i ocenę stopnia zaawansowania NDRP, ogólne zasady leczenia NDRP, w tym stadium wczesne CS I-II oraz III A bez cechy N2, stadium miejscowego zaawansowania, guza Pancoasta oraz stadium uogólnienia. Doktorantka opisała wyczerpująco terapie ukierunkowane molekularnie, leki antyangiogenne, immunoterapię, chemioterapię paliatywną, radioterapię paliatywną i postępowanie objawowe. Doktorantka w dalszej części wstępu przedstawiła obserwacje po leczeniu chorych na NDRP, szczegółowe zasady leczenia NDRP w stadium miejscowego zaawansowania uwzględniające biologiczne podstawy kojarzenia chemioterapii z radioterapią, radioterapii stosowanej w ramach chemioradioterapii, leczenie konsolidujące w ramach chemioradioterapii, kwalifikację chorych do chemioradioterapii jednoczasowej wobec sekwencyjnej, działanie niepożądane chemioradioterapii oraz obserwację chorych na NDRP CS III po zakończeniu chemioradioterapii.

Następnie doktorantka opisała cele pracy, metody badawcze uwzględniające schemat prowadzonego leczenia, sposób prezentacji uzyskanych wyników oraz punkty obserwacji i metody analiz statystycznych danych. Należy podkreślić wysoką jakość zastosowanych metod statystycznych. W następnej kolejności przedstawiła charakterystykę badanych chorych, wyniki zawierające charakterystykę prowadzonego leczenia, czasu całkowitego przeżycia oraz czasu wolnego od progresji, typu progresji choroby nowotworowej, czasu leczenia, wieku chorych, chorób współistniejących, wyjściowych parametrów laboratoryjnych, powikłań leczenia oraz znaczenia monitorowania stanu sprawności wg *Karnofsky*. Wszystkie powyższe elementy zostały przeanalizowane w odniesieniu do rokowania w przedstawionej grupie chorych.

Dalszą częścią dysertacji było omówienie wyników. Doktorantka w sposób wyczerpujący przedstawiła skuteczność leczenia w obserwacji własnej wobec danych historycznych, czynniki wpływające na wybór terapii, znaczenie wieku chorego, znaczenie chorób współistniejących, znaczenie parametrów laboratoryjnych, znaczenie powikłań oraz znaczenie stanu sprawności. Rozprawa zakończona została siedmioma wnioskami.

Dysertacja zakończona została streszczeniem w języku polskim i angielskim, 192 pozycjami piśmiennictwa uwzględniającymi publikacje z ostatnich lat, wykazem

skrótów oraz spisem 11 załączników. Wartość rozprawy podnoszą dodatkowo przygotowane czytelne 24 tabele oraz 7 rycin udokumentowujące przeprowadzone analizy.

Charakteryzując prowadzone leczenie doktorantka zdefiniowała medianę czasu od diagnozy do rozpoczęcia chemioterapii, która wyniosła 34 dni, a mediana czasu trwania chemioterapii 35 dni. Mediana czasu pomiędzy zakończeniem chemioterapii a rozpoczęciem radioterapii wyniosła 28 dni, a mediana czasu trwania radioterapii to 40 dni. Mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 2 lata i 15 dni, a odsetek przeżyć 10-letnich wyniósł 12,2%. Doktorantka oceniła, że na zakończenie obserwacji 20 chorych, co stanowiło 10,2% pozostawało bez progresji nowotworowej, bez konieczności ponownego leczenia przeciwnowotworowego. Określiła medianę czasu wolnego od progresji na 13 miesięcy, a odsetek przeżyć 10-letnich bez progresji nowotworowej wyniósł 7,25%. Doktorantka zdefiniowała wystąpienie wznowy miejscowej u 87 chorych co stanowiło 44,4%. Natomiast przerzuty odległe u 81 chorych co stanowiło 41,3% analizowanej grupy. Udowodniła, że istotny negatywny wpływ na całkowite przeżycie mają przerzuty odległe, a wśród nich zwłaszcza przerzuty do OUN i wątroby. Zdefiniowała iż czas trwania chemioterapii, schemat chemioterapii oraz odpowiedź na chemioterapię nie miały znaczenia prognostycznego. Podobnie jak czas między chemioterapią a radioterapią oraz czas trwania samej radioterapii nie miały bezpośredniego wpływu na czas przeżycia.

