



Warszawa, dnia 25 listopada 2022 r.

**Recenzja rozprawy na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych
i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne**

Lek. Marii Pawłowicz

**Pt. „Czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 u chorych na złośliwe
nowotwory lite”.**

Choroba koronawirusowa 2019 (COVID-19) to znana od grudnia 2019 roku choroba wywoływana przez wirusa SARS-CoV-2 ostra choroba układu oddechowego, która została po raz pierwszy zauważona w Wuhan w Chinach i szybko rozprzestrzeniła się na cały świat. 11 marca 2020 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) ogłosiła pandemię zakażenia wirusem SARS-CoV-2. Od tego czasu COVID-19 stał się najpoważniejszym problemem zdrowia publicznego i jedną z najważniejszych przyczyn zgonów w wielu krajach świata. Zakażenie SARS-CoV-2 o ciężkim lub bardzo ciężkim przebiegu występuje głównie u chorych w wieku podeszłym wieku z obecnymi chorobami współistniejącymi.

Jedną z grup pacjentów szczególnie narażonych na zakażenie SARS-CoV-2 są pacjenci z rozpoznaną chorobą nowotworową. Wydaje się, że są oni szczególnie narażeni na ciężkie powikłania i śmierć z powodu COVID-19. Najgorsze rokowanie dotyczy chorych zakażonych COVID-19 oraz aktywnym nowotworem hematologicznym. Dlatego w okresie pandemii leczenie pacjenta onkologicznego stało się znacznie trudniejsze. Z jednej strony chorzy na nowotwory muszą być chronieni przed zakażeniem SARS-CoV-2, a z drugiej nie wolno przerywać lub opóźniać terapii przeciwnowotworowej. Wiadomo także, że większość pacjentów SARS-CoV-2-dodatnich ma łagodne, subkliniczne objawy infekcji lub nie ma ich wcale. Kluczową kwestią jest sposób postępowania z rozpoznaną infekcją SARS-CoV-2, ale i bezobjawowym pacjentem onkologicznym, wymagającym intensywnego leczenia onkologicznego. Dotychczas posiadamy ograniczone dane związane dotyczące ryzyka i wpływu terapii cytotoksycznej na przebieg infekcji wirusowej. Na całym świecie prowadzone są badania mające na celu poszukiwanie czynników ryzyka ciężkiego przebiegu infekcji SARS-CoV-2. Jednym z uznanych narzędzi wykorzystywanych w codziennej praktyce klinicznej na początku pandemii jakim posługiwano się w celu ustalenia wskazań do leczenia szpitalnego była skala punktowa CRB-65 (od angielskich terminów: *confusion*,



respiratory rate, blood pressure, 65 years of age), oceniająca ciężkość pozaszpitalnych zapaleń płuc. W ocenie ryzyka przebiegu zakażenia w skali bierze się pod uwagę takie czynniki jak: obecność zaburzeń świadomości, liczbę oddechów (≥ 30 na minutę), wartość ciśnienia tętniczego krwi ($\leq 90/60$ mmHg), wiek chorego (>65 lat). Każdemu z nich, w przypadku ich wykazania, nadaje się wartość jednego punktu i sumuje, a uzyskanie sumy punktów powyżej 2 jest wskazaniem do leczenia chorego w trybie hospitalizacji.

Dostępne piśmiennictwo może wskazywać na znaczenie prognostyczne powszechnie wykonywanych oznaczeń parametrów laboratoryjnych takich jak liczba neutrofilii, limfocytów oraz trombocytów we krwi obwodowej, stężenia D-dimerów, CRP, prokalcytoniny w surowicy krwi, parametrów biochemicznych funkcji nerek i wątroby.

Przedstawiona mi do recenzji dysertacja zawiera opracowanie dotyczące identyfikacji czynników ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia COVID-19 u chorych na złośliwe nowotwory lite w doświadczeniu Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Białej Podlaskiej.

Z punktu widzenia praktycznego i klinicznego Doktorantka podjęła niezwykle ważny oraz aktualny temat dotyczący poszukiwania czynników ryzyka ciężkiego lub bardzo ciężkiego przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 u chorych na nowotwory lite.

