

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza Pawła Potockiego
pt. „Wyniki leczenia celowanego u chorych na raka jelita grubego”

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska powstała w oparciu o cykl dwóch spójnych tematycznie artykułów opublikowanych w dwóch różnych recenzowanych czasopismach tj. *International Journal of Molecular Sciences* (punktacja IF – 5.6, punktacja MEiN – 140) oraz *Cancers* (punktacja IF – 5.2, punktacja MEiN – 200) . W obu artykułach opublikowanych w 2023 roku Doktorant - lekarz Paweł Potocki jest pierwszym autorem.

Na wstępie 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 i wynika z nich, że indywidualny wkład Doktoranta polegał na opracowaniu pomysłu badania, stworzeniu hipotezy badawczej, opracowaniu koncepcji badania, wykonaniu określonych eksperymentów, opracowaniu i interpretacji wyników pracy, czego efektem końcowym było przygotowanie obu manuskryptów.

Prace zawarte w cyklu stanowiącym rozprawę doktorską zostały opublikowane w czasopismach z listy filadelfijskiej, zostały poddane niezależnym ocenom recenzentów i w związku z powyższym nie wymagają w mojej opinii dodatkowej szczegółowej oceny merytorycznej, a jedynie podsumowania i końcowego wniosku.

Temat podjęty przez Doktoranta dotyczy wyników leczenia raka jelita grubego, stanowiącego istotny problem zdrowotny we współczesnym świecie, głównie z uwagi na niezadawalające efekty leczenia. Leczenie celowane anty-EGFR w połączeniu z dwulekową chemioterapią jest skuteczne w zaawansowanej chorobie wpływając istotnie na wydłużenie przeżycia pacjentów. Mutacje w genach *KRAS* i *BRAF* są uznanymi negatywnymi czynnikami predykcyjnymi dla terapii anty-EGFR, natomiast w przypadku wystąpienia mutacji V600E w genie *BRAF* dostępna jest terapia celowana, a nowe leki ukierunkowane na mutację G12C w genie *KRAS* są w trakcie badań klinicznych, przy czym adagrasib w połączeniu z cetuksymabem uzyskał już przyspieszone zatwierdzenie przez FDA.

Doktorant podkreśla w swoich pracach, że konieczne jest lepsze zrozumienie populacyjnych cech klinicznych i wzorców kształtujących terapię, zarówno w oparciu o przeciwciała anty-EGFR jak i inne nowoczesne terapie systemowe. Oczywiście staję się, że dane uzyskane na podstawie praktyki klinicznej mogą zapewnić pełniejszy wgląd w omawiany problem.

Podjęty temat omawianych w rozprawie publikacji jest interesujący zarówno z naukowego, jak i praktycznego punktu widzenia i stanowi niejako kompendium wiedzy dotyczące aktualnego postępowania w zaawansowanym raku jelita grubego.

Przedstawiony wstęp obejmuje epidemiologię raka jelita grubego, czynniki ryzyka, kancerogenezę, znaczenie patomechanizmów aktywacji szlaku MAP kinazy zależnych od mutacji C12G w *KRAS* i V600E w *BRAF* oraz leczenie raka jelita grubego w stadium uogólnienia. Został on umieszczony przed załączonymi publikacjami i napisany jest dobrym językiem i zwięzłym, 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 rozpoznaniem rakiem jelita grubego. Pojedyncze błędy literowe i interpunkcyjne, których nie ustrzegł się Doktorant w żaden sposób nie wpływają na wartość merytoryczną pracy.

Celem przedstawionych prac było zbadanie korelacji pomiędzy cechami klinicznymi, patologicznymi i molekularnymi nowotworu jelita grubego ze szczególnym uwzględnieniem związku pomiędzy lokalizacją guza pierwotnego w poszczególnych odcinkach jelita grubego, profilem molekularnym, a wynikami leczenia. Prace dostarczyły unikalnych w skali kraju danych z codziennej praktyki, dotyczących profilu kluczowych zaburzeń molekularnych oraz wyników leczenia ukierunkowanego molekularnie w polskiej populacji.

W pierwszej publikacji, wchodzącej w skład pracy doktorskiej przeprowadzono retrospektywne badanie przekrojowe oceniające kliniczną charakterystykę przypadków przerzutowego raka jelita grubego ocenianych pod kątem obecności mutacji *RAS/BRAF* w obrębie jednego laboratorium diagnostycznego. Materiał badawczy stanowiły 7604 przypadki, częstość występowania mutacji *BRAF* V600E wyniosła 6,77% i była związana z płcią żeńską, pierwotnym guzem nowotworowym zlokalizowanym w prawej części okrężnicy, wysokim stopniem złośliwości morfologicznej, typem histologicznym śluzowatym, syngnetowato-komórkowym i częściowo neuroendokrynnym oraz angio- i neuroinwazją. Natomiast częstość występowania mutacji *KRAS* G12C wyniosła 3,11% i była wykrywana w preparatach pochodzących z pierwotnego guza nowotworowego zlokalizowanego w lewej części okrężnicy i przypadki te charakteryzowały się obecnością przerzutów do mózgu. Warty podkreślenia jest fakt, że w 38,5% przypadków nie wykryto żadnej mutacji w obrębie genów *RAS/BRAF*, co potencjalnie identyfikuje populację pacjentów kwalifikujących się do terapii anty-EGFR.

