

Badania przesiewowe w grupie osób
wysokiego ryzyka zachorowania na raka płuca -
analiza diagnostyki, leczenia i
epidemiologicznych aspektów

Marcin Ostrowski

Rozprawa doktorska

Promotor: prof. dr hab. med. Witold Rzyman

Promotor pomocniczy: dr n. med. Tomasz Marjański

Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej

Gdański Uniwersytet Medyczny

Lung cancer screening in high-risk individuals:
an analysis of the evaluation, treatment and
epidemiological aspects

Marcin Ostrowski

A doctoral dissertation

Dissertation supervisor: prof. Witold Rzyman, MD, PhD

Auxillary supervisor: Tomasz Marjański, MD, PhD

Department of Thoracic Surgery
Medical University of Gdańsk, Poland

Spis treści

CELE	4
STRESZCZENIE	6
WNIOSKI	19
AIMS	25
SUMMARY	27
CONCLUSIONS	40
LOW-DOSE COMPUTED TOMOGRAPHY SCREENING REDUCES LUNG CANCER MORTALITY	47
TEN YEARS OF EXPERIENCE IN LUNG CANCER SCREENING IN GDAŃSK, POLAND: A COMPARATIVE STUDY OF THE EVALUATION AND SURGICAL TREATMENT OF 14 200 PARTICIPANTS OF 2 LUNG CANCER SCREENING PROGRAMMES	81
LUNG CANCER SURVIVAL AND COMORBIDITIES IN LUNG CANCER SCREENING PARTICIPANTS OF THE GDAŃSK SCREENING COHORT	102
PREVALENCE OF HYPERTENSION AMONG CHRONIC SMOKERS: FINDINGS FROM THE EARLY LUNG CANCER DETECTION PROGRAMME MOLTEST BIS	117
CURRICULUM VITAE	134
PODZIĘKOWANIA	143

Cele pracy badawczej

1. Charakterystyka wybranych aspektów badań przesiewowych w grupie osób wysokiego ryzyka zachorowania na raka płuca.
2. Analiza inwazyjnej diagnostyki przeprowadzonej wśród wybranych uczestników programu przesiewowego raka płuca.
3. Analiza leczenia operacyjnego uczestników programu przesiewowego raka płuca.
4. Analiza częstości występowania chorób współtowarzyszących stanowiących główne przyczyny zgonów z powodu chorób niezakaźnych, tj. cukrzycy, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), chorób sercowo-naczyniowych w grupie osób wysokiego ryzyka zachorowania na raka płuca.

Cele pracy zostały zrealizowane w cyklu czterech opublikowanych doniesień:

- 1) Ostrowski M, Marjański T, Rzyman W. Low-dose computed tomography screening reduces lung cancer mortality. *Adv Med Sci* 2018; doi: 10.1016/j.advms.2017.12.002.
- 2) Ostrowski M, Marjański T, Dziedzic R, Jelitto-Górska M, Dziadziuszko K, Szurowska E, Dziadziuszko R et al. Ten years of experience in lung cancer screening in Gdańsk, Poland: a comparative study of the evaluation and surgical treatment of 14 200

participants of 2 lung cancer screening programmes. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2019; doi:10.1093/icvts/ivz079.

3) Ostrowski M, Marczyk M, Dziedzic R, Jelitto-Górska M, Marjański T, Pisiak S, Jędrzejczyk T et al. Lung cancer survival and comorbidities in lung cancer screening participants of the Gdańsk screening cohort. *Eur J Public Health* 2019; [Epub ahead of print] doi: 10.1093/eurpub/ckz052.

4) Rajca A, Kasprzyk P, Zieleniewicz P, Undrunas A, Wyszomirski A, Nagórka A, Ostrowski M et al. Prevalence of hypertension among chronic smokers: findings from the early lung cancer detection programme MOLTEST BIS. *Arterial Hypertens* 2018; doi: 10.5603/AH.a2018.0006.

Łączny wskaźnik Impact Factor prac wynosi – 6.602, suma punktów MNiSW – 78, Indeks Hirscha – 2 na dzień 28.04.2019r. (Scopus).

Streszczenie

I. Wstęp

Pierwotny rak płuca odpowiada za ok. 1,6 miliona zgonów rocznie i jest najczęstszą przyczyną śmierci z powodu chorób nowotworowych na świecie i w Polsce [1, 2]. W Polsce rak płuca odpowiada za 22 tysiące zgonów rocznie – tj. 30% i 15% zgonów z przyczyn nowotworowych, odpowiednio w populacji męskiej i żeńskiej. Ponadto, rak płuca powoduje odpowiednio 20% i 9% zachorowań nowotworowych w populacji męskiej i żeńskiej [3]. Pomimo postępów w medycynie przeżywalność nie wzrosła w znaczący sposób od 1950 roku. Późne rozpoznanie i duża agresywność nowotworu sprawiają, że całkowite 5-letnie przeżycie wśród ogółu chorych na raka płuca wynosi 13-15% [3]. Z powodu starzenia się społeczeństwa szacuje się wzrost zachorowalności na ten nowotwór o 50% do 2030 roku.

II. Aktualny stan wiedzy

Poszukiwania skutecznego badania przesiewowego w grupie osób wysokiego ryzyka zachorowania na raka płuca trwają od wielu lat, początkowo w oparciu o narzędzie, którym było klasyczne zdjęcie rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej, a w okresie późniejszym o niskodawkową tomografię komputerową klatki piersiowej (NDTK) [4, 5]. Obecny stan wiedzy nt. badań przesiewowych raka płuca ukształtowały wyniki trzech projektów badawczych.

Nierandomizowane, retrospektywne badanie „International Early Lung Cancer Action Program” (I-ELCAP) opublikowane w 2006 roku wykazało, że NDTK umożliwia u 85% osób chorych wykrycie raka płuca we wczesnym stadium IA. Przewidywane 10-letnie

przeżycie w grupie wszystkich osób z wykrytym rakiem płuca wynosiło ok. 80%, a u osób operowanych w stadium zaawansowania IA 92%. W badaniu tym uczestniczyło 31 tysięcy obecnych i byłych palaczy w wieku 40-90 lat. Obecność guzków płuc stwierdzono u 30% badanych, a raka płuca u 2-3% [6, 7]. Autorzy podkreślali, że raka płuca w badaniu przesiewowym można wykryć u większości osób w stadium zaawansowania IA, a leczenie w tej grupie charakteryzuje się bardzo wysokim odsetkiem osób wyleczonych.

Kontynuacją projektu I-ELCAP było największe i najdroższe w historii Stanów Zjednoczonych wieloośrodkowe badanie randomizowane „National Lung Screening Trial” (NLST). Zbadana populacja liczyła 54 tysiące palaczy w wieku 55-74 lata. W dwóch ramionach badawczych porównywano skuteczność badania NDTK i RTG w wykrywaniu raka płuca wykonując corocznie badanie przez trzy kolejne lata. Ogólna wykrywalność raka płuca wyniosła 2,4%, a w stopniach I, II, III i IV odpowiednio 50%, 7%, 21% i 22% w ramieniu NDTK i 31%, 8%, 25% i 36% w ramieniu RTG. Opublikowane w 2012 roku wyniki badania NLST dowiodły, iż corocznie wykonywane badanie NDTK klatki piersiowej w grupie osób podwyższonego ryzyka zachorowania na raka płuca zmniejsza umieralność o co najmniej 20% [8, 9]. Badanie NDTK klatki piersiowej zostało zarekomendowane przez wybrane amerykańskie towarzystwa naukowe jako skuteczne narzędzie przesiewowe i włączone do koszyka świadczeń Medicare i Medicaid w 2014 roku [8, 10–16]. Również w wybranych rejonach Chin wprowadzono badanie NDTK jako badanie populacyjne [17].

Holendersko-belgijskie badanie randomizowane NELSON jest trzecim projektem, które uzasadniło stosowanie badania przesiewowego raka płuca. W projekcie uczestniczyło ok. 16 tysięcy palaczy w wieku 50-75 lat, których poddano kontrolnym badaniom NDTK w 10-letniej obserwacji [18, 19]. W zaprezentowanych w 2018 roku wynikach tego badania

na Światowej Konferencji Raka Płuca w Toronto stwierdzono, że zmniejszenie umieralności wyniosło 26% w męskiej, a 49-61% w populacji żeńskiej [19].

III. Diagnostyczne testy molekularne

W USA, Medicare i Medicaid wprowadziły finansowanie populacyjnych badań przesiewowych przy zastosowaniu NDTK w 2014 roku. W Polsce i Europie nie wprowadzono do tej pory badania NDTK jako badania przesiewowego. Jednym z wyzwań jest potrzeba ściślejszego wyselekcjonowania osób z grupy wysokiego ryzyka, u których prawdopodobieństwo wystąpienia nowotworu będzie największe [20, 21]. Pozwoli to zwiększyć skuteczność badania przesiewowego oraz ograniczyć kosztowne badanie NDTK do określonej w ten sposób grupy [22]. Taką szansę stwarza wykrycie molekularnej sygnatury wczesnego raka płuca i wprowadzenie jej do praktyki klinicznej jako testu wspomagającego wykrywanie wczesnego raka płuca.

Ideą diagnostycznych testów molekularnych jest przeprowadzenie skutecznych, prostych i tanich badań z krwi obwodowej pobranej od osób z grupy wysokiego ryzyka zachorowania. Wykonanie oznaczeń molekularnych markerów raka płuca wśród tych osób umożliwi włączenie osób ze zwiększonym ryzykiem do właściwego programu przesiewowego raka płuca. Opracowanie molekularnego testu przesiewowego na podstawie badania krwi jest szansą na poprawę skuteczności i ograniczenie kosztów wykrycia raka płuca w grupie wysokiego ryzyka [23]. Szacuje się, że zastosowanie molekularnego testu diagnostycznego pozwoli ograniczyć liczbę osób, u których istnieje konieczność okresowego wykonania badania NDTK jako badania przesiewowego.

IV. Badania przesiewowe raka płuca w Polsce

W 2019 roku w Polsce rozpocznie się pilotażowy program badań przesiewowych raka płuca finansowany ze środków publicznych. Zespół Katedry i Kliniki Chirurgii Klatki Piersiowej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (GUMed) prowadzi prace badawcze dotyczące testu przesiewowego raka płuca od 2008 roku. Od kilku lat istnieje konsorcjum badawcze oparte o współpracę Kliniki z Centrum Onkologii – Pomnik im. Marii Skłodowskiej-Curie i Politechniką Śląską w Gliwicach.

W Klinice Chirurgii Klatki Piersiowej GUMed przeprowadzono trzy prace badawcze w ramach badań przesiewowych raka płuca, a obecnie prowadzona jest kolejna.

