Prof. dr hab. n. med. Tomasz Byrski

Klinika Onkologii i Chemioterapii PUM w Szczecinie

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza Kamila Konopki
„Prognostic and predictive factors in advanced gastric cancer"

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska powstała w oparciu o cykl dwóch spójnych tematycznie artykułów opublikowanych w recenzowanym czasopiśmie *Journal of Clinical Medicine (punktacja IF – 4,232, punktacja MEiN – 140).* W obu artykułach, tj. opublikowanych w 2021 roku i 2022 roku Doktorant - lekarz Kamil Konopka jest pierwszym autorem.

Na wstępie rozprawy zostały przedstawione oświadczenia współautorów, podkreślające indywidualny i znaczący wkład Doktoranta w powstanie manuskryptów obu prac. Załączone oświadczenia są merytorycznie poprawne i nie budzą żadnych formalnych wątpliwości. Wynika z nich, że indywidualny wkład Doktoranta polegał na opracowaniu pomysłu badania, stworzeniu hipotezy badawczej, opracowaniu koncepcji badania, wykonaniu obliczeń statystycznych, opracowaniu i interpretacji wyników, czego efektem końcowym było przygotowanie obu manuskryptów. Załączone przez Doktoranta prace do cyklu stanowiącego rozprawę doktorską zostały opublikowane w czasopiśmie z listy filadelfijskiej, zostały poddane niezależnym ocenom recenzentów i w związku z tym nie wymagają w mojej opinii dodatkowej szczegółowej oceny merytorycznej.

Pomimo olbrzymiego postępu w onkologii, jaki dokonał się na przestrzeni ostatnich 40 lat w leczeniu raka żołądka to nadal pozostaje chorobą obarczoną bardzo złym rokowaniem, a mediany czasu przeżycia w większości badań wskazują na okres około 12 miesięcy. Stosowane obecnie leczenie systemowe (chemioterapia, leczenie celowane) wiąże się z wystąpieniem istotnych działań niepożądanych, prowadzących często do poważnych powikłań, które z kolei mogą wpłynąć na pogorszenie skuteczności terapii poprzez uniemożliwienie zastosowania optymalnych dawek leków. Z tego powodu istnieje potrzeba określenia indywidualnego ryzyka progresji i zgonu u pacjentów, aby w sposób świadomy i zaplanowany móc je korygować. Warto podkreślić, że od kilku lat podejmowane są próby określenia wartości prognostycznej i predykcyjnej wielu markerów hematologicznych systemowej odpowiedzi zapalnej w różnych nowotworach. W ostatnich badaniach potwierdzono wartość predykcyjną takich markerów jak: współczynnik neutrofile/limfocyty (NLR, ang. *neutrophile to lymphocyte ratio*), limfocyty/monocyty (LMR, ang. *lymphocyte to monocyte ratio*) i płytki krwi/limfocyty (PLR, ang. *platelet to lymphocyte ratio*) dla oceny rokowania w wielu typach nowotworów. Właściwym podejściem, które prezentuje Doktorant jest uwidocznienie wzajemnego oddziaływania pomiędzy środowiskiem nowotworu, a układem immunologicznym pacjenta.

W przedstawionej do oceny pracy doktorskiej podjęto próbę określenia tych wzajemnych korelacji, analizując poziom różnych elementów morfotycznych krwi obwodowej, będącej najprostszym i najbardziej użytecznym badaniem laboratoryjnym. Analizy przeprowadzone w ramach omawianego cyklu publikacji opierały się na założeniu, że parametry morfotyczne oceniane w rutynowym badaniu morfologii krwi obwodowej mogą odzwierciedlać stan układu immunologicznego u pacjenta z zaawansowanym rakiem żołądka.

Przedstawiony wstęp, umieszczony przed załączonymi publikacjami napisany jest dobrym językiem i zwartym, tak, że nawet szczegóły czyta się z prawdziwą przyjemnością. Zawarte w nim informacje oparte są na aktualnym stanie wiedzy, w tym dotyczące aktualnych standardów postępowania u pacjentów z rozpoznanym rakiem żołądka. Pojedyncze błędy literowe i interpunkcyjne w żaden sposób nie wpływają na wartość merytoryczną pracy. Na stronie 34 w tabeli 1 (wiersz 15, kolumna 3) - błąd (podano łączną liczbę pacjentów 158, a powinno być 155).

W mojej opinii podjęty temat omawianych w rozprawie publikacji jest bardzo interesujący zarówno z naukowego, jak i praktycznego punktu widzenia.

W pierwszej publikacji Doktorant poddaje analizie 5 parametrów ocenianych na podstawie morfologii krwi w grupie 155 pacjentów z uogólnionym rakiem żołądka przed zastosowaniem leczenia systemowego (z lub bez trastuzumabu). Analizowane parametry to NLR (stosunek neutrofili do limfocytów) , PDW (dystrybucja objętości płytek), PLR (stosunek płytek krwi do limfocytów), PVPR (stosunek objętości płytek krwi do ich liczby) i HPR (stosunek wartości hemoglobiny do liczby płytek krwi). W przeprowadzonej analizie zastosowano właściwe testy statystyczne. Doktorant wykazał, że jedynie dwa parametry tj. NLR i PVRP stanowią niezależne czynniki prognostyczne dla przeżycia całkowitego pacjentów. W związku z trudnością interpretacyjną wyników w praktyce klinicznej, Doktorant podjął się stworzenia dodatkowego współczynnika, będącego wypadkową NLR i PVPR. Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała istotną statystycznie różnicę w przeżyciach w utworzonych podgrupach pacjentów.

