



UNIwersytet MEDYCZNY W BIAŁYMSTOKU  
II Klinika Chorób Płuc, Raka Płuca i Chorób Wewnętrznych  
ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok  
tel. 85 7409 522, fax 85 7409 501  
e-mail: [robert.mroz@umb.edu.pl](mailto:robert.mroz@umb.edu.pl)

---

Białystok, dnia 07.10.2024

Prof. dr hab. n. med. Robert M. Mróz

Kierownik II Kliniki Chorób Płuc,

Raka Płuca i Chorób Wewnętrznych

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Tomasza Mydłowskiego**  
**Pt. „Ocena procesu diagnostycznego u chorych z guzem płuca**  
**oraz propozycja algorytmu postępowania diagnostycznego**  
**w oddziale chorób płuc”**

Promotor: **Prof. nadzw. dr hab. n. med. Sławomir Jabłoński**

Rak płuca, główna przyczyna zgonów z powodu nowotworów na świecie, stanowi problem zdrowotny pierwszego rzędu ze względu na zachorowalność i umieralność, a także wpływ ekonomiczny, jaki wywiera na systemy opieki zdrowotnej.

Wykrycie raka płuca we wczesnym stadium może być trudne, ze względu na często bezobjawowy przebieg kliniczny w początkowym okresie rozwoju choroby, z drugiej strony diagnostyka różnicowa może być myląca w zaawansowanych stadiach. Postępujące udoskonalenia technik diagnostycznych (EBUS-TBNA i PET-CT) oraz postęp terapeutyczny (terapię celowane, immunoterapie itp.) w ostatniej dekadzie poprawiły rokowanie u pacjentów z rakiem płuca.

Rokowanie chorych na raka płuca wykrytego w stadium wczesnym (I lub II stopień) jest zasadniczo lepsze w porównaniu do nowotworu rozpoznanego w stadium miejscowego zaawansowania lub pierwotnego uogólnienia. Wskaźniki 5-letnich przeżyć chorych na raka płuca wykrytego w stopniach wczesnych (I i II) wynoszą w Polsce około 60% wobec około 25% u chorych z nowotworem pierwotnie zaawansowanym miejscowo i poniżej 10% w przypadku choroby uogólnionej (przerzutowej).

Dane te stoją w sprzeczności z poglądem jakoby wykrycie i usunięcie pojedynczego guzka płuca dawało trwale wyleczenie. Niestety w przebiegu raka płuca mamy do czynienia z tzw. chorobą resztkową tj. komórkami rakowymi krążącymi we krwi chorego już we wczesnym stadium. Najnowsze wyniki badań wskazują, że zastosowanie leków anty-EGFR lub inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych przed zabiegiem operacyjnym i po usunięciu nowotworu może dodatkowo zwiększyć odsetek osób wyleczonych lub długo żyjących. Można zatem mówić o sukcesie związanym z wprowadzaniem nowych metod leczenia ukierunkowanego molekularnie lub immunoterapii do radykalnego postępowania. Warunkiem jest jednak umożliwienie prowadzenia starannej diagnostyki (między innymi – określanie stanu genu EGFR u wszystkich chorych poddawanych resekcji mięszu płucnego i immunohistochemiczna ocena ekspresji PDL-1 w preparatach niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP)).

Dlatego też zasadniczym celem powinna być z jednej strony poprawa wczesnej wykrywalności raka płuca – tu obserwujemy już efekty działań skryningowych w grupach ryzyka (tomografia komputerowa niskiej rozdzielczości) i zwiększenie odsetka chorych poddawanych doszczętnemu leczeniu chirurgicznemu i radykalnej radiochemioterapii, z drugiej strony, powinniśmy jak najszybciej wprowadzić w Polsce model skoordynowanej diagnostyki i leczenia raka płuca.

Wobec powyższego problem podjęty przez lek. Tomasza Mydłowskiego jest niezwykle aktualny, potrzebny i dowodzi jego możliwości natury badawczej.

Praca została prawidłowo zaplanowana i zrealizowana.

Na rozprawę składają się: wykaz skrótów, wstęp, cele pracy, materiał i metody, wyniki, propozycja algorytmu postępowania diagnostycznego, dyskusja, wnioski, spis tabel, spis rycin piśmiennictwo i streszczenia w języku polskim i angielskim.

We wstępie Autor uzasadnia celowość podjętych prac, podaje definicję, wskaźniki statystyczne i typy histologiczne raka płuca. Szczegółowo omawia trudności w diagnostyce pulmonologicznej w odniesieniu do guzków płuc, ich definicję, diagnostykę różnicową. Omawia wybrane czynniki rokownicze, czynniki ryzyka, choroby współistniejące i wybrane wskaźniki kliniczne do oceny ryzyka zgonu chorych na raka płuca, symptomatologię, zespoły paranowotworowe. Następnymi częściami pracy są: rozdział poświęcony badaniom inwazyjnym w diagnostyce raka płuca, skali TNM i przedoperacyjna ocena wydolności układu oddechowego i krążeniowego.

Celem pracy była ocena wartości aktualnie stosowanego w oddziale chorób płuc procesu diagnostycznego u chorych z guzem płuca z odpowiedzią na trzy pytania:

1. Jaka jest skuteczność badań diagnostycznych przeprowadzonych w oddziale chorób płuc w aspekcie ustalenia etiologii guza płuca?
2. Czy wyniki badań diagnostycznych otrzymanych w trakcie diagnostyki w oddziale chorób płuc są wystarczające do zaplanowania procesu terapeutycznego?
3. Czy diagnostyka przeprowadzona w oddziale pulmonologicznym pozwala na prawidłową kwalifikację do zabiegów operacyjnych w oddziale chirurgii klatki piersiowej u chorych z guzem płuca?