IV.1 Pomorski Pilotażowy Program Badań Przesiewowych Raka Płuca

Pierwszym z ukończonych projektów był „Pomorski Pilotażowy Program Badań Przesiewowych Raka Płuca” (PPP) przeprowadzony w latach 2009-2011. W ramach programu przebadano 8649 osób z grupy podwyższonego ryzyka zachorowania na raka płuca (wiek 50-75 lat, ≥ 20 paczkolet) [4]. Każdy z uczestników przeszedł badanie NDTK, na podstawie wyniku którego pacjentów przydzielano do jednej z czterech kategorii: i) wynik ujemny, zakończenie udziału w PPP; ii) wynik dodatni ze zmianami < 5 mm wymagającymi kolejnego NDTK za 12 miesięcy; iii) wynik dodatni ze zmianami 5-10 mm wymagającymi kolejnego NDTK za 3, 6 i 12 miesięcy; iv) wynik dodatni ze zmianami > 10 mm (lub < 10 mm, lecz budzącymi niepokój onkologiczny) wymagającymi inwazyjnej diagnostyki [5]. Pacjenci byli konsultowani pod kątem oceny ryzyka zachorowania na raka płuca, następnie wybrani byli kierowani do Kliniki Chirurgii Klatki Piersiowej celem przeprowadzenia diagnostyki i leczenia. Łącznie w programie wykonano ponad 16

tysięcy badań NDTK rozpoznając 107 zachorowań na raka płuca, w tym 64% w stopniu I [4]. W ramach przeprowadzonego projektu pobrano również krew obwodową od ponad 3300 uczestników uzyskując 43200 próbek z osoczem, surowicą i kożuchem leukocytarnym. Cały materiał złożono w biorepozytorium Gdańskiej Grupy Raka Płuca.

IV.2 MOLTEST 2013

W kolejnym projekcie prowadzonym w latach 2011-2013 - „Opracowanie molekularnych testów wspomagających wykrywanie wczesnego raka płuca MOLTEST 2013” - wykryto cztery sygnatury molekularne, czyli potencjalne testy wykrycia wczesnego raka płuca: i) sygnaturę proteomiczną (negatywna wartość predykcyjna [NPV] 96,6%, pozytywna wartość predykcyjna [PPV] 43,0%, AUC 0,866); ii) sygnaturę markerów białkowych (NPV 95,4%, PPV 31,0%, AUC 0,743); iii) sygnaturę miRNA (NPV 94,0%, PPV 31,7%, AUC 0,708); iv) łączną sygnaturę miRNA i markerów białkowych (NPV 93,3%, PPV 35,2%, AUC 0,783) [19]. Wprowadzenie molekularnych testów do powszechnego użytku wymaga walidacji w prospektywnym badaniu.

IV.3 MOLTEST BIS

W celu zwalidowania nowo wykrytych i opatentowanych sygnatur przeprowadzono badanie przesiewowe raka płuca „MOLTEST BIS - walidacja molekularnych sygnatur wczesnego wykrywania raka płuca w grupie wysokiego ryzyka zachorowania”. W ramach programu przebadano 6643 osoby z grupy wysokiego ryzyka zachorowania na raka płuca (wiek 50-79 lat, ≥ 30 paczkolet) [20]. Protokół badawczy nie różnił się znacząco od protokołu z programu PPP, lecz modyfikacją było dołączenie oceny wolumetrycznej

guzków. Wszyscy pacjenci ze zmianami $>500 \text{ mm}^3$ lub czasem objętościowego podwojenia guza <400 dni byli kierowani na konsylium wielospecjalistyczne, gdzie zdecydowano o wskazaniach do dalszej obserwacji, inwazyjnej diagnostyki lub leczenia. Łącznie w programie wykonano ponad 8000 badań NDTK diagnozując 152 zachorowania na raka płuca. Uzyskano materiał biologiczny, tj. składniki krwi obwodowej od 99,7% uczestników programu, który jest składowany w biorepozytorium Gdańskiej Grupy Raka Płuca. Zebrany materiał umożliwi walidację 3 molekularnych sygnatur wykrytych w programie MOLTEST 2013 i kontynuację prac nad wprowadzeniem komercyjnego testu molekularnego.

IV.4 CLEARLY

Obecnie prowadzonym badaniem w Klinice jest projekt „CLEARLY – Walidacja modeli wieloparametrycznych krążących i obrazowych biomarkerów dla poprawy wczesnej diagnostyki raka płuca”. Badanie ma charakter kliniczno-kontrolny na grupie 160 uczestników z rozpoznaniem nowotworem płuca w ramach badania przesiewowego i 140 osób wysokiego ryzyka planowo diagnozowanych w ośrodkach torakochirurgicznych. Ponadto, kolejna grupa pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca nie wykrytym w programie przesiewowym (N=30), zostanie włączona do badania do dalszej oceny protokołu bio-radiomicznego. Zewnętrzna, niezależna grupa z badania NELSON zostanie użyta do oceny i walidacji sygnatur radiomicznych.

Wstępne wyniki zebrane przez uczestników projektu CLEARLY zachęcają do postawienia hipotezy, że minimalnie inwazyjne narzędzia badawcze oparte o biomarkery izolowane z krwi i sygnatury radiomiczne będą wspierały badania przesiewowe z użyciem NDTK m. in. dzięki ograniczeniu wyników fałszywie dodatnich. W przypadku stwierdzenia w

badaniu przesiewowym nieokreślonego guzka płuca, możliwość znalezienia jednego lub więcej biomarkerów takich jak krążące biomarkery, sygnatura białkowa, mikroRNA czy antygeny egzosomów pozwoliłaby na zwiększenie szansy na wykrycie choroby nowotworowej. Oczekuje się, że dodatkowo spośród ocenianych biomarkerów zostaną zidentyfikowane najistotniejsze krążące czynniki charakterystyczne dla raka płuca, które mogłyby być użyte jako niskokosztowy test przesiewowy w populacji wysokiego ryzyka, tak aby lepiej zidentyfikować pacjentów kwalifikujących się do właściwego badania przesiewowego opartego o NDTK lub uważnego nadzoru.

V. Rozprawa doktorska

Cele pracy doktorskiej zostały zrealizowane w oparciu o cykl czterech doniesień, w których dokonano analizy wyników przeprowadzonych przesiewowych badań raka płuca.

V.1 Low-dose computed tomography screening reduces lung cancer mortality

Pierwszą publikacją był artykuł „Low-dose computed tomography screening reduces lung cancer mortality” opublikowany w czasopiśmie *Advances in Medical Sciences* w 2018 roku. Praca miała charakter pogładowy i służyła podsumowaniu obecnie zebranych dowodów naukowych na zasadność prowadzenia badań przesiewowych raka płuca, istniejących zaleceń oraz kierunków dalszych badań.

Jak opisano w sekcji II dysertacji obecnie istnieją silne dowody naukowe – oparte o metodologicznie dobrze zorganizowane i przeprowadzone badania kliniczne, które potwierdzają korzystny wpływ uczestnictwa w badaniach przesiewowych raka płuca na

zmniejszenie umieralności na raka płuca w grupie wysokiego ryzyka zachorowania. Podsumowując, do tych badań zalicza się projekty I-ELCAP [6], NLST [8] i NELSON [19]. Udowodniono, iż corocznie przeprowadzone badanie NDTK w grupie osób wysokiego ryzyka zachorowania na raka płuca (wiek >55 lat, >30 paczolat) znacząco zmniejsza umieralność z powodu raka płuca – o ponad 20% w badaniu NLST [8] i aż o 26% i 49-61% odpowiednio w populacji męskiej i żeńskiej w badaniu NELSON [19].

Istnieją liczne zalecenia dotyczące wprowadzenia badań przesiewowych raka płuca na szeroką skalę. Badanie jest refundowane przez Medicare i Medicaid w Stanach Zjednoczonych [24], aktywne w Chinach [25] i rekomendowane w Europie m. in. przez: Europejskie Towarzystwo Chirurgów Klatki Piersiowej, Europejskie Towarzystwo Pulmonologiczne, Europejskie Towarzystwo Radiologiczne i Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej [26–28].

W problematyce badań przesiewowych raka płuca najczęściej podnoszonym zagadnieniem jest swoistość diagnostyczna badania NDTK. W badaniu NLST ponad 24% wyników badań radiologicznych oceniono jako dodatnie, lecz odsetek wyników fałszywie dodatnich wyniósł 96,4% [8]. Jest to zgodne z obecnym stanem wiedzy nt. zmian w miąższu płucnym – około 30% ogólnej populacji posiada drobne guzki płuc, lecz jedynie 2-3% z tychże guzków wymaga diagnostyki. Prawdopodobnie modyfikacja kryteriów włączenia oraz stosowanie objętościowej oceny guzków płuc ma związek z redukcją tego odsetka nawet do 3,7%, czego dowodzą badania w projekcie NELSON [29]. Wysoki odsetek wyników fałszywie dodatnich wpływa na liczbę pacjentów kierowanych na pogłębioną diagnostykę do oddziałów pulmonologicznych i zabiegowych. Zazwyczaj wiąże się to z przeprowadzeniem inwazyjnych badań takich jak bronchofiberoskopia, czy biopsja guza płuca, obarczone ryzykiem powikłań [5, 30]. Niepotrzebny pobyt i

diagnostyka w szpitalu – poza obciążeniem finansowym dla sektora ochrony zdrowia wiąże się z narażeniem Pacjenta na ryzyko wystąpienia powikłań i z dużym stresem [31, 32].

Podsumowując, mimo medycznych dowodów związanych z redukcją umieralności przemawiających za wprowadzeniem programu przesiewowego raka płuca na szeroką skalę, nadal należy rozwijać metody wstępnej kwalifikacji do inwazyjnej diagnostyki oraz pracować nad zyskaniem większej przychylności społecznej dla uczestnictwa w badaniu.

V.2 Ten years of experience in lung cancer screening in Gdańsk, Poland: a comparative study of the evaluation and surgical treatment of 14 200 participants of 2 lung cancer screening programmes

W pracy oryginalnej opublikowanej w 2019 roku w czasopiśmie *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* zaprezentowano analizę porównawczą wyników diagnostyki i leczenia chirurgicznego uczestników Pomorskiego Pilotażowego Programu Badań Przesiewowych Raka Płuca (PPP) i programu MOLTEST BIS. Zaprezentowano częściowe wyniki drugiego z programów, gdyż w czasie analizy nadal rekrutowano uczestników. Praca powstała w oparciu o doniesienie zjazdowe zaprezentowane na głównej sesji ustnej Brompton Session podczas 26. Konferencji Europejskiego Towarzystwa Chirurgów Klatki Piersiowej w Lublanie (23-25.05.2018).

Raka płuca zdiagnozowano u 107 (1,24%) i 105 (1,90%) uczestników odpowiednio programu PPP i MOLTEST BIS ($p=0,002$). Do inwazyjnej diagnostyki w Klinice Chirurgii Klatki Piersiowej GUMed skierowano 300 (3,5%) uczestników programu PPP i 190 (3,6%) programu MOLTEST BIS ($p=0,69$). Resekcję chirurgiczną przeżyło 125 (1,5%)

uczestników programu PPP i 80 (1,5%) programu MOLTEST BIS ($p=0,74$). Liczba zmian łagodnych poddanych resekcji została zredukowana w programie MOLTEST BIS, lecz nie osiągając progu istotności statystycznej. Lobektomie i/lub segmentektomie wykonano u 84,1% i 90,0% pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem płuca, odpowiednio w programie PPP i MOLTEST BIS ($p=0,22$). Istotnie więcej pacjentów z programu MOLTEST BIS przeszło zabieg wykonany techniką wideotorakoskopową – 72,5% w porównaniu do 24,0% w programie PPP ($p<0,001$). Chorzy poddani operacji z rozpoznaniem niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniach I i II stanowili 83,4% pacjentów z programu Molest BIS i 86,4% z PPP ($p=0,44$).

