

Dr hab.n.med. Dariusz Dziedzic
Klinika Chirurgii
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc
Ul. Płocka 26
01-138 Warszawa

Dziekanat
Wydziału Wojskowo-Lekarskiego
Warszawa 22.05.2019
2019-06-03
podpis i.dz.

3.06.2019

Ne kolegium Dziekanat

DZIEKANAT
Wydziału Wojskowo-Lekarskiego
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Prof. zw. dr hab. n. med. Jurek Ciszewski

**Recenzja rozprawy doktorskiej lekarz Katarzyny Anety Kozak zatytułowanej:
Analiza występowania i skuteczności leczenia raka płuca w województwie łódzkim
w latach 2005-2015.**

Rak płuca jest obecnie najczęstszym nowotworem złośliwym w Polsce i stanowi pierwszą przyczynę zgonów w onkologii. Z danych Krajowego Rejestru Nowotworów za 2013 rok wynika, iż zachorowania na raka płuc stanowiły 14% ze wszystkich 156,5 tys. przypadków nowotworów złośliwych wśród polskich pacjentów. Co istotne, od kilku lat rak płuca, jest również pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych wśród kobiet, a także obserwuje się zwiększenie zachorowań u osób niepalących. Wyniki odległe leczenia są nadal mało zachęcające i bezpośrednio korelują ze stopniem zaawansowania choroby. W stosunku do wszystkich stopni zaawansowania średnie przeżycie 5-letnie wynosi zaledwie 15%. Dla porównania średnie przeżycie chorych na raka jelita grubego i piersi wynosi w Europie odpowiednio 41% i 67%. Niestety najbardziej skuteczne leczenie operacyjne, stosowane we wczesnych stadiach raka płuca może być rozważane jedynie u 15-20%. W tej grupie chorych 5-letnie przeżycia sięgają aż 75%. Najbardziej korzystne wyniki leczenia uzyskuje się w I i II stopniu zaawansowania choroby. W celu poprawy diagnostyki wczesnych postaci raka płuca od wielu lat prowadzone są na całym świecie badania przesiewowe z użyciem nisko-dawkowej tomografii komputerowej (LDCT - low-dose computed tomography). Dotychczas przedstawione dane wskazują, że 60-65% nowo wykrytych raków płuca w ramach programów przesiewowych jest wykrywanych w I stopniu zaawansowania. Bezpośrednią konsekwencją tego faktu jest spadek śmiertelności z powodu raka płuca w tej grupie chorych o 20%. Powyższe dane potwierdzają konieczność kontynuacji badań przesiewowych w grupie osób z wysokim ryzykiem zachorowania na raka płuca pomimo dużych nakładów finansowych i organizacyjnych, które muszą być poniesione. Resekcyjność w raku płuca waha się w Polsce między 15 a 22%. W pozostałych przypadkach leczeniem z wyboru jest chemioterapia.

