

Dr hab. n. med. Barbara Radecka, prof. UO<sup>1,2</sup>

Opole, 04 kwietnia 2024 r.

<sup>1</sup>Klinika Onkologii, Instytut Nauk Medycznych

Uniwersytet Opolski w Opolu

<sup>2</sup>Klinika Onkologii z Odcinkiem Dziennym

Opolskie Centrum Onkologii im. Prof. Tadeusza Koszarowskiego

Recenzja rozprawy doktorskiej

Lekarz Katarzyny Marcisz-Grzanki

Tytuł rozprawy:

Czynniki prognostyczne i predykcyjne  
w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym  
rakiem żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego

Ocena wyboru tematu

Rak żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego został uznany za czwarty najczęściej występujący nowotwór i drugą najczęstszą przyczynę zgonów z powodu nowotworów na świecie. Rokowanie jest ściśle związane z zaawansowaniem choroby w chwili rozpoznania. U około 2/3 chorych rak żołądka jest rozpoznawany w stadium miejscowego zaawansowania. Leczenie chirurgiczne pozostaje najskuteczniejszą metodą leczenia u takich chorych, jednak wielu z nich, pomimo zastosowanie optymalnej chirurgii, doświadcza nawrotu choroby, najczęściej w postaci przerzutów odległych. Wynika to z faktu, że już na wczesnym etapie choroba ma charakter mikro-przerzutowy.

Od ponad dekady w Europie standardem postępowania terapeutycznego w pierwotnie operacyjnym, miejscowo zaawansowanym raku żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego jest okołooperacyjna chemioterapia oparta na związkach platyny (obecnie wg schematu FLOT), której zastosowanie poprawia przeżycie wolne od choroby (DFS) i całkowite (OS) w porównaniu do wyłącznego leczenia operacyjnego. Niestety, ok. 10-15% chorych nie odpowiada na przedoperacyjną chemioterapię. Co więcej, leczenie to pozostaje bez istotnego wpływu na ryzyko rozsiewu w otrzewnej. Obecnie nie ma ustalonego standardu postępowania u chorych po gastrektomii z obecnością komórek nowotworowych w popłuczynach z otrzewnej. Ryzyko nawrotu u takich chorych jest wysokie, a rokowanie w przypadku nawrotu jednoznacznie

niekorzystne. Poddaje się zatem pod dyskusję, czy należy skracać przedoperacyjne leczenie u chorych, którzy nie osiągają odpowiedzi oraz jak postępować u chorych z obecnością komórek nowotworowych w popłuczynach z otrzewnej. Poziom trudności w tej dyskusji podnosi fakt, że w codziennej praktyce nie dysponujemy biomarkerami wczesnej odpowiedzi na przedoperacyjną chemioterapię. Niezwykle ważnym jest poszukiwanie takich biomarkerów. To może pomóc klinicyście identyfikować chorych, którzy nie odpowiedzą na takie leczenie, a tym samym uniknąć niepotrzebnej chemioterapii i jej potencjalnych działań niepożądanych. Może także być wskazówką do rozważenia wcześniejszego leczenia operacyjnego. Obecnie przedmiotem intensywnych badań jest ocena mikrośrodowiska guza, w tym jego elementów komórkowych i humoralnych, jak cytokiny, chemokiny, czynniki wzrostu, prostaglandyny, czynniki regulujące angiogenezę, czy zaburzenie epigenetyczne.

Doktorantka zdefiniowała w swojej pracy badawczej trzy cele:

- ocena przydatności obecności komórek nowotworowych w popłuczynach z otrzewnej jako czynnika prognostycznego w długoterminowej obserwacji;
- ocena przydatności surowiczych markerów nowotworowych, wykładników nasilenia stanu zapalnego oraz krążących komórek nowotworowych jako markerów wczesnej odpowiedzi na neoadjuwantowe leczenie systemowe według schematu FLOT;
- ocena bezpieczeństwa i skuteczności schematu FLOT w populacji polskiej.