Następnie Doktorant szczegółowo opisuje aktualny model postępowania diagnostyczno-terapeutycznego i szczegółową ścieżkę diagnostyczno-terapeutyczną w oddziale chorób płuc, w którym pracuje. Za materiał do badań posłużyła grupa 74 chorych z radiologicznym podejrzeniem guza płuca poddana analizie statystycznej.

Dyskusja, dowodzi dobrej znajomości tematu i zadowalającej orientacji w piśmiennictwie dotyczącym analizowanego przez Doktoranta tematu badawczego, niemniej jednak, moim zdaniem Doktorant nie ustrzegł się pewnych niedoskonałości metodologicznych i analitycznych.

1. Przede wszystkim mam ogólne wrażenie, że analiza, dyskusja i wnioski Doktoranta wysnute w oparciu o istniejącą ścieżkę diagnostyczną w macierzystym dla niego oddziale i przegląd literatury z pominięciem prac z ostatnich lat wymagają bardziej krytycznego podejścia do prezentowanych wyników.
2. Ocena zaawansowania raka płuca stanowiąca podstawę doboru terapii, również zabiegowej, a przede wszystkim okołoperacyjnej, wymaga precyzyjnej oceny rozległości choroby: w ocenie TNM (aktualnie 8 z 2017 roku a nie podawanej przez Doktoranta 7 Edycji) obrazowym badaniem z wyboru jest dziś PET-CT ew. CT trzech okolic, a technika EBUS/EUS - TBNA jest bezwzględnie wymaganą metodą stosowaną w Pracowni Pulmonologicznej, kluczową dla oceny cechy N, bez oceny której dalsze planowanie terapii jest niemożliwe, a chirurgiczna ocena cechy N powinna być maksymalnie ograniczona. Warto byłoby również wspomnieć o roli oceny cTNM i pTNM w diagnostyce i planowaniu leczenia.
3. W ocenie czynności płuc spirometria jest dziś metodą dalece niewystarczającą, dlatego Pletyzmografia z DLCO nie powinna być przedstawiana jako metoda uzupełniająca, ale jako metoda podstawowa i wymagana w kwalifikacji do leczenia zabiegowego i radioterapii.
4. W kardiologicznej ocenie warto byłoby wspomnieć o grupie chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym i wymaganej metodzie CPET – dostępność tej metody wzrasta w oddziałach pulmonologicznych, (WOŚP w tym roku zakupił wiele aparatów), a najnowsze wytyczne wskazują na przydatność tej metody pozwalającej na niewykluczanie z zabiegu operacyjnego pokaźnej grupy chorych (test schodowy, 6-MWT czy inne stosowane dotychczas nie wykazują takiej przydatności)
5. Doktorant niewiele też wspomniał o roli Zespołu Wielodyscyplinarnego w diagnostyce i leczeniu chorych na raka płuca, co szczególnie w ciągu ostatnich 5 lat stanowi gorący temat służący poprawie diagnostyki i leczenia raka płuca.
6. Proponowane algorytmy postępowania diagnostycznego wymagają istotnego uproszczenia/ujednolicenia do pojedynczego rozwijalnego schematu mającego na celu precyzyjną ocenę rozległości choroby, w którym kluczowe badania obrazowe tj CT i PET-CT i bronchoskopia z EBUS/EUS-TBNA powinny być wykonane na wstępnym etapie dla umożliwienia precyzyjnego doboru terapii w oparciu o wynik badania hist-pat, stadium zaawansowania I-IV, cTNM i pTNM, EGFR i ekspresję PDL-1.

Niemniej jednak mimo wspomnianych wyżej ograniczeń metodologicznych pracy, mogę stwierdzić, że przedstawione wnioski, stanowią jasną odpowiedź na założone cele.

Doktorant stwierdził, że:

1. Skuteczność badań inwazyjnych wykonanych w oddziale pulmonologicznym dla rozpoznania raka płuca wyniosła: dla bronchofiberoskopii 35,8%, dla biopsji transtorakalnej płuc 39,4%.
2. Wartość procesu diagnostycznego podejmowanego w oddziale pulmonologii z powodu guza płuca wyniosła 70,59%.
3. Współpraca oddziału pulmonologii w dziedzinie diagnostyki guzów płuca w połączeniu z uzupełniającą diagnostyką torakochirurgiczną pozwala na wykonanie zabiegów operacyjnych o optymalnej rozległości u 60,7% przy zgodności rozpoznania 83,87%.
4. Potwierdzono statystycznie znamiennej zależność pomiędzy pierwotną diagnozą wskazującą na nowotwór złośliwy płuca a wyborem optymalnej procedury torakochirurgicznej. (p-value=0,0029).
5. Zmniejszenie rezerw wentylacyjnych wykazane w badaniach spirometrycznych było jedynym parametrem wykazującym ujemny związek statystyczny dla ustalenia diagnozy raka płuca (p=0,0485).
6. Stwierdzono, iż 82,4% pacjentów przyjętych do diagnostyki guza płuca wymagało wdrożenia dodatkowego leczenia chorób współistniejących w tym: leczenia przeciwzapalnego 70,3% pacjentów oraz terapii w chorobach układu krążenia 23,0%.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, dowodzi posiadania wiedzy teoretycznej w dyscyplinie nauki medycznej oraz umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, spełniając e pełni formalne i merytoryczne warunki stawiane rozprawom doktorskim, określone w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz U. z 2017 r. poz. 1789 ze zm.) w związku z art. 179 ust. 1 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 roku przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1669 ze zm.)

Wnoszę do Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. Tomasza Mydłowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. dr hab. n. med. Robert M. Mróz