W drugiej publikacji Doktorant poddaje analizie fakt obniżania się wartości płytek krwi w trakcie leczenia systemowego (chemioterapii) w odniesieniu do przeżycia całkowitego i czasu wolnego do progresji choroby. W przypadku tej publikacji przeanalizowano dane 105 pacjentów. Analiza wykazała, że pozytywny wpływ na czas przeżycia obserwowany jest w przypadku osiągnięcia względnej redukcji liczby płytek krwi poniżej 60% wartości wyjściowej. Analiza krzywych przeżycia wykazała, że pacjenci z niską liczbą płytek krwi mieli istotnie dłuższy czas przeżycia całkowitego w porównaniu z pacjentami z wysoką wartością płytek krwi (9,5 miesiąca vs 8,6 miesiąca) i była istotna statystycznie. Interesująca jest analiza podgrup zależnie od wyjściowego poziomu płytek krwi oraz poziomu redukcji w skutek zastosowanego leczenia. Analiza wykazała, że pacjenci w najgorszej grupie rokowniczej (wyjściowo wysoki poziom płytek krwi i niski poziom redukcji wskutek zastosowanego leczenia) charakteryzują się 3,6 razy wyższym ryzykiem zgonu oraz 2,97 razy wyższym ryzykiem progresji, aniżeli pacjenci w grupie dobrego rokowania. Oznacza to, że u pacjentów wysoka wyjściowa liczba płytek krwi wiązała się z gorszym rokowaniem, ale niezależnie od tego poziomu, spadek płytek krwi poniżej 60% wartości wyjściowej był korzystnym czynnikiem rokowniczym.

Uważam, że obserwacja ta może stanowić potwierdzenie wcześniejszych badań dotyczących roli, jaką odgrywają płytki krwi w kancerogenezie i być argumentem potwierdzającym zasadność stosowania leków przeciwpłytkowych u pacjentów leczonych systemowo. Koncepcja oceny skuteczności leczenia po 7 tygodniach terapii (nadir PLT) z punktu widzenia poznawczego jest ciekawa, ale wymaga uwzględnienia dodatkowych czynników mających wpływ na przeżycie pacjentów.

Przedstawione wnioski są pozornie skromne, ale jednocześnie oczywiste i czytelnikowi całej rozprawy pozwalają na stwierdzenie, że wyjściowa wartość parametrów NLR i PVPR jest istotnym czynnikiem prognostycznym u pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka poddawanym leczeniu systemowemu 1. linii. Pacjenci z wysokim poziomem NLR i niskim PVPR charakteryzowali się istotnie gorszym rokowaniem. Doktorant wskazuje, że w celu dokładniejszej oceny rokowania - oba markery mogą być stosowane łącznie.

Na uwagę zasługuje fakt, że istotna redukcja liczby płytek krwi, zarówno u pacjentów z wyjściową trombocytozą, jak i u tych z prawidłową wartością jest pozytywnym czynnikiem prognostycznym i pozwala uściślić rokowanie pacjentów jeszcze przed pierwszą kontrolą obrazową, oceniającą efekt zastosowanego leczenia.

Streszczenie zawarte na trzech stronicach jest napisane tak, że z powodzeniem można zapoznać się z istotą pracy. Zgodnie z wymogiem - dołączone zostało streszczenie w języku angielskim.

Podsumowując: przedstawiona do recenzji rozprawa jest ciekawsza niż mogłoby to wynikać z literalnie skromnego tytułu pracy („Ocena czynników prognostycznych i predykcyjnych w zaawansowanym raku żołądka"). Dla postronnego czytelnika wnioski postawione przez Doktoranta są raczej podsumowaniem wyników, a nie ich konkluzją, jednakże uważny czytelnik z całą pewnością je zauważy. Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, że Doktorant wykazał się olbrzymią wiedzą z zakresu podjętego tematu. Ogromny jest samodzielny wkład Doktoranta w przeprowadzenie analiz i uzyskane interesujące wyniki, które uzasadniają podjęcie tego tematu. W mojej opinii rozprawa wnosi wkład w rozwój dziedziny nauk medycznych.

Przedstawiona do oceny praca spełnia ustawowe wymogi stawiane rozprawom doktorskim i może być dopuszczona do publicznej obrony, o co niniejszym wnioskuję do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego-Collegium Medicum w Krakowie.

Ponadto stawiam wniosek o wyróżnienie pracy „summa cum laude" (przedstawiona rozprawa powstała w oparciu o cykl dwóch spójnych tematycznie artykułów opublikowanych w recenzowanym czasopiśmie *Journal of Clinical Medicine (punktacja IF – 4,232, punktacja MEiN – 140).*

KIEROWNIK
Kliniki Onkologii i Chemioterapii
prof. dr hab. n. med. Tomasz Byrski

Szczecin, 15 września 2022r.