

**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

l. (+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@umlub.pl

Lublin, 30.06.2023r.

Recenzja

rozprawy na stopień naukowy doktora nauk medycznych

lek. med. Pawła Baduraka

pt. „Analiza czynników prognostycznych w grupie chorych

z rozpoznaniem wtórnym niedrobnokomórkowym

rakiem płuca”

promotor rozprawy: prof. dr hab. n. med. Dariusz M. Kowalski

Nowotwory złośliwe stanowią w Polsce drugą, po chorobach układu sercowo-naczyniowego, przyczynę zgonów. Rak płuca jest w chwili obecnej jedną z głównych przyczyn zachorowalności i główną przyczyną zgonów związanych z nowotworami złośliwymi na całym świecie. Dostęp klinicystów do szerokiej diagnostyki, jak i do nowych terapii przeciwnowotworowych doprowadziły do znacznej poprawy parametrów przeżycia chorych na raka płuca. Według danych literaturowych, sytuacja taka mogła zdecydowanie wpłynąć na coraz częstsze w ostatnich latach rozpoznania dwóch lub nawet trzech nowotworów u tego samego pacjenta, bez rozpoznanych chorób o podłożu genetycznym, o których wiadomo, że wiążą się z tendencją do występowania licznych nowotworów u jednej osoby. Inne przyczyny coraz częstszego zachorowania więcej niż jednego nowotworu w ciągu życia obejmują kancerogenność leczenia nowotworu pierwotnego, w szczególności przebytej radioterapii. Literatura podaje, że z roku na rok zwiększa się liczba ozdrowieńców, którzy przebyli leczenie przeciwnowotworowe. Spostrzeżenia te doprowadziły do konkluzji, że nierzadko drugie nowotwory występują w klatce piersiowej, w takich narządach jak przełyk, opłucna, śródpiersie i płuca. Sformułowano co

najmniej kilka teorii, które miały wyjaśnić przyczynę powstawania drugich nowotworów. Jedną z nich jest teoria kancerogenezy płaszczyznowej, wskazująca jako główną przyczynę narażenie całej powierzchni nabłonka górnych dróg oddechowych na ciągłe działanie kancerogenów. Mimo licznych prób wyjaśnienia mechanizmów oraz patogenezy powstawania drugich nowotworów, jest to nadal temat pozostawiający wiele pytań bez odpowiedzi.

W tę istotną tematykę wpisuje się przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. med. Pawła Baduraka. Autor podjął się oceny analizy prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca zdiagnozowanego jako drugi nowotwór.

Ocena merytoryczna i metodologiczna pracy

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska liczy 51 stron wydruku jednostronnego, ma układ typowy dla tego typu opracowań. W spisie treści odnajdujemy wszystkie elementy konstrukcyjne prac doktorskich, czyli rozdział dotyczący spisu stosowanych skrótów, wstęp, cele pracy, materiały i metody, wyniki, dyskusję, podsumowanie i wnioski, streszczenie pracy w języku polskim i angielskim oraz spis tabel i rycin.

We wstępie doktorant przeanalizował dostępne w literaturze informacje na temat częstości rozpoznania niedrobnokomórkowego raka płuca jako drugiego nowotworu oraz przedstawił teorie wyjaśniające powstanie kolejnej choroby nowotworowej. Wstęp liczy zaledwie 7 stron, jest bardzo skrótowym podejściem do podjętego przez doktoranta tematu. Zwracam też uwagę na to, iż doktorant nie zastosował w żadnej z części doktoratu właściwego formatowania i edycji tekstu. Proponuje zwrócić szczególną uwagę na to w przygotowywanych przez doktoranta w późniejszym czasie pracach naukowych. Mimo tak skrótowego podejścia do tematu, we wstępie Doktorant zawarł najistotniejsze tezy dotyczące poruszanego tematu.

Cele pracy sformułowane są poprawnie. Doktorant podjął się analizy prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby w całej grupie chorych z NDRP jako drugim nowotworem. Ponadto, dodatkowym celem rozprawy była analiza zależności przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby od takich czynników

rokowniczych jak: 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 (radykałne/paliatywne) nowotworu pierwotnego, zakres leczenia nowotworu pierwotnego (miejscowe/systemowe) oraz czas od rozpoznania nowotworu pierwotnego.

Rozdział Materiały i Metody poświęcony jest opisowi zastosowanych przez Doktoranta technik oraz przedstawia charakterystykę grupy badanej. Zbadana została grupa 78 chorych diagnozowanych w Centrum Onkologii w Warszawie (obecnie Narodowy Instytut Onkologii-Państwowy Instytut Badawczy) w latach 1999-2011 z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca. W grupie tej znajdowało się 33 kobiety i 45 mężczyzn, dla wszystkich chorych NDRP był drugim nowotworem. W przeszłości u wszystkich chorych rozpoznano inny nowotwór złośliwy, głównie w regionie głowy i szyi ($n=24$), w pęcherzu moczowym ($n=19$) oraz w innych lokalizacjach ($n=35$). Charakterystyka badanej grupy wykonana jest rzetelnie i sumiennie. Doktorant przedstawił podział chorych według rozpoznań histopatologicznych oraz innych ważnych czynników klinicznych. Szczegółowa charakterystyka chorych zawarta jest w obszernej tabeli.

