

# INSTYTUT GRUŹLICY I CHORÓB PŁUC

## II Klinika Chorób Płuc

kierownik: prof. dr hab. n. med. Paweł Śliwiński  
ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa  
tel.: sekretariat 22 4312144  
fax: 22 4312454  
NIP 525-000-88-38 REGON 000288490



---

Prof. dr hab. n. med. Paweł Śliwiński  
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc  
II Klinika Chorób Płuc  
ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa

### Ocena rozprawy doktorskiej

lek. Anny Łowczak

pt.: „Ocena przeżycia chorych z rozpoznaniem wielkokomórkowego neuroendokrynnego raka płuca (Large-Cell Neuroendocrine Lung Carcinoma) – badanie retrospektywne”.

Wielkokomórkowy neuroendokrynni rak płuca (Large-Cell Neuroendocrine Lung Carcinoma, LCNEC) to rzadko występujący typ nowotworu złośliwego płuca, którego istotne liczebnie opracowania w piśmiennictwie nie są częste. Rak ten charakteryzuje się agresywnym przebiegiem, z najczęściej już w chwili postawienia rozpoznania zajętejmi węzłami chłonnymi i przerzutami odległymi a w konsekwencji złym rokowaniem niezależnie od strategii terapii.

W związku z tym kolejne badania nad czynnikami rokowniczymi i wynikami leczenia chorych na ten nowotwór są szczególnie pożądane i stąd wybór tematu przedstawionej mi do oceny rozprawy doktorskiej uważam za trafny i uzasadniony.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa na stopień doktora nauk medycznych jest kompilacją dwóch prac opublikowanych w recenzowanych czasopismach międzynarodowych w 2020 i 2021 roku o łącznym IF = 4,508 i punktacji MNiSW = 180. W skład recenzowanej pracy wchodzi 7 rozdziałów z wieloma podrozdziałami zawartymi na 38 stronach maszynopisu w standardowym układzie: wstęp, cele, materiał i metody, wyniki, dyskusja i wnioski. Tekst uzupełniono 11 tabelami, 16 rycinami, 60 pozycjami piśmiennictwa oraz streszczeniami w języku polskim i angielskim.

Układ rozprawy, szata edytorska i graficzna nie budzą zastrzeżeń. Metody badawcze i statystyczne zostały właściwie dobrane. Prezentacja wyników pracy, w tym treść tabel i dyskusja nad tymi wynikami są przejrzyste. Autorka zachowuje właściwe proporcje rozdziałów, posługuje się językiem zwięzłym, zdradzającym opanowanie warsztatu

naukowego, unika ogólników i przypuszczeń, koncentrując się na analizie własnego, zróżnicowanego materiału.

We wstępie Doktorantka przedstawiła podstawowe dane epidemiologiczne raka płuca w Polsce i jego najnowsze klasyfikacje a następnie charakterystykę, metody diagnostyki oraz proponowane strategie i wyniki leczenia wielkokomórkowego neuroendokrynnego raka płuca na podstawie stosownego piśmiennictwa.

Cele pracy zostały sformułowane jasno i precyzyjnie. Doktorantka postanowiła przeanalizować określone, standardowo wykorzystywane w badaniach onkologicznych wskaźniki wyników leczenia (przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji) i określić czynniki rokownicze dla chorych z wielkokomórkowym neuroendokrynnym rakiem płuca o różnym stopniu zaawansowania klinicznego w oparciu o dane retrospektywne uzyskane w latach 2002 – 2018 z ośrodków onkologicznych zlokalizowanych w centralnym i północno-wschodnim rejonie Polski.

Materiał badawczy objął 132 chorych ze zdiagnozowaną chorobą na podstawie badania histopatologicznego i włączonych do analizy na podstawie szczegółowo opisanych kryteriów.

Wyniki pracy zostały przedstawione w podziale na kilka zagadnień i zilustrowane w kilkunastu tabelach i rycinach. Mediana przeżycia całkowitego (OS) wszystkich chorych leczonych (I-IV stadium zaawansowania klinicznego) z rozpoznaniem LCNEC wynosiła 17 m-cy, mediana czasu wolnego od progresji (PFS) – 7 m-cy a przeżycie 5-letnie oszacowano na poziomie 19%. Natomiast w grupie chorych z mniej zaawansowaną klinicznie postacią raka (stadium I-IIIa) poddanych leczeniu operacyjnemu mediana OS wynosiła 52 m-ce, mediana czasu wolnego od progresji (PFS) – 20 m-cy a przeżycie 5-letnie oszacowano na poziomie 41%. Obserwacje te tylko dobitnie potwierdzają znaną zależność między stopniem zaawansowania choroby w chwili rozpoczęcia terapii i sposobem leczenia a jego wynikami.

