



Prof. zw. dr hab. med. Wojciech P. Polkowski
Kierownik Katedry Onkologii i Kliniki
Chirurgii Onkologicznej
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Lublin, 20 marca 2024 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Katarzyny Marcisz-Grzanki pt. *Czynniki prognostyczne i predykcyjne w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego.*

Rak gruczolowy żołądka jest piątym pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym i trzecią główną przyczyną zgonów z powodu raka na świecie. Objawy choroby są mało specyficzne, a rozpoznanie następuje często w stadium zaawansowanym uniemożliwiającym wyleczenie. Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów z 2019 r. wskazują, że na nowotwory złośliwe żołądka w Polsce zachorowało ponad 5 tys. osób. Mimo, że od wielu lat obserwuje się zmniejszanie się liczby nowych przypadków i zgonów z powodu tego nowotworu, zachorowalność na raka żołądka w Polsce należy do najwyższych w Europie. W 2020 r. Polska znajdowała się na trzecim miejscu wśród krajów Europy Środkowej i Wschodniej pod względem częstości występowania raka żołądka.

Obecnie głównym problemem w leczeniu chorych na (a nie „z” jak w tytule rozprawy) raka żołądka w naszym kraju jest jego znaczny stopień zaawansowania w chwili rozpoznania, wymagający leczenia wielodyscyplinarnego, oraz źle rokujące uogólnienie w otrzewnej. Od kilku lat standardem chemioterapii okołooperacyjnej chorych na zaawansowanego raka żołądka w dobrym stanie ogólnym jest schemat FLOT. Przed leczeniem chirurgicznym chorzy leczeni są 4 cyklami tej dość toksycznej chemioterapii. Trudno jest przewidzieć przed takim leczeniem, którzy chorzy odniosą

największe korzyści, a u których należy się liczyć wręcz z progresją choroby, co wiąże się z ryzykiem niemożności leczenia chirurgicznego i koniecznością jedynie postępowania paliatywnego.

Dlatego podjęcie przez doktorantkę tematu przydatności obecności komórek nowotworowych w popłuczynach z otrzewnej jako czynnika prognostycznego w długoterminowej obserwacji, identyfikacja surowiczych biomarkerów wczesnej odpowiedzi na chemioterapię neoadjuwantową oraz ocena bezpieczeństwa i skuteczności schematu FLOT w populacji polskiej, jest poznawczo uzasadnione i może mieć realne zastosowanie w praktyce klinicznej.

Rozprawa doktorska zawiera monotematyczny cykl trzech recenzowanych publikacji w czasopismach z tzw. listy filadelfijskiej o współczynniku oddziaływania (*impact factor*; IF) co najmniej 3, a doktorantka jest pierwszym autorem w każdej z nich:

- *Long-term observation of gastric patients with positive immunocytochemistry of peritoneal washing. Neoplasma* 2022, 69: 216-23.
- *Safety and efficacy of the FLOT regimen in the Polish population – an analysis of the prospective trial. Neoplasma* 2022, 69: 1445-50.
- *Interleukin-6 as a Predictive Factor of Pathological Response to FLOT Regimen Systemic Treatment in Locally Advanced Gastroesophageal Junction or Gastric Cancer Patients. Cancers* 2024, 16: 757.

Doktorantka jasno sformułowała cele swoich analiz w każdej z prac cyklu publikacji.

W pierwszym artykule doktorantka przedstawiła wyniki prospektywnej, długoterminowej obserwacji 157 chorych, u których na wstępie operacji żołądka pobrano popłuczyny otrzewnej, a następnie wykonano ocenę immunocytochemiczną obecności wolnych komórek nowotworowych. Pozytywny wynik popłuczyn z otrzewnej powiązано z klinicznym stopniem zaawansowania raka

żołądka (dlaczego nie patologicznym – pTNM ?), przeżyciem całkowitym i wolnym od progresji.

Badanie, zajmuje się ważnym, lecz często pomijanym aspektem raka żołądka, mianowicie obecnością wolnych komórek nowotworowych w popłuczynach z otrzewnej i ich wpływie na rokowanie. Ponadto określa praktyczne klinicznie znaczenie oceny immunocytochemicznej obecności wolnych komórek nowotworowych w prognozowaniu raka żołądka, co może mieć istotne implikacje dla strategii leczenia.

W drugiej i trzeciej publikacji przedstawiono wyniki prospektywnego badania przeprowadzonego w celu identyfikacji surowiczych biomarkerów wczesnej odpowiedzi na chemioterapię neoadjuwantową oraz oceny bezpieczeństwa i skuteczności schematu FLOT w populacji polskiej. Grupę badaną stanowiło 71 chorych i 15 zdrowych ochotników, u których dokonano analizy: morfologii krwi obwodowej, parametrów biochemicznych, CEA, CA125, CA19.9 i fibrynogenu. Krążące komórki nowotworowe, interleukiny 1 β , 6, 8 i 10 mierzono w pilotażowej grupie 40 chorych.