Cele pracy

Lek. Maria Pawłowicz określiła precyzyjnie cele główne swojej pracy dotyczące identyfikacji czynników ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 oraz ich możliwego zastosowania w praktyce klinicznej:

1. Identyfikacja czynników ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 u chorych z rozpoznaniem litych nowotworów złośliwych z towarzyszącym zakażeniem SARS-CoV-2.
2. Określenie wartości diagnostyczno-rokowniczej markerów zapalnych: NLR, MLR, PLR, CRP w polskiej populacji chorych na lite nowotwory złośliwe z rozpoznaniem infekcji SARS-CoV-2.
3. Stworzenie nomogramów celem szybkiej identyfikacji chorych z rozpoznaniem złośliwych guzów litych obarczonych ryzykiem hospitalizacji lub zgonu z powodu COVID-19.



Dane formalne

Pod względem formalnym rozprawa doktorska liczy 123 strony oraz zawiera 164 pozycje piśmiennictwa, które dobrane jest w sposób prawidłowy oraz podzielona na typowe dla dysertacji rozdziały: wstęp, cele badawcze, materiał i metody, wyniki, omówienie wyników, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim, suplement, spis tabel i rycin, piśmiennictwo.

W tym miejscu chciałbym podkreślić fakt aktualności i klinicznego znaczenia przeprowadzonych badań naukowych, co nadaje im praktycznego znaczenia i być może zastosowania w przyszłości.

Na projekt badawczy uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Okręgowej Izbie Lekarskiej w Lublinie (Uchwała Numer 207/2021/KB/VIII z dn. 31 sierpnia 2021 roku) oraz zgodę Dyrektora Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego (WSzS) w Białej Podlaskiej - administratora danych pacjentów, na ich użycie w ocenie retrospektywnej.

Zakres gromadzonych danych klinicznych oraz laboratoryjnych przedstawiony w rozprawie doktorskiej obejmował: dane antropometryczne (wiek, płeć, masa ciała, wzrost, BMI), dane kliniczne (stan sprawności ogólnej wg ECOG, informacje o chorobach współtowarzyszących na podstawie których określono wartość wskaźnika współchorobowości Charlsona, stopień zaawansowania klinicznego/patologicznego wg systemu TNM, leczenie przeciwnowotworowe zastosowane w ciągu 4 tygodni poprzedzających potwierdzenie zakażenia wirusem SARS-CoV-2) oraz badania laboratoryjne (morfologia żyłnej krwi obwodowej z rozmazem automatycznym, osoczone stężenia CRP, D-dimerów, grupa krwi, wartości współczynników: NLR, PLR, MLR określone na podstawie wyników oznaczeń morfologii krwi).

Analiza statystyczna

Użyte przez Doktorantkę metody miar i analiz statystycznych: test χ^2 Pearsona, test Wilcoxona i Kruskala-Wallisa, test Shapiro-Wilka, test Browna-Forsythe'a, test Dunna, modele regresji logistycznej z ko-wariantami zarówno ilościowymi, jak i jakościowymi, statystyka VIF (ang. *Variance Inflation Factor*), krzywa ROC (ang. *Receiver Operating Characteristic*) wraz z oceną pola pod tą krzywą AUC (ang. *Area Under Curve*) zostały dobrane w sposób prawidłowy na bardzo wysokim poziomie praktycznie wykluczającym błędy statystyczne. Do oceny istotności parametrów modelu przyjęto poziom istotności $p < 0,1$, natomiast do oceny istotności różnic pomiędzy grupami przyjęto poziom istotności 0,05.



Analiza statystyczna przeprowadzona została z użyciem programu Środowisko statystyczne R. Trzeba w tym miejscu podkreślić, że nadzór nad analizą statystyczną oraz prawidłową interpretacją otrzymanych wyników został przeprowadzony przez doktora nauk matematycznych Dariusza Majerka, adiunkta Katedry Matematyki Stosowanej na Wydziale Podstaw Techniki Politechniki Lubelskiej, który w sposób profesjonalny zajmuje się statystyką co znacząco podnosi wartość pracy.

Charakterystyka chorych

Analizie retrospektywnej poddane zostały wszystkie przypadki chorych z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2 oraz rozpoznaniem złośliwych nowotworów litych leczonych w Oddziale Onkologii Klinicznej, Poradni Onkologicznej oraz Strefie COVID-19 Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Białej Podlaskiej od października 2020 roku do czerwca 2021 roku, którzy spełnili kryteria włączenia i nie spełnili kryteriów wyłączenia określone w przedstawionej dysertacji. Chorych podzielono na 3 grupy. Ostatecznie włączono 108 chorych do grupy badanej (pacjenci z rozpoznaniem złośliwych guzów litych z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2 – grupa NPL), 50 chorych do grupy kontrolnej nr 1 (pacjenci bez rozpoznania choroby nowotworowej z zakażeniem SARS-CoV-2 wymagający hospitalizacji na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii – grupa OIT) oraz 50 do grupy kontrolnej nr 2 (pacjenci bez rozpoznania choroby nowotworowej z zakażeniem SARS-CoV-2 niewymagający hospitalizacji na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii – grupa NON-OIT).

