



NARODOWY INSTYTUT KARDIOLOGII
Stefana kardynała Wyszyńskiego
PAŃSTWOWY INSTYTUT BADAWCZY

ul. Alpejska 42
04-628 Warszawa (Anin)
www.ikard.pl

Zakład Radiologii
Prof. dr hab.n.med. Ilona Michałowska
Kierownik Zakładu

Warszawa 22.08.2025

Recenzja

pracy doktorskiej lek. Jakuba Franke

Predyktory przeżycia u pacjentów poddawanych termoablacji mikrofalowej przerzutów raka jelita grubego do wątroby

Promotor: prof. dr hab. n. med. A. Cieszanowski

Promotor pomocniczy: dr n. med. Grzegorz Rosiak

Rak jelita grubego jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych na świecie (trzecim nowotworem pod względem zachorowalności i drugim pod względem śmiertelności). Podstawową metodą leczenia raka jelita grubego jest całkowite usunięcie guza w obrębie tkanek zdrowych. U 15–30% chorych w momencie diagnozy nowotworu rozpoznaje się przerzuty, a u 20–50% pacjentów z nowotworem miejscowo zaawansowanym w chwili rozpoznania, dojdzie do powstania przerzutów odległych, które najczęściej lokalizują się w wątrobie.

Wg aktualnych wytycznych European Society for Medical Oncology (ESMO) w zakresie leczenia chorych na raka jelita grubego z przerzutami, w przypadku obecności przerzutów w wątrobie należy rozważyć możliwość ich radykalnego wycięcia, przy braku kwalifikacji do wycięcia (niekorzystne położenie lub przeciwwskazania do resekcji) dodatkowe metody jak

termoablacja lub radioterapia stereotaktyczna mogą być stosowane w połączeniu z leczeniem chirurgicznym lub zamiast niego. Ocena prognostyczna jest istotnym elementem w wyborze odpowiedniej metody leczniczej.

Biorąc pod uwagę częstość występowania nowotworów jelita grubego, jak również nowe możliwości diagnostyczne i terapeutycznego wybór tematu dysertacji doktorskiej lekarza Jakuba Franke uważam za bardzo aktualny i istotny zarówno pod względem możliwości prowadzenia badań naukowych jak również możliwości wykorzystania wyników w praktyce klinicznej.

Struktura rozprawy i ocena merytoryczna

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska składa się ze słów kluczy w języku polskim i angielskim, wykazu prac wchodzących w skład rozprawy doktorskiej, wykazu stosowanych skrótów, streszczenia w języku polskim i angielskim, wstępu, założeń i celów pracy, kopii opublikowanych prac, wniosków, opinii Komisji Bioetycznej oraz oświadczenia współautorów. Prace wchodzące w skład stanowią monotematyczny cykl prac (praca oryginalna i przeglądowa) opublikowanych w czasopismach naukowych (punkty cyklu publikacji: Ministerstwa Edukacji i Nauki 210; łączny Impact Factor: 5,4).

Artykuły składające się na rozprawę doktorską:

1. **Franke J, Rosiak G, Milczarek K, Konecki D, Wnuk E, Cieszanowski A. Biomarkers of Survival in Patients with Colorectal Liver Metastases Treated with Percutaneous Microwave Ablation. *Cancers* 2025, 17, 1112.**
<https://doi.org/10.3390/cancers17071112> , IF: 4,5, MEiN: 140 pkt.
2. **Franke J, Rosiak G, Konecki D, Milczarek K, Cieszanowski A. Technical Aspects, Methodological Challenges and Factors Predicting Outcome of Percutaneous Ablation for Colorectal Liver Metastases. *Pol J Radiol.* 2025;90:279–285.**
<https://doi.org/10.5114/pjr/204158>, IF: 0,9, MEiN: 70 pkt.

We wszystkich publikacjach składających się na cykl będący podstawą rozprawy, Doktorant jest pierwszym autorem. Doktorant dołączył oświadczenia współautorów publikacji, z których wynika, że miał on duży udział w tworzeniu prac, polegający na opracowaniu koncepcji, przeglądzie literatury, zbieraniu danych, analizie statystycznej i interpretacji wyników oraz napisaniu manuskryptów i ich poprawkach.

Rozprawa doktorska lekarza J. Franke spełnia wymogi rozprawy doktorskiej zgodnie z *uchwałą Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego nr 34/2019 z dn. 27.11.2019 w sprawie formy rozprawy doktorskiej w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.*

We wstępie Doktorant omawia problem leczenia pacjentów z przerzutami do wątroby z raka jelita grubego (CLM). Podkreśla, potrzebę indywidualnie dopasowