

Bydgoszcz, 10. czerwca 2022 r.

Prof. dr hab. Janusz Kowalewski

Katedra Chirurgii Klatki Piersiowej i Nowotworów

Collegium Medicum w Bydgoszczy, UMK w Toruniu

Recenzja

pracy doktorskiej lek. Jarosława Religioniego

na temat: „Leczenie chirurgiczne przerzutów nowotworowych do płuc”

Recenzja zlecona uchwałą nr 39/2022 Rady Naukowej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc

w Warszawie z dnia 28. kwietnia 2022 r.

Leczenie operacyjne przerzutów nowotworowych do płuc jest uznaną metodą postępowania i stosowaną od wielu lat. Aby tę metodę wdrożyć muszą być spełnione podstawowe warunki: możliwość przeprowadzenia doszczętnej operacji w zakresie miąższu płucnego, brak przerzutów do innych narządów i/lub węzłów chłonnych, znane i wyleczone (lub możliwe do wyleczenia) ognisko pierwotne, dobry stan chorego umożliwiający wycięcie przerzutów z miąższu płucnego i pozwalający na właściwą jakość życia po operacji. Dobrze, jeżeli czas od rozpoznania ogniska pierwotnego do rozpoznania przerzutów jest jak najdłuższy. Chorzy, którzy spełniają te warunki zwykle są leczeni operacyjnie. Ci zaś, którzy ich nie spełniają zwykle poddawani są chemioterapii. Porównywanie wyników leczenia operacyjnego i systemowego chorych z przerzutami nowotworowymi do płuc wypada z reguły na korzyść

operacji, ale istotną trudnością takich porównań jest zapewnienie podobieństwa porównywanych grup. Dokładna analiza rzeczywistej wartości operacyjnego usuwania przerzutów nowotworowych z płuc jest zatem nieoceniona we współczesnej onkologii.

Dlatego też należy stwierdzić, że zagadnienia podjęte w rozprawie: lek. Jarosława Religioniego na temat: „Leczenie chirurgiczne przerzutów nowotworowych do płuc” są ważne i aktualne.

Lekarz Jarosław Tomasz Religioni ukończył studia medyczne na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Warszawie w 1989 roku. Od początku jest związany zawodowo z Kliniką Chirurgii Klatki Piersiowej IGiChP w Warszawie, gdzie pracuje od zakończenia studiów do chwili obecnej jako asystent/starszy asystent. W 1992 roku uzyskał specjalizację pierwszego stopnia w dziedzinie chirurgii ogólnej, zaś w 1996 roku specjalizację drugiego stopnia w dziedzinie chirurgii klatki piersiowej.

Z przedstawionej mi dokumentacji nie wynika, aby Kandydat wcześniej ubiegał się o nadanie stopnia doktora.

Temat badawczy: „Leczenie chirurgiczne przerzutów nowotworowych do płuc” Autor realizuje w oparciu o cykl trzech oryginalnych prac naukowych opublikowanych w języku angielskim w indeksowanym czasopiśmie – Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska.

Pierwsza praca - „Surgical treatment of metastatic diseases to the lung” – stanowi szczegółową analizę badanego problemu w oparciu o materiał kliniczny Kliniki Chirurgii Klatki Piersiowej IGiChP w Warszawie. Czytelnik dowiaduje się z tej publikacji, że retrospektywnemu badaniu poddano 577 chorych, u których wykonano 1058 operacji usuwając 1889 przerzutów oraz 270 guzków łagodnych (12.5%). Guzki nienowotworowe (najczęściej zapalne) stwierdzono u 99 chorych (17%). Uzyskane rezultaty są zgodne w większości danych literaturowych, w których podaje się, że zmiany ogniskowe w płucach u chorych z przebyłym nowotworem złośliwym są powodowane przez przerzuty tego nowotworu w 70%, przez zmiany łagodne w 20%, zaś 10% stanowi pierwotny rak płuca. Autor nie zawarł informacji, czy w tym dużym materiale były przypadki pierwotnego raka płuca. W połowie przypadków (51,1%)

przeprowadzono jedną operację, pozostali byli operowani wielokrotnie. U 61,1% chorych wykonano operację jednostronną. Najczęściej wykonywano resekcję klinową miąższu płuca (441 chorych) lub usuwano płat płuca (142 chorych). Węzły chłonne śródpiersia usunięto u 322 chorych (56%). W 90,4% przypadków uzyskano doszczętność onkologiczną. Jest to bardzo wysoki odsetek, świadczący o dużej skrupulatności diagnostycznej i operacyjnej. Według wielu autorów jest to najważniejszy czynnik (poza rodzajem ogniska pierwotnego) wpływający na skuteczność leczenia operacyjnego przerzutów nowotworowych do płuc. Autor nie precyzuje w publikacji jak często oceniano zaawansowanie choroby nowotworowej przed operacją na podstawie PET/KT (stwierdza, że w badanie to stosowano w „wątpliwych przypadkach”). Podkreśla, że radykalne usunięcie zmian przerzutowych jest kluczowym elementem rokowniczym: w badanym materiale chorzy zoperowani radykalnie przeżyli średnio 47 miesięcy, a gdy nie uzyskano radykalizmu – tylko 28 miesięcy. Istotny w tych rozważaniach jest także typ pierwotnego nowotworu oraz uzupełniające leczenie systemowe. Stosując analizę jedno i wieloczynnikową Autor wykazał, że czynnikiem rokowniczo pomyślnym jest obecność jednego przerzutu, którego średnica nie przekracza 3 cm.

Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia stwierdzono u 15% chorych, którym pobrano węzły chłonne do badania. Autor stwierdza, że w dostępnym piśmiennictwie nie wykazano jednoznacznie, że usunięcie węzłów chłonnych przedłuża życie, a na podstawie analizowanego materiału nie wykazał różnic w przeżyciach pomiędzy chorymi, u których proces nowotworowy objął węzły lub nie. Jest to dość zaskakujące, gdyż według większości doniesień obecność zmian przerzutowych w węzłach chłonnych znamienne pogarsza rokowanie choć usunięcie węzłów rokowania nie zmienia.

Autor udokumentował 44% przeżyć pięcioletnich w przypadku, gdy ogniskiem pierwotnym były raki, 29% dla mięsaków i 78% dla nowotworów zarodkowych.

Zważywszy dużą liczbę operowanych chorych sugerowałbym w przyszłości odrębną analizę chorych w zależności od pierwotnego ogniska nowotworowego. Jest to na tyle silna cecha, że może mieć istotny wpływ na wyniki statystyczne, gdy analizie poddawani są chorzy na różne

nowotwory. Stwierdzenie „w stosunku do raków nabłonkowych..” uznaję za przejęzyczenie.

Druga praca: „Factors influencing the improvement of the effects of surgical treatment in secondary proliferative disease with lung involvement” jest rozwinięciem niektórych aspektów pracy poprzedniej. W pracy tej poddano analizie czynniki wpływające na radykalizm zabiegu. Ustalono, że zabieg operacyjny jest najbardziej efektywnym sposobem leczenia jeśli pacjent ma powyżej 50 lat, stwierdza się tylko jeden przerzut, poniżej 3 cm średnicy i nie ma przerzutów do węzłów chłonnych śródpiersia. Najczęściej taką sytuację obserwowano w przypadkach raka jelita grubego, najrzadziej zaś u chorych na mięsaka.

Ciekawym spostrzeżeniem jest także fakt, że przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia występowały najczęściej w grupie wiekowej 50-60 lat, zależały od typu histologicznego i lokalizacji nowotworu pierwotnego i stwierdzane były częściej w przypadku nieosiągnięcia radykalizmu operacyjnego.

Celem oceny wpływu nawrotu przerzutów do płuc na przeżycia chorych Autor porównał dwie grupy pacjentów: 1. Operowanych dwukrotnie i mających od początku przerzuty w obu płucach (synchroniczne) oraz 2. Operowanych dwukrotnie z powodu wystąpienia nawrotu przerzutu (ów) w operowanym poprzednio lub drugim płucem (metachroniczne). Dłuższe przeżycia uzyskano w grupie 1 (średnio 71 msc.) w stosunku do grupy 2 (36 msc.).

Nawrót choroby nowotworowej okazał się niekorzystnym prognostycznie czynnikiem, ale możliwość radykalnej operacji nawrotu była dla pacjenta elementem korzystnym.

Trzecia publikacja; „The usefulness of progression free survival in surgical treatment of lung metastases” ocenia czynniki wpływające na wznowę choroby nowotworowej.

W całej badanej grupie 577 chorych określono prawdopodobieństwo przeżycia 1 roku, trzech i pięciu lat bez nawrotu po operacji usunięcia przerzutu (ów) z płuc odpowiednio na 61%, 34% i 24%. Na podstawie analiz statystycznych ustalono, że dłuższy czas wolny od nawrotu występuje u chorych starszych, poddanych jednostronnej i radykalnej operacji oraz w przypadkach, gdy ogniskiem pierwotnym jest rak jelita grubego.

Płeć pacjentów oraz zajęcie węzłów chłonnych śródpiersia przez proces nowotworowy

nie mają wpływu na czas wolny od nawrotu choroby.

W podsumowaniu pragnę stwierdzić, że tytuł rozprawy odpowiada zagadnieniom poruszonym w analizowanych trzech publikacjach. Piśmiennictwo zastosowane w pracach jest aktualne, należycie Autor uwzględnić także doniesienia polskie. Zastosowane metody badawcze (w tym statystyczne) są właściwie dobrane. Treść zawarta we wstępach i dyskusjach poszczególnych publikacji świadczy o dużej wiedzy Autora w zakresie omawianych zagadnień. Wnioski przedstawione w pracach odpowiadają na postawione cele, są wyważone i jednocześnie jasno sprecyzowane. Informacje w nich zawarte mają także walory praktyczne.

Prace napisane są właściwie pod względem warsztatowym. Z prac wynika, że lek. Jarosław Religioni doskonale połączył swoje umiejętności zawodowe i pasję naukowe. Praca doktorska zatem wpisuje się wyraźnie w aktualny trend poszukiwania metod leczenia przerzutów nowotworowych do płuc, które istotnie wydłużają życie choremu. Poczynione przeze mnie uwagi powinny być odczytane jako jedynie porządkujące i nie zmieniają pozytywnej oceny całości dysertacji.

Sumując pragnę stwierdzić, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa pt.: „Leczenie chirurgiczne przerzutów nowotworowych do płuc” odpowiada w pełni wymogom pracy doktorskiej. Doktorant wykazał się nowoczesną wiedzą w zakresie tematyki badań, spostrzegania klinicznego, gromadzenia i analizy danych. Recenzowana praca jest oryginalnym samodzielnym opracowaniem naukowym bardzo ważnego problemu, jakim jest leczenie przerzutów nowotworowych do płuc.

Pozytywna ocena rozprawy odpowiadająca warunkom określonym w art. 11 Ustawy o tytule naukowym i stopniach naukowych (dz. Ust. Nr 65/90 poz. 386) upoważnia mnie do przedłożenia wniosku Wysockiej Radzie Naukowej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie o dopuszczenie lek. Jarosława Religioniego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kierownik
Katedry Chirurgii Klatki Piersiowej i Nowotworów
prof. dr hab. Janusz Kowalewski