Istotnie więcej zdiagnozowanych zachorowań na raka płuca stwierdzono w drugim z programów, co może mieć związek z modyfikacją kryteriów włączenia – podniesiono górną granicę wieku z 75 do 79 lat oraz ciężkość uzależnienia nikotynowego z minimalnych 20 do 30 paczkolet. Mimo że odsetek uczestników skierowanych na inwazyjną diagnostykę był porównywalny – ok. 3,5%, to jednak udział osób z wynikami fałszywie dodatnimi był niższy w programie MOLTEST BIS. Autorzy oceniają, iż obniżenie tego odsetka może być związane z wolumetryczną oceną guzków i coraz większym doświadczeniem wielodyscyplinarnego zespołu w ocenie radiologicznej wczesnych zmian w płucach. Zmniejszył się udział resekcji z powodu zmian łagodnych w programie MOLTEST BIS, lecz nadal pozostał on wyższy niż próg 10% sugerowany w europejskich zaleceniach [26]. W ocenie Autorów jest to związane z faktem, że wiele ze zmian stanowiły gruźliczaki - często występujące w Europie Środkowo-Wschodniej. Wyższa wykrywalność raka płuca w programie MOLTEST BIS przyczyniła się do większej liczby wykrytych wczesnych form nowotworu w stopniach I i II. Implikuje to częstsze wskazania do operacyjnego leczenia techniką małoinazyjną, co odzwierciedlają dane dotyczące przeprowadzonych operacji. Główne ograniczenie opublikowanej pracy wynika z

metodologii, a mianowicie analiza porównawcza dotyczyła dwóch programów o różnych kryteriach włączenia.

V.3 Lung cancer survival and comorbidities in lung cancer screening participants of the Gdańsk screening cohort

W następnej publikacji „Lung cancer survival and comorbidities in lung cancer screening participants of the Gdańsk screening cohort” opublikowanej w 2019 roku w czasopiśmie *European Journal of Public Health* Autorzy zaprezentowali dane dotyczące współchorobowości wśród uczestników „Pomorskiego Pilotażowego Programu Badań Przesiewowych Raka Płuca” (PPP). Praca była oparta na założeniach raportu Światowej Organizacji Zdrowia, która podaje iż nowotwory, cukrzyca, POChP i choroby sercowo-naczyniowe stanowią 75% przyczyn zgonów z powodu chorób niezakaźnych, a jednocześnie posiadają zbliżone przyczyny zachorowań [33]. Do analizy włączono: i) cukrzycę typu 1; ii) cukrzycę typu 2; iii) POChP; iv) udary ośrodkowego układu nerwowego; v) ostre zespoły wieńcowe; vi) przewlekłą chorobę niedokrwinną serca.

Z bazy danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) pozyskano informacje o wszystkich zdarzeniach medycznych (od badania krwi po zabieg operacyjny) zarejestrowanych dla uczestników programu PPP w okresie 1 roku od zakończenia badania. Z rejestru Ministerstwa Cyfryzacji uzyskano dane nt. przeżycia pacjentów, przy czym średni czas obserwacji wyniósł 83 miesiące.

W ramach programu PPP w latach 2009-2011 stwierdzono 107 zachorowań na raka płuca. Po zakończeniu programu PPP rozpoznano kolejne 382 zachorowania na nowotwór płuca. Stwierdzono, iż 52% chorych z rozpoznanym rakiem płuca chorowało na ww. choroby współtowarzyszące – znamienne więcej niż w pozostałej populacji ($p < 0,0001$). Pięcioletnie przeżycie było istotnie niższe w grupie chorych z rozpoznanym

rakiem płuca – 84% vs. 96% ($p < 0,0001$). Jednocześnie stwierdzono, że w tej grupie znacznie częściej umierały osoby z chorobami współtowarzyszącymi ($p < 0,0001$).

Celem pracy była ocena współchorobowości w populacji wysokiego ryzyka zachorowania na raka płuca i – pośrednio – oszacowanie potencjału dla poszerzenia badań przesiewowych raka płuca o skryning w kierunku innych, częstych chorób niezakaźnych. W literaturze są dostępne prace o zbliżonej tematyce [34–36], lecz wyróżnikiem niniejszej publikacji jest jednolitość i kompletność danych zebranych od jedynego płatnika w polskim systemie ochrony zdrowia, czyli NFZ. Wadę stanowi brak histopatologicznego potwierdzenia rozpoznania nowotworu złośliwego u chorych zdiagnozowanych po zakończeniu programu w tym zbiorze danych. Mimo to, osiągnięte wyniki są zbliżone do podobnych badań wśród uczestników programów NLST i NELSON. Autorzy dostrzegają możliwość poszerzenia oferty programu przesiewowego raka płuca o proste, tanie testy diagnostyczne w kierunku wykrywania cukrzycy (oznaczenie poziomu hemoglobiny glikowanej we krwi obwodowej), chorób sercowo-naczyniowych (podwójny pomiar ciśnienia tętniczego dla nadciśnienia tętniczego, ocena wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych, oznaczenie poziomu cholesterolu we krwi obwodowej), czy POChP (spirometria). Autorzy zakładają, że badania przesiewowe raka płuca stanowią istotny moment w edukacji zdrowotnej pacjenta – nie tylko pod kątem zachorowania na raka płuca czy poradnictwa antynikotynowego, lecz również w kierunku innych częstych chorób niezakaźnych. Poprzez szeroko rozumianą prewencję i akcję informacyjną efekt programu przesiewowego może być znacząco rozleglejszy.

V.4 Prevalence of hypertension among chronic smokers: findings from the early lung cancer detection programme MOLTEST BIS

W ostatniej z cyklu publikacji MOLTEST BIS opublikowanej w 2018 roku w czasopiśmie Arterial Hypertension przedstawiono wstępne wyniki rozpowszechnienia nadciśnienia tętniczego w grupie wieloletnich palaczy. Populację badaną stanowili uczestnicy programu MOLTEST BIS. Zbadano 425 mieszkańców województwa pomorskiego, w większości mężczyzn (52,5%). Badanie składało się z jednej wizyty złożonej z: i) wywiadu; ii) pomiarów antropometrycznych; iii) 3-krotnego pomiaru ciśnienia tętniczego. Otrzymane wyniki zestawiono w analizie porównawczej z populacją ogólną „Ogólnopolskiego Badania Rozpowszechnienia Czynn timer Ryzyka Chorób Układu Krążenia NATPOL 2011”. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego nie różniło się istotnie w obu populacjach. Nie zaobserwowano różnic pomiędzy wartościami skurczowego (SBP) i rozkurczowego (DBP) ciśnienia tętniczego w obu populacjach ($P = 0.3$). Zauważono istotne statystycznie różnice w SBP w zależności od wypalonych paczko lat ($P < 0.05$). Zaobserwowano całkowicie odmienne związki palenia papierosów i wartości wskaźnika body-mass index (BMI) u kobiet i mężczyzn. Kobiety z przebadanej kohorty MOLTEST BIS miały istotnie niższe BMI od kobiet z populacji NATPOL 2011 ($P < 0.01$), natomiast u mężczyzn z kohorty MOLTEST BIS wartości BMI były istotnie wyższe ($P < 0.01$).

Powyższa praca jest kolejną dotyczącą potencjalnego poszerzenia idei programu przesiewowego raka płuca o dodatkowe badania w kierunku innych, częstych chorób niezakaźnych. Obecnie brakuje jednoznacznych dowodów naukowych dla wpływu palenia papierosów na rozwój nadciśnienia tętniczego. Mimo to, biorąc pod uwagę jego negatywny wpływ na zdrowie oraz czas przeżycia Autorzy są zdania, iż poszerzenie przesiewu o akcje edukacyjne i prewencję nadciśnienia znajdują uzasadnienie.

Wnioski

Przedstawiony cykl publikacji charakteryzuje ważne aspekty badań przesiewowych raka płuca i podkreśla obszary stanowiące potencjał rozwojowy podczas przyszłej implementacji.

- Doświadczenie wielodyscyplinarnego zespołu w badaniach przesiewowych raka płuca skutkuje poprawą wyników diagnostyki i leczenia.
- Modyfikacja kryteriów włączenia do programu przesiewowego raka płuca poprzez ich zawężenie (podniesienie górnej granicy wieku, zwiększenie minimalnej liczby paczolat) może mieć związek ze wzrostem jego wykrywalności.
- Ocena wolumetryczna oraz nabyte doświadczenie w ocenie radiologicznej guzków płuc przez zespół badawczy może przyczyniać się do zmniejszenia odsetka zmian fałszywie dodatnich.
- Wraz ze wzrostem wykrywalności raka płuca wzrasta odsetek wczesnych form nowotworu kwalifikowanych do małoinwazyjnych resekcji.
- Skuteczne zmniejszenie odsetka resekcji zmian łagodnych stanowi istotne wyzwanie kliniczne dla prowadzących programy przesiewowe raka płuca.
- Ponad połowa chorych z rozpoznaniem rakiem płuca chorowała na choroby współtowarzyszące, tj. cukrzycę, choroby sercowo-naczyniowe lub POChP.
- Pięcioletnie przeżycie w grupie chorych z rozpoznaniem rakiem płuca jest istotnie niższe niż wśród pozostałych uczestników programu przesiewowego raka płuca.
- Chorzy z rozpoznaniem rakiem płuca i chorobami współtowarzyszącymi takimi jak cukrzyca, choroby sercowo-naczyniowe lub POChP cechują się istotnie wyższą umieralnością niż pozostali uczestnicy programu przesiewowego raka płuca.

- Istnieje możliwość rozszerzenia programu przesiewowego raka płuca o proste, tanie testy diagnostyczne w kierunku wykrywania cukrzycy, chorób sercowo-naczyniowych, POChP czy nadciśnienia tętniczego.

Piśmiennictwo

1. Didkowska J, Wojciechowska U, Mańczuk M, Łobaszewski J. Lung Cancer Epidemiology: Contemporary and Future Challenges Worldwide. *Ann Transl Med* [Internet]. 2016;4(8):150.
2. Rolfo C, Passiglia F, Ostrowski M, Farracho L, Ondřejchová T, Dolcan A, et al. Improvement in lung cancer outcomes with targeted therapies: An update for family physicians. *J Am Board Fam Med*. 2015;28(1):124-133.
3. Wojciechowska U, Didkowska J. Nowotwory Złośliwe Opłucnej i Płuca (C33-C34) [Internet]. *Zachorowania i Zgony Na Nowotwory Złośliwe W Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie*. 2016 [cited 2016 Dec 29].
4. Rzyman W, Dziedzic R, Jelitto-Górska M, Biadacz I, Książek J, Siebert J, et al. Results of an Open-Access Lung Cancer Screening Program With Low-Dose Computed Tomography: the Gdańsk Experience. *Pol Arch Med Wewn* [Internet]. 2015;125(4):232-9.
5. Rzyman W, Jelitto-Gorska M, Dziedzic R, Biadacz I, Ksiazek J, Chwirot P, et al. Diagnostic Work-Up and Surgery in Participants of the Gdansk Lung Cancer Screening Programme: the Incidence of Surgery for Non-Malignant Conditions. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;17(6):969-73.
6. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM. Survival of Patients with Stage I Lung Cancer Detected on CT Screening. *N Engl J Med*. 2006;355(17):1763-71.

