

Narodowy Instytut Onkologii

im. Marii Skłodowskiej-Curie

Państwowy Instytut Badawczy

Oddział w Gliwicach

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Mariusza Stefańskiego

Przedmiotem rozprawy doktorskiej lek. Mariusza Stefańskiego jest analiza czynników odległego przeżycia chorych z pierwotnym gruczolakorakiem płuc. Zagadnienie to, z uwagi na wysoką częstość zachorowań na raka płuca i wciąż niezadowalające odległe efekty leczenia, stanowi znaczący problem naukowy, kliniczny i społeczny. Jakkolwiek było ono już przedmiotem wielu analiz to badanie przeprowadzone w stosunkowo dużej liczebnie grupie na materiale własnym ma potencjał by wnieść elementy pozwalające na świeże spojrzenie na omawiane zagadnienia. Z tego powodu wybór tematu rozprawy uważam za trafny i aktualny.

Rozprawa ma formę starannie opracowanego wydruku komputerowego, jest poprawna pod względem edytorskim i językowym. Zawiera 143 numerowane strony. Układ pracy jest typowy: wstęp, opis wybranych zagadnień z fizjologii płuc z uwzględnieniem anatomii stosowanej, przedstawienie podstawowych danych dotyczących etiologii, epidemiologii, diagnostyki, klasyfikacji i leczenia chorych na raka płuca, opis materiału i stosowanych metod badawczych, przedstawienie wyników, dyskusji, wniosków i wyszczególnienie pozycji piśmiennictwa. Rozprawa zawiera też streszczenia w języku polskim i angielskim oraz spis treści, wykaz tabel, rycin i wykaz stosowanych skrótów. Interesującym elementem rozprawy jest też przedstawienie zarysu historycznego ewolucji leczenia chirurgicznego chorych na raka płuca.

Redakcja wstępu rozprawy dokumentuje, że Autor posiada szeroką wiedzę teoretyczną i kliniczną, w wielu przypadkach wykraczającą poza szczegółową tematykę rozprawy. W większości przypadków Autor odnosi się do aktualnego piśmiennictwa. W odniesieniu do pooperacyjnej radioterapii Autor odwołuje się jednak do badań, które częściowo uległy już dezaktualizacji w związku z publikacją wyników badania LungART (Pechoux C i wsp. Lancet Oncol. 2022 Jan;23(1):104-114), które wyznacza nowe standardy w tym zakresie. Autor nie dostrzegł także, jak się wydaje, nowych możliwości leczenia pooperacyjnego chorych na raka płuca jakie stwarza leczenie ukierunkowane molekularnie. W badaniu ADAURA (Wu YL i wsp. N Engl J Med 2020; 383:1711-1723) wykazano znaczącą korzyść kliniczną z adjuwantowego leczenia osymertynibem chorych na raka płuca z mutacją w genie EGFR. Szereg rekomendacji klinicznych odnotowało, że badanie to zmienia standardy pooperacyjnego leczenia chorych na raka płuca. Podobnie Autor nie dostrzegł możliwości jakie stwarza neoadjuwantowa lub adjuwantowa immunoterapia w leczeniu okołopooperacyjnym chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. W szczególności zabrakło mi odniesienia się do wyników badania IMpower010 (Felip E i wsp. Lancet . 2021 Oct 9;398(10308):1344-1357), którego

wyniki dokumentują istotny klinicznie zysk ze stosowania atezolizumabu jako leczenia podtrzymującego po uzupełniającej chemioterapii. W badaniu tym udokumentowano, między innymi, prognostyczno/ predykcyjne znaczenie ekspresji PDL-1 dla kwalifikacji chorych do takiego leczenia.

W rozprawie poddano analizie retrospektywnej grupę 424 chorych, którzy przebyli chirurgiczną resekcję z powodu raka gruczołowego płuca w Oddziale Chirurgii Klatki Piersiowej i Nowotworów w Bystrej. Z ostatecznej analizy wykluczono chorych poddanych indukcyjnej chemioterapii, analizowano więc finalnie 301 chorych. Baza danych zawierała 24 zmienne odnoszące się do charakterystyki klinicznej chorych, w tym parametrów wydolności oddechowej, badań laboratoryjnych, zakresu operacji, stopnia zaawansowania choroby (w tym objętości guza), wyników mikroskopowych badań pooperacyjnych i uzupełniającego leczenia pooperacyjnego. W analizie wykorzystano nowoczesne narzędzia statystyczne, w tym analizę wieloczynnikową, co stanowi niewątpliwy atut rozprawy.