W kontekście wagi opisanych zagadnień dla optymalizacji leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego raka żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego wybór tematu prowadzonych przez Doktorantkę, lek. Katarzynę Marcisz-Grzanek, wieloletnich badań zasługuje na szczególne uznanie. Temat podjętych przez Doktorantkę badań uważam za aktualny potrzebny i mający implikacje praktyczne.

### Ocena formalna

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska obejmuje jednotematyczny cykl publikacji i ma układ typowy dla tego typu opracowań. Obejmuje streszczenia w języku polskim i angielskim, wykaz prac składających się na cykl, ogólne omówienie zagadnienia, reprint każdej z prac, poprzedzony jej omówieniem w języku polskim oraz podsumowanie i wykaz piśmiennictwa. Dołączono również wykaz doniesień konferencyjnych powiązanych z cyklem publikacji. Całość więc skrupulatnie zebrane oświadczenia wszystkich współautorów poszczególnych prac.

Cykl obejmuje trzy oryginalne prace, opublikowane w latach 2022 – 2024 w recenzowanych czasopismach naukowych. Łączny wskaźnik oddziaływania publikacji składających się na cykl wynosi 11,2.

Na prowadzone badania Doktorantka otrzymała zgodę Komisji Bioetycznej Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie Państwowego Instytutu Badawczego (Opinia Komisji Bioetycznej numer 51/2016/2017 z dnia 5 stycznia 2017 roku).

Projekt był finansowany z funduszy statutowych Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie Państwowego Instytutu Badawczego (grant naukowy SN/GW24/2017 z dnia 13 lutego 2017 roku).

### Ocena merytoryczna

W pierwszej z publikacji, pt. *„Długoterminowa obserwacja chorych z rakiem żołądka z dodatnim wynikiem popłuczyn otrzewnej w ocenie immunocytochemicznej”*, Doktorantka przedstawiła wyniki prospektywnej, długoterminowej analizy chorych poddanych poprzedzającej gastrektomię laparotomii ze śródoperacyjnym płukaniem otrzewnej i następową immunocytochemiczną oceną popłuczyn. Chorych leczono w latach 2002 – 2004, a następnie poddano długoletniej obserwacji i wykazano, że obecność wolnych komórek nowotworowych w popłuczynach wiąże się z wyższym klinicznym zaawansowaniem choroby oraz jest niezależnym niekorzystnym czynnikiem prognostycznym dla przeżycia całkowitego i wolnego od progresji. Atutem tej pracy jest niewątpliwie długoletnia obserwacja chorych, co stanowi o jej unikalnym charakterze. Istotnym ograniczeniem, co podkreśla Doktorantka, jest niestosowanie u większości chorych wstępnej chemioterapii indukcyjnej, która dopiero od 2007 roku stanowi standard postępowania. Autorka słusznie konkluduje, że w dobie standardu indukcyjnej chemioterapii wg schematu FLOT, warto rozważyć powtórzenie badania z uwzględnieniem takiego leczenia.

Schematowi FLOT i jego efektywności w codziennej praktyce Doktorantka poświęciła drugą publikację, pt. *„Bezpieczeństwo i skuteczność schematu FLOT w populacji polskiej – analiza badania prospektywnego”*. Oceniała prospektywnie losy 71 chorych na raka żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego w stopniu umożliwiającym resekcję, zakwalifikowanych przez zespół wielodyscyplinarny do leczenia okołoperacyjnej chemioterapii FLOT z profilaktycznym podaniem czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF). Po resekcji żołądka w materiale pooperacyjnym oceniano patomorfologiczną odpowiedź według klasyfikacji Beckera. Ocenie skuteczności i bezpieczeństwa poddano jedynie 61 chorych, a przyczyny nieocenienia 10 chorych zostały przez Autorkę precyzyjnie wyjaśnione w publikacji.

