



Dr hab. n. med. Magdalena Martusewicz-Boros,  
Profesor Instytutu  
Kierownik Oddziału X i XII  
III Klinika Chorób Płuc i Onkologii  
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc,  
ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa

Warszawa, 2023-09-07

## Recenzja rozprawy doktorskiej



RPW/7929/2023  
Data: 2023-09-11  
UMB

Imię i nazwisko kandydata: **Lek. med. Damian Mojsak**  
Tytuł rozprawy doktorskiej: **Wpływ COVID-19 na ocenę stanu ogólnego chorych z rakiem płuca**

Promotor: **Prof. dr hab. Robert Marek Mróz**

Praca doktorska została sfinansowana przez Uniwersytet Medyczny w Białymstoku w ramach zadań badawczych o numerach: SUB/1/DN/22/001/1203 oraz SUB/1/DN/21/003/1203.

Przedstawiona do recenzji rozprawa ma formę książki w twardej oprawie. Rozprawa składa się z 14 części, zawartych na 80 stronach. Autor przedstawia wykaz swojego dorobku naukowego, w tym wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską, omówienie (na które składa się: wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja i wnioski), wydruki tych publikacji (z załączonymi oświadczeniami o wkładzie pracy poszczególnych autorów, opinię Komisji Bioetycznej) oraz listę innych publikacji i doniesień zjazdowych.

Rozprawę doktorską stanowią dwa opublikowane i powiązane tematycznie artykuły naukowe:

1. „Impact of COVID-19 in Patients with Lung Cancer: A Descriptive Analysis.”- praca oryginalna opublikowana 15/01/2023 w International Journal of Environmental Research and Public Health (IF - 4,614; MNiSW – 140)
2. „Current state of knowledge on immunotherapy in ECOG PS 2 patients. A systematic review.”- artykuł poglądowy ukazał się 24/07/2021 w Advances in Medical Sciences (IF – 2,852; MNiSW – 100)

W obu przypadkach doktorant jest pierwszym autorem publikacji, a jego udział w przygotowaniu publikacji (zgodnie z oświadczeniem własnym i współautorów zamieszczonych w przedstawionej rozprawie) wyniósł 70%, co świadczy o kluczowej roli w powstaniu tych artykułów.

Chorzy na raka płuca to grupa pacjentów, która była w szczególny sposób narażona na pandemię spowodowaną przez wirusa SARS-CoV-2. Z jednej strony mieli oni podwyższone ryzyko

powikłań infekcyjnych, jak i ich cięższego przebiegu (co wynika z osłabienia układu odpornościowego przez chorobę podstawową, jak również prowadzone leczenie oraz wiąże się z wyższym ryzykiem hospitalizacji i zgonu) z drugiej strony pandemia przyczyniła się do zakłóceń w sprawnym funkcjonowaniu w obszarze diagnostycznym oraz terapeutycznym dotyczącym również chorych na raka płuca, co mogło powodować istotne opóźnienie w rozpoznaniu i w konsekwencji bardziej zaawansowany proces chorobowy, gorzej odpowiadający na leczenie.

Podjęty zatem przez kandydata temat dotyczący szeroko pojętego wpływu COVID-19 na ocenę stanu ogólnego chorych na raka płuca jest aktualny i ważny.

Powszechnie przyjętą i standardowo wykorzystywaną metodą oceny stanu sprawności chorych na raka płuca jest zastosowanie skali Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS). Skala ta określa zdolność pacjenta do wykonywania codziennych aktywności, jest pomocna w planowaniu, monitorowaniu leczenia, jak również ma znaczenie rokownicze. Na wynik oceny w skali ECOG ma wpływ zarówno zaawansowanie choroby podstawowej (tj. raka płuca), jak i chorób towarzyszących, w tym infekcji, również COVID-19.

Wynik ECOG PS  $\geq 2$  jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, wiąże się z mniejszym odsetkiem odpowiedzi na leczenie (ORR), krótszym czasem przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz całkowitego przeżycia (OS).

