

Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii
i Alergologii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
ul. Jaczewskiego 8
Lublin 20-950
tel. (81) 724 44 31, (81) 724 42 93
fax (81) 724 48 23
kierownik:
Prof. dr hab. Janusz Milanowski



Department of Pneumonology, Oncology
and Allergology
Medical University of Lublin
Poland, Lublin 20-950
Jaczewskiego 8
tel. (+48-81) 724 44 31, (+48-81) 724 42 93
fax (+48-81) 724 48 23
Head:
Prof. Janusz Milanowski MD, PhD

e-mail: pulm.dept@am.lublin.pl

Lublin, dnia 6 sierpnia 2021 r.

Recenzja pracy doktorskiej Magdaleny Zaborowskiej-Szmit

**p.t. „Ocena wartości czynników prognostycznych i predykcyjnych u chorych z rozpoznany
niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania miejscowego poddanych
radykalnej radiochemioterapii.”**

Promotor pracy: prof. dr hab. n. med. Dariusz Kowalski

Rak płuca jest najczęstszą przyczyną zgonów w powodu nowotworów złośliwych w Polsce i na świecie. Odpowiedzialnym za ten fakt jest zbyt późne rozpoznanie choroby i brak możliwości zastosowania radykalnego leczenia operacyjnego. Jedynie 15% chorych może liczyć na leczenie radykalne prowadzone z zamiarem wyleczenia chorych. U pozostałych chorych chemioterapia i radioterapia wykazuje ograniczoną skuteczność. Chemioterapia u chorych na miejscowo zaawansowanego i zaawansowanego raka płuca tylko nieznacznie wydłuża czas i poprawia jakość życia chorych na raka płuca, a odpowiedź na tego typu terapię możliwa jest do uzyskania u 30-40% chorych.

Rak płuca jest nowotworem o średniej promieniowrażliwości, a zastosowanie samodzielnej radioterapii jako głównej metody leczenia u chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego NDRP pozwala uzyskać zaledwie około 10% przeżyć 5-letnich. Tak słabe wyniki są efektem dużego ryzyka odległych przerzutów (zdecydowana większość niepowodzeń leczenia), ale również ograniczonej skuteczności lokoregionalnej radioterapii. Dlatego zasadniczym celem kojarzenia chemioterapii z radioterapią jest zwiększenie szansy na uzyskanie wyleczenia miejscowego, regionalnego, jak też zmniejszenie ryzyka przerzutów odległych. Innym celem u chorych na NDRP jest uniknięcie rozległych zabiegów operacyjnych, które często prowadzą do obniżenia jakości życia chorego i nie poprawiają jego rokowania.

Dlatego też przedstawiona do recenzji praca wpisuje się w nurt bardzo aktualnych badań poświęconych poszukiwaniu czynników prognostycznych i predykcyjnych u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca poddanych radykalnej radiochemioterapii.

Autorka jako cel swoich badań wybrała określenie w materiale własnym u chorych na nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca poddanych sekwencyjnej chemioradioterapii następujących danych klinicznych: 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 i podstawowych wyjściowych parametrów laboratoryjnych oraz obserwowanych powikłań na rokowanie, a także przydatności monitorowania stanu czynnościowego i czynników warunkujących jego pogorszenie podczas prowadzonego leczenia przeciwnowotworowego.

Praca doktorska lek. med. Magdaleny Zaborowskiej-Szmit liczy 124 strony wydruku komputerowego i ma układ typowy dla tego typu opracowań. Zawiera bardzo dużą liczbę tabel i rycin, które znakomicie oraz w sposób niezwykle szczegółowy ilustrują wstęp pracy, zastosowane metody oraz przede wszystkim osiągnięte w pracy wyniki. Praca wykonana jest estetycznie i poprawna językowo. Piśmiennictwo liczy 192 pozycje, które są właściwie dobrane i odpowiednio zacytowane. Wśród nich znajdują się również najbardziej aktualne artykuły z ostatnich lat.

We wstępie pracy Autorka rzetelnie i ze znajomością tematu opisuje epidemiologię raka płuca oraz metody wykorzystywane w diagnostyce tego schorzenia, ogólne zasady leczenia NDRP, a także szczegółowe zasady leczenia NDRP w stadium miejscowego zaawansowania.

Materiały i metody są rozdziałem pracy, który został potraktowany niezwykle rzetelnie przez Autorkę, szczególnie pod względem zastosowanych metod statystycznych. Grupa badana obejmowała 196 chorych na NDRP, u których dostępne były kompletne dane kliniczne w tym informacje o zastosowanym leczeniu. Wszystkie te metody zostały dobrane odpowiednio do realizacji celów badawczych i ich wykorzystanie nie budzi żadnych zastrzeżeń.

Obserwacją objęto chorych na miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego NDRP zakwalifikowanych do leczenia chemioradioterapią radykalną w Centrum Onkologii-Instytucie w Warszawie, u których był możliwy dostęp do pełnej dokumentacji medycznej. Kwalifikacja do leczenia miała miejsce od lipca 2009 do października 2014.