7. Yankelevitz DF, Yip R, Smith JP, Liang M, Liu Y, Xu DM, et al. CT Screening for Lung Cancer: Nonsolid Nodules in Baseline and Annual Repeat Rounds. *Radiology* [Internet]. 2015;277(2):555–64.
8. Aberle D. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *N Engl J Med* [Internet]. *New England Journal of Medicine (NEJM/MMS)*; 2011;365(5):395–409.
9. Aberle D. Results of Initial Low-Dose Computed Tomographic Screening for Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. *New England Journal of Medicine (NEJM/MMS)*; 2013;368(21):1980–91.
10. Bach PB, Gould MK, Silvestri GA. Computed Tomography Screening for Lung Cancer. *Ann Intern Med* [Internet]. *American College of Physicians*; 2013;159(2):155.
11. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, Azzoli CG, Berry DA, Brawley OW, et al. Benefits and Harms of CT Screening for Lung Cancer. *JAMA* [Internet]. *American Medical Association (AMA)*; 2012;307(22):2418.
12. Aberle DR, Abtin F, Brown K. Computed Tomography Screening for Lung Cancer: Has It Finally Arrived? Implications of the National Lung Screening Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013;31(8):1002–8.
13. Berg CD. Formidable Challenges Ahead for Lung Cancer Screening. *Oncology Cancer Network: home of the journal Oncology*; 2012.
14. Adamek M, Szablowska-Siwik S, Peled N, Rzyman W, Grodzki W, Czyżewski D. Low-Dose Computed-Tomography Lung Cancer Screening: the First European Recommendations From the European Society of Radiology and European Respiratory Society. *Pol Arch Med Wewn* [Internet]. 2015;125(9):607–9.
15. Marcus MW, Chen Y, Raji OY, Duffy SW, Field JK. LLPi: Liverpool Lung Project Risk Prediction Model for Lung Cancer Incidence. *Cancer Prev Res* [Internet]. *American*

- Association for Cancer Research (AACR); 2015;8(6):570–5.
16. Moyer VA. Screening for Lung Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2014;160:330–8.
 17. Zhou Q, Fan Y, Wu N, Huang Y, Wang Y, Li L, et al. Demonstration Program of Population-Based Lung Cancer Screening in China: Rationale and Study Design. *Thorac Cancer [Internet].* 2014;5(3):197–203.
 18. van Iersel CA, de Koning HJ, Draisma G, Mali WPTM, Scholten ET, Nackaerts K, et al. Risk-Based Selection From the General Population in a Screening Trial: Selection Criteria, Recruitment and Power for the Dutch-Belgian Randomised Lung Cancer Multi-Slice CT Screening Trial (NELSON). *Int J Cancer [Internet].* Wiley-Blackwell; 2007;120(4):868–74.
 19. De Koning H. Effects of volume CT lung cancer screening: mortality results of the Nelson randomised-controlled population based trial. In: 19th World Conference on Lung Cancer, Toronto, Canada. 2018. p. 2.
 20. Boeri M, Verri C, Conte D, Roz L, Modena P, Facchinetti F, et al. MicroRNA Signatures in Tissues and Plasma Predict Development and Prognosis of Computed Tomography Detected Lung Cancer. *Proc Natl Acad Sci [Internet].* Proceedings of the National Academy of Sciences; 2011;108(9):3713–8.
 21. Widlak P, Pietrowska M, Polanska J, Marczyk M, Ros-Mazurczyk M, Dziadziuszko R, et al. Serum Mass Profile Signature as a Biomarker of Early Lung Cancer. *Lung Cancer [Internet].* Elsevier Ireland Ltd; 2016;99(June):46–52.
 22. Pecot C V, Li M, Zhang XJ, Rajanbabu R, Calitri C, Bungum A, et al. Added Value of a Serum Proteomic Signature in the Diagnostic Evaluation of Lung Nodules. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev [Internet].* 2012;21(5):786–92.
 23. Atwater T, Massion PP. Biomarkers of Risk to Develop Lung Cancer in the New

- Screening Era. *Ann Transl Med* [Internet]. 2016;4(8):158.
24. Moyer VA. Screening for Lung Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* [Internet]. American College of Physicians; 2014;160(5):330–8.
 25. Zhou Q, Fan Y, Wang Y, Qiao Y, Wang G, Huang Y, et al. [China National Lung Cancer Screening Guideline with Low-dose Computed Tomography (2018 version)]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi* [Internet]. 2018;21(2):67–75.
 26. Holst Pedersen J, Rzyman W, Veronesi G, D'amico TA, Schil P Van, Molins L, et al. Recommendations from the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) regarding computed tomography screening for lung cancer in Europe. Vol. 51, Europe. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017:411–20.
 27. Kauczor H-U, Bonomo L, Gaga M, Nackaerts K, Peled N, Prokop M, et al. ESR/ERS White Paper on Lung Cancer Screening. *Eur Respir J* [Internet]. European Respiratory Society (ERS); 2015;46(1):28–39.
 28. Vansteenkiste J, Crino L, Doooms C, Douillard JY, Faivre-Finn C, Lim E, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2014;25(8):1462–74.
 29. Oudkerk M, Heuvelmans M a. Screening for lung cancer by imaging: the Nelson study. [Internet]. *JBR-BTR* : organe de la Société royale belge de radiologie (SRBR) = orgaan van de Koninklijke Belgische Vereniging voor Radiologie (KBVR). 2013;96(3):163–166.
 30. Ostrowski M, Marjański T, Dziedzic R, Jelitto-Górska M, Dziadziuszko K, Szurowska E, et al. Ten years of experience in lung cancer screening in Gdańsk, Poland: a comparative study of the evaluation and surgical treatment of 14 200 participants

- of 2 lung cancer screening programmes†. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* [Internet]. 2019:1–8.
31. Waller J, Osborne K, Wardle J. Enthusiasm for cancer screening in Great Britain: A general population survey. *British Journal of Cancer*. 2015(112):562–6.
 32. Gareen IF, Duan F, Greco EM, Snyder BS, Boiselle PM, Park ER, et al. Impact of Lung Cancer Screening Results on Participant Health-Related Quality of Life and State Anxiety in the National Lung Screening Trial. *Cancer* [Internet]. 2014;120(21):3401–9.
 33. WHO. Global status report on noncommunicable diseases. *World Health*. 2010: 176.
 34. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Clapp JD, Clingan KL, Gareen IF, et al. Baseline characteristics of participants in the randomized national lung screening trial, *Journal of the National Cancer Institute*. 2010(102):1771–9.
 35. Yousaf-Khan U, Horeweg N, van der Aalst C, ten Haaf K, Oudkerk M, de Koning H. Baseline Characteristics and Mortality Outcomes of Control Group Participants and Eligible Non-Responders in the NELSON Lung Cancer Screening Study. *J Thorac Oncol* [Internet]. International Association for the Study of Lung Cancer; 2015;10(5):747–53.
 36. Howard DH, Richards TB, Bach PB, Kegler MC, Berg CJ. Comorbidities, smoking status, and life expectancy among individuals eligible for lung cancer screening. *Cancer* [Internet]. 2015;121(24):4341–7.

Aims of the research project

1. To characterise selected aspects of screening in a group of subjects at high risk of developing lung cancer.
2. To analyze invasive diagnostic evaluation of the participants of a lung cancer screening programme.
3. To analyze surgical treatment of the participants of a lung cancer screening programme.
4. To analyse the incidence of comorbid conditions classified as the main causes of death from non-communicable diseases — diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and cardiovascular diseases — in a group of subjects at high risk of developing lung cancer.

The aims of the project were analyzed in a series of four published reports:

- 1) Ostrowski M, Marjański T, Rzyman W. Low-dose computed tomography screening reduces lung cancer mortality. *Adv Med Sci* 2018; doi: 10.1016/j.advms.2017.12.002.
- 2) Ostrowski M, Marjański T, Dziedzic R, Jelitto-Górska M, Dziadziuszko K, Szurowska E, Dziadziuszko R et al. Ten years of experience in lung cancer screening in Gdańsk, Poland: a comparative study of the evaluation and surgical treatment of 14 200

participants of 2 lung cancer screening programmes. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2019; doi:10.1093/icvts/ivz079.

3) Ostrowski M, Marczyk M, Dziedzic R, Jelitto-Górska M, Marjański T, Pisiak S, Jędrzejczyk T et al. Lung cancer survival and comorbidities in lung cancer screening participants of the Gdańsk screening cohort. *Eur J Public Health* 2019; [Epub ahead of print] doi: 10.1093/eurpub/ckz052.

4) Rajca A, Kasprzyk P, Zieleniewicz P, Undrunas A, Wyszomirski A, Nagórka A, Ostrowski M et al. Prevalence of hypertension among chronic smokers: findings from the early lung cancer detection programme MOLTEST BIS. *Arterial Hypertens* 2018; doi: 10.5603/AH.a2018.0006.

The total impact factor of the publications is 6.602, the total Polish Ministry of Science and Higher Education (MNiSW) impact score is 78, and the Web of Science h-index is 2 (as of 28 April 2019) (Scopus).

Summary

I. Introduction

Primary lung cancer is responsible for about 1.6 million deaths annually and is the most common cause of death from cancer in Poland and worldwide [1, 2]. In Poland, lung cancer causes 22,000 deaths annually, accounting for 30% and 15% of cancer deaths in Polish men and women, respectively. Lung cancer is also responsible for 20% and 9% new cases of cancer in the male and female populations, respectively [3]. In spite of the advances in medicine, survival has not increased significantly since the 1950s. Due to the delayed diagnosis and considerable aggressiveness of the tumour, 5-year overall survival rates in lung cancer patients are still within the range of 13–15% [3]. As a result of the ageing of the population, by the year 2030, the annual number of new cases of this cancer is estimated to have increased by 50%.

II. Current state of knowledge

The effectiveness of screening programmes in a group of subjects at high risk of developing lung cancer has been investigated in multiple clinical trials. Some of these programmes were based on the classic chest radiograph, while others on low-dose computed tomography (LDCT) of the chest [4, 5]. Three research projects have been the major contributors to what we currently know about lung cancer screening programmes.

The non-randomised International Early Lung Cancer Action Program (I-ELCAP) conducted in the United States and published in 2006 demonstrated that LDCT allowed to detect stage IA lung cancer with a predicted 10-year survival rate of 80% in all diagnosed cancer patients and 92% in stage I operated patients . A total of 31 thousand

current and former smokers aged 40 to 90 years participated in the programme. Lung nodules were identified in 30% of the subjects, while lung cancer in 2–3% [6, 7].

The I-ELCAP was followed up by the largest and most expensive clinical trial in the United States so far, the multicentre, randomised National Lung Screening Trial (NLST). The study population included 54 thousand smokers aged 55 to 74 years. The effectiveness of LDCT and radiography in detecting lung cancer were compared in the two study arms by performing these imaging studies annually for three consecutive years. The overall detection rate was 2.4%, while the specific detection rates for stages I, II, III and IV were, respectively, 50%, 7%, 21% and 22% in the LDCT arm, and 31%, 8%, 25% and 36% in the X-ray arm. The results of NLST published in 2012 showed that the annual chest LDCT scans in the group of subjects at increased risk of lung cancer reduced mortality by 20% [8, 9]. Chest LDCT was recommended by selected American scientific societies as an effective screening tool and added to the Medicare basket in 2014 [8, 10–16]. LDCT has also been introduced in selected regions of China as a population screening test [17].

The Dutch-Belgian randomised study, NELSON, is the third project that has contributed to the justification of screening for lung cancer. Approximately 16 thousand smokers aged 50 to 75 years participated in the programme and underwent follow-up LDCT over 10 years of follow-up [18, 19]. The results published in 2018 showed a mortality reduction of 26% and 61% in the male and female populations, respectively [19].