Doktorantka stwierdziła związek pomiędzy obecnością wolnych komórek nowotworowych w popłuczynach z otrzewnej, a charakterystyką kliniczną badanych chorych. Przeżycia 5- i 10-letnie u chorych z ujemnym wynikiem popłuczyn z otrzewnej (CY0) były dłuższe niż u chorych z dodatnim wynikiem (CY1).

Wysoki odsetek, bo ponad 93% chorych ukończyło 4 cykle chemioterapii przedoperacyjnej, a blisko 79% otrzymało chemioterapię pooperacyjną. U co czwartego chorego odnotowano toksyczność G3/4 podczas chemioterapii przedoperacyjnej, natomiast u co piątego podczas chemioterapii pooperacyjnej. Neutropenia G3/4 wystąpiła u 5% i 2% chorych w leczeniu odpowiednio przed- i pooperacyjnym. Nie odnotowano przypadków gorączki neutropenicznej ani infekcji.

Szacowany wskaźnik 3-letnich przeżyć całkowitych wynoszący 60% świadczy o skuteczności zastosowanego schematu leczenia, aczkolwiek jest potrzeba dłuższego okresu obserwacji.

Spośród wszystkich badanych parametrów jedynie poziom IL-6 w surowicy krwi okazał się potencjalnym biomarkerem odpowiedzi patologicznej na chemioterapię neoadjuwantową. Poziom IL-6 przed 2-gim cyklem chemioterapii był istotnie niższy w grupie całkowitej odpowiedzi patologicznej w porównaniu z grupą, w której nie stwierdzono odpowiedzi. Podobna zależność wystąpiła w podgrupie ypN0 w porównaniu z podgrupą ypN+. Poziom IL-6 przed 1-szym cyklem chemioterapii był istotnie wyższy w grupie ypN+ w porównaniu z ypN0.

Wyniki niniejszej pracy doktorskiej potwierdziły dotychczasowe obserwacje, że obecność wolnych komórek nowotworowych w popłuczynach z otrzewnej (CY1) jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. Ponadto wykazały dobrą skuteczność oraz możliwą do zaakceptowania toksyczność chemioterapii okołooperacyjnej FLOT w populacji polskiej pod warunkiem (!) zastosowania GCS-F jako profilaktyki pierwotnej gorączki neutropenicznej i neutropenii G3/4. Interleukina 6 wydaje się być potencjalnym czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi patologicznej na chemioterapię neoadjuwantową.

Jasno sformułowane konkluzje z przeprowadzonych badań nie uwalniają recenzenta od pytań dla rozwiania wątpliwości:

Czy obecność wolnych komórek rakowych w popłuczynach otrzewnej pobranych podczas operacji poprzedzonej u większości chorych 4 cyklami FLOT, jest wynikiem nieskuteczności leczenia neoadjuwantowego (brak konwersji z CY1 do CY0), czy też progresją choroby (konwersja CY0 do CY1) ?

Czy profilaktykę G-CSF można już obecnie uznać za standard leczenia podczas chemioterapii według schematu FLOT?

W podsumowaniu swojej rozprawy doktorantka słusznie przyznaje, że IL-6 może być biomarkerem predykcyjnym odpowiedzi patologicznej na chemioterapię

neoadjuwantową poprzez wskazanie chorych ypN+ i non-pCR o złym rokowaniu (AUC odpowiednio 0,751 i 0,826). Wyniki uzyskano jednak na małej grupie chorych i obecnie nie można ich zastosować w codziennej praktyce klinicznej. Praca doktorantki w tym zakresie otwiera perspektywę na dalsze badania nad skutecznością połączenia chemioterapii z cząstkami skierowanymi na blokowanie receptora dla IL-6 w leczeniu okołooperacyjnym. To badanie jest dowodem na innowacyjne podejście doktorantki do przewidywania skuteczności leczenia za pomocą oceny IL-6, czynnika wpływającego na rozwój i progresję nowotworów. Obiecujące wyniki badania wskazują na możliwość wykorzystania IL-6 jako biomarkera predykcyjnego, jednak dla ich zastosowania w praktyce klinicznej konieczne są dalsze badania na większej grupie chorych, być może wieloośrodkowe.

Rozprawa doktorska lek. K. Marcisz-Grzanki charakteryzuje się naukową precyzją oraz rzetelną wiedzę teoretyczną w dziedzinie onkologii, co sprawia, że stanowi ona cenne źródło dla dalszych badań i praktyki klinicznej. Autorka wykazała się umiejętnością integrowania wyników badań z istniejącą wiedzą teoretyczną, co jest kluczowe w dziedzinie medycyny opartej na dowodach naukowych. Praca ta stanowi istotny wkład w poszukiwanie nowych rozwiązań w leczeniu raka żołądka. Wyróżniającym się aspektem tej rozprawy jest próba identyfikacji biomarkerów, które mogłyby być zastosowane dla personalizacji leczenia tej poważnej choroby.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa na stopień doktora nauk medycznych lek. Katarzyny Marcisz-Grzanki pt. *Czynniki prognostyczne i predykcyjne w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego*, odpowiada wymaganiom stawianym tego rodzaju pracom i dlatego przedkładam Wysokiej Radzie Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie, wniosek o dopuszczenie doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.