

Dr hab. n. med. Lubomir Bodnar, prof. UPH

Siedlce 2022-12-18

Instytut Nauk o Zdrowiu

Uniwersytet Przyrodniczo Humanistyczny w Siedleach

ul. Konarskiego 2

08-110 Siedlce

Sz. Pan

Prof. dr hab. n. med. Kazimierz Roszkowski-Śliż

Przewodnicząca Rady Naukowej

Narodowego Instytutu Onkologii

Im. Marii Skłodowskiej- Curie

Państwowego Instytutu Badawczego

Recenzja pracy doktorskiej lek. Marii Pawłowicz: „Czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 u chorych na złośliwe nowotwory lite.”

Na początku 2020 r. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) ogłosiła stan pandemii w odniesieniu do choroby COVID-19 wywoływanej przez wirus SARS-CoV-2. Strach i niepokój związane z koronawirusem zmieniły niemalże wszystkie obszary funkcjonowania społecznego w każdym aspekcie naszego życia. Rosnąca zachorowalność i śmiertelność z powodu COVID-19 doprowadziła do zmian w organizacji i funkcjonowaniu systemu opieki zdrowotnej w tym

szczególnie dotyczących chorych onkologicznych. Dane pojawiające się z badań obserwacyjnych już w pierwszych miesiącach trwania pandemii pokazały, że wskaźnik infekcji SARS-CoV-2 wśród pacjentów z nowotworami był prawie dwukrotnie wyższy niż w populacji ogólnej. Pacjenci z nowotworami byli bardziej narażeni na hospitalizację, przyjęcie do oddziałów intensywnej terapii i konieczność prowadzenia mechanicznej wentylacji z powodu COVID-19 niż chorzy z populacji ogólnej. Ryzyko ciężkiego przebiegu tej choroby wzrastało przeciętnie 3- 5-krotnie w kohortach pacjentów onkologicznych. Jednak wielu chorych miało prowadzoną terapię onkologiczną bez konieczności odrażania rytmu leczenia przeciwnowotworowego w tym pacjenci ze stwierdzoną infekcją SARS-CoV-2 o przebiegu skąpo-objawowym lub bezobjawowym.

Stąd istnieje pilna potrzeba poszukiwania efektywnych biomarkerów mogących wskazywać pacjentów onkologicznych zagrożonych ciężkim przebiegiem COVID-19, gdyż obecnie obserwuje się nadal przypadki chorych z dodatnimi wynikami testów wskazującymi na czynną infekcję wirusem SARS-CoV-2 w trakcie terapii przeciwnowotworowej. Dodatkowym ważnym aspektem jest możliwość pojawiania się w przyszłości innych wariantów genetycznych tego koronawirusa, który może wywołać nawrót masowych zachorowań na COVID-19.

Wiedza o zjawiskach towarzyszących COVID-19 budowała się na naszych oczach na przestrzeni zaledwie trzech ostatnich lat w sposób nieco chaotyczny, gdyż często brakowało czasu i możliwości zorganizowania badań prospektywnych z losowym doбором chorych. Większość danych o potencjalnych biomarkerach dla ciężkości przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 pochodzi z przeglądów systematycznych i metaanaliz badań obserwacyjnych, które wskazują na istotny związek limfopenii, małopłytkowości, podwyższonego poziomu CRP, prokalcytoniny, LDH i D-dimerów a gorszymi wynikami leczenia tej choroby.

Pojedyncze badania pokazały, przydatność rokowniczą biomarkerów zapalnych, towarzyszących COVID-19, o których również wiadomo, że mogą mieć istotne znaczenie prognostyczne w złośliwych nowotworach litych jak np.: liczba neutrofili, limfocytów i płytek krwi, a także wyliczone na ich podstawie współczynniki. Jednak chorzy z nowotworami byli niedostatecznie reprezentowani w większości badań obserwacyjnych związanych z analizami przebiegu COVID-19, stanowiąc zwykle poniżej 4% badanych populacji. Poznanie czynników prognostycznych tanich i możliwych do wykonania w każdym laboratorium może mieć ogromne znaczenie dla codziennej praktyki klinicznej.

Z przyjemnością zatem przeczytałem przedstawioną mi do recenzji rozprawę doktorską lek. Marii Pawłowicz, która zajęła się tymi kwestiami w dysertacji pt. „Czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 u chorych na złośliwe nowotwory lite.” przygotowaną pod opieką naukową dr hab. n. med. Jakuba Żołnierka.