III. Diagnostic molecular tests

In spite of these results, however, LDCT has still not been implemented as a screening test in Poland or the rest of Europe. One of the challenges is the need for a more precise

selection of individuals from the high-risk group who would be most likely to have the tumour [20, 21]. This would allow to increase the effectiveness of screening and confine the costly LDCT to a specific group of people defined as above [22]. Such an opportunity would be offered by developing molecular tests that would support the detection of early lung cancer.

The idea behind diagnostic molecular tests is to carry out effective, simple and inexpensive tests on peripheral blood collected from a group of high-risk individuals. Molecular determination of lung cancer markers in these individuals will allow to include them in an appropriate lung cancer screening programme. Development of a screening molecular test based on a blood sample offers a chance to improve the effectiveness and to limit the costs of lung cancer detection in the high-risk group [23]. The use of a diagnostic molecular test is estimated to reduce the number of individuals who would otherwise require periodic LDCT scans as a screening test.

IV. Lung cancer screening programmes in Poland

In 2019, another publicly-funded pilot lung cancer screening programme is scheduled to be launched. The research team of the Department of Thoracic Surgery, Medical University of Gdańsk (MUG), Poland, is among the entities collaborating on lung cancer screening programmes and on the implementation of molecular tests in everyday clinical practice. A research consortium has been in operation for several years now based on collaboration with the Oncology Centre - Maria Skłodowska-Curie Institute and the Silesian University of Technology — both based in Gliwice, Poland.

The Department of Thoracic Surgery at MUG has completed three research studies as part of lung cancer screening programmes, and the new one is ongoing.

IV.1 The Pomeranian Pilot Programme for Lung Cancer Screening

The first of the completed projects was the Pomeranian Pilot Programme for Lung Cancer Screening (*Pomorski Pilotażowy Program Badań Przesiewowych Raka Płuca*) carried out from 2009 to 2011. A total of 8,649 individuals at increased risk of lung cancer were examined as part of this programme (age range, 50 to 75 years; tobacco exposure, ≥ 20 pack-years) [4]. Each of the participants underwent LDCT based on which the subjects were classified into one of the following four categories: (i) negative results leading to discontinuation from the PPP; (ii) positive results with lesions measuring < 5 mm and requiring a repeat LDCT scan in 12 months; (iii) positive results with lesions measuring 5 to 10 mm requiring and requiring further LDCT scans in 3, 6 and 12 months; and (iv) positive results with lesions measuring > 10 mm (or < 10 mm but suspicious of malignancy) requiring invasive evaluation [5]. The subjects were consulted in terms of lung cancer risk assessment and the selected ones were then referred to the Department of Thoracic Surgery for evaluation and treatment. A total of more than 16 thousand LDCT scans were obtained during the programme, with 107 cases of lung cancer being detected, 64% of which were stage I [4]. This project also involved peripheral blood sampling in more than 3,300 participants, yielding 43,200 test specimens with plasma, serum and buffy coat. All these specimens were deposited in the newly established biorepository of Gdansk Lung Cancer Group (*Gdańska Grupa Raka Płuca*).

IV.2 MOLTEST 2013

A subsequent project completed between 2011 and 2013 (“Development of molecular tests to support lung cancer detection: MOLTEST 2013”) answered a key question: Are there any biomarkers specific for lung cancer based on which simple diagnostic molecular tests could be developed? When analysing the biological samples collected in the PPP programme, four molecular signatures, or potential lung cancer biomarkers, were detected: (i) a proteomic signature (with a negative predictive value [NPV] of 96.6%, a positive predictive value [PPV] of 43.05, and an AUC of 0.866); (ii) a protein markers signature NPV 95.4%, PPV 31.0%, AUC 0.743); (iii) an miRNA signature (NPV 94.0%, PPV 31.7%, AUC 0.708); and (iv) a combined miRNA and protein markers signature (NPV 93.3%, PPV 35.2%, AUC 0.783) [19]. The Gdańsk centre submitted the detected substances for the patent procedure and obtained, as a result, exclusive rights to develop commercial molecular tests. The commercialisation of molecular tests and their putting to widespread use requires validation in a prospective study.

IV.3 MOLTEST BIS

The newly detected and patented signatures were verified in the lung cancer screening programme “MOLTEST BIS: Validation of molecular signatures of early lung cancer in the high-risk group”. A total of 6,643 of individuals at high risk of lung cancer were examined as part of this programme (age range, 50 to 79 years; tobacco exposure, ≥ 30 pack-years) [20]. The study protocol did not differ significantly from that of the PPP with the exception of the added volumetric evaluation of the nodules in the former. All the subjects with lesions of $>500 \text{ mm}^3$ or a volume-doubling time of <400 days were submitted for discussion at a multidisciplinary team meeting, when decisions regarding their further

follow-up, invasive evaluation or treatment were made. At total of more than 8,000 LDCT scans were obtained during the programme, with 152 cases of lung cancer being detected. Biological samples, i.e. peripheral blood components, were obtained from 99.7% of the programme participants, which samples are being stored at the biobank of Gdansk Lung Cancer Group. The material collected will allow to validate the biomarkers discovered in MOLTEST 2013 and to continue the efforts to introduce a commercial molecular test.

IV.4 CLEARLY

A study, which is currently being conducted in the Department of Thoracic Surgery is „CLEARLY - validation of multiparametric models and circulating and imaging biomarkers to improve lung cancer early detection”. It is a case-control study of 160 lung cancer patients from the screening programme and 140 matched high-risk individuals. In addition, another cohort (N=30) of unscreened lung cancer patients with advanced disease will be enrolled during this study for further validation of the bio-radiomic protocol. An external independent cohort from NELSON study will be used for radiomic signatures assessment and validation.

The preliminary results collected by CLEARLY participants encourage the hypothesis that minimally-invasive diagnostic tools based on blood biomarkers and radiomic signature will aid LDCT screening protocol e.g. by reducing false positive rate. In case of screen detected indeterminate nodules, the possibility to find one or more biomarkers such as circulating biomarkers, protein signature, microRNAs or exosome antigens, would increase the accuracy of assessment of malignancy. In addition, among the evaluated biomarkers it is expected to find hallmarks of lung cancer onset in the circulation, which

can be used as a low-cost pre-LDCT screening test on high-risk subjects, to better identify those eligible for screening or attentive surveillance.

V. Doctoral dissertation

The aims of my doctoral dissertation were achieved based on a series of four reports which analyse the results of conducting lung cancer screening programmes.

V.1 Low-dose computed tomography screening reduces lung cancer mortality

The first publication was the article entitled: “Low-dose computed tomography screening reduces lung cancer mortality” published in the *Advances in Medical Sciences* in 2018. It was a review paper whose aim was to summarise the current evidence to support the conduct of lung cancer screening programmes, the existing recommendations and the intricacies of the topic.

As described in Section II of the dissertation, there is strong evidence, based on methodologically sound, well-organised and well-conducted clinical trials which have confirmed the beneficial effect of participation in lung cancer screening programmes on the mortality associated with this disease. In summary, the clinical trials in question have been the I-ELCAP [6], the NLST [8] and the NELSON [19]. It was demonstrated that annual LDCT scans in a group of individuals at high risk of lung cancer (age >55 years, >30 pack-years) significantly reduced lung cancer mortality: by 20% in the NLST [8] and by as much as 26% and 61% in the male and female populations, respectively, in the NELSON, according to conference reports [19].

There are numerous recommendations concerning the implementation of large-scale lung cancer screening programmes. The scan is reimbursed by Medicare and Medicaid in the United States[24], active in China [25] and recommended in Europe by, for instance: the European Society of Thoracic Surgeons, the European Respiratory Society, the European Society of Radiology, and the European Society for Medical Oncology [26–28].

The most commonly raised topic as regards lung cancer screening programmes is the diagnostic specificity of LDCT. In the NLST, more than 24% radiology results were evaluated as positive, but the rate of false positive results was 96.4% [8]. This is consistent with the current state of knowledge regarding pulmonary parenchymal lesions: small lung nodules occur in about 30% of the general population but only 2–3% of these nodules require evaluation. Modification of the inclusion criteria and the use of volumetric evaluation for lung tumours are most likely associated with the reduction of this rate to as little as 3.7%, as demonstrated by the investigators in the NELSON [29]. The high rate of false positive results affects the number of patients referred for more detailed evaluation to respiratory and surgical departments. This usually involves invasive testing, such as flexible bronchoscopy or a lung tumour biopsy, both of which are associated with the risk of complications [5, 30]. The prospect of unnecessary hospitalisation and inpatient evaluation — apart from being a financial burden to the healthcare sector — is also negatively viewed by the potential participants of screening programmes [31, 32].

In conclusion, in spite of the strong medical evidence that supports the implementation of lung cancer screening programmes on a large scale and is associated with mortality reduction, we must continue to develop methods of preliminary qualification for invasive evaluation and work towards getting a more positive response from the society regarding participation in such programmes.

V.2 Ten years of experience in lung cancer screening in Gdańsk, Poland: a comparative study of the evaluation and surgical treatment of 14 200 participants of 2 lung cancer screening programmes

This original paper published in *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* in 2019 presents a comparative analysis of the outcomes of evaluation and surgical treatment of participants of the Pomeranian Pilot Programme for Lung Cancer Screening (PPP) and the MOLTEST BIS programme. As regards the latter, only interim results were presented, as at the time of the analysis recruitment for the programme was still ongoing. The paper was based on a conference report presented during the main oral session, Brompton Session, during the 26th Meeting of the European Society of Thoracic Surgeons in Ljubljana (27–30 May 2018).

Lung cancer was diagnosed in 107 (1.24%) and 105 (1.90%) participants of the PPP and MOLTEST BIS programmes, respectively ($p=0.002$). 300 (3.5%) and 190 (3.6%) participants of the PPP and MOLTEST BIS programmes were referred for invasive evaluation at the Department of Thoracic Surgery, Medical University of Gdańsk, Poland ($p=0.69$). Surgical resection was carried out in 125 (1.5%) and 80 (1.5%) participants of the PPP and MOLTEST BIS programmes, respectively ($p=0.74$). The number of benign lesions that were resected was reduced in the MOLTEST BIS programmes, yet without reaching the statistical significance. Lobectomies and/or segmentectomies were carried out in 84.1% and 90.0% of the patients diagnosed with lung cancer in the PPP and MOLTEST BIS programmes, respectively ($p=0.22$). Significantly more subjects underwent a video thoracoscopic procedure in the MOLTEST BIS than in the PPP programme: 72.5% vs 24.0% ($p<0.001$). Patients who were operated on with the diagnosis of stage I or II non-

small-cell lung carcinoma accounted for 83.4% and 86.4% of the participants of the MOLTEST BIS and the PPP programmes, respectively ($p=0.44$).

In the PPP, there were significantly more diagnosed cases of lung cancer, which may be associated with the modified inclusion criteria: the upper age limit had been raised from 75 to 79 years and the minimal tobacco exposure limit had been increased from 20 to 30 pack-years. Even though the proportion of subjects referred for invasive evaluation was comparable (approximately 3.5%), the proportion of individuals with false positive results was much lower in the MOLTEST BIS. According to the authors, this reduction might have been associated with the volumetric evaluation of the nodules and the increasing experience of the investigators as regards the radiological assessment of early lesions in the lungs. Although the proportion of resections for benign lesions has decreased in the MOLTEST BIS programme, it is still higher than the 10% suggested by the European recommendations [26]. According to the investigators, this was associated with the fact that many of these lesions were pulmonary tuberculomas — a disease which is more prevalent in this region of Europe. The higher lung cancer detection rate in the MOLTEST BIS contributed to the higher number of cases of early (stage I or II) lung cancer. This implies more frequent indications for minimally-invasive surgical treatment, as reflected by the results. The main limitations of this study rest in its methodology: the comparative analysis has been carried out between two programmes each having a different set of inclusion criteria.

