

Prof. dr hab. n.med. Sergiusz Nawrocki

Katedra Onkologii, Klinika Radioterapii

Wydział Lekarski, Collegium Medicum

Uniwersytet Warmińsko-Mazurski

Email: sergiusz.nawrocki@uwm.edu.pl

Olsztyn, 24 kwietnia 2021 r.

Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. Magdaleny Zaborowskiej-Szmit na stopień doktora pt. *Ocena wartości czynników prognostycznych i predykcyjnych u chorych z rozpoznanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania miejscowego poddanych radykalnej radiochemioterapii* wykonaną pod kierunkiem prof. dra hab. n. med. Dariusza Kowalskiego i promotora pomocniczego dr n. med. Marty Olszyna-Seremeta.

Miejscowo zaawansowanego NRP (niedrobnokomórkowy rak płuca) rozpoznaje się u jednej trzeciej chorych na NRP. Jego optymalne leczenie jest aktualnym problemem klinicznym - stąd wybór tematyki pracy uważam za ważny i aktualny.

Oceniana praca doktorska ma formę tradycyjnej monografii, liczy 124 strony.

Cel ogólnym pracy został przez doktorantkę sformuowany (strona 28 pracy) nieprecyzyjnie - „Określenie w materiale własnym u chorych na nieoperacyjnego NRP poddanych sekwencyjnej chemioradioterapii następujących danych klinicznych”. Cele szczegółowe są znacznie lepiej opisane i zawierają określenie odsetka 5-letniego przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji

choroby nowotworowej oraz zależności i znaczenia rokowniczego szeregu czynników demograficznych, klinicznych, oraz związku powikłań i parametrów laboratoryjnych z przebiegiem choroby.

Materiał do badań doktorantki stanowiły retrospektywne dane z dokumentacji 196 chorych na NRP, których poddano sekwencyjnej chemioradioterapii w IO w okresie od lipca 2009 r. do października 2014 r. czyli w okresie nieco ponad 5 lat. Tu w trakcie lektury pracy nasunęło mi się pierwsze pytanie - dlaczego taka skromna liczebnie grupa chorych została poddana analizie... przecież w okresie 5 lat w IO z pewnością leczono chemioradioterapią znacznie więcej chorych.

Doktorantka nie informuje w pracy jaki odsetek wszystkich leczonych chorych na NRP w stopniu miejscowego zaawansowania w IO w tym okresie został poddany analizie w pracy i w jaki sposób dokonano wyboru grupy chorych do tej analizy. Jedyna informacja mówiąca o sposobie wyboru materiału klinicznego do pracy to „*dostęp do pełnej dokumentacji medycznej*” (strona 33). Stanowi to poważny mankament w metodologii pracy. Trudno na tej podstawie ocenić reprezentatywność analizowanej próbki co szczególnie w przypadku retrospektywnego charakteru pracy może prowadzić do błędu selekcji - dostęp do pełnych danych oznacza, że np. analizowano tylko chorych którzy docierali do IO na wizyty kontrolne a pozostałych, których z różnych powodów utracono z obserwacji (np. z powodu wczesnej progresji choroby) nie uwzględnia. Nie znalazłem informacji jaką metodą pozyskano informacje o zgonach - czy z centralnego rejestru PESEL'i czy też inną metodą - to może mieć wpływ na wyniki OS i ich dyskusję. Jeżeli autorka analizuje tylko chorych dla których miała komplet 100% wszystkich analizowanych parametrów to w znaczny sposób ograniczyła grupę, jeżeli przyjęła inny próg kompletności danych (80% , 90%..?) to powinno to znaleźć się w opisie metodologii.

W metodologii pracy pomimo jej retrospektywnego charakteru powinien znaleźć się tzw. *patient enrollment flow diagram* i kryteria włączenia/wyłączenia do/z analizy.

