



Instytut 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

RECENZJA

rozprawy doktorskiej lek. Pawła Baduraka „Analiza czynników prognostycznych w grupie chorych z rozpoznaniem wtórnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca”

Zachorowanie na nowotwór wtórny jest niezależne od pierwotnej choroby nowotworowej i jest uznawane za stosunkowo rzadko występujący.

Definiując tego typu schorzenie należy podkreślić pojawianie się jego po pewnym czasie od zachorowania na nowotwór pierwotny, najczęściej od kilku miesięcy do kilku lat od zakończenia leczenia przeciwnowotworowego choroby zasadniczej. W każdym przypadku o rozpoznaniu nowotworu wtórnego powinno zdecydować rozpoznanie histopatologiczne postawione przez doświadczonego patologa na podstawie materiału pobranego z guza wtórnego. Niejednokrotnie można się spodziewać trudności diagnostycznych, gdyż przede wszystkim musimy mieć pewność, że nie mamy do czynienia ze wznową procesu pierwotnego a nowym niezależnym procesem nowotworowym. Wielce pomocne okazują się w takiej sytuacji szeroko stosowane na dzień dzisiejszy badania immunohistochemiczne.

Najczęstszymi nowotworami wtórnymi są guzy ośrodkowego układu nerwowego o charakterze łagodnym, i złośliwym, białaczki, chłoniaki, nowotwory skóry, mięsaki, nowotwory złośliwe tarczycy oraz nowotwory złośliwe piersi i płuca.

Musimy mieć świadomość, że niejednokrotnie nasza interwencja onkologiczna przy zastosowaniu radioterapii i leczenia systemowego zwiększa w sposób istotny ryzyko wystąpienia nowotworów wtórnych. W związku z tym tak istotnym elementem w postępowaniu onkologicznym jest stała cykliczna kontrola specjalistyczna, która umożliwi wykonanie pełnoprofilowych badań obrazowych i laboratoryjnych umożliwiających wczesne wykrycie zmian podejrzanych o powstanie nowotworu wtórnego.

W związku z powyższym tematyka rozprawy doktorskiej przedstawionej do mojej oceny związanej z występowaniem niedrobnokomórkowego raka płuca jako nowotworu wtórnego jest istotnym zagadnieniem w odniesieniu do praktyki klinicznej, biorąc pod uwagę stosunkowo zarówno niewiele publikacji dotyczących tego zagadnienia jak i wzrastająca lawinowo liczba chorych leczonych onkologicznie.

Dysertacja obejmuje 51 stron tekstu napisanego przejrzystym i łatwym do zrozumienia językiem, w tym wstęp zawierający szczegółowo przedstawioną epidemiologię raka

płuca z uwzględnieniem informacji dotyczących rozpoznawania dwóch i więcej nowotworów u tego samego chorego. Doktorant podsumował dostępne informacje dotyczące częstości zachorowań na raka płuca jako drugiego nowotworu.

Celem pracy była analiza prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby w całej grupie chorych na NDRP jako drugim nowotworem.

Dodatkowym celem była analiza zależności przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby od czynników rokowniczych: wiek, płeć, typ histopatologiczny NDRP, tytoniozależność nowotworu pierwotnego, lokalizacja region głowa-szyja, stopień zaawansowania klinicznego nowotworu pierwotnego i NDRP, status palenia, stan sprawności (ECOG) w momencie rozpoznania nowotworu pierwotnego, rodzaj leczenia (radykalne/paliatywne) nowotworu pierwotnego, zakres leczenia nowotworu pierwotnego (miejscowe/systemowe) oraz czas od rozpoznania nowotworu pierwotnego.

W następnej kolejności autor przedstawił materiał i metodykę badań w tym charakterystykę badanej grupy, metody analizy oraz analizę statystyczną. Do analizy włączono 78 chorych leczonych w Centrum Onkologii Instytucie w Warszawie (obecnie Narodowy Instytut Onkologii-Państwowy Instytut Badawczy) w latach 1999-2011 z powodu NDRP. Analizowana grupa obejmowała 33 kobiety (42,3%) i 45 mężczyzn (57,7%) w wieku od 35 do 79 lat, u których w przeszłości rozpoznano inny nowotwór złośliwy.

Komentarza wymaga stosunkowo odległy okres analizowany (ponad 10 lat temu). Zarówno diagnostyka jak i leczenie nowotworów złośliwych z uwzględnieniem raka płuca uległa w międzyczasie całkowitej zmianie. Może to mieć znaczenie przy interpretacji ostatecznych wniosków wynikających z rozprawy.

Doktorant zdefiniował lokalizację pierwotnych nowotworów złośliwych w badanej grupie, gdzie najliczniejszą stanowili chorzy z rozpoznaniem rakiem krtani, pęcherzem moczowym oraz trzonem macicy.

W kolejnej części doktorant przedstawił charakterystykę demograficzną i kliniczną badanej grupy w czasie rozpoznania NDRP, w której większość stanowili mężczyźni, z rozpoznaniem raka gruczołowego.