V.3 Lung cancer survival and comorbidities in lung cancer screening participants of the Gdańsk screening cohort

In a further publication, “Lung cancer survival and comorbidities in lung cancer screening participants of the Gdańsk screening cohort”, published in the *European Journal of Public*

Health in 2019, its authors presented comorbidity data for the participants of the “Pomeranian Pilot Programme for Lung Cancer Screening” (PPP). The study was based on the assumptions of a World Health Organisation report, according to which cancer, diabetes mellitus, COPD and cardiovascular diseases accounted for 75% of deaths from non-communicable diseases, while having similar underlying causes [33]. The following were included in the analysis: (1) type 1 diabetes mellitus, (ii) type 2 diabetes mellitus, (iii) COPD, (iv) stroke, (v) acute coronary syndromes, and (vi) chronic ischaemic heart disease.

Information on all medical events (from blood tests to surgical procedures) recorded for the participants of the PPP in the one year after completion of the study was obtained from the National Health Fund (NFZ; *Narodowy Fundusz Zdrowia*) databases. Survival data for the programme participants were obtained from the Ministry of Digitalisation registry. The mean duration of follow-up was 83 months.

As part of the PPP, a total of 107 new cases of lung cancer were detected in 2009–2011. After completion of the PPP, a further 382 new cases of lung cancer were diagnosed. A total of 52% of patients diagnosed with lung cancer had the above comorbid conditions, which percentage was significantly higher than that in the remaining population ($p < 0.0001$). Five-year survival was significantly lower in the group of patients diagnosed with lung cancer (84% vs 96%, $p < 0.0001$). Also, in this group, individuals with comorbidities died more commonly ($p < 0.0001$).

The aim of the study was to evaluate comorbidity in the population at high risk of developing lung cancer and, indirectly, to estimate the potential for expanding lung cancer screening to include screening for common non-communicable diseases. While papers on similar topics have been published in the literature [34–36], the distinctive features of our publication are the uniformity and completeness of data collected from only one payer in

the Polish healthcare system, namely the NFZ. While reliable data originating from the NFZ are an advantage of our paper, its drawback is the lack of histopathological confirmation of cancer in this dataset. In spite of that, however, our findings are consistent with those of the NLST and NELSON studies. The authors recognise the possibility of expanding the lung cancer screening programme offer to include simple and inexpensive diagnostic tests for diabetes mellitus (determination of glycated haemoglobin in peripheral blood), cardiovascular diseases (blood pressure measurement on two occasions, coronary artery calcium scoring, measurement of cholesterol level in peripheral blood) or COPD (spirometry). The authors believe that lung cancer screening programmes are an important teaching moment in patient education—not only in terms of developing lung cancer or smoking cessation counselling but also in terms of other common non-communicable diseases. As a result of prevention and information campaign in the broad sense, the effects of the screening programme may be much more extensive.

V.4 Prevalence of hypertension among chronic smokers: findings from the early lung cancer detection programme MOLTEST BIS

In the final publication in the series, published in *Arterial Hypertension* in 2018, preliminary results for the prevalence of hypertension in chronic smokers have been presented. The study population consisted of the participants of the MOLTEST BIS programme.

A total of 425 inhabitants of the Pomeranian Province (Poland), mostly (52.5%) men, were included in the study. The study consisted of a single visit that included: (i) medical history, (ii) anthropometric measurements, and (iii) three measurements of blood

pressure. The results were compared with those in the study population of “A Nationwide Study of the Prevalence of Cardiovascular Risk Factors NATPOL 2011”.

The prevalence of hypertension did not differ significantly between the two populations. No differences were observed in systolic (SBP) or diastolic (DBP) blood pressure between the two populations ($P = 0.03$). Statistically significant differences were, however, noted in SBP depending on the number of pack-years ($P < 0.05$). Completely opposite correlations were observed between smoking and body-mass index (BMI) in women and in men. The women in the MOLTEST BIS cohort had significantly lower BMI values than the women in the NATPOL 2011 population ($P < 0.01$), while BMI values in the men in the MOLTEST BIS cohort were significantly higher ($P < 0.01$).

This is another paper addressing the potential expansion of a lung cancer screening programme to include additional tests for other common non-communicable diseases. There is still insufficient unequivocal scientific evidence on the impact of smoking on the development of hypertension. Even though, taking into account the negative effect on health and survival, the authors are of the opinion that the expansion of screening to include educational campaigns and prevention of hypertension is justified.

Conclusions

The series of publications discussed above characterises important aspects of lung cancer screening and emphasises areas of potential for future implementation.

- Experience of the multidisciplinary team results in the improvement of diagnosis and treatment of lung cancer screening participants.
- Modification of the lung cancer screening programme inclusion criteria by restricting them (raising the upper age limit and increasing the minimum number of pack-years) may be associated with improved detectability of lung cancer.
- Volumetric evaluation and the acquired experience in the radiological assessment of lung nodules may help to decrease the rate of false positive results.
- As the lung cancer detection rate rises, so does the detection rate for early forms of the cancer that are qualified for minimally-invasive resections.
- Effective reduction of resection rates for benign lesions is a considerable clinical challenge for doctors who run lung cancer screening programmes.
- More than a half of patients diagnosed with lung cancer had comorbid conditions, i.e. diabetes mellitus, cardiovascular disease or COPD.
- Five-year survival in the group of patients diagnosed with lung cancer is significantly lower than that in the remaining participants of a lung cancer screening programme.
- Patients diagnosed with lung cancer and comorbidities, such as diabetes mellitus, cardiovascular disease or COPD, are characterised by a significantly higher mortality than the remaining participants of a lung cancer screening programme.
- It is possible to expand the lung cancer screening programme to include simple and inexpensive diagnostic tests for diabetes mellitus, cardiovascular disease, COPD or hypertension.

References

1. Didkowska J, Wojciechowska U, Mańczuk M, Łobaszewski J. Lung Cancer Epidemiology: Contemporary and Future Challenges Worldwide. *Ann Transl Med* [Internet]. 2016;4(8):150.
2. Rolfo C, Passiglia F, Ostrowski M, Farracho L, Ondřejchová T, Dolcan A, et al. Improvement in lung cancer outcomes with targeted therapies: An update for family physicians. *J Am Board Fam Med*. 2015;28(1):124-133.
3. Wojciechowska U, Didkowska J. Nowotwory Złośliwe Opłucnej i Płuca (C33-C34) [Internet]. *Zachorowania i Zgony Na Nowotwory Złośliwe W Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie*. 2016 [cited 2016 Dec 29].
4. Rzyman W, Dziedzic R, Jelitto-Górska M, Biadacz I, Książek J, Siebert J, et al. Results of an Open-Access Lung Cancer Screening Program With Low-Dose Computed Tomography: the Gdańsk Experience. *Pol Arch Med Wewn* [Internet]. 2015;125(4):232-9.
5. Rzyman W, Jelitto-Gorska M, Dziedzic R, Biadacz I, Ksiazek J, Chwirot P, et al. Diagnostic Work-Up and Surgery in Participants of the Gdansk Lung Cancer Screening Programme: the Incidence of Surgery for Non-Malignant Conditions. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;17(6):969-73.
6. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM. Survival of Patients with Stage I Lung Cancer Detected on CT Screening. *N Engl J Med*. 2006;355(17):1763-71.
7. Yankelevitz DF, Yip R, Smith JP, Liang M, Liu Y, Xu DM, et al. CT Screening for Lung

- Cancer: Nonsolid Nodules in Baseline and Annual Repeat Rounds. *Radiology* [Internet]. 2015;277(2):555–64.
8. Aberle D. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *N Engl J Med* [Internet]. *New England Journal of Medicine (NEJM/MMS)*; 2011;365(5):395–409.
 9. Aberle D. Results of Initial Low-Dose Computed Tomographic Screening for Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. *New England Journal of Medicine (NEJM/MMS)*; 2013;368(21):1980–91.
 10. Bach PB, Gould MK, Silvestri GA. Computed Tomography Screening for Lung Cancer. *Ann Intern Med* [Internet]. *American College of Physicians*; 2013;159(2):155.
 11. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, Azzoli CG, Berry DA, Brawley OW, et al. Benefits and Harms of CT Screening for Lung Cancer. *JAMA* [Internet]. *American Medical Association (AMA)*; 2012;307(22):2418.
 12. Aberle DR, Abtin F, Brown K. Computed Tomography Screening for Lung Cancer: Has It Finally Arrived? Implications of the National Lung Screening Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013;31(8):1002–8.
 13. Berg CD. Formidable Challenges Ahead for Lung Cancer Screening. *Oncology Cancer Network: home of the journal Oncology*; 2012.
 14. Adamek M, Szabłowska-Siwik S, Peled N, Rzyman W, Grodzki W, Czyżewski D. Low-Dose Computed-Tomography Lung Cancer Screening: the First European Recommendations From the European Society of Radiology and European Respiratory Society. *Pol Arch Med Wewn* [Internet]. 2015;125(9):607–9.
 15. Marcus MW, Chen Y, Raji OY, Duffy SW, Field JK. LLPi: Liverpool Lung Project Risk

- Prediction Model for Lung Cancer Incidence. *Cancer Prev Res* [Internet]. American Association for Cancer Research (AACR); 2015;8(6):570–5.
16. Moyer VA. Screening for Lung Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2014;160:330–8.
 17. Zhou Q, Fan Y, Wu N, Huang Y, Wang Y, Li L, et al. Demonstration Program of Population-Based Lung Cancer Screening in China: Rationale and Study Design. *Thorac Cancer* [Internet]. 2014;5(3):197–203.
 18. van Iersel CA, de Koning HJ, Draisma G, Mali WPTM, Scholten ET, Nackaerts K, et al. Risk-Based Selection From the General Population in a Screening Trial: Selection Criteria, Recruitment and Power for the Dutch-Belgian Randomised Lung Cancer Multi-Slice CT Screening Trial (NELSON). *Int J Cancer* [Internet]. Wiley-Blackwell; 2007;120(4):868–74.
 19. De Koning H. Effects of volume CT lung cancer screening: mortality results of the Nelson randomised-controlled population based trial. In: 19th World Conference on Lung Cancer, Toronto, Canada. 2018. p. 2.
 20. Boeri M, Verri C, Conte D, Roz L, Modena P, Facchinetti F, et al. MicroRNA Signatures in Tissues and Plasma Predict Development and Prognosis of Computed Tomography Detected Lung Cancer. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. Proceedings of the National Academy of Sciences; 2011;108(9):3713–8.
 21. Widlak P, Pietrowska M, Polanska J, Marczyk M, Ros-Mazurczyk M, Dziadziuszko R, et al. Serum Mass Profile Signature as a Biomarker of Early Lung Cancer. *Lung Cancer* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2016;99(June):46–52.
 22. Pecot C V, Li M, Zhang XJ, Rajanbabu R, Calitri C, Bungum A, et al. Added Value of a