Określiła, że chorzy w starszym wieku, powyżej 65 roku życia po sekwencyjnej chemioradioterapii mają o 34% niższe ryzyko zgonu w obserwacji odległej. Podobnym korzystnym czynnikiem prognostycznym w obserwowanej grupie chorych było stadium zaawansowania IIIA względem IIIB. Określiła brak znaczenia prognostycznego płci, otyłości oraz wywiadu palenia papierosów, podobnie jak cechy T, N oraz rozpoznania histologicznego. Doktorantka zwróciła uwagę, że jedynie utrata masy ciała powyżej 10% cechowała się istotnym negatywnym znaczeniem prognostycznym poprzez zwiększenie ryzyka przedwczesnego zgonu. Przeanalizowała również czynniki warunkujące czas wolny od progresji nowotworowej. Udowodniła, że jedynymi mającymi znaczenie predykcyjne czasu wolnego od progresji było stadium kliniczne choroby IIIA oraz starszy wiek. W dokonanej analizie 196 chorych doktorantka podkreśliła istotny wysoki odsetek chorób współistniejących, które mimo wszystko nie wiązały się z istotnym ryzykiem krótszego czasu wolnego od progresji choroby. Spośród parametrów laboratoryjnych jedynie niska liczba neutrofilii była elementem korzystnym dla prognozowania całkowitego przeżycia.

W odniesieniu do powikłań jedynie u 36 chorych, co stanowiło 18,4% analizowanej grupy, nie stwierdzono żadnych powikłań, a najczęstszym była neutropenia obserwowana u 64 chorych stanowiących 32,7%. Drugim co do częstości powikłaniem było zapalenie przełyku, które wystąpiło u 46 chorych stanowiących 23,5% analizowanej grupy.

Istotnym powikłaniem była również pneumotoksyczność oraz nefrotoksyczność. Stwierdziła wystąpienie powikłań w stopniu 3. lub 4. wg CTCAE gdzie najczęstszym była neutropenia. Doktorantka podkreśliła, że jedynym powikłaniem mającym negatywny wpływ na czas całkowitego przeżycia była ostra niewydolność nerek w 3. lub 4. stopniu, które prowadziło do ponad dwukrotnego wzrostu ryzyka śmierci w obserwacji odległej. Tego typu powikłanie okazało się istotnym czynnikiem predykcyjnym dla czasu wolnego od progresji w odniesieniu do jego negatywnego wpływu poprzez wyższe ryzyko progresji nowotworu.

Znaczenie pogorszenia stanu sprawności wg skali sprawności Karnofskyego miało istotny wpływ uzależniony od wydłużającej się przerwy między zakończoną chemioterapią a rozpoczęciem radioterapii. Wydłużenie odstępu czasu o 6 tygodni powodowało ryzyko dwukrotnego pogorszenia stanu sprawności. Istotną analizą udokumentowaną przez doktorantkę było stwierdzenie, że chorzy powyżej 65 roku życia mieli znacząco zmniejszone ryzyko pogorszenia stanu sprawności podczas leczenia sekwencyjną chemioradioterapią.