Pandemia COVID-19 spowodowała utrudnienie dostępu do opieki zdrowotnej i finalnie wpływała na opóźnienie rozpoznania raka płuca, co mogło powodować gorszy stan sprawności chorych wyrażony w skali ECOG.

Zadeklarowane cele pracy doktorskiej były następujące:

1. Ocena wpływu COVID19 na ocenę stanu ogólnego chorych na raka płuca
2. Ocena wpływu COVID19 na efekty leczenia chorych na raka płuca

W pierwszej publikacji włączonej do rozprawy przeprowadzono retrospektywną analizę dokumentacji chorych zgłaszających się do II Kliniki Chorób Płuc i Gruźlicy Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku z podejrzeniem guza płuca (kod ICD-10: D38) w okresie 12 miesięcy przed wybuchem pandemii (tj od 1 kwietnia 2019r do 31 marca 2020r – grupa „pre COVID”) i 12 miesięcy od jej rozpoczęcia (tj. od 1 kwietnia 2020r do 31 marca 2021r – grupa „COVID”).

Materiał do analizy stanowiła elektroniczna dokumentacja kliniczna w systemie teleinformatycznym CliniNET obejmująca dane dotyczące wieku, płci, daty przyjęcia, daty uzyskania potwierdzenia, jak i typu patomorfologicznego rozpoznania raka płuca, stadium zaawansowania klinicznego (CS, clinical stage), stopień sprawności wyrażony jako ECOG PS, typ zastosowanego leczenia, ocenę radykalności leczenia oraz datę zgonu (gdy dostępna) lub datę ostatniego kontaktu z pacjentem (w przypadku braku informacji na temat daty zgonu).

Zebrane dane zostały poddane analizie statystycznej (opisanej w rozdziale 4. Materiał i metody). Uzyskane wyniki wskazują, że w trakcie okresu pandemii w sposób istotny zmniejszyła się liczba pacjentów zgłaszających się z dobrym stopniem sprawności wyrażonym jako ECOG PS 0-1 na rzecz pacjentów zgłaszających się z gorszym stopniem sprawności ECOG  $\geq 2$  (ECOG PS 0-1 pre-COVID-19 vs. COVID-19: 107 (81.1%) vs. 135 (71.8%); ECOG PS  $\geq 2$  pre-COVID-19 vs. COVID-19: 24 (18.2%) vs. 53 (28.2%);  $p = 0.04$ ). Stadium zaawansowania klinicznego choroby w momencie zgłoszenia się do oddziału było statystycznie istotnie bardziej zaawansowane w trakcie okresu pandemii (CS I-IIIa pre-COVID-19 vs. COVID-19: 28 (21.2%) vs. 22 (11.7%); CS IIIB-IV pre-COVID-19 vs. COVID-19: 104 (78.8%) vs. 165 (87.7%). W okresie COVID-19 odnotowano częstszą kwalifikację chorych do immunoterapii oraz większy odsetek zgonów przed rozpoczęciem leczenia. Wykazano, że pandemia COVID-19 w sposób istotny negatywnie wpłynęła na stan chorych na raka płuca oraz na efekty leczenia. We wnioskach znalazło się również stwierdzenie, że „Całkowite przeżycie chorych było porównywalne w obu okresach. Stwierdzono dłuższe przeżycie chorych z rakiem gruczołowym oraz krótsze w przypadku raka typu NOS w trakcie pandemii. Niezbędne są dalsze badania oceniające skutki pandemii w tej populacji chorych w dłuższym okresie obserwacji.”