W ocenionej kohorcie 57 chorych (93,4 %) ukończyło cztery cykle chemioterapii przedoperacyjnej a 48 (78,7 %) otrzymało chemioterapię pooperacyjną. Doktorantka wykazała bezpieczeństwo leczenia okołoperacyjnego na poziomie wyższym niż w badaniu FLOT4-AIO, jednak, jak podkreśla, w dyskusji w badaniu tym stosowanie G-CSF w pierwotnej profilaktyce gorączki neutropenicznej i neutropenii G3/4 nie było obligatoryjne. Analiza przeprowadzona przez lekarz Katarzynę Marcisz-Grzankę potwierdziła zasadność stosowania G-CSF w takim wskazaniu. Doktorantka uzyskała porównywalne do badania FLOT4-AIO wskaźniki DFS i nieco lepsze OS, jednak podkreśla korzystniejsze wyjściowe zaawansowanie chorych w ocenianej przez siebie kohorcie. Ponadto zwraca uwagę, iż uzyskane wyniki to jedynie estymacja i w dłuższej obserwacji mogą się one zmienić. Uwagę recenzentki zwraca fakt, że 10 chorych (14%) pierwotnie zakwalifikowanych do leczenia (a więc w opinii wielospecjalistycznego konsylium spełniających kryteria zastosowania okołoperacyjnej chemioterapii), nie otrzymało zaplanowanego leczenia (systemowego i/lub operacyjnego). Jest to prawdopodobnie wyrazem trudności w ocenie wyjściowego zaawansowania i biologicznych rezerw chorych na miejscowo zaawansowanego raka żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego. Ważne, że Doktorantka rzetelnie to przedstawiła, bowiem świadczy to o jej naukowej dojrzałości.

Trzecia praca, pt. *„Interleukina-6 jako czynnik predykcyjny odpowiedzi patologicznej na leczenie systemowe według schematu FLOT u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego lub żołądka”* ma charakter eksploracyjny, a celem tego prospektywnego, nierandomizowanego, jednoosrodkowego badania była ocena przydatności surowiczych markerów nowotworowych, wykładników stanu zapalnego oraz krążących komórek nowotworowych w ocenie wczesnej odpowiedzi na neoadjuwantowe leczenie systemowe według schematu FLOT. Doktorantka poddała ocenie szereg markerów badanych przez każdym cyklem chemioterapii (antygeny nowotworowe CEA, CA125, CA19.9, poziom d-dimerów, fibrynogenu, stosunek liczby limfocytów do monocytów, neutrofilii do limfocytów, płytek krwi do limfocytów) oraz badanych na początku badania, przed drugim i trzecim cyklem chemioterapii w pilotażowej grupie 40 pacjentów (stężenie krążących komórek nowotworowych, interleukin - 1 $\beta$ , 6, 8, 10). Spośród wszystkich mierzonych parametrów jedynie stężenie IL-6 w surowicy krwi przed drugim cyklem chemioterapii miało istotne statystycznie znaczenie i było znamienne niższe u chorych uzyskujących patomorfologiczną całkowitą odpowiedź (pCR) w porównaniu do grupy bez pCR (3,71 pg/ml vs. 7,63 pg/ml,  $p=0,004$ ). Stężenie IL-6 przed chemioterapią było istotnie wyższe u chorych z cechą ypN+ w porównaniu do chorych z cechą ypN0 (7,69 pg/ml vs. 2,89 pg/ml,  $p=0,022$ ). Badanie wykazało zatem, że podwyższony poziom IL-6 przed leczeniem i drugim cyklem może być predyktorem patomorfologicznej odpowiedzi na przedoperacyjną chemioterapię.