Doktorantka w sposób profesjonalny omówiła wyniki swoich analiz w oparciu o aktualne piśmiennictwo międzynarodowe. Szczególnie uwzględniła w omówieniu skuteczność leczenia w obserwacji własnej wobec danych historycznych potwierdzając ogromną umiejętność posługiwania się dostępną literaturą. Następnie omówiła czynniki wpływające na wybór chemioterapii, chemioterapię, radioterapię, sekwencyjną chemioradioterapię wobec jednoczasowej chemioradioterapii. W sposób jednoznaczny udokumentowała na podstawie własnych obserwacji uzasadnienie wykorzystania leczenia sekwencyjnego u wybranych chorych niekwalifikujących się do chemioterapii jednoczasowej, co potwierdziły przytoczone publikacje. Omówiła poza tym wyczerpująco znaczenie wieku chorego na podstawie dostępnych opublikowanych międzynarodowych badań klinicznych, znaczenie chorób współistniejących, znaczenie parametrów laboratoryjnych oraz znaczenie powikłań na podstawie dostępnej literatury. Omówienie doktorantka zakończyła przedstawieniem istotnego znaczenia stanu sprawności chorych.

Rozprawa doktorska zakończona została siedmioma wnioskami, które w sposób jednoznaczny i wyczerpujący odpowiadają na postawione cele pracy.

Lek. Magdalena Zaborowska-Szmit stwierdziła, że w grupie chorych poddanych analizie odsetek 5-letniego przeżycia całkowitego wynosił 19,9%, a przeżycia wolnego od progresji choroby nowotworowej 13,3%, przerzuty odległe, zwłaszcza do OUN i do wątroby, miały istotny negatywny wpływ na przeżycie całkowite, starszy wiek stanowił korzystny czynnik predykcyjny i prognostyczny oraz żadna z chorób współistniejących nie miała negatywnego znaczenia ani predykcyjnego, ani prognostycznego. Doktorantka wykazała, że korzystne znaczenie prognostyczne niskiej liczby neutrofilii. Stwierdziła natomiast, że wymaga to dalszych obserwacji jako kryterium kwalifikacyjnego do leczenia sekwencyjnego. Kolejnym istotnym wnioskiem było stwierdzenie, że ostra niewydolność nerek okazała się być jedynym powikłaniem negatywnie warunkującym czas przeżycia całkowitego i wolnego od progresji nowotworu. W mojej ocenie ostatni wniosek mówiący o konieczności monitorowania stanu sprawności jest jednym z najistotniejszych, gdyż ma istotne odzwierciedlenie w odniesieniu do rokowania chorych. Jedynym moim dodatkowym postulatem jest potrzeba chwili stworzenia w Polsce możliwości szerszego leczenia chorych na NDRP w stadium zaawansowania miejscowego jednoczasową chemioradioterapią, w celu szerokiego wprowadzenia nowoczesnej immunoterapii konsolidującej.

Podsumowując, rozprawę doktorską lek. Magdaleny Zaborowskiej-Szmit oceniam bardzo wysoko. W pełni zgadzam się ze stwierdzeniem doktorantki, że przedstawione wyniki obserwacji własnej powinny stać się podstawą do stworzenia personalizowanego algorytmu kwalifikacji do jednoczasowej lub sekwencyjnej chemioradioterapii, biorąc pod uwagę przedstawione czynniki predykcyjne i prognostyczne. Rozprawa posiada istotną wartość naukową, która może stanowić podstawy do prowadzenia dalszych badań w opisywanej grupie chorych z rozpoznaniem

niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania miejscowego poddanych radykalnej chemioradioterapii. Doktorantka wykazała się umiejętnością krytycznego myślenia, poprawnie przeprowadzonym omówieniem wyników i umiejętnością prawidłowego wyciągania wniosków oraz umiejętnym posługiwaniem się aktualnym i dostępnym piśmiennictwem. Nie dostrzegłem istotnych uchybień stylistycznych.

Spełnia ona 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.) w związku z art. 179 ust. 1 z dnia 03 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (DZ. U. z 2018r. poz. 1669 z późn. zm.

Wnoszę zatem do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego o dopuszczenie lek. Magdaleny Zaborowskiej-Szmit do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz wnioskuję o wyróżnienie ocenionej przeze mnie rozprawy doktorskiej.

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

Poznań, 22 kwietnia 2021r