Grupę badaną (108 chorych) z rozpoznaniem zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 i współistniejącym litym nowotworem złośliwym podzielono na dwie podgrupy o przebiegu lekkim (63 chorych asymptomatycznych, skąpoobjawowych, lub objawowych, ale bez konieczności leczenia w warunkach szpitalnych – podgrupa NPL-L) oraz podgrupę o ciężkim przebiegu (45 chorych w stadium pełnoobjawowym wymagających hospitalizacji zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych – podgrupa NPL-C). W grupie badanej najczęściej rozpoznano nowotwory złośliwe narządów układu pokarmowego (n=27 [25%]) oraz raka piersi (n=24 [22,2%]), natomiast najmniej liczną grupę stanowili chorzy z rozpoznaniem złośliwych guzów litych ośrodkowego układu nerwowego (n=4 [3,7%]), nabłonkowych narządów głowy i szyi (N=3 [2,8%]), skóry (n=2 [1,9%]) oraz nowotworu o nieznanym pierwotnym punkcie wyjścia (n=1 [0,9%]).

Wyniki

Ciężki przebieg infekcji COVID-19 zaobserwowano u 42% chorych z rozpoznaniem litych guzów złośliwych. Z kolei w zakresie parametrów laboratoryjnych Doktorantka stwierdziła w poszczególnych grupach różnice istotne statystycznie ($p < 0,001$) pomiędzy grupami: największą liczbę krwinek białych we krwi obwodowej rzędu 12,4 tys./mL (zakres 7,6 - 16,6 tys./mL) oraz neutrocytów 10,1 tys./mL (zakres 6,4 - 15,3 tys./mL) w grupie OIT, najmniejszą liczbę limfocytów we krwi obwodowej rzędu 0,6 tys./mL (zakres 0,4 - 0,9 tys./mL) w grupie OIT, największą liczbę monocytów we krwi obwodowej rzędu 0,7 tys./mL (zakres 1,2 - 2,3 tys./mL) oraz trombocytów rzędu 295 tys./mL (zakres 247,2 - 353,8 tys./mL) w podgrupie NPL-L. Stężenia D-dimerów oraz CRP w surowicy krwi osiągnęły najwyższe wartości w grupie OIT. Również Wartość saturacji tlenem krwi tętniczej była istotnie niższa w grupie chorych hospitalizowanych w Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii.

W przedstawionych grupach wartości wskaźników NLR, PLR, MLR wykazały różnice istotne statystycznie ($p < 0,001$): najwyższą wartość wskaźnika NLR wynoszącą 15,9 (zakres 10,3 – 26,4) oraz wskaźnika PLR wynoszącą 348,2 (zakres 220,9 – 484,6) odnotowano w grupie OIT. Wartość wskaźnika MLR nie była istotna statystycznie w podgrupach chorych z rozpoznaniem guzów litych o lekkim lub ciężkim przebiegu infekcji SARS-CoV-2. Ponadto nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania poszczególnych grup krwi.

W zakresie występowania chorób współistniejących najliczniejszą grupę chorych hospitalizowanych z powodu COVID-19 stanowili chorzy z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego, a niewydolność krążenia lub choroba wieńcowa występowała najrzadziej w podgrupie NPL-L (4,7%). Z kolei w grupie pacjentów bez rozpoznania choroby nowotworowej stwierdzono częściej współwystępowanie przewlekłej niewydolności nerek oraz cukrzycy.

Przebieg kliniczny i objawy infekcji SARS-CoV2 różniły się w poszczególnych grupach. W podgrupie chorych z rozpoznaniem nowotworów złośliwych o lekkim przebiegu zakażenia u pacjentów najczęściej obserwowano osłabienie (36,5%), bóle mięśni (31,7%), bóle głowy (25,3%) oraz anosmię i/lub aguzję (10%), a u chorych hospitalizowanych niezależnie od grupy do której zostali włączeni, występowała duszność, kaszel oraz gorączka. Natomiast najrzadziej występowały objawy ze strony układu pokarmowego takie jak: biegunka czy wymioty.