W drugiej publikacji, która powstała jako pierwsza praca z retrospektywnego rejestru pacjentów leczonych w ramach standardowej praktyki klinicznej z uwzględnieniem terapii anty-EGFR, w przypadkach, w których istniały takie wskazania Doktorant opisał profil pacjentów w zakresie demografii, cech kliniczno-patologicznych oraz wcześniejszego wstrzymania terapii. Ponadto zaraportowano wyniki leczenia w zakresie odsetka odpowiedzi, głębokości odpowiedzi, czasu przeżycia wolnego od progresji z uwzględnieniem związku pomiędzy lokalizacją guza pierwotnego, a wynikami leczenia.

Dyskusja zawarta na 7 stronicach w opinii recenzenta napisana jest dobrze wraz z prawidłowo dobranymi odnośnikami do aktualnego piśmiennictwa. Doktorant sam podkreśla na końcu dyskusji, że jest świadomy pewnych słabości przedstawionych prac, a mianowicie, że były to analizy retrospektywne i w obu pracach populacje cechowały się zauważalną niejednorodnością pod względem metodologii wykluczania mutacji oporności, zaś w drugiej z przedstawionych prac występowały braki danych. Nie uważam natomiast, że słabością uznaną przez Doktoranta jest fakt, że były to prace akademickie i w związku z tym niesponsorowane. Co prawda powstały one jak wskazuje Doktorant bez budżetu na monitorowanie i zarządzanie danymi, ale w żadnym stopniu nie umniejsza to wartości uzyskanych wyników.

Niewątpliwie do mocnych stron rzeczonych publikacji zaliczyć należy bardzo dużą populację objętą przekrojową charakterystyką mutacji (ok. 29% wszystkich polskich pacjentów leczonych w okresie realizacji badania) oraz pracą Real-World Evidence dotyczącą leczenia anty-EGFR (prawie 10% polskich pacjentów otrzymujących terapię). Populacja badania selekcjonowana była kryteriami włączenia i monitorowania zgodnie z wytycznymi programu

lekowego. Doktorant podkreśla, że ma w planie dalsze badania w poszukiwaniu odpowiedzi na pytania powstałe w trakcie powstawania niniejszych publikacji.

Wnioski przedstawione przez Doktoranta w opinii recenzenta są raczej podsumowaniem wyników, a rzeczywisty wniosek wynikający z pracy to fakt, że lokalizacja guza pierwotnego w jelicie grubym istotnie koreluje z profilem molekularnym oraz wpływa na leczenie. Guzy zlokalizowane w różnych odcinkach jelita grubego wykazują różne typy zaburzeń molekularnych. Identyfikacja tych korelacji pozwala na lepsze dopasowanie terapii do indywidualnych cech nowotworu, co może prowadzić do bardziej skutecznego leczenia i potencjalnie lepszych efektów terapeutycznych uzyskiwanych u pacjentów. Mutacja G12C w *KRAS*, której znaczenie prognostyczne i predykcyjne jest coraz lepiej udokumentowane występuje w badanej grupie pacjentów z częstością zgodną z danymi literaturowymi. Wskazuje to na jej potencjalną rolę jako biomarkera diagnostycznego i/lub prognostycznego. Z kolei rzadsze występowanie mutacji V600E w *BRAF* może sugerować odmienną charakterystykę molekularną badanej populacji, co może wymagać dodatkowych badań w celu oceny jej wpływu na rokowanie i odpowiedź na leczenie w tej grupie pacjentów.

Ostatnie zdanie w części Wnioski podane przez Doktoranta nie budzi zastrzeżeń i brzmi: zgłębienie dokładnej natury i przyczyny wyżej wymienionych zależności wymaga dalszych badań, do których prowadzenia się zobowiązuje.

Streszczenie zawarte na dwóch 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 ciekawa i wartościowa, jednakże wnioski postawione przez Doktoranta są raczej podsumowaniem wyników, a nie ich konkluzją. Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, że Doktorant wykazał się dużą 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 duży wkład w rozwój dziedziny nauk medycznych.

Przedstawiona do oceny rozprawa spełnia ustawowe wymogi stawiane rozprawom doktorskim i może być dopuszczona do publicznej obrony, o co niniejszym wnioskuje 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 recenzowanych czasopismach o łącznym współczynniku oddziaływania IF = 10.8pkt oraz punktacji MEiN – 340 pkt, co podkreśliłem na wstępie.

Szczecin, 25 października 2024r.

Prof. dr hab. n.med. Tomasz Byrski