Druga publikacja, pod tytułem: „Current state of knowledge on immunotherapy in ECOG PS 2 patients. A systematic review” to praca będąca przeglądem piśmiennictwa dotyczącego bezpieczeństwa oraz efektów leczenia immunoterapią chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca ze stanem sprawności ECOG PS 2, które zostało opublikowane (i odnotowane w bazie PubMed) do 9 sierpnia 2020r. Ostatecznie do analizy włączono 44 badania spełniające założone kryteria. Wnioski z analizy wskazują, że na podstawie dotychczasowych danych wydaje się, że immunoterapia jest uzasadniona w leczeniu chorych na raka niedrobnokomórkowego z PS 2. Jednak mimo dobrej tolerancji leczenia dane dotyczące przeżycia w tej populacji pozostają suboptymalne, a wyniki leczenia są mniej spektakularne, niż przy PS < 2. Autorzy podkreślają, że chorzy z PS 2 stanowią heterogenną grupę. Można wyodrębnić spośród nich tych, u których gorszy stan sprawności spowodowany jest nie przez samą chorobę nowotworową, ale choroby współistniejące. Dlatego przed ostateczną decyzją o leczeniu onkologicznym (immunoterapią) zalecana jest modyfikacja i optymalizacja leczenia chorób współistniejących.

Publikacja ta może stanowić tło uzupełniające aktualny (na tamten moment) stan wiedzy w podjętym w rozprawie temacie. Nie odpowiada bezpośrednio na cele założone w pracy doktorskiej. Kandydat nie przedstawił satysfakcjonujących dla recenzenta argumentów uzasadniających ujęcie tej publikacji w wykazie prac włączonych do rozprawy doktorskiej (o wyżej określonym temacie i sprecyzowanych celach). Analizowane badania nie odnosiły się bezpośrednio do wpływu pandemii COVID-19 ani na ocenę stanu ogólnego, ani na efekty leczenia chorych na raka płuca. Można jednak

doszukać się powiązania z tematem rozprawy, chociaż nie zostało to w omówieniu wyraźnie przedstawione.

Lista pozostałych publikacji w dorobku naukowym doktoranta, nie wchodzących w skład rozprawy doktorskiej, obejmuje 17 pozycji, które ukazały się w czasopismach, z których osiem uzyskało punktację MNiSW, w tym dwie Impact Factor.

O aktywności w obszarze naukowym kandydata świadczy również autorstwo i współautorstwo w 23 streszczeniach zjazdowych.

Doktorant nie ustrzegł się pewnych błędów i niedociągnięć.

Tytuł pracy jest nieco mylący ponieważ tekst: „Wpływ COVID-19 na ocenę stanu ogólnego chorych z rakiem płuca” może sugerować, że autor badał wpływ przebytego bądź aktualnego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 na stan ogólny chorych z rakiem płuca, podczas gdy badanie dotyczyło wpływu pandemii jako zjawiska oddziałującego na stan chorych zgłaszających się do lekarza.

W tym samym kontekście również można mieć wątpliwości czytając cele pracy. Szczególnie pierwszy wydaje się dość niefortunnie sformułowany: „Ocena wpływu COVID19 na ocenę stanu ogólnego chorych na raka płuca.” Z tak sformułowanego tekstu można by domniemać, że autor zamierza badać lub zbadał wpływ zakażenia (lub jak się okazuje z treści, pandemii jako zjawiska) na ocenę stanu, a nie na sam stan oceniany w konkretny sposób.

W wykazie skrótów brakuje niektórych użytych w tekście, natomiast, mimo wytłumaczenia w wykazie, część jest ponownie tłumaczona w tekście. W opinii recenzenta, mimo szerokiej popularyzacji i powszechnego użycia w wykazie skrótów powinny się również znaleźć takie skróty jak:

COVID - coronavirus disease 2019,

SARS-CoV-2 - severe acute respiratory syndrome coronavirus 2,

eWUŚ - elektroniczna Weryfikacja Uprawnień Świadczeniobiorców.

Przestawiona w „Liście innych publikacji” (str 7-9) punktacja czasopism wg MNiSW – nie powinna zawierać trzech miejsc po przecinku, ponieważ jest ona wyrażana zawsze w liczbach całkowitych. Tego zjawiska nie obserwuje się w wykazie dorobku naukowego i wykazie publikacji stanowiących pracę doktorską (str6).