Poniżej przedstawiam komentarze i wnioski wynikające z oceny formalnej i merytorycznej.

Przedstawiona do oceny rozprawa posiada typowy układ rozdziałów, których zawiera łącznie dwanaście. Praca obejmuje wraz ze streszczeniami i tabelami 126 stron wydruku komputerowego. Rozprawa została zilustrowana 34 tabelami oraz 33 rycinami. Układ pracy jest poprawny.

Na początku rozprawy znajduje się spis treści, a po nim bezpośrednio wykaz skrótów. Pierwszy rozdział dysertacji stanowi przegląd aktualnego piśmiennictwa przedmiotu i zawiera syntetyczny, bardzo wyselekcjonowany pod względem zawartości merytorycznej wybór doniesień naukowych, w którym doktorantka opisuje aktualny stan wiedzy oraz istotę podjętego przez nią tematu pracy. Rozdział ten zawiera zagadnienia związane z definiowaniem COVID-19, światowe oraz polskie dane epidemiologiczne dotyczące tej pandemii, związków pomiędzy infekcją SARS CoV-2 a nowotworami a także markerami ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej. Znaczącą część analizy piśmiennictwa doktorantka poświęciła omówieniu roli zapalenia w COVID-19, co stanowi przyczynek do oceny hematologicznych markerów odpowiedzi zapalnej jako potencjalnych czynników diagnostyczno-prognostycznych u chorych z rozpoznaniem litych nowotworów złośliwych ze współistniejącym zakażeniem SARS-CoV-2 jako głównego obiektu zainteresowań pracy badawczej.

Autorka opracowania wyznaczyła trzy szczegółowe cele badawcze, które zostały zdefiniowane w sposób precyzyjny i w mojej opinii dotyczą istotnych problemów klinicznych:

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.

Materiał i metody stanowią kolejny rozdział pracy, szczegółowo opisujący przebieg badania. Doktorantka przeprowadziła badanie obserwacyjne retrospektywne. Analizie poddane zostały wszystkie przypadki potwierdzonego zakażenia SARS-CoV-2 chorych z rozpoznaniem złośliwych guzów litych leczonych w Oddziale Onkologii Klinicznej, Poradni Onkologicznej oraz Strefie COVID-19 Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Białej Podlaskiej w okresie od października 2020 roku do czerwca 2021 roku. Badanie uzyskało zgodę Lokalnej Komisji Bioetycznej przy Okręgowej Izbie Lekarskiej w Lublinie.

Rozdział zawiera szczegółowe procedury badawcze, informacje o sposobach pozyskiwaniu danych klinicznych. Autorka pracy szczegółowo określiła poddane analizie zmienne kliniczno-laboratoryjne szczególnie te dotyczące markerów hematologicznych odpowiedzi zapalnej. Następnie w rozdziale tym, Doktorantka opisała metody statystyczne użyte w pracy, które stanowią mocną stronę rozprawy.

W kolejnym, czwartym rozdziale autorka zawarła szczegółową prezentację wyników przeprowadzonych analiz. Do badania zakwalifikowano 108 chorych z potwierdzonym zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 i z rozpoznaniem litym nowotworem złośliwym. Badaną populację podzielono na dwie grupy: 63 chorych, klasyfikowanych jako ramię o przebiegu lekkim (NPL-L.) oraz 45 pacjentów wymagających hospitalizacji o przebiegu ciężkim (NPL-C). Do każdego z ramion przypisano grupy kontrolne zawierające po 50 chorych bez wywiadu chorób onkologicznych, tj. pierwszą tzw. OIT, rekrutującą się spośród chorych hospitalizowanych w tym samym przedziale czasowym w Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Białej Podlaskiej z powodu potwierdzonej infekcji SARS-CoV-2 oraz drugą tzw. NON-OIT o przebiegu zakażenia nie wymagającym hospitalizacji.

W kolejnych podrozdziałach, pod tabelami i bardzo ładnymi rycinami zamieszczono podsumowania uzyskanych wyników ilustrujące uzyskane zależności pomiędzy badanymi parametrami jednak wykonano to w sposób nieco mało czytelny. Wkradły się małe błędy edytorskie jak np. brak jest interpretacji wyników pokazanych na rycinie 14. dotyczących porównania stężenia D-dimerów w surowicy krwi u pacjentów z grup badanych i kontrolnych. Z kolei, na stronie 55 rozprawy pomyłono w tekście odniesienie się do tabeli 18 z kolejną nr.