Drugim poważnym mankamentem metodologii jest brak świadomości autorki o ograniczeniach związanych z zastosowaną metodą analizy statystycznej posiadanych danych retrospektywnych. Autorka nie postawiła *a priori* żadnej hipotezy badawczej, którą chciałaby zweryfikować wybranymi metodami statystycznymi z określonym progiem istotności statystycznej, zamiast tego dokonuje szeregu wielokrotnych porównań *a posteriori* (de facto kilkudziesięciu!) nie wprowadzając dodatkowo żadnej poprawki czy metody statystycznej związanej z wielokrotnymi porównaniami -

znalezione przez nią nieliczne „istotne statystycznie zależności” mogą być przypadkowe przy przyjętym poziomie istotności $p=0,05$ o czym doktorantka powinna wiedzieć i co powinno znaleźć odzwierciedlenie we wnioskach i w dyskusji słabych stron i ograniczeń tego typu retrospektywnej analizy.

Ze względu na powyższe poważne uchybienia w metodologii pracy, wnioski wyciągnięte na podstawie analizy statystycznej powinny być traktowane jako ewentualne hipotezy do dalszej prospektywnej analizy, która mogłaby je ewentualnie potwierdzić, tym bardziej, że w niektórych przypadkach mogą się wydawać paradoksalne, np. *„Dane własne dały nowe spojrzenie na znaczenie stanu sprawności. Dla przewidywania PFS i OS nie miało istotnego znaczenia czy chory miał KPS 100 czy mniej..”* (Strona 83); *„starszy wiek (powyżej 65 r.ż.) stanowił korzystny czynnik predykcyjny i prognostyczny”* (strona 85).

Błąd selekcji i błąd wielokrotnych porównań charakterystyczny dla zastosowanej analizy retrospektywnej może prowadzić do sytuacji, w której doktorantka uzyskuje wyniki sprzeczne z dotychczasową wiedzą na temat czynników prognostycznych w NRP takich jak stopień zaawansowania klinicznego, stan sprawności przed leczeniem, stopień utraty masy ciała czy istnienie schorzeń dodatkowych przed leczeniem.

Oczywiście wyniki uzyskane w analizie własnego materiału mogą odbiegać od dotychczas uzyskanych ale jeżeli doktorantka bezkrytycznie i bezrefleksyjnie je przyjmuje nie dostrzegając ograniczeń i słabych stron własnej pracy jest to nieakceptowalne w przypadku rozprawy doktorskiej. W pracy zdecydowanie brakuje krytycznego podejścia do osiągniętych wyników i świadomości ograniczeń jakie posiada zastosowana metodologia. Stwierdzenia dotyczące, ciekawych *de facto* obserwacji, jakie wynikają z pracy są zbyt kategoryczne i nie budzą u doktorantki refleksji, że często nie pokrywają się z doniesieniami innych autorów opartych na znacznie większych i lepiej dobranych (reprezentatywnych dla populacji chorych na NRP) kohortach chorych.

Jednym z wniosków pracy jest stwierdzenie, że „ostra niewydolność nerek okazała się jedynym powikłaniem negatywnie warunkującym czas przeżycia całkowitego i wolnego od progresji nowotworu” (strona 85). Ostra niewydolność nerek w stopniu 3-4 CTCAE wystąpiła wskutek chemioterapii w trakcie leczenia u 9 (4,6%) chorych.

Ten wniosek jest moim zdaniem nieuprawniony choć oczywisty bo ostra niewydolność nerek stała się przyczyną krótszego przeżycia i PFS wśród kilku chorych, którzy jej doświadczyli (np. skutek ograniczenie możliwości dalszego leczenia chemioterapią z cisplatyną) i trudno znaleźć uza-

sadnienie, że jest to „unikatowe ponieważ jako pierwsi wykazaliśmy negatywny wpływ ostrej niewydolności nerek na czas przeżycia po sekwencyjnej radiochemioterapii u chorych na NDRP” (strona 81).