Obecnie w ramach chemioterapii stosuje się kilka leków podawanych łącznie (chemioterapia wielolekowa). Skuteczność schematów wielolekowych jest o wiele większa od terapii jednolekowej, jednak możliwość zastosowania takiej złożonej metody zależy od ogólnego stanu zdrowia pacjenta, kondycji i tolerancji dla danego schematu leczenia. Istotnym mankamentem chemioterapii standardowej jest jej toksyczność i ryzyko powikłań w tym także powikłań śmiertelnych. Jednocześnie u wielu chorych nie uzyskuje się istotnej poprawy wyników odległych, a jedynie poprawę komfortu życia. W związku z tym prowadzone są od wielu lat poszukiwania nowych cząstek aktywnych, których mechanizm działania jest odmienny od klasycznych cytostatyków. Odkrycie roli mutacji w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) w komórkach nowotworowych, który występuje u 15-25% chorych, jako czynnika predycyjnego leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR stanowiło przełom w podejściu do indywidualizacji leczenia raka płuca. Zależność ta pozwoliła na wyodrębnienie grupy chorych odnoszących rzeczywiste korzyści kliniczne z zastosowanego leczenia ukierunkowanego molekularnie na receptory EGFR oraz włączenia tych leków do standardu terapii. Dane wskazują, że leki z grupy TKI, które przynoszą konkretne korzyści kliniczne stosującym go chorym: wydłużają czas życia i czas wolny od progresji choroby oraz poprawiają jakość życia chorych. Drugim elementem terapii spersonalizowanej chorych z rakiem płuca jest immunoterapia. Immunoterapia w onkologii w odróżnieniu od większości innych strategii leczenia systemowego nowotworów, nie działa bezpośrednio na komórki nowotworowe, ale pośrednio poprzez stymulację układu odpornościowego chorego. Mechanizm nadzoru immunologicznego w raku płuca jest procesem złożonym oraz ulegającym osłabieniu w trakcie przebiegu choroby. Jednym z wykorzystywanych mechanizmów odpowiedzi immunologicznej jest stosowanie przeciwciał skierowanych przeciwko receptorom na powierzchni komórek nowotworowych lub przeciw czynnikom produkowanym przez nowotwór. W Polsce rak płuca jest nadal dużym wyzwaniem zarówno klinicznym, jak również organizacyjnym. Pomimo dużych nakładów finansowych i dobrze wyszkolonego personelu, który ma dostęp do najnowszych technologii i leków, uzyskiwane wyniki nadal odbiegają od światowych. Wystarczy powiedzieć, że w 2012 roku Polska zajmowała trzecie miejsce pod względem zachorowalności na raka płuca w porównaniu do innych krajów Unii Europejskiej i drugie pod względem umieralności. Analiza przyczyn takiego stanu rzeczy stanowi kluczowe zadanie na drodze do poprawy wyników leczenia. Autorka rozprawy postanowiła dokonać szczegółowej analizy czynników ryzyka zachorowania na raka płuca i wyników leczenia w województwie łódzkim na tle pozostałych regionów Polski, ze wskazaniem obszarów wymagających szczególnej troski i zaangażowania w celu poprawy wyników.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska Pani lekarz Katarzyny, Anety Kozak liczy łącznie 60 i zawiera 103 pozycje piśmiennictwa. Desertacja zilustrowana jest 37 tabelami i 10 rycinami; zawiera również 2 strony indeksu skrótów, tożsame streszczenia w języku polskim i angielskim, po 1 stronie spisu tabel i spisu rysunków. Układ i proporcje poszczególnych części pracy są prawidłowe.

Rozdział pierwszy zatytułowany Wstęp podzielony jest na 6 podrozdziałów. Każdy z nich przedstawia dokładnie i rzeczowo aspekty epidemiologiczne, metody diagnostyczne i sposoby leczenia raka płuca w świetle bieżących danych krajowych i ogólnoświatowych. Wyraźnie zarysowano tendencje w epidemiologii raka płuca z naciekiem na wzrastający odsetek zachorowań wśród kobiet i lekko spadkowy trend wśród mężczyzn. W kolejnym podrozdziale został omówiony główny czynnik ryzyka zachorowalności na raka płuca, jakim jest palenie tytoniu. Od wielu lat Polska pod tym względem utrzymuje się w czołówce krajów o najwyższym odsetku osób palących. Ale warto odnotować także, co zostało przez autorkę również przedstawione, że coraz większe znaczenie mają czynniki środowiskowe. W dalszej części Wstępu wyczerpująco i w sposób usystematyzowany przedstawiono symptomatologię raka płuca, metody diagnostyczne, stopniowanie oraz sposoby leczenia z uwzględnieniem leczenia molekularnego i radioterapii stereotaktycznej.

Wstęp ten jest dobrym wprowadzeniem do przedstawienia założenia i celu pracy, którym jest analiza epidemiologiczna raka płuca w województwie łódzkim w latach 2005-2015. W tym celu analizie zostały poddane poniższe zagadnienia:

1. Problem palenia tytoniu i zanieczyszczenia powietrza w województwie łódzkim.
2. Struktura zachorowań na raka płuca w województwie łódzkim i powiatach.
3. Struktura zgonów na raka płuca w województwie łódzkim i powiatach.
4. Analiza badań przesiewowych prowadzonych w województwie w latach 2014-2017.
5. Analiza leczenia raka płuca w województwie łódzkim

W rozdziale Materiał i metody autorka przedstawiła wykaz źródeł, skąd zbierane były dane, obejmujący zarówno dane z urzędów, ogólnopolskich baz danych w tym rejestrze NFZ i sprawozdania z działalności Klinik i Oddziałów Torakochirurgicznych w Polsce. Warto podkreślić duże zaangażowanie i trud w pozyskaniu miarodajnych i wyczerpujących danych. Do analizy statystycznej otrzymanych wyników zastosowano odpowiednie testy statystyczne.