Lek. Maria Pawłowicz stwierdziła istotne różnice w zakresie objawów radiologicznych pomiędzy analizowanymi grupami: w tomografii komputerowej klatki piersiowej obraz zmian w płucach o charakterze mlecznej szyby najczęściej opisywany był w grupie NON-OIT (u 50%), a ewolucja zmian radiologicznych w mięszu płuc w kierunku obrazu mozaiki („kostka brukowa”) zaobserwowano częściej u chorych hospitalizowanych w Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii jak i również największe zajęcie mięszu płucnego w obrazie tomograficznym z medianą 65% (50-80%). U 94% pacjentów zmiany były obustronne i towarzyszyły im guzki (u 30%), płyn w jamach opłucnowych (u 28%) lub limfadenopatia (u 26%). W podgrupie chorych NPL-L u 65% pacjentów nie stwierdzono obecności zmian radiologicznych.

Postępowanie farmakologicznie infekcji SARS-CoV2 w podgrupie NPL-L u 12 chorych (19%) obejmowało antybiotykoterapię, u 45 (71,4%) heparynę drobnocząsteczkową. W podgrupie NPL-C w 1 przypadku (2,2%) włączono leczenie przeciwwirusowe remdesivirem oraz przetoczono osocze ozdrowieńców, 5 chorych (11,1%) wymagało respiratoroterapii, a 3 chorych (6,6%) dializoterapii. W grupie NON-OIT u 9 chorych (18%) zastosowano remdesivir, u 19 (38%) osocze ozdrowieńców, 6 (12%) wymagało wspomaganie oddechu wentylacją mechaniczną, a u 1 chorego (2%) zastosowano leczenie nerkozastępcze. W grupie NON-OIT oraz OIT wszyscy chorzy otrzymali leczenie przeciwkrzepliwe z zastosowaniem heparyny drobnocząsteczkowej, tlenoterapię, płynoterapię dożylną, antybiotykoterapię oraz sterydy. Wśród chorych hospitalizowanych w Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii 98% pacjentów wymagało leczenia respiratorem, 8 (16%) dializoterapii, a osocze ozdrowieńców podano 9 chorym (18%).

Jednoznacznie Kandydatka wykazała, że w populacji chorych z rozpoznaniem litych nowotworów złośliwych zakażenie COVID-19 wiązało się z 5-krotnie wyższym ryzykiem zgonu w odniesieniu do populacji chorych hospitalizowanych w strefie COVID-19 (śmiertelność 20% w grupie NPL wobec 4% w grupie NON-OIT). W grupie badanej o ciężkim przebiegu zakażenia COVID-19 zakończonym zgonem odnotowano wyższy odsetek chorych z rozpoznaniem nowotworów płuc (27,3%), z kolei w grupie ozdrowieńców przeważającą większość chorych stanowiły rozpoznania nowotworów układu pokarmowego (26,7%) oraz piersi (25,6%). Stopień zaawansowania nowotworu nie różnił się istotnie w obu podgrupach: chorobę ograniczoną miejscowo lub uogólnioną wykazano w przypadku ozdrowieńców odpowiednio u 44,2% i 55,8% chorych, natomiast w podgrupie zakończonej zgonem odpowiednio, 45,5% i 54,5%. Przerzuty do płuc rozpoznano u 82,1% ozdrowieńców oraz 72,7% chorych, których hospitalizacja zakończyła się zgonem. W zakresie parametru płci ozdrowieńców kobiety stanowiły 58,1%, mężczyźni 41,9% ($p=0,11$), a mediana wieku wyniosła 67 lat (59,0-74,0; $p=0,014$). W przypadkach zakończonych niepowodzeniem leczenia (zgon) w chwili rozpoczęcia hospitalizacji obserwowano statystycznie istotnie niższe wartości wskaźnika saturacji z medianą 90% (88,2%-93,0%; $p<0,001$) a 68,2% chorych zakwalifikowano według stanu sprawności jako 3 lub 4 w skali ECOG ($p<0,001$).