Wstęp, mimo dość skromnego wprowadzenia do tematu, nie jest pozbawiony powtórzeń zawartych w nim treści.

W rozdziale: Materiał i metody.

1. Analizowana w pracy oryginalnej grupa „COVID” obejmowała pacjentów przyjętych w okresie od 1 kwietnia 2020r do 31 marca 2021r. W tekście rozprawy znajduje się określenie czasu identyfikacji drugiej grupy jako „12 miesięcy **po** jej wybuchu”, co mylnie sugeruje roczną przerwę między ocenianymi grupami (str.23).

W streszczeniu opis jest już właściwy są to: „pacjenci przyjęci w okresie wybuchu pandemii COVID19”

2. Recenzent sugeruje autorowi zamiast określenia badania „histologiczne” (str. 23), określenia badanie „patomorfologiczne”, co jest szerszym pojęciem i obejmuje analizę materiałów cytologicznych (a nie tylko tkankowych).
3. Najpoważniejsze zastrzeżenie dotyczące metodologii pracy odnosi się do sposobu określania przeżycia. Do takiej analizy niezbędne jest precyzyjne określenie czasu przeżycia, czyli znajomość dokładnej daty zgonu, a autor mógł takowe uwzględnić tylko w przypadku, gdy do zgonu doszło w szpitalu. Autor nie zamieścił informacji w ilu przypadkach takich pełnych danych nie posiadał. Nie znalazłam także informacji jaką datę zgonu przyjmowano jeśli status pacjenta na 21 listopada 2021 wykazywał, że nastąpił zgon, a ostatni kontakt miał miejsce kilka tygodni lub miesięcy wcześniej. Należy przy tym zauważyć, że autor ma krytyczny stosunek do tak przeprowadzonej analizy, stąd parokrotnie użyte określenie: „pośrednia ocena przeżycia”.

Uzupełnienie danych o informację dotyczącą liczby brakujących dat zgonu, w przypadku ich marginalnego wpływu mogłoby by podnieść wiarygodność analizy. W przeciwnym przypadku można analizować tylko sam fakt zgonu w znanym okresie czasu jako punkt końcowy, ale nie czas przeżycia z użyciem estymatora Kaplana-Maiera. W tym kontekście dziwi trochę zdanie z dyskusji (str. 32): *„W badaniu własnym nie oceniano wskaźnika śmiertelności, ponieważ zgony pacjentów, które miały miejsce poza szpitalem nie były zgłaszane.”* Jeżeli przyjąć dane o statusie pacjenta z systemu e-WUŚ za wiarygodne, to właśnie ocena wskaźnika śmiertelności mogła zostać dokonana, a czasu przeżycia już nie ze względu na brak dokładnej daty zgonu.

4. Recenzent nie znalazł również wytłumaczenia, co było powodem przyjętego podziału na (takie a nie inne) kategorie wiekowe analizowanych chorych.
5. Mankamentem dotyczącym metodologii prezentowanego badania jest brak przeprowadzenia analizy wieloczynnikowej.

Warto by zastosować analizę wieloczynnikową by ocenić jaki wpływ miał np. sposób leczenia na przeżycie pacjentów z gruczolakorakiem?

W wynikach:

1. W tab. 4 dotyczącej charakterystyki pacjentów objętych analizą (str. 24)  
- przy danych dotyczących wieku należało by podać albo średnią wraz z odchyleniami standardowymi albo medianę wraz z IQR. Podawanie równocześnie średniej i mediany bez wartości określających dyspersję wyników nie pozwala na oszacowanie rozrzutu danych i nie ma uzasadnienia.
2. Brak nagłówków kolumn w tab. 4, która jest kontynuowana na kolejnej stronie (str. 25) utrudnia czytanie.
3. Dane z tab. 4. dublowane są w tekście, gdzie ponownie w przypadku mediany nie podano IQR.
4. Nie można się zgodzić ze stwierdzeniem, że „Większość pacjentów mieściła się w przedziale wieku 65–74 lata ( $n = 143$ )” skoro jak sam autor twierdzi dalej, „98 osób miało mniej niż 65 lat, a 79 osób miało 75 lat lub więcej”, co daje  $n=177$  (czyli  $>143$ ) w innym przedziale wieku niż 65-74 lata.
5. W tab. 6 podane są tylko bezwzględne wartości liczbowe, brak porównywanych odsetków. Zastosowanie testu  $\chi^2$  w przypadku niewielkich liczebności również może budzić wątpliwości. Zamiast analizować odsetki w każdej z grup terapeutycznych można było porównać rozkład w obydwu klasach (pre-COVID i COVID), pamiętając, że co najmniej 20% oczekiwanych liczebności jest mniejszych niż 5, i należałoby zastosować korektę Yatesa. Zastanawia również, że suma chorych w tabeli 6 wynosi 301, a w pozostałych 320 – nie znalazłam wyjaśnienia tego faktu w tekście (jak postąpiono z 19 pacjentami ? zdyskwalifikowani z leczenia ?).
6. Brak informacji u ilu osób nie uzyskano daty zgonu. Brak także informacji generalnie o przyjętej do analizy liczbie zgonów.
7. Pojawia się pytanie - czy sposób leczenia miał wpływ na przeżycie pacjentów z gruczolakorakiem?  
W tym celu (jak wspomniano wyżej) warto by przeprowadzić analizę wieloczynnikową i ocenić tę kwestię jak i inne dostępne aspekty.

Początek dyskusji poświęcony jest wpływowi zakażenia COVID-19 na przebieg choroby nowotworowej w płucach, a tego przecież badanie nie dotyczyło. Generalnie dyskusja jest raczej omówieniem dostępnej literatury, a nie konfrontacją wyników własnych z dostępnymi danymi.

Dyskusja jest napisana z brakiem dbałości o stylistykę, sprawia wrażenie tekstu nieumiejętnie przetłumaczonego (z wersji oryginalnej publikacji w języku angielskim), zdarzają się zdania wyrwane z kontekstu, bez myśli przewodniej, np.:

- (str. 30, od nowego akapitu) „Upośledzona funkcja płuc wynikająca z zajęcia układu oddechowego rozwijającym się nowotworem może sprawić, że osoby te mogą być bardziej podatne na powikłania oddechowe związane z COVID-19. Dodatkowo, osłabienie układu odpornościowego chorych na raka płuca, będący wynikiem choroby podstawowej i/lub stosowanego leczenia, może wpłynąć negatywnie na zdolność organizmu do zwalczania zakażenia wirusowego [20].”

- (str. 31) „Pacjenci onkologiczni charakteryzował wyższy wskaźnik śmiertelności z powodu COVID-19 [22], [23], zwłaszcza tych z rakiem płuca [24], [25].” W sekcji „Wnioski” autor wymienia kilka innych (nie założonych w celach pracy) wniosków płynących z badania, co do których istnieją wątpliwości metodologiczne (brak analizy wieloczynnikowej wspomniany w odniesieniu do metodologii).

Autor dysertacji nie ustrzegł się licznych usterek edytorskich i stylistycznych, co nie umniejsza wartości pracy, chociaż staranność w tym obszarze podniosła by jej walory.

Wszystkie powyższe uwagi wynikają z obowiązku recenzenta i życzliwości i nie umniejszają wkładu pracy Doktoranta. Należy stwierdzić, że Doktorant dysponuje warsztatem naukowym, wykazał się dociekliwością, a co ważne także krytycyzmem wobec swoich wyników, a praca oryginalna realizuje postawione cele i stanowi ciekawe opracowanie dotyczące istotnego z praktycznego punktu widzenia problemu.

Ja, niżej podpisana stwierdzam, że recenzowana rozprawa doktorska spełnia ustawowe warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U. z 2023 poz. 742).

W związku z powyższym składam wniosek do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. Damiana Mojsaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

data sporządzenia recenzji

7 września 2023 r

podpis recenzenta