W kolejnym rozdziale Wyniki wyczerpująco przedstawiono charakterystykę demograficzną województwa łódzkiego z rozbiciem na poszczególne powiaty, zagadnienie

związane z odsetkiem osób palących w poszczególnych regionach, a następnie zachorowalność i śmiertelność z powodu raka płuca w całym województwie. Dane są szczegółowe i obejmują okres dziesięciu lat (2005-2015), z uwzględnieniem płci i wieku. Całość opatrzone odpowiednimi tabelami i rycinami, które w sposób sugestywny prezentują wyniki. W kolejnym podrozdziale przedstawiono wyniki programu przesiewowego wczesnego wykrywania raka płuca prowadzonego od 2014 roku. Następnie autorka przedstawiła wyniki chirurgicznego leczenia raka płuca w rozbiciu na poszczególne powiaty. Zwracają uwagę duże dysproporcje wskaźnika resekcyjności od 12.4% do 21.2%, co niestety nie zostało opatrzone odpowiednią analizą przyczyn takiego stanu rzeczy. W kolejnych 2 podrozdziałach przedstawiono wyniki leczenia z zastosowaniem chemioterapii i radioterapii. Autorka wskazała wyraźnie przyczyny małego udziału nowoczesnych metod leczenia, które są stosowane w zakresie niewystarczającym lub nie są w ogóle stosowane np.: radioterapia stereotaktyczna. W ostatnim podrozdziale przedstawiono wyniki leczenia paliatywnego w województwie łódzkim, którego poziom zbliżony jest do średniej ogólnopolskiej.

Rozdział Dyskusja napisany jest przejrzysto i świadczy o dojrzałości i samodzielności doktorantki. Autorka dokonała krytycznej oceny swoich wyników i skonfrontowała je z danym z piśmiennictwa. Należy podkreślić, że doktorantka wykazała się bogatą wiedzą, umiejętnie się nią posługując. Ta część pracy kończy się podsumowaniem uzyskanych wyników. W następnym rozdziale lekarz Katarzyna Aneta Kozak sformułowała prawidłowo 6 wniosków, które są odpowiedzią na określone wcześniej cele badawcze. Autorka wykazała, że jedno z najwyższych skażeń środowiska w województwie łódzkim ma istotny wpływ na liczbę zachorowań na raka płuca, czego dowodem jest najwyższy wskaźnik w wysocze zurbanizowanym obszarze jakim jest miasto Łódź. W kontekście diagnostyki i leczenia autorka wykazała, że prowadzony program przesiewowy raka płuca nie zwiększył odsetka chorych operowanych we wczesnym stadium choroby, natomiast w odniesieniu do leczenia to znacznie poniżej poziomu krajowego jest radioterapia i leczenia celowane.

Podsumowując, praca omawia niezwykle ważny epidemiologicznie i klinicznie temat z perspektywy jednego województwa, co może stanowić przesłankę do analizy zagadnienia w skali całego kraju, z uwzględnieniem lokalnych uwarunkowań wpływających na wyniki leczenia raka płuca. Dogłębna analiza czynników mających wpływ na złe wyniki odległego leczenia raka płuca pozwala na gruntowną zmianę strategii diagnostyczno-terapeutycznej z uwzględnieniem słabych punktów systemu ochrony zdrowia w społeczeństwie. Jest to jedyna droga do poprawy stanu zdrowia społeczeństwa i minimalizacji kosztów wprowadzenia

niezbędnych zmian. Dlatego też praca doktorantki ma duże znaczenie praktyczne i może stanowić podstawę raportu o stanie leczenia raka pęca w całej Polsce.

Recenzent nie ma uwag dotyczących metodyki badań ani sposobu prezentacji wyników.

Prawidłowo określone cele badawcze, szczegółowo zaplanowane i przeprowadzone badania, prawidłowa interpretacja wyników, a także ich dyskusja wskazują na dużą znajomość tematyki badawczej i świadczą o tym, że doktorantka jest dojrzałym pracownikiem naukowym. Uważam, że przedstawiona do recenzji praca lekarz Katarzyny Anety Kozak spełnia wszystkie wymogi rozprawy doktorskiej określone w ustawie o Szkolnictwie Wyższym. Wnoszę więc do Wysokiej Rady Wydziału Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lekarz Katarzyny Anety Kozak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem



Dr hab. n.med. Dariusz Dziedzic
Specjalista Chirurgii
Klatki Piersiowej
5730566

Dr hab.n.med.Dariusz Dziedzic