- Serum Proteomic Signature in the Diagnostic Evaluation of Lung Nodules. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2012;21(5):786–92. =3660018&tool=pmcentrez&rendertype=abstract
23. Atwater T, Massion PP. Biomarkers of Risk to Develop Lung Cancer in the New Screening Era. *Ann Transl Med* [Internet]. 2016 Apr;4(8):158.
 24. Moyer VA. Screening for Lung Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* [Internet]. American College of Physicians; 2014;160(5):330–8.
 25. Zhou Q, Fan Y, Wang Y, Qiao Y, Wang G, Huang Y, et al. [China National Lung Cancer Screening Guideline with Low-dose Computed Tomography (2018 version)]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi* [Internet]. 2018;21(2):67–75.
 26. Holst Pedersen J, Rzyman W, Veronesi G, D'Amico TA, Schil P Van, Molins L, et al. Recommendations from the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) regarding computed tomography screening for lung cancer in Europe. Vol. 51, Europe. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017. p. 411–20.
 27. Kauczor H-U, Bonomo L, Gaga M, Nackaerts K, Peled N, Prokop M, et al. ESR/ERS White Paper on Lung Cancer Screening. *Eur Respir J* [Internet]. European Respiratory Society (ERS); 2015;46(1):28–39.
 28. Vansteenkiste J, Crino L, Doooms C, Douillard JY, Faivre-Finn C, Lim E, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2014 Aug 1;25(8):1462–74.
 29. Oudkerk M, Heuvelmans M a. Screening for lung cancer by imaging: the Nelson

- study. [Internet]. JBR-BTR : organe de la Société royale belge de radiologie (SRBR) = orgaan van de Koninklijke Belgische Vereniging voor Radiologie (KBVR). 2013;96(3):163–166.
30. Ostrowski M, Marjański T, Dziedzic R, Jelitto-Górska M, Dziadziuszko K, Szurowska E, et al. Ten years of experience in lung cancer screening in Gdańsk, Poland: a comparative study of the evaluation and surgical treatment of 14 200 participants of 2 lung cancer screening programmes†. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* [Internet]. 2019;1–8.
 31. Waller J, Osborne K, Wardle J. Enthusiasm for cancer screening in Great Britain: A general population survey. Vol. 112, *British Journal of Cancer*. 2015. p. 562–6.
 32. Gareen IF, Duan F, Greco EM, Snyder BS, Boiselle PM, Park ER, et al. Impact of Lung Cancer Screening Results on Participant Health-Related Quality of Life and State Anxiety in the National Lung Screening Trial. *Cancer* [Internet]. 2014;120(21):3401–9.
 33. WHO. Global status report on noncommunicable diseases. World Health. 2010. p. 176.
 34. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Clapp JD, Clingan KL, Gareen IF, et al. Baseline characteristics of participants in the randomized national lung screening trial. Vol. 102, *Journal of the National Cancer Institute*. 2010. p. 1771–9.
 35. Yousaf-Khan U, Horeweg N, van der Aalst C, ten Haaf K, Oudkerk M, de Koning H. Baseline Characteristics and Mortality Outcomes of Control Group Participants and Eligible Non-Responders in the NELSON Lung Cancer Screening Study. *J Thorac Oncol* [Internet]. International Association for the Study of Lung Cancer;

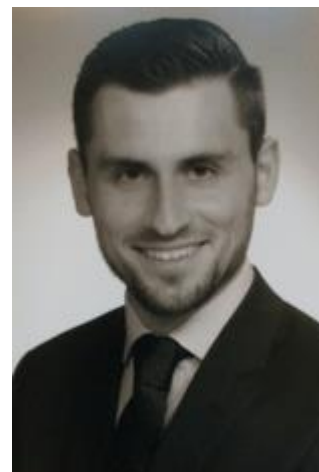
2015;10(5):747-53.

36. Howard DH, Richards TB, Bach PB, Kegler MC, Berg CJ. Comorbidities, smoking status, and life expectancy among individuals eligible for lung cancer screening. *Cancer* [Internet]. 2015;121(24):4341-7.

Curriculum Vitae

Dane osobowe:

Nazwisko: Ostrowski
Imię: Marcin
Data urodzenia: 03/04/1990
Wiek: 29
Tel. kontaktowy: +48 695 435 205
E-mail: m.ostrowski@gumed.edu.pl
Zawód: lekarz



Języki obce: Angielski (płynnie, poświadczane przez Certificate of Proficiency in English of the British Council), niemiecki (podstawowy), rosyjski (podstawowy)

Główne obszary

zainteresowania: rak płuca, chirurgia klatki piersiowej, statystyka medyczna, onkologia kliniczna, zarządzanie danymi

Towarzystwa

naukowe: International Association for the Study of Lung Cancer (członek), European Society of Thoracic Surgeons (członek) Polskie Towarzystwo Kardio-Torakochirurgów (członek), Polska Grupa Raka Płuca (członek)

Doświadczenie zawodowe:

2019 -: Data manager w międzynarodowym programie badawczym „CLEARLY - Walidacja modeli wieloparametrycznych krążących i obrazowych biomarkerów dla poprawy wczesnej diagnostyki raka płuc”

- 2018:** 2-miesięczny staż naukowy w Klinice Chirurgii Klatki Piersiowej, University of Antwerp, Belgia pod kierownictwem prof. Paula van Schil
- 2018:** Kierownik projektu badawczego w ramach programu Młodzi Naukowcy GUMed „Rak płuca, choroby sercowo-naczyniowe, cukrzyca i przewlekła obturacyjna choroba płuc - łączone badanie przesiewowe chorób będących głównymi przyczynami umieralności we współczesnym świecie jako badanie przesiewowe”
- 2018 -:** Staging and Prognostic Factors IASLC Committee - członek
- 2016 -:** lekarz - rezydent chirurgii klatki piersiowej w Klinice Chirurgii Klatki Piersiowej w Uniwersyteckim Centrum Klinicznym w Gdańsku
- 2016 -:** doktorant Studiów Doktoranckich Wydziału Lekarskiego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
- 2016 - 2017:** Studia podyplomowe „Elementy Metodologii Badań Empirycznych w Medycynie i Zastosowania Statystyki w Badaniach Biomedycznych” Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
- 2015 - 2016:** lekarz stażysta w Uniwersyteckim Centrum Klinicznym Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
- 2015:** lekarz stażysta w Szpitalu Specjalistycznym w Prabutach
- 2009 - 2015:** Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny /studia ukończone z wyróżnieniem JM Rektora GUM/
- 2007 - 2009:** Wakefield High School, The Plains, Virginia, U.S.A. /matura amerykańska/
- 2006 - 2007:** III Liceum Ogólnokształcące im. Marynarki Wojennej RP w Gdyni

Recenzje dla czasopism naukowych:

Journal of Thoracic Diseases: 1

European Journal of Translational and Clinical Medicine : 1

Ustne prezentacje:

- 1) "Tammemagi's risk prediction model is superior over standard selection criteria for lung cancer screening in European setting: a macroscale simulation on large lung cancer screening cohort in Gdańsk, Poland"
 - autor: Ostrowski M., Marjański T., Dziedzic R., Kocot S., Mosiewicz A., Rzyman W.
 - wygłoszona w sesji Young Investigator's Award na 27. Konferencji Europejskiego Towarzystwa Chirurgów Klatki Piersiowej (9-12 czerwca, 2019, Dublin, Irlandia)
- 2) „Ten Years Of Lung Cancer Screening Experience In Gdansk, Poland – A Comparative Study Of Diagnostic Work-Up And Surgery In 14200 Participants Of Two Lung Cancer Screening Programmes”
 - autor: Ostrowski M., Marjański T., Rzyman W.
 - wygłoszona w Brompton Session na 26. Konferencji Europejskiego Towarzystwa Chirurgów Klatki Piersiowej (27-30 maja, 2018, Lublana, Słowenia)
- 3) „Czy rak płuca jest śmiertelny?”
 - autor: Ostrowski M.
 - wygłoszona na Konferencji „X Ogólnopolskie Seminarium Naukowe (7 grudnia, 2017, Gdańsk, Toruń)
- 4) „Leczenie chirurgiczne raka płuca”
 - autorzy: Ostrowski M.
 - wygłoszona na Konferencji „Profilaktyka i Edukacja w Raku Płuca (23 listopada, 2017, Gdańsk)
- 5) „Uczestnictwo w programach przesiewowych raka płuca wpływa na przebieg okołoperacyjny i 5-letnie przeżycie”
 - autorzy: Ostrowski M., Marjański T., Rzyman W.
 - wygłoszona na Konferencji „Kardio-Torakoneptunalia. Powikłania i Nowoczesne Technologie” (14-16 września, 2017, Jastarnia)
- 6) „Mankietowe wycięcie górnego płata prawego płuca z wideotorakoskopowego dostępu”
 - autorzy: Ostrowski M., Marjański T., Rzyman W.
 - wygłoszona na Rozszerzonym Klubie Torakochirurgów Polskich (24-25 marca, 2017, Ossa)
 - nagrodzona III Nagrodą w sesji ustnej
- 7) “Persistent left superior vena cava: surgical implications”
 - autorzy: Ostrowski M., Marjański T.
 - wygłoszona na 2. Studenckiej Konferencji Przypadków Klinicznych (20 kwietnia, 2013, Lublin)
- 8) “Recently separated subgroups of pT3 feature of non-small cell lung cancer are homogenous”
 - autorzy: Ostrowski M., Marjański T., Rzyman W.

- wygłoszona na 20. Międzynarodowej Konferencji Studentów Medycyny (19-21 kwietnia, 2012, Gdańsk)
 - nagrodzona 1. miejscem w sesji onkologicznej na 20. Międzynarodowej Konferencji Studentów Medycyny (19-21 kwietnia, 2012, Gdańsk)
 - wygłoszona na 8. Międzynarodowej Konferencji Studentów Medycyny i Młodych Lekarzy (16-17 maja, 2013, Katowice)
 - wygłoszona na 13. Międzynarodowej Konferencji Młodych Naukowców (10-11 maja, 2013, Poznań)
- 9) "Computed tomography angiography for preoperative assessment of pulmonary artery anatomy"
- autorzy: Ostrowski M., Czyżewicz A., Ejsymont N., Ptaszyńska D., Marjański T.
 - wygłoszona na 8. Międzynarodowej Konferencji Studentów Medycyny i Młodych Lekarzy (16-17 maja, 2013, Katowice)
 - wygłoszona na 13. Międzynarodowej Konferencji Młodych Naukowców (10-11 maja, Poznań)

Sesje plakatowe :

- 1) "Comparison of two lung cancer screening programs in one medical center - does experience of the screening team and indications affect results?"
 - autorzy: Ostrowski M., Marjański T., Dziedzic R., Jelitto-Górska M., Dziadziuszko K., Rzyman W.
 - zaprezentowana na 19. Światowej Konferencji Raka Płuca (23-26 września, 2018, Toronto, Kanada)
- 2) "Treatment of Superior Sulcus Tumor: A Twelve-Year Single-Center Experience"
 - autorzy: Rzyman W., Łazarz-Poniatowska M., Łapiński M., Ostrowski M., Wrona A., Konopa K., Jassem J., Dziadziuszko R.
 - zaprezentowana na 19. Światowej Konferencji Raka Płuca (23-26 września, 2018, Toronto, Kanada)
- 3) "The calculation of predicted postoperative FEV1 in patients who undergo VATS lobectomy should be corrected by 1.17"
 - autorzy: Marjański T., Ostrowski M., Wnuk D., Dziedzic R., Rzyman W.
 - zaprezentowana na 26. Konferencji Europejskiego Towarzystwa Chirurgów Klatki Piersiowej (27-30 maja, 2018, Lublana, Słowenia)
- 4) "500 meters is a result of 6-minute walk test which differentiates patients with high and low risk of postoperative complications after lobectomy - a validation study"
 - autorzy: Marjański T., Ostrowski M., Wnuk D., Rzyman W.
 - zaprezentowana na 26. Konferencji Europejskiego Towarzystwa Chirurgów Klatki Piersiowej (27-30 maja, 2018, Lublana, Słowenia)
- 5) "Five-year-long follow-up of the low-dose CT screening programme in Gdańsk, Poland"
 - autorzy: Ostrowski M., Marjański T., Marczyk M., Polańska J., Rzyman W.
 - zaprezentowana na XI Konferencji Polskiej Grupy Raka Płuca (9-11 listopada, 2017, Warszawa)