Większość chorych otrzymywała chemioterapię z cisplatyną (175 osób, czyli 89,3%). Nefrotoksyczność dowolnego stopnia obserwowano u 22 osób (11,2%), natomiast ostrą

niewydolność nerek u 9 osób (4,6%). Autorka wykazała, że należy dołożyć wszelkich starań w planowaniu chemioterapii u chorych zakwalifikowanych do radykalnej chemioradioterapii, aby uniknąć tego niekorzystnego rokowniczo powikłania.

W prezentowanej analizie to właśnie przerzuty odległe były najczęstszym typem progresji choroby nowotworowej, a całkowite przeżycie było szczególnie niekorzystne w przypadku ich lokalizacji w OUN oraz wątrobie. Zatem w analizowanej populacji uzasadnione było skojarzenie radioterapii z chemioterapią.

Wyniki pracy wykazały, że personalizowane stosowanie sekwencyjnej chemioradioterapii nawet w tak obciążonej populacji chorych w starszym wieku, z wieloma chorobami współistniejącymi i ograniczonym stanem czynnościowym nie daje powikłań, które wpływałyby istotnie na PFS oraz OS. Jedynym wyjątkiem była ostra niewydolność nerek. Żadne inne powikłanie nawet w stopniu 3. lub 4. nie wpływało na rokowanie.

Uzyskane dane dały nowe spojrzenie na znaczenie stanu sprawności. Dla przewidywania PFS i OS nie miało istotnego znaczenia czy chory miał wyjściowo KPS 100 czy mniej. Kluczowe było czy w trakcie leczenia przeciwnowotworowego stan sprawności wg KPS ulegał pogorszeniu. Zgłaszane nowe objawy duszności itp. bardzo istotnie negatywnie były powiązane z niekorzystnym PFS i OS.

Dotąd udowodniano w literaturze, że znaczenie rokownicze ma czas trwania radioterapii. Prezentowane wyniki pokazują, że kluczowy jest czas między chemioterapią, a radioterapią. Liczy się istotnie każdy dzień i należy pamiętać o tym podczas logistycznej organizacji sekwencyjnej chemioradioterapii.

Doktorantka wnioskuje, że 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.

Żadna z chorób współistniejących nie miała istotnego negatywnego wpływu na przeżycie chorych.

Uzyskane wyniki mają istotną wartość praktyczną. Można wnioskować, że osoby starsze z towarzyszącymi istotnymi chorobami mogą nadal odnieść istotną korzyść kliniczną z sekwencyjnej chemioradioterapii. Autorka wysuwa bardzo ważne praktyczne wskazówki np. tę, że należy dołożyć starań, aby zapobiegać ostrej niewydolności nerek po radykalnej chemioradioterapii raka płuca. Czas pomiędzy zakończeniem chemioterapii, a rozpoczęciem radioterapii powinien być jak najkrótszy. Pacjenci w młodszej wieku zwłaszcza w dobrej sprawności powinni być bezwzględnie kierowani na jednoczasową chemioradioterapię z możliwością konsolidującej immunoterapii z durwalumabem.

Uzyskane wyniki umożliwiły Autorce postawienie 7 wniosków, które bezpośrednio są związane z uzyskanymi rezultatami i są poprawnie sformułowane. Wniosek pierwszy jest tylko powtórzeniem wyników i nie powinien być tutaj zamieszczony.

Rozdział „Dyskusja” dowodzi dojrzałości naukowej doktorantki oraz znakomitej orientacji w danych literaturowych. Rozdział jest logicznie podzielony na poszczególne zagadnienia i dowodzi doskonałej dojrzałości naukowej Doktorantki. Dokonane przez Doktorantkę obserwacje wydają się unikatowe, ponieważ jako pierwsza wykazała negatywny wpływ ostrej niewydolności nerek na czas przeżycia po sekwencyjnej chemioradioterapii u chorych na NDRP.

W podsumowaniu stwierdzam, że praca lek. med. Magdalena Zaborowska-Szmit stanowi bardzo interesujące i oryginalne badanie, dotyczące poszukiwania czynników prognostycznych i predykcyjnych u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca poddanych radykalnej radiochemioterapii. Ponadto praca została zrealizowana na wiarygodnym materiale klinicznym i dlatego ma wybitne walory praktyczne. Dotyczy ważnych klinicznie problemów, a uzyskane wyniki i wnioski znajdują z pewnością praktyczne zastosowanie.

Praca doktorska lek. med. Magdaleny Zaborowskiej-Szmit odpowiada wszelkim wymogom stawianym rozprawie doktorskiej, posiada duże znaczenie naukowe oraz posiada wiele cech nowatorskich. Wnioskuje do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii w Warszawie o dopuszczenie lek. med. Magdaleny Zaborowskiej-Szmit do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku,

KIEROWNIK

**Katedry i Kliniki Pneumonologii, Onkologii i Alergologii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie**

Prof. dr hab. n. med. Janusz Milanowski

Prof. dr hab. n. med. Janusz Milanowski