Wyniki uzyskanych analiz Doktorant przedstawił w formie 7 rycin, które dotyczyły m.in. prawdopodobieństwa przeżycia chorych w zależności od lokalizacji nowotworu pierwotnego, zaawansowania klinicznego nowotworu pierwotnego czy od sposobu leczenia nowotworu pierwotnego. Całość wyników uzupełniają dwie tabele dotyczące oceny zależności wieku analizowanych chorych oraz tytoniozależności nowotworu pierwotnego i przeżycia całkowitego oraz prawdopodobieństwa przeżycia i przeżycia wolnego od progresji z uwzględnieniem istotnych statystycznie czynników klinicznych. Do uzyskania tych danych zastosował właściwe narzędzia statystyczne, w tym do porównania odsetka analizowanych grup zastosowano test niezależności Chi-2 lub, w przypadku mało licznych grup, dokładny test niezależności Fishera. Ponadto, Doktorant nie stwierdził statystycznie istotnego wpływu na przeżycie całkowite chorych takich czynników jak: lokalizacja nowotworu pierwotnego (region głowy i szyi wobec inna); zaawansowanie kliniczne nowotworu pierwotnego (I wobec $>I$) czy leczenie nowotworu

pierwotnego (systemowe wobec miejscowe). Zasadne byłoby rozszerzenie grupy badanej, co z mogłoby przełożyć się na istotne zależności w zakresie analizowanych czynników.

Rozdział dyskusja poświęcony jest przede wszystkim analizie uzyskanych przez Autora wyników z danymi opublikowanymi w literaturze światowej. Doktorant w umiejętny sposób konfrontuje uzyskane w rozprawie wyniki powołując się na najnowszą literaturę dotyczącą poruszanego problemu. Cytowana w pracy literatura niestety nie należy do aktualnej, Autor powołuje się głównie na prace opublikowane pod koniec XX. Zwracam uwagę, aby w przygotowywanych publikacjach dotyczących tego tematu, zwrócić większą uwagę na najnowsze dane publikowane z omawianego tematu. Praca zawiera 96 pozycji literaturowych prawidłowo cytowanych w tekście. Uzyskane wyniki umożliwiły Autorowi postawienie 3 wniosków, które bezpośrednio są związane z uzyskanymi rezultatami. 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. Różnice metodologiczne nie umożliwiają jednak bezpośredniego porównania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów. Ponadto, Doktorant stwierdził, że istnieje statystyczna zależność między przeżyciem całkowitym a wiekiem pacjentów w chwili rozpoznania raka płuca jako drugiego nowotworu oraz tytoniozależności pierwszego nowotworu. W ostatnim wniosku Autor stwierdził, iż nie ma istotnej zależności między przeżyciem całkowitym i przeżyciem wolnym od progresji choroby a czynnikami obejmującymi płeć, typ histopatologiczny NDRP, lokalizację w obrębie głowy i szyi oraz stopień zaawansowania klinicznego nowotworu pierwotnego i NDRP, status palenia tytoniu, stan sprawności wg skali ECOG w czasie rozpoznania nowotworu pierwotnego, rodzaj leczenia (radykałne/paliatywne) nowotworu pierwotnego, zakres leczenia nowotworu pierwotnego (miejscowe/systemowe) oraz czas od rozpoznania nowotworu pierwotnego.

Wniosek końcowy

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lekarza medycyny Pawła Baduraka pt: "Analiza czynników prognostycznych w grupie chorych z rozpoznaniem wtórnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca" stanowi interesujące i oryginalne dzieło, w którym Autor dokonał szczegółowej analizy wybranych parametrów klinicznych z parametrami przeżycia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, dla których to rozpoznanie było drugim

nowotworem. Praca zrealizowana jest starannie, dokonano właściwego doboru metod statystycznych, a uzyskane wyniki przedstawione są w sposób wyczerpujący. Praca doktorska Pawła Baduraka odpowiada wszelkim wymogom stawianym rozprawie doktorskiej oraz posiada znaczenie praktyczne.

Podsumowując uważam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. med. Pawła Baduraka spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. 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 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. przepisy wprowadzające Ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1669 z późn. zm.). Wnoszę do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie wniosek o dopuszczenie lek. med. Pawła Baduraka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Katedry i Kliniki Pneumologii, Onkologii i Alergologii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Z wyrazami szacunku,
Prof. dr hab. n. med. Janusz Milanowski

Prof. dr hab. n. med. Janusz Milanowski