To badanie jest niezwykle obiecujące, bowiem IL-6 jest białkiem wydzielniczym specyficznym dla fibroblastów towarzyszących rakowi (CAFs – *cancer associated fibroblasts*). Przemiana nabłonkowo-mezenchymalna komórek raka żołądka, niezbędna do inwazji i powstawania przerzutów, jest indukowana przez IL-6. Interakcja CAFs z komórkami nowotworowymi może indukować bardziej agresywny fenotyp komórek nowotworowych i przyczyniać się do indukowania oporności linii komórkowych raka żołądka na 5-fluorouracyl. Jest to niezwykle ważne z punktu widzenia klinicznego, ponieważ 5-fluorouracyl jest głównym cytostatykiem, szeroko stosowanym zarówno w leczeniu okołooperacyjnym, jak i paliatywnym u chorych na raka żołądka oraz połączenia przełykowo-żołądkowego. Jak słusznie konkluduje Doktorantka wyniki te warto potwierdzić na większej grupie chorych. Wówczas bowiem oznaczenie poziomu IL-6 w surowicy przed rozpoczęciem leczenia i przed podaniem drugiego cyklu chemioterapii neoadjuwantowej umożliwiłoby szybką identyfikację chorych z prawdopodobną cechą ypN+ i brakiem pCR, a zatem chorych o gorszym rokowaniu. Po uwzględnieniu wpływu IL-6 na indukowanie oporności na chemioterapię, mogłoby to stworzyć podstawę do badania skuteczności łączenia okołooperacyjnej chemioterapii z hamowaniem receptora interleukiny-6. Podobne badania toczą się już w innych obszarach terapeutycznych.

Wyniki przedstawionych prac wskazują, że Doktorantka osiągnęła założone cele, bowiem wykazała, że stężenie IL-6 można uznać za czynnik predykcyjny patomorfologicznej odpowiedzi na neoadjuwantową chemioterapię, a obecność wolnych komórek nowotworowych w popłuczynach z otrzewnej jako czynnik rokowniczy. Oceniała także bezpieczeństwo i skuteczność schematu FLOT w populacji polskiej, która to ocena ma pionierski charakter.

### Ocena piśmiennictwa i poprawności językowej

Zaprezentowane przez Doktorantkę, lekarz Katarzynę Marcisz-Grzankę omówienie cyklu prac zostało opracowane przejrzystie i napisane poprawnym językiem.

Piśmiennictwo przedstawione w omówieniu cyklu prac jest dobrane prawidłowo, włączając najnowsze publikacje z 2023 roku, co świadczy o znajomości literatury przedmiotu i umiejętności korzystania z licznych źródeł. Opracowanie piśmiennictwa jest niezwykle staranne, co jest warte podkreślenia.

W opracowaniu nie zawarto wykazu skrótów, co nie jest poważnym uchybieniem, jednak warto zaznaczyć, że wykaz skrótów zazwyczaj ułatwia lekturę. Zastosowane skróty są, oczywiście, poprawnie rozwinięte w tekście.

*Dan*

## Podsumowanie

Przedstawiony mi do recenzji cykl publikacji przygotowanych przez lekarz Katarzynę Marcisz-Grzankę dotyczy niezwykle ważnego problemu medycznego i naukowego, a indywidualny wkład Doktorantki w tę analizę jest wystarczający i udokumentowany. Doktorantka wykazała się umiejętnością analitycznego myślenia oraz systemowego spojrzenia na opracowywane zagadnienie i potwierdziła swoje umiejętności prowadzenia pracy naukowej.

W opinii Recenzentki, rozprawa doktorska lekarz Katarzyny Marcisz-Grzanki, pt. **„Czynniki prognostyczne i predykcyjne w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego”** wykonana w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowym Instytucie Badawczym w Warszawie pod opieką promotorów - **prof. dr hab. n. med. Lucjana S. Wyrwicza i dr n. med. Agnieszki Kolasińskiej-Ćwikła** spełnia kryteria przypisane rozprawom na stopień naukowy doktora, zdefiniowane w art. 13 ust. 1. Ustawy z dn. 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595 z późn. zm.).

Wnoszę do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie o dopuszczenie lekarz Katarzyny Marcisz-Grzanki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, z uwagi na podniesione w recenzji walory rozprawy, duży aspekt poznawczy i rzetelne opracowanie ważnego problemu medycznego, stawiam wniosek o wyróżnienie pracy przez Radę Naukową Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie.

Dr hab. n. med. Barbara Radecka, prof. UO

*Z wyrazami szacunku*  
*Barbara Radecka*