Znamienne różnice pomiędzy obiema grupami wykazano w zakresie wyników oznaczeń parametrów laboratoryjnych: w grupie ozdowieńców większą liczbę limfocytów we krwi obwodowej z medianą $1 \times 10^3/\text{mL}$ (1,0 - 2,2 tys./mL), monocytów z medianą $1 \times 10^3/\text{mL}$ (0,5 - 0,9 tys./mL), niższe stężenie w surowicy D-dimerów z medianą 480 ng/ml (320,0 - 1050,0 ng/ml) oraz CRP z medianą 5 mg/L (2,3 - 24,0 mg/L) ($p < 0,001$). Spośród wartości współczynników istotnie wyższe wartości NLR oraz PLR stwierdzono w grupie hospitalizacji pacjentów zakończonych zgonem.

Identyfikując czynniki ryzyka zgonu wewnątrzszpitalnego w przebiegu infekcji SARS-CoV-2 w grupie badanej Doktorantka wykonała wieloczynnikową analizę logistyczną, której model oparty o wartość współczynnika NLR wskazał istotne statystycznie czynniki ryzyka zgonu takie jak: stan sprawności ogólnej 3-4 w skali ECOG (OR 8,713; 95% CI: 0,869 - 1,811; $p = 0,094$; VIF 2,2) oraz liczbę monocytów we krwi obwodowej (OR 0,012; 95% CI: 0,000-0,621; $p = 0,052$; VIF 1,6). Analogiczna analiza Doktorantki dotycząca modelu opartego o wskaźnik PLR ujawniła istotność statystyczną w zakresie liczby monocytów, liczby płytek krwi we krwi obwodowej, a także w zakresie stanu sprawności ogólnej 3-4 wg skali ECOG, podobnie jak dla modelu opartego o współczynnik MLR czynnikiem predykcyjnym zgonu w przebiegu infekcji SARS-CoV-2 również okazał się stan sprawności ogólnej 3 - 4 wg skali ECOG.

W zakresie CRP silny i znamieny efekt stymulujący jego stężenia w surowicy krwi (OR 0,023; 95% CI: 0,001 - 0,257; $p = 0,009$; VIF 1,4) wywierał poziom limfocytów we krwi obwodowej.

Ponadto Lek. Maria Pawłowicz dodatkowo przeprowadziła analizę z wyznaczeniem krzywych ROC dla poszczególnych modeli w odniesieniu do rozpoznawania ryzyka infekcji SARS-CoV-2 o ciężkim przebiegu. Wykazano, że modelem o najwyższej wartości klasyfikacyjnej okazał się model oparty o wartość współczynnika NLR z AUC 96,5%. Czynniki predykcyjnymi infekcji SARS-CoV-2 o ciężkim przebiegu w modelu opartym o wartość współczynnika NLR okazały się: liczba monocytów we krwi obwodowej, stężenie D-dimerów w surowicy krwi oraz wartość współczynnika CCI. Porównując model opartego o wartość współczynnika PLR wpływ stymulujący na ciężkie zakażenie SARS-CoV-2 wywarł stopień sprawności ogólnej 3-4 wg skali ECOG, wartość współczynnika współchorobowości Charlson, liczba monocytów we krwi obwodowej oraz stężenie D-dimerów w surowicy krwi. Podobne wyniki uzyskano w analizie wieloczynnikowej opartej o wartość współczynnika MLR jaki i o stężenie CRP w surowicy krwi.

Kandydatka wykonała także analizę krzywych ROC pod kątem wartości diagnostycznej modeli opartych o stężenie CRP w surowicy krwi oraz współczynników: NLR, PLR, MLR w rozpoznawaniu ciężkiego przebiegu infekcji SARS-CoV-2 wykazując, że wszystkie modele wykazały porównywalną, wysoką wartość diagnostyczną, ale najwyższą czułością i specyficznością z AUC 97,9% charakteryzował się model oparty o współczynnik PLR.

Z kolei biorąc pod uwagę wyniki uzyskane poprzez analizę krzywych ROC, modelem o najwyższej czułości i specyficzności w selekcji chorych obarczonych ryzykiem zgonu z powodu COVID-19 okazał się model oparty o wartość współczynnika NLR (AUC 96,5%).

Podsumowując uzyskane wyniki, przeprowadzona przez Autorkę dysertacji eksploracja szacująca prawdopodobieństwo ciężkiego przebiegu zakażenia lub zgonu w przebiegu COVID-19 u chorych na łagodne nowotwory złośliwe posłużyła stworzeniu nomogramów umożliwiających podjęcie decyzji odnośnie sposobu leczenia - ambulatoryjnego lub szpitalnego. W oparciu o analizę regresji logistycznej z wykorzystaniem metody eliminacji wstecznej, uzyskano zmienne o istotnym statystycznie znaczeniu, które posłużyły konstrukcji uniwersalnych narzędzi z możliwością wykorzystania w codziennej praktyce klinicznej.