- 6) "Pięcioletnia obserwacja uczestników Pomorskiego Pilotażowego Programu Badań Przesiewowych Raka Płuca w Gdańsku"
 - autorzy: Ostrowski M., Marjański T., Marczyk M., Polańska J., Rzyman W.
 - zaprezentowana na 18. Światowej Konferencji Raka Płuca (15-18 października, 2017, Jokohama, Japonia)
- 7) "Badanie przesiewowe w grupie osób wysokiego ryzyka zachorowania na raka płuca - analiza diagnostyki, leczenia, epidemiologicznych czynników i molekularnych badań"
 - autorzy: Ostrowski M., Rzyman W.
 - zaprezentowana na Rozszerzonym Klubie Torakochirurgów Polskich (24-25 marca, 2017, Ossa)
- 8) "Kryteria włączenia programów przesiewowych raka płuca mogą zmienić pacjentów operowanych z powodu raka płuca"
 - autorzy: Marjański T., Ostrowski M., Rzyman W.
 - zaprezentowana na X Konferencji Polskiej Grupy Raka Płuca pt.: „Rak płuca. Co należy o nim wiedzieć” (17-18 listopada, 2016, Warszawa)
 - nagrodzona wyróżnieniem
- 9) "Mankietowe wycięcie górnego płata prawego płuca z wideotorakoskopowego dostępu"
 - autorzy: Ostrowski M., Marjański T., Rzyman W.
 - zaprezentowana na VIII Kongresie Polskiego Towarzystwa Kardio-Torakochirurgów pt.: „Postępy w chirurgii serca i klatki piersiowej” (9-11 czerwca, 2016, Warszawa)

Uczestnictwo w konferencjach naukowych :

- 27. Europejska Konferencja Chirurgii Klatki Piersiowej (9-12 czerwca, 2019, Dublin, Irlandia)
- 19. Światowa Konferencja Raka Płuca (23-26 września, 2018, Toronto, Kanada)
- IX Kongres Polskiego Towarzystwa Kardio-Torakochirurgów (21-23 czerwca, 2018, Szczecin)
- 26. Europejska Konferencja Chirurgii Klatki Piersiowej (27-30 maja, 2018, Lublana, Słowenia)
- X Ogólnopolskie Sympozjum Naukowe (7 grudnia, 2017, Toruń)
- Konferencja „Profilaktyka i Edukacja w Raku Płuca (23 listopada, 2017, Gdańsk)
- 18. Światowa Konferencja Raka Płuca (15-18 października, 2017, Jokohama, Japonia)
- Konferencja „Kardio-Torakoneptunalia. Powikłania i Nowoczesne Technologie” (14-16 września, 2017, Jastarnia)
- Rozszerzony Klub Torakochirurgów Polskich (24-25 marca, 2017, Ossa)
- X Konferencja Polskiej Grupy Raka Płuca „Rak płuca. Co należy o nim wiedzieć” (17-18 listopada, 2016, Warszawa)
- Torakoneptunalia 2016 „Badania przesiewowe raka płuca - czas zacząć!” (21-23 września, 2016, Jastarnia)
- VIII Kongres Polskiego Towarzystwa Kardio-Torakochirurgów „Postępy w chirurgii serca i klatki piersiowej” (9-11 czerwca, 2016, Warszawa)

- 23. Międzynarodowa Konferencja Studentów Medycyny (23-25 kwietnia, 2015, Gdańsk)
- VII Krajowa Konferencja Naukowa „Rak płuca: wyniki leczenia chirurgicznego” (28-29 września, 2014, Gdańsk)
- 22. Międzynarodowa Konferencja Studentów Medycyny (20-23 kwietnia, 2014, Gdańsk)
- 8. Międzynarodowa Konferencja Studentów Medycyny i Młodych Lekarzy (16-17 maja, 2013, Katowice)
- 13. Międzynarodowa Konferencja Młodych Naukowców (10-11 maja, 2013, Poznań)
- 21. Międzynarodowa Konferencja Studentów Medycyny (22-24 kwietnia, 2013, Gdańsk)
- 2. Studencka Konferencja Przypadków Klinicznych (20 kwietnia, 2013, Lublin)
- III Krajowa Konferencja Naukowa Chirurgii Dziecięcej (6-7 kwietnia, 2013, Poznań)
- VII Krajowa Konferencja Naukowa „Rak płuca 2012: nowe techniki w chirurgii klatki piersiowej” (25-26 października, 2012, Gdańsk)
- 20. Międzynarodowa Konferencja Studentów Medycyny (19-21 kwietnia, 2012, Gdańsk)
- VI Krajowa Konferencja Naukowa „Rak płuca 2011: powikłania w kardio-torakochirurgii” (23-24 września, 2011, Jurata)
- 19. Międzynarodowa Konferencja Studentów Medycyny (12-14 maja, 2011, Gdańsk)
- Lung Cancer Screening Summit 2011 (8-10 kwietnia, 2011, Gdańsk)
- V National Scientific Conference “Lung Cancer 2010” (October 1-2, 2010, Jurata, Poland)
- „Prawo i medycyna” Międzynarodowa Konferencja Europejskiego Towarzystwa Studentów Prawa (24-25 marca, 2010, Gdańsk)

Aktywność akademicka :

- 2012 – 2015 :** Członek Rady Wydziału Lekarskiego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
- 2012 – 2015 :** Członek Uczelnianej Rady Elektorów Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
- 2010 – 2015 :** Przewodniczący Studenckiego Koła Naukowego przy Katedrze i Klinice Chirurgii Klatki Piersiowej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
- 2010 - 2015 :** Organizator studenckich obozów wakacyjnych dla studentów medycyny w Szpitalu Specjalistycznym w Prabutach, podczas których prowadzono studenckie praktyki wakacyjne dla lat I-VI - patronat nad przedsięwzięciami obejmował JM Rektor Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
- 2010 – 2015 :** Członek akademickiej drużyny w piłce ręcznej mężczyzn

2009 – 2015 : Członek Studenckiego Koła Naukowego przy Oddziale Chirurgii Ogólnej i Gastroenterologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

2012 - 2014 : Wiceprzewodniczący Studenckiego Towarzystwa Naukowego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

2009 – 2011 : Starosta grup studenckich

Osiągnięcia, nagrody :

2019:

1) Zwycięzca Young Investigator's Award podczas 27. Konferencji Europejskiego Towarzystwa Chirurgów Klatki Piersiowej (9-12 czerwca, 2019, Dublin, Słowenia)

2018:

1) Uczestnik Brompton Session podczas 26. Konferencji Europejskiego Towarzystwa Chirurgów Klatki Piersiowej (27-30 maja, 2018, Lublana, Słowenia)

2) Stypendysta Polskiej Grupy Raka Płuca - w ramach stypendium sfinansowano uczestnictwo w Światowej Konferencji Raka Płuca w Toronto, Kanada (23-26 września 2018)

2017:

1) Stypendysta Polskiej Grupy Raka Płuca - w ramach stypendium sfinansowano uczestnictwo w Światowej Konferencji Raka Płuca w Yokohamie, Japonia (15-18 października 2017)

2) III nagroda za prezentację ustną „Mankietowe wycięcie górnego płata prawego płuca z wideotorakoskopowego dostępu” w sesji podczas Rozszerzonego Klubu Torakochirurgów Polskich

2016:

1) Wyróżnienie pracy "Kryteria włączenia programów przesiewowych raka płuca mogą zmienić pacjentów operowanych z powodu raka płuca" w sesji plakatowej X Konferencji Polskiej Grupy Raka Płuca pt. „Rak płuca. Co należy o nim wiedzieć”

2) Wyróżnienie JM Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za szczególne osiągnięcia w okresie studiów, wręczone na Dyplomatorium Wydziału Lekarskiego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

2015:

1) Nagroda JM Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za szczególny wkład w organizację akcji prozdrowotnych dla społeczności województwa pomorskiego:

- Medyczny Dzień Nauki (2013, 2014, 2015),
- Piknik Na Zdrowie (2013, 2014, 2015)

Biegi Uliczne (2015)

2013:

- 1) Udział w stypendium naukowym w gronie 20 stypendystów z całej Europy w „Elective Course in Oncology for Medical Students”, organizowanym przez ECCO - the European Can-Cer Organization, odbywającym się w Antwerp University i Antwerp University Hospital, w dniach 14-23 lipca 2013r. w Belgii

2012:

- 1) 1. miejsce w sesji onkologicznej na 20. Międzynarodowej Konferencji Studentów Medycyny (19-21 kwietnia, 2012, Gdańsk)
Tytuł pracy: Recently separated subgroups of pT3 feature of non-small cell lung cancer are homogenous
- 2) 1. miejsce w Akademickich Mistrzostwach Polski w Piłce Ręcznej Mężczyzn
- 3) Wyróżnienie w sesji plakatowej na 3. Krajowym Kongresie Onkologicznym
Tytuł plakatu: Early results of the joint treatment of Pancoast tumor with neoadjuvant radio-chemotherapy and resection of lung and chest wall

2011:

- 1) Mistrz Świata w programie Odyseja Umysłu, Baltimore, Maryland, USA

2009:

- 1) Przyjęcie na studia w Boston College, Massachusetts, USA (Ivy League)
/odmowa powodu aplikacji na Gdański Uniwersytet Medyczny/

2008:

- 1) Półfinalista prestiżowego Jefferson Scholarship w University of Virginia, Virginia, USA

2007:

- 1) Zwycięzca Lindner Scholarship Program gwarantującego dwuletnią naukę w prestiżowej, prywatnej Wakefield High School, The Plains, Virginia, USA

Kurs, szkolenia :

05/11/2018 - 07/11/2018

Nazwa kursu: ESTS Course on Medical Writing

Opis kursu: Kurs nt. krytycznej analizy i prowadzenia prac naukowo-badawczych oraz pisania artykułów medycznych.

Organizator: Europejskie Towarzystwo Chirurgów Klatki Piersiowej (ESTS)

06/05/2017

Nazwa kursu: ABC medycyny sportowej

Opis kursu: Kurs wprowadzający do specjalizacji w dziedzinie medycyny sportowej.

Organizator: Polskie Towarzystwo Medycyny Sportowej

Podziękowania

Składam podziękowania dla Pana Profesora Witolda Rzymana

- Mentora w pracy klinicznej i naukowej.

Bardzo dziękuję Panu Doktorowi Tomaszowi Marjańskiemu

- za merytoryczne wskazówki i za konstruktywną krytykę.

Dziękuję zespołowi Katedry i Kliniki Chirurgii Klatki Piersiowej Gdańskiego
Uniwersytetu Medycznego oraz Współautorom poszczególnych publikacji, bez których
realizacja rozprawy doktorskiej nie byłaby możliwa.

Szczególne podziękowania składam mojej małżonce Justynie

- za cierpliwość i wsparcie.

Dziękuję Rodzicom,

a w szczególności Mamie

- dzięki której jestem.

Gdańsk 2019