Szczerze mówiąc pierwszy raz spotkałem się z analizą związku/wpływu ciężkich powikłań w trakcie leczenia chemioterapią na OS/PFS. Tego rodzaju analiza wydaje mi się bardzo problematyczna bo ciężkie powikłanie leczenia z definicji oznacza większe ryzyko zgonu niezależnie od innych czynników w każdej chorobie.

Oprócz powyższych poważnych zastrzeżeń w pracy znajduję konkluzję dyskusji (strona 84), która w sposób nieporadny językowo zawiera szereg trudnych do zaakceptowania stwierdzeń: *„Wynik własny jest bezwzględny w aspekcie dowodu pokazującego, że sekwencyjna chemioradioterapia nie jest optymalnym leczeniem dla chorych młodszychWłaśnie ci chorzy mają istotnie większe ryzyko pogorszenia KPS, czyli już podczas leczenia widzimy, jak pogarsza się jakość życia i tym samym wtórnie jaki skutek nieefektywnego leczenia niekorzystnie wpływa na PFS i OS. Prezentowane wyniki obserwacji własnej powinny stać się podstawą do stworzenia personalizowanego algorytmu kwalifikacji do jednoczasowej lub sekwencyjnej chemioradioterapii, uwzględniającej wszystkie analizowane matematycznie czynniki predykcyjne oraz prognostyczne.”*

W algorytmach, o których pisze doktorantka bierze się pod uwagę te czynniki, które mają istotny wpływ na rokowanie w badanej grupie. Gdyby zastosować to kryterium to algorytm oparty na istotnych czynnikach uzyskanych z recenzowanej pracy zawierałby oryginalne czynniki prognostyczne a pomijałby szereg istotnych (wcześniej zwalidowanych wielokrotnie przez innych autorów!) i to powinno skłonić doktorantkę do refleksji, której zabrakło.

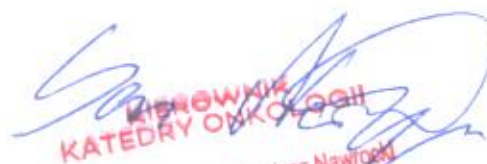
Z kolei w streszczeniu pracy (strona 87) doktorantka puentuje: *„Uzyskane wyniki mają istotną wartość praktyczną ...Pacjenci w młodszej grupie wiekowej zwłaszcza w dobrej sprawności powinni być bezwzględnie kierowani na jednoczasową chemioradioterapię z możliwością konsolidacji immunoterapii z durvalumabem.”* (Strona 87).

Powyższe stwierdzenie jest prawdziwe ale nie może być wnioskiem wysnutym z pracy, w której nie brano pod uwagę chorych leczonych jednoczasową chemioradioterapią, tym bardziej, że według autorki uzyskane wyniki sekwencyjnej chemioradioterapii nie odbiegają od wyników jednoczasowej chemioradioterapii z literatury.

Ze względu na powyższe poważne zastrzeżenia i ograniczenia metodologiczne pracy opartej na stosunkowo niewielkiej, w dodatku analizowanej retrospektywnie grupie chorych, których nie dostrzega i nie dyskutuje doktorantka oraz będące tego konsekwencją trudne do zaakceptowania wnioski, w pewnym stopniu nie wynikające wprost z przedstawionej pracy, które doktorantka też przyjmuje bezrefleksyjnie i nie poddaje krytycznej analizie uważam, że przedstawiona do recenzji praca nie spełnia merytorycznych kryteriów stawianych w przewodzie doktorskim rozprawie doktorskiej i wymaga gruntownej poprawy.

Mając na uwadze powyższe zastrzeżenia wnoszę do Rady Naukowej NIO o rozważenie dopuszczenia do dalszych etapów przewodu doktorskiego pod warunkiem gruntownej (nie tylko na poziomie edycji tekstu rozprawy) poprawy pracy z uwzględnieniem zastrzeżeń dotyczących metodologii, metod statystycznych, wnioskowania i krytycznej dyskusji słabych stron pracy.

Sergiusz Nawrocki



KIEROWNIK
KATEDRY ONKOLOGII
prof. dr hab. n. med. Sergiusz Nawrocki