Wnioski

Na podstawie uzyskanych wyników Doktorantka wyciągnęła wnioski, które były zgodne, z założonymi celami:

1. Ciężki przebieg infekcji SARS-CoV-2 związany jest z istotną śmiertelnością wśród chorych z rozpoznaniem łagodnych nowotworów złośliwych.
2. Jako grupę ryzyka narażoną na ciężki przebieg COVID-19 wyodrębniono chorych na nowotwory złośliwe płuc, ośrodkowego układu nerwowego, z procesem nowotworowym w stadium rozsiewu, obciążonych współchorobowością, w starszym wieku oraz w stanie sprawności ogólnej 3-4 wg skali ECOG.
3. Markery systemowej odpowiedzi zapalnej związane z morfologią krwi obwodowej, tj. NLR, PLR, MLR, mają uznaną wartość diagnostyczną i predykcyjną wystąpienia ciężkiego przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 oraz ryzyka zgonu z powodu COVID-19 w populacji chorych z rozpoznaniem złośliwych guzów łagodnych – niniejszym opracowaniem - potwierdzoną w warunkach polskich.
4. Identyfikacja klinicznych i laboratoryjnych czynników ryzyka ciężkiego przebiegu i zgonu z powodu COVID-19 u chorych na łagodne guzy łagodne umożliwiła stworzenie nomogramów, będących uniwersalnym narzędziem wspierającym decyzje terapeutyczne w codziennej praktyce klinicznej.



Podsumowanie

Temat, który podjęła Doktorantka jest ważny z uwagi na dylemat, czy chorzy z aktywną infekcją SARS-CoV-2 oraz aktywnym nowotworem powinni i czy mogą jednocześnie być leczeni onkologicznie.

Praca jest ciekawa, przejrzysta, dobrze zaplanowana i czyta się ją z przyjemnością i lekkością, a dodatkowe ryciny, wykresy niewątpliwie podnoszą jej atrakcyjność. Doktorantka w swojej pracy wykazała się dobrym warsztatem naukowym, umiejętnością prospektywnego i logicznego myślenia, które świadczą o znajomości zasad planowania i przeprowadzania badań naukowych.

Nie ma także wątpliwości odnośnie znaczącego wkładu w pracę badawczą Doktorantki, który niewątpliwie był znaczący i samodzielny, chociaż oczywiście pod „czujnym okiem” Promotora.

W dyskusji, lek. Maria Pawłowicz oceniła i porównała swoje wyniki z danymi literaturowymi w sposób prawidłowy, z krytycznym spojrzeniem na własne wyniki. W podsumowaniu i dyskusji Doktorantka zawarła ograniczenia tej pracy wynikające z jednoośrodkowej rekrutacji chorych, małej grupy pacjentów, jej retrospektywnego charakteru oraz heterogenności badanej grupy. Autorka wymienia także zalety tej pracy: populacja jest reprezentatywna dla ogólnej populacji Polski, leczenie przeprowadzone z powodu COVID-19 jak i choroby nowotworowej w sposób standaryzowany i zgodny z bieżącymi zaleceniami postępowania w zakażeniach SARS-CoV-2 PTEiLChZ oraz Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, scharakteryzowanie ważnego problemu klinicznego jakim jest ciężki przebieg zakażenia SARS-CoV-2, szczegółowa analiza przydatności markerów zapalnych, będących pochodnymi morfologii krwi obwodowej z rozmazem tj. współczynników: NLR, PLR, MLR, stworzenie nomogramów umożliwiających szybką i prostą identyfikację chorych z rozpoznaniem złośliwych guzów litych obarczonych ryzykiem hospitalizacji lub zgonu z powodu infekcji SARS-CoV-2. Niemniej ograniczenia są na tyle istotne, że mogą wpływać na wartość uzyskanych wyników. Natomiast uzyskane wyniki są bardzo mocną podstawą do stworzenia hipotezy badawczej, która powinna zostać sprawdzona w badaniach pozbawionych ograniczeń wspomnianych powyżej i przeprowadzonych w sposób prospektywny.