Istotnym brakującym elementem w rozprawie jest nieobecność szczegółowych informacji dotyczących zastosowanego leczenia systemowego. Ze względu na okres obejmujący analizę a obecnie obowiązujące standardy pojawia się pytanie czy określony sposób postępowania przeciwnowotworowego nie miał istotnego wpływu na powstanie wtórnego nowotworu złośliwego w obrębie płuca. Zastanawiający jest również fakt że u ponad 60% analizowanych chorych stwierdzono brak obciążenia nałogiem palenia, a najczęstszymi nowotworami o lokalizacji pierwotnej były nowotwory tytoniozależne z obszaru głowy i szyi oraz pęcherza moczowego.

Doktorant opisał metodę analizy polegającą na retrospektywnej weryfikacji danych w dokumentacji medycznej z archiwum Narodowego Instytutu Onkologii-Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie. Przedstawił analizę statystyczną zastosowaną w

rozprawie dotyczącej analizy grupy badanej stanowiącej standardowe sprawdzone narzędzia statystyczne gwarantujące poprawność uzyskanych wyników.

Lek. Paweł Badurak przedstawił kompleksowe wyniki analizowanej grupy 78 chorych dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby, przeżycia całkowitego, przeżycia całkowitego w zależności od wieku, przeżycia całkowitego w zależności od tytoniozależności nowotworu pierwotnego, parametrów zastosowanych w modelu Coxa dla oceny zależności wieku pacjentów oraz tytoniozależności nowotworu pierwotnego i przeżycia całkowitego, prawdopodobieństwa przeżycia i przeżycia wolnego od progresji z uwzględnieniem czynników, dla których wykazano statystycznie istotną zależność, prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w zależności od lokalizacji nowotworu pierwotnego, prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w zależności od zaawansowania klinicznego nowotworu pierwotnego, prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w zależności od leczenia nowotworu pierwotnego.

W następnej kolejności przeprowadził poprawnie dyskusję omawiającą szczegółowo zagadnienia związane z wtórnym nowotworem złośliwym u pacjenta onkologicznego ze szczególnym uwzględnieniem istotnych doniesień literaturowych omawiających chorych na NDRP jako drugiego nowotworu złośliwego. Doktorant wykazał się umiejętnością wykorzystania dostępnego piśmiennictwem i właściwym wyciągnięciem wniosków.

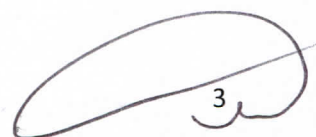
Istotnym wnioskiem z dyskusji, który przytacza autor, a jest również oparty o przeprowadzoną analizę w rozprawie doktorskiej jest stwierdzenie, że prowadzenie ścisłej obserwacji w kierunku drugich, zależnych od wcześniejszego leczenia nowotworów u pacjentów poddanych wcześniejszemu leczeniu nowotworów jest w pełni uzasadnione. Dotyczy to ogólnie wszystkich metod leczenia przeciwnowotworowego. Jednak według opinii autora i przytoczonych badaczy szczególną uwagę należy zwrócić na chorych poddanych napromienianiu okolicy klatki piersiowej.

Rozprawę doktorską kończą trzy wnioski odpowiadające celom pracy.

Zastrzeżenie recenzenta dotyczy braku zgodności w liczbie przedstawionych wniosków w odniesieniu do celów pracy, utrudniająca stwierdzenie ich jednoznaczności.

Doktorant wykazał, że u pacjentów z rozpoznaniem raka płuca jako drugiego nowotworu możliwe jest uzyskanie korzystnych wyników w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby. Stwierdził również statystycznie istotną zależność między przeżyciem całkowitym a wiekiem pacjentów w chwili rozpoznania raka płuca jako drugiego nowotworu oraz tytoniozależności pierwszego nowotworu. Nie wykazał natomiast statystycznie istotnej zależności między przeżyciem całkowitym i przeżyciem wolnym od progresji choroby a pozostałymi analizowanymi czynnikami.

Dysertacja zakończona została streszczeniem w języku polskim i angielskim, spisem obejmującym 96 pozycji aktualnego piśmiennictwa prawidłowo uszeregowanego. Następnie doktorant przedstawił spis 5 tabel i 7 rycin, które stanowią istotny element rozprawy. Autor nie ustrzegł się pojedynczych błędów w pisowni (np. strona 22 w słowie „wolnego”).



3

Podsumowując pomimo przedstawionych uwag, według mojej oceny rozprawa doktorska lek. Pawła Baduraka posiada istotną wartość naukową, która może zostać wykorzystana w praktyce klinicznej i stanowić podstawy do prowadzenia dalszych badań nad powstawaniem i opracowaniem standardów postępowania onkologicznego u chorych z rozpoznaniem wtórnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

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.) 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. Pawła Baduraka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



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

Poznań, 31 lipca 2023r.