19 dotyczącą prezentacji wyników analizy modelu regresji wielorakiej opartej o ocenę stężenia CRP.

W rozdziale piątym pracy, w omówieniu jest umiejętnie napisana polemika z danymi z piśmiennictwa światowego a także odautorska interpretacja uzyskanych przez Doktorantkę wyników. Autorka w logiczny, przejrzysty i uporządkowany sposób przeprowadza omówienie kolejnych rezultatów pracy oraz prowadzi dyskusję w pełni udowadniając swoją dojrzałość naukową. W podrozdziale 5.7 podaje też ograniczenia swojej pracy, co w mojej ocenie jest kluczowe dla charakteru ocenianych parametrów z uwagi na małą liczebność ocenianej grupy heterogenność zarówno w grupach badanych jak też kontrolnych.

Uzyskane wyniki pozwoliły na sformułowanie czterech wniosków, które zostały przedstawione w rozdziale szóstym w sposób opisowy, z których 2-4 stanowią bezpośrednią odpowiedź na trzy postawione cele pracy. Pierwszy wniosek jest dla mnie trochę nie w pełni zrozumiały, ponieważ nie wynika z całości zaprezentowanych wyników. Warto zauważyć, że wszyscy pacjenci 100% (50/50) analizowanej populacji z grupy kontrolnej OIT bez wywiadu chorób nowotworowych zmarli wobec 20,3% (22/108) z grupy NPL (z potwierdzonym zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 i z rozpoznanym litym nowotworem złośliwym). Można byłoby wysnuć na tej podstawie wniosek odmienny.

Rozdział siódmy i ósmy to standaryzowane streszczenia w języku polskim i poprawnym angielskim. Kolejne rozdziały dziewiąty, dziesiąty oraz jedenasty zawierające odpowiednio suplement, spis tabel i rycin dopełniają całości pracy chociaż mogłyby zostać przedstawione jako załączniki jednak być może wynika to z lokalnych wytycznych stosowanych w NIO- PIB.

Piśmiennictwo, stanowiące ostatni rozdział rozprawy jest szerokie zawiera aż 165 pozycji. Jest dobrane właściwie odpowiednio zacytowane w pracy, w zdecydowanej większości anglojęzyczne i pochodzi z ostatnich 3 lat. Jednak autorka nie skorzystała z jednolitego modelu cytowań, który jest zwykle stosowany w takich publikacjach jak np. Vancouver lub Chicago.

Podsumowanie recenzji

Przedłożona do oceny rozprawa doktorska zawiera interesujący pomysł badawczy, zrealizowany zgodnie z zasadami retrospektywnych badań obserwacyjnych. Uzyskane wyniki Doktorantka umiejętnie zestawiała z aktualnymi danymi z piśmiennictwa światowego. Wnioski z przeprowadzonego badania mają wartość przede wszystkim poznawczą w zakresie możliwości wykorzystania prostych biomarkerów klinicznych uwzględniających

hematologiczne wskaźniki zapalne jako czynniki diagnostyczno-prognostyczne. Zachęcam doktorantkę do opublikowania części wyników rozprawy w czasopiśmie z listy filadelfijskiej oraz przedstawienia praktycznych nomogramów w formie elektronicznie dostępnych kalkulatorów.

Podsumowując, pomimo drobnych niedociągnięć, przedstawiona do oceny rozprawa stanowi wartościową analizę ciekawego zagadnienia naukowego i jest istotnym przyczynkiem w zakresie budowania wiedzy na temat możliwości wykorzystania prostych biomarkerów dostępnych w codziennej praktyce klinicznej w przewidywaniu wyników leczenia chorych na złośliwe nowotwory lite zakażonych wirusem SARS-CoV-2. Oceniając całość rozprawy stwierdzam, że spełnia ona ustawowe wymogi stawiane rozprawom doktorskim i tym samym jest podstawą do ubiegania się o stopień naukowy doktora. Przedkładam zatem Wysokiej Radzie Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im Marii Skłodowskiej-Curie Państwowego Instytutu Badawczego wniosek o dopuszczenie lek. Marii Pawłowicz do dalszych części przewodu doktorskiego.