Na ogromne podkreślenie zasługuje jakość dobranych metod statystycznych, które niewątpliwie podnoszą jakość pracy i dokumentują w sposób prawidłowy uzyskane wyniki przekładając je na odpowiednie wnioski.



Ponadto dołączenie suplementu dotyczącego ludzkich koronawirusów było dobrą i trafną decyzją, przybliży czytelnikowi jakim wyzwaniem dla współczesnej medycyny są zakażenia nimi. Świadczy to także o dużej wiedzy lek. Marii Pawłowicz i potwierdza, że zgłębiła ten temat w sposób bardzo szczegółowy oraz posiada znaczną wiedzę w tym zakresie.

Warto było by także umieścić w cytowanym piśmiennictwie wyniki „polskiego” wieloośrodkowego badania „Impact of COVID-19 on anxiety levels among patients with cancer actively treated with systemic therapy” ESMO Open 2020 Oct;5(5): (Dawid Sigorski, Paweł Sobczuk, Małgorzata Osmola, Kamil Kuć, Anna Walerzak, Michał Wilk, Tomasz Ciszewski⁴, Sylwia Kopeć, Karolina Hryń, Piotr Rutkowski, Rafał Stec, Cezary Szczylik, Lubomir Bodnar), którego celem była ocena związku między poziomem lęku wywołanego nowotworem a zagrożeniem zakażenia koronawirusem wśród pacjentów z rozpoznaną chorobą nowotworową aktywnie leczonych terapią systemową w czasie pandemii COVID-19.

Chciałbym także zaznaczyć, że oceniana przeze mnie praca może mieć swoje istotne implikacje kliniczne, jednak wymaga to potwierdzenia w badaniach bez ograniczeń o których Doktorantka wspomniała powyżej. Dlatego wnioskiem płynącym z tej pracy jest konieczność dalszych badań w tym kierunku.

Po szczegółowym zapoznaniu się całością pracy jednoznacznie stwierdzam, że nie mam uwag obniżających jej poziom.

Jednak z obowiązku recenzenta znalazłem następujące drobne uchybienia – literówki, których praktycznie nie można uniknąć w tak obszernej dysertacji:

1. błędy literówki i stylistyczne wymagające drobnej korekty:

- str. 22: „pacjenci bez rozpoznania choroby nowotworowej z zakażeniem SARS-CoV-2 niewymagający hospitalizacji na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii” – powinno być: „pacjenci bez rozpoznania choroby nowotworowej z zakażeniem SARS-CoV-2 niewymagający hospitalizacji na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii”;

- str. 52: „W tabeli 19 przedstawiono wyniki analizy modelu regresji wielorakiej opartej o ocenę stężenia CRP w surowicy krwi. Efektem o wpływie silnie stymulującym (OR 0,023; 95% CI: 0,001 – 0,257; p = 0,009; VIF 1,4) okazało się stężenie limfocytów we krwi obwodowej”. – powinno być: „W tabeli 19 przedstawiono wyniki analizy modelu regresji wielorakiej opartej o ocenę stężenia CRP w surowicy krwi. Efektem o wpływie silnie



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Klinika Onkologii

stymulującym (OR 0,023; 95% CI: 0,001 – 0,257; $p = 0,009$; VIF 1,4) okazał się poziom limfocytów we krwi obwodowej”.

Pomijając moje uwagi, przedstawiona do oceny rozprawa spełnia ustawowe wymogi na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Należy podkreślić, że badanie zostało zaplanowane, wykonane i opisane na dobrym poziomie naukowym i niewątpliwie stanowi próbę rozwiązania oryginalnego zagadnienia naukowego dotyczącego identyfikacji czynników ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 u chorych z rozpoznaniem litych nowotworów złośliwych z współtowarzyszącym zakażeniem SARS-CoV-2, określeniem wartości diagnostyczno-rokowniczej markerów zapalnych: NLR, MLR, PLR, CRP w polskiej populacji oraz stworzeniem nomogramów celem szybkiej identyfikacji chorych z rozpoznaniem złośliwych guzów litych obarczonych ryzykiem hospitalizacji lub zgonu z powodu COVID-19.

W związku z powyższym z przyjemnością wnioskuję do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie o dopuszczenie lek. Marii Pawłowicz do dalszych etapów procedury przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Kliniki Onkologii
prof. zw. dr hab. n. med. Rafał Wiesław Stec

Prof. zw. dr hab. n. med. Rafał Stec