Istotnie lepsze ze statycznego punktu widzenia oceniane wskaźniki rokownicze (OS i PFS) dla wszystkich włączonych do badania chorych (I-IV stadium zaawansowania) obserwowano wśród pacjentów leczonych z intencją radykalną, marginesem resekcji R0, z niższym stopniem zaawansowania klinicznego, niezajętymi węzłami chłonnymi i guzem wielkości  $\leq 4$  cm. Znamienne, że nie odnotowano istotnego wpływu rodzaju radykalnego leczenia (samodzielna operacja, operacja z neo-/adiuwantową chemioterapią, chemio+radioterapia, radioterapia) ani chemioterapii (SCLC-chemioterapia, NSCLC-chemioterapia) na monitorowane wskaźniki rokownicze. Ciekawy jestem komentarza Doktorantki w tej sprawie.

W grupie chorych leczonych operacyjnie (I-IIIa stadium zaawansowania) jedynym spośród analizowanych czynników wpływających na przeżycie ogólne był stopień zaawansowania klinicznego. Nie potwierdzono takiej zależności dla wieku, statusu guza i węzłów chłonnych, wielkości guza, radykalności operacji, rodzaju operacji i chemioterapii.

Ważnym z klinicznego punktu widzenia dla tej grupy chorych jest wynik analizy za pomocą wieloczynnikowego modelu regresji Cox'a, który wskazuje, że poddanie pacjentów samodzielnej operacji w porównaniu do operacji połączonej z neoadiuwantową lub adiuwantową chemioterapią i/lub radioterapią w starszym wieku (>65 r.ż.) istotnie zwiększa ryzyko zgonu. Jest to obserwacja zgodna z doniesieniami innych autorów.

Omówienie wyników jest obszerne i wskazuje na dogłębną analizę przedstawianych zagadnień. W dyskusji Autorka obiektywnie i obszernie porównuje własne wyniki z doniesieniami z innych ośrodków na podstawie szeroko dobranego, aktualnego piśmiennictwa.

Wnioski wywiedzione z pracy należy uznać za właściwe, odpowiadające postawionym celom pracy i logicznie wypływające z treści opracowania.

Uważam jednak, że wnioski drugi i trzeci, nie będące wynikiem recenzowanego opracowania, nie powinny znaleźć się w podsumowaniu. Nie mogę także nie wspomnieć, że bardziej wartościowym typem badania niż retrospektywne byłoby badanie prospektywne, jednocześnie osadzone w krótszej perspektywie czasowej i obejmujące większą liczbę ośrodków/regionów Polski. Jednak wobec braku publikacji dotyczących wskaźników rokowniczych dla chorych z LCNEC dla populacji polskiej z uznaniem należy przyjąć analizę retrospektywną tych danych.

Sądzę, że w tabeli 4 warto byłoby podać status palenia charakteryzowanej grupy chorych a w tabeli 5 dane histopatologiczne raka. Poczynione przeze mnie drobne uwagi nie umniejszają mojej pozytywnej oceny recenzowanej rozprawy.

Ponadto chcę zwrócić uwagę na dokonania zawodowe Doktorantki w innych obszarach wykraczających poza tematykę recenzowanej dysertacji. Na podkreślenie zasługuje również aktywność dydaktyczna, organizacyjna i naukowa Kandydatki w postaci prezentacji na konferencjach naukowych oraz publikacji poza głównym torem badawczym pracy doktorskiej.

Stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny praca doktorska pt.: „Ocena przeżycia chorych z rozpoznaniem wielkokomórkowego neuroendokrynnego raka płuca (Large-Cell Neuroendocrine Lung Carcinoma) – badanie retrospektywne” odpowiada ustawowym wymogom stawianym rozprawie na stopień doktora nauk medycznych i niniejszym przedkładam Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie wniosek o dopuszczenie lek. Anny Łowczak do dalszych etapów obrony rozprawy doktorskiej.



Prof. dr hab. n. med. Paweł Śliwiński  
Warszawa, 29/04/2021