Interesującą obserwacją stanowi odnotowane zwiększenie procentowego udziału raka gruczołowego, w relacji do raka płaskonabłonkowego od 35% w 2010 roku do 46% w 2015 roku. W ślad za tym wzrosła częstość operacji z powodu raka gruczołowego. Obserwację tą uważam za jeden z najbardziej wartościowych elementów rozprawy: jest ona oryginalna i stanowi w skali krajowej znaczący przyczynek pozwalający wyjaśnić niektóre obserwowane trendy krajowej epidemiologii raka płuca. Autorzy precyzyjnie opisują powikłania pooperacyjne jakie odnotowano w analizowanej grupie, zarazem u 74% chorych nie obserwowano takich powikłań. Wśród ogółu analizowanych chorych nie osiągnięto mediany przeżycia: przeżycia 5-letnie nieznacznie przekroczyły 50%. Z obowiązku recenzenta muszę zauważyć, że ryciny przedstawiające krzywe przeżycia (np. Rycina 10) nie opisują, niestety, jednostki w jakiej mierzono czas: domyślić się można jedynie, że chodzi o miesiące. W analizie jednoczynnikowej odnotowano znamienny wpływ na przeżycia sześciu spośród analizowanych zmiennych. Analizowano też korelację pomiędzy poszczególnymi zmiennymi. W analizie wieloczynnikowej wykazano istotny statystycznie wpływ na przeżycia całkowite czterech zmiennych: wieku chorego, objętości guza, stopnia zaawansowania TNM oraz stopnia złośliwości histologicznej guza. Obserwacja ta jest bardzo ważna, gdyż dokumentuje, że ocena stopnia zaawansowania wg TNM (i to zgodnie z najnowszą klasyfikacją) nie jest wystarczająca dla precyzyjnego prognozowania przeżycia chorych leczonych chirurgicznie. Można to uznać za istotny głos w dyskusji dotyczącej konieczności stworzenia wolumetrycznej klasyfikacji zaawansowania raka płuca, która stanowiłaby uzupełnienie klasyfikacji TNM. Warto zwrócić uwagę na to, że w niektórych podgrupach (guzy mięszu płuca) objętość guza wypiera zaawansowanie TNM z wieloczynnikowego modelu prognostycznego (Tabela 16b). Warto też zauważyć, że wyniki pracy przedstawiają szereg ciekawych obserwacji dotyczących odmiennego znaczenia prognostycznego badanych zmiennych w podgrupie chorych z guzami mięszu płuca w porównaniu z guzami w innej lokalizacji.

W dyskusji Autor omawia uzyskane wyniki na tle innych doniesień z piśmiennictwa. Trafnie odnajduje wśród własnych wyników obserwacje oryginalne. W dyskusji zabrakło jednak, moim zdaniem, przedstawienia ograniczeń jakie wiążą się z retrospektywnym charakterem prowadzonych badań. Jednocześnie, jak wcześniej wspominałem, Autor nie zwrócił uwagi na to, że wyniki nowych badań (zwłaszcza ADAURA i badania IMPower010) i rekomendacji klinicznych wskazują na konieczność włączenia, już nie tylko do badań naukowych, ale do rutynowej praktyki klinicznej panelu nowych markerów predykcyjno/prognostycznych koniecznych dla właściwej indywidualizacji leczenia

okołooperacyjnego chorych na raka płuca. Markery te (ekspresja PDL-1, badania mutacji kierujących, w tym zwłaszcza mutacji EGFR) dotychczas oznaczane w leczeniu choroby uogólnionej stanowią dziś powinny nieodłączną część diagnostyki onkologicznej, również u chorych leczonych operacyjnie. Retrospektywny charakter pracy usprawiedliwia nieuwzględnienie tych markerów w analizie. Kwestia ta powinna być jednak omówiona w dyskusji, zwłaszcza, że Autor, jako torakochirurg, uczestniczy zapewne, lub będzie uczestniczył w pracach zespołu interdyscyplinarnego, który decyduje o wyborze metod leczenia okołooperacyjnego.

Na podstawie uzyskanych wyników Autor formułuje 9 wniosków, które zadowalająco korespondują z deklarowanymi na wstępie celami pracy. Moją szczególną uwagę zwraca wniosek 6 odnoszący się do znaczenia prognostycznego objętości guza. Jestem przy tym nieco rozczarowany, że Autor nie wnioskuję wprost o potrzebą uzupełnienia klasyfikacji TNM o pomiary wolumetryczne, na co, jak się wydaje, ma przekonujące dowody.

Pomimo kilku uwag, które z obowiązku recenzenta przedstawiłem powyżej, uważam, że rozprawa doktorska lek. Mariusza Stefańskiego spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.). Autor wykazał się umiejętnością właściwego rozwiązania złożonego zadania badawczego i sformułował jasne i dobrze udokumentowane wnioski. Atutem rozprawy jest, w szczególności, prawidłowe użycie nowoczesnych narzędzi statystycznych. Wnioskuję, zatem, do Wysockiej Rady Naukowej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Mariusza Stefańskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
II Kliniki Radioterapii i Chemioterapii

prof. dr hab. n. med. Rafał Suwiński

Prof. dr hab. med. Rafał Suwiński