

UNIwersYTET MEDYCZNY w BIAŁYMSTOKU
I KLINIKA CHOROÓB PŁUC, RAKA PŁUC I
CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH

15-540 Białystok ul. Żurawia 14, tel.: (085) 7409530, fax: (085) 7324-149

Białystok, 30.09.2025

Opinia
o dysertacji doktorskiej pt.

**„Rak płuca w przebiegu POChP - charakterystyka kliniczna, wyzwania
diagnostyczne i lecznicze z uwzględnieniem pacjentów poniżej 55 roku życia.”**
Autorstwa lek. **Roberta Ulińskiego**

Praca wykonana pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Joanny Domagały-Kulawik w Klinice
Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu
Medycznego.

Przedmiot podjętych przez Doktoranta, lek. Roberta Ulińskiego, badań jest niezwykle aktualny i uzasadniony, zarówno z uwagi na aspekty poznawcze, jak i doniosłe znaczenie praktyczne. Współwystępowanie raka płuca i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) stanowi jedno z najpoważniejszych wyzwań współczesnej pulmonologii i onkologii. Jak słusznie podkreślono we wstępie rozprawy, obie jednostki chorobowe znajdują się w czołówce przyczyn zgonów na świecie. Praca w sposób prawidłowy i wnikliwy pozycjonuje POChP nie tylko jako częstą chorobę współistniejącą, ale przede wszystkim jako niezależny, potężny czynnik ryzyka rozwoju nowotworu płuca, zwiększający to ryzyko od czterech do nawet sześciu razy w porównaniu do palaczy z prawidłową funkcją płuc. Takie ujęcie problemu świadczy o głębokim zrozumieniu złożonych relacji patofizjologicznych i podnosi rangę naukową dysertacji ponad poziom pracy czysto opisowej.

Na szczególne uznanie zasługuje nowatorskie i odważne skupienie uwagi badawczej na specyficznej, a często pomijanej w badaniach klinicznych, populacji pacjentów poniżej 55 roku życia. W dobie medycyny opartej na dowodach, gdzie dominują analizy dużych grup

chorych w starszym wieku, podjęcie próby charakterystyki tej młodszej kohorty stanowi istotny i oryginalny wkład w rozwój wiedzy. Ta perspektywa badawcza ma fundamentalne znaczenie, ponieważ rzuca światło na grupę pacjentów systematycznie wykluczaną z programów badań przesiewowych w kierunku raka płuca, które w Polsce, jak i w wielu innych krajach, obejmują osoby od 55 roku życia. Przedstawione w pracy wstrząsające opisy przypadków klinicznych pacjentów w wieku 46, 50 i 53 lat, u których doszło do tragicznych w skutkach opóźnień diagnostycznych, stanowią potężny, humanistyczny argument na rzecz rewizji sztywnych kryteriów wiekowych w programach skriningowych. Praca Doktoranta w sposób przekonujący sugeruje, że czynniki ryzyka takie jak intensywne palenie tytoniu i rozpoznanie POChP powinny mieć większą wagę niż sama metryka wieku, co ma bezpośrednie przełożenie na potencjalne zmiany w polityce zdrowia publicznego i wytycznych klinicznych.

Rozprawa została przygotowana w nowoczesnej i cenionej w środowisku naukowym formie cyklu powiązanych tematycznie publikacji, co gwarantuje, że jej kluczowe elementy zostały już poddane rygorystycznej ocenie w procesie recenzyjnym renomowanych czasopism naukowych. Łączny dorobek naukowy stanowiący podstawę dysertacji, obejmujący 310 punktów MNISW oraz sumaryczny wskaźnik Impact Factor na poziomie 6,2, jest imponujący i świadczy o dużej produktywności naukowej Kandydata oraz wysokiej jakości przeprowadzonych badań. Układ pracy jest logiczny i spójny, a poszczególne publikacje tworzą koherentną całość, prowadząc czytelnika od szerokiego przeglądu literatury, przez szczegółową analizę oryginalnej grupy badanej, aż po wnikliwe studium przypadków klinicznych.

Metodologia zastosowana w głównym badaniu oryginalnym (Publikacja nr 2) zasługuje na pozytywną ocenę. Oparcie analizy na dużej, jednośrodkowej grupie 180 pacjentów jest istotnym atutem, minimalizującym potencjalną zmienność wynikającą z różnic w standardach diagnostycznych i terapeutycznych między ośrodkami. Zastosowanie aktualnych, międzynarodowych kryteriów rozpoznawania chorób – klasyfikacji GOLD 2022 dla POChP oraz 8. edycji klasyfikacji TNM dla raka płuca – zapewnia, że uzyskane wyniki są w pełni porównywalne z danymi z literatury światowej i zachowują swoją relewancję kliniczną. Jako recenzent, pragnę odnotować, że retrospektywny charakter zbierania danych stanowi pewne ograniczenie metodologiczne. Należy jednak podkreślić, że mimo tej niedogodności, praca dostarcza bezcennego i szczegółowego obrazu rzeczywistej populacji klinicznej, której

prospektywna obserwacja byłaby niezwykle trudna do przeprowadzenia. Co więcej, decyzja o zastosowaniu zaawansowanej analizy statystycznej RMST (Restricted Mean Survival Time) dla niepublikowanych dotąd danych dotyczących przeżycia świadczy o wysokich kompetencjach metodologicznych Kandydata. Metoda ta jest bardziej intuicyjna klinicznie niż tradycyjne modele proporcjonalnego hazardu Coxa, ponieważ pozwala na oszacowanie średniej różnicy w czasie przeżycia między grupami, co ma bezpośrednie przełożenie na interpretację kliniczną.

Wyniki przedstawione w rozprawie są obszerne, rzetelnie zaprezentowane i wnoszą istotne nowe informacje do omawianego zagadnienia. Szczegółowa charakterystyka kliniczna badanej kohorty 180 pacjentów stanowi fundament pracy i zasługuje na szczegółowe omówienie. W badanej grupie o średniej wieku 70,4 lat zwraca uwagę niemal równy rozkład płci (46,1% kobiet), co podważa stereotypowe postrzeganie tych chorób jako typowo męskich. Niezwykle niepokojący jest fakt, że blisko 60% pacjentów w momencie diagnozy wciąż aktywnie paliło tytoń, a u 46,7% chorych POChP zostało rozpoznane po raz pierwszy dopiero w trakcie diagnostyki onkologicznej. Dane te w sposób dramatyczny ilustrują skalę problemu niedodiagnozowania POChP w populacji polskiej oraz niewystarczającą skuteczność programów antynikotynowych. W obrazie klinicznym dominował niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP), a wśród jego podtypów rak płaskonabłonkowy (41,4%), co jest zgodne z oczekiwaniami dla populacji o wysokiej ekspozycji na dym tytoniowy. Niestety, aż 90,9% pacjentów zostało zdiagnozowanych w zaawansowanym stadium choroby (III lub IV), co znacząco ograniczyło możliwości terapeutyczne i przełożyło się na niski odsetek leczenia operacyjnego (10,9%).

Opisy przypadków pacjentów poniżej 55 roku życia stanowią niezwykle ważny, ilustracyjny element dysertacji. Ukazują one, jak niska czujność onkologiczna w tej grupie wiekowej, zarówno ze strony pacjentów, jak i lekarzy, prowadzi do opóźnień diagnostycznych i tragicznych konsekwencji, niwecząc szanse na wyleczenie, jakie daje wczesna diagnoza u osób w dobrym stanie ogólnym.

Najbardziej nowatorskim elementem pracy są niepublikowane dotąd wyniki analizy przeżycia. Potwierdzają one znane czynniki prognostyczne, takie jak gorsze rokowanie w raku drobnokomórkowym (średnie przeżycie 6,74 miesiąca w porównaniu do 9,14 miesiąca w raku niedrobnokomórkowym), w wyższych stadiach zaawansowania (średnie przeżycie w stadium IV wyniosło zaledwie 5,13 miesiąca, podczas gdy w stadiach I-III wahało się od 10,45 do 18,97

miesiąca) czy w przypadku obecności płynu w jamie opłucnej (średnie przeżycie 5,15 miesiąca w porównaniu do 11,12 miesiąca u pacjentów bez płynu).

W tym kontekście, praca Doktoranta ujawnia niezwykle interesujące i pozornie paradoksalne zjawisko: pacjenci, u których POChP rozpoznano już wcześniej, mieli istotnie krótszy czas przeżycia niż chorzy zdiagnozowani w trakcie diagnostyki onkologicznej (średnio 9,56 vs 14,75 miesiąca). Intuicyjnie można by oczekiwać, że wcześniejsze rozpoznanie i leczenie POChP powinno wiązać się z lepszym rokowaniem. Przedstawione dane sugerują jednak odmienną zależność. Należy przypuszczać, że wcześniejsze rozpoznanie POChP jest po prostu markerem dłuższego czasu trwania choroby. Długotrwały, przewlekły proces zapalny, charakterystyczny dla POChP, prowadzi do narastającego uszkodzenia płuc, nasilenia ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej i rozwoju licznych, często subklinicznych, chorób współistniejących. Ten skumulowany "ładunek zapalny" może nie tylko tworzyć mikrośrodowisko sprzyjające rozwojowi bardziej agresywnego fenotypu nowotworu, ale również znacząco obniżać rezerwę fizjologiczną pacjenta, ograniczając jego zdolność do tolerowania obciążającego leczenia onkologicznego. Zatem to nie sam fakt rozpoznania, ale prawdopodobnie długość trwania i skumulowana intensywność procesu chorobowego w POChP jest kluczowym, niedocenianym dotąd czynnikiem prognostycznym. To spostrzeżenie stanowi istotny wkład intelektualny Doktoranta i otwiera nowe, ważne kierunki badań nad kwantyfikacją "historii zapalnej" jako narzędzia do stratyfikacji ryzyka u pacjentów z rakiem płuca.

Rozdział dyskusyjny świadczy o naukowej dojrzałości Kandydata. Lek. Uliński w sposób umiemy i krytyczny konfrontuje uzyskane wyniki z danymi z literatury światowej, wykazując się dogłębną znajomością tematu. Potrafi trafnie wskazać zarówno na zbieżności, jak i rozbieżności, proponując dla nich logiczne wyjaśnienia. Dyskusja w sposób spójny integruje wnioski płynące z przeglądu piśmiennictwa, badania kohortowego i opisów przypadków, tworząc przekonującą i kompletną narrację naukową. Kandydat w sposób uczciwy przedstawia ograniczenia własnego badania, jednocześnie prawidłowo podkreślając jego mocne strony i unikalną wartość.

Sformułowane na końcu rozprawy *wnioski* są w pełni uzasadnione i logicznie wynikają z przeprowadzonych analiz.

- Wniosek pierwszy, dotyczący wyzwań klinicznych, znajduje potwierdzenie w całej pracy.
- Wniosek drugi, charakteryzujący badaną populację, jest bezpośrednim rezultatem

badania opisanego w Publikacji nr 2.

- Wniosek trzeci, podkreślający konieczność modyfikacji programów przesiewowych dla młodszych pacjentów, jest mocno ugruntowany w analizie przypadków z Publikacji nr 3.
- Wniosek czwarty, identyfikujący czynniki rokownicze, opiera się na nowatorskiej analizie przeżycia.

Wszystkie wnioski są sformułowane precyzyjnie, mają solidne oparcie w materiale dowodowym i stanowią istotny wkład w rozumienie problematyki współwystępowania raka płuca i POChP.

Podsumowując, recenzowana rozprawa doktorska autorstwa lek. Roberta Ulińskiego pt. „Rak płuca w przebiegu POChP - charakterystyka kliniczna, wyzwania diagnostyczne i lecznicze z uwzględnieniem pacjentów poniżej 55 roku życia” stanowi dojrzałe, kompleksowe i wartościowe opracowanie naukowe o dużym znaczeniu poznawczym i klinicznym. Doktorant w sposób rzetelny scharakteryzował złożony problem kliniczny w warunkach polskich, zwrócił uwagę na niedocenianą grupę młodszych pacjentów oraz dostarczył nowych danych prognostycznych. Praca dowodzi głębokiej wiedzy merytorycznej Kandydata, opanowania warsztatu naukowego oraz umiejętności samodzielnego prowadzenia i interpretacji badań naukowych.

W świetle powyższej analizy stwierdzam, że praca spełnia wszystkie kryteria określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1668 z późn. zm.) przewidziane dla rozpraw doktorskich.

W związku z powyższym, wnoszę do Wysockiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Roberta Ulińskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego, w tym do publicznej obrony rozprawy.

Z poważaniem,

Prof dr hab. n. med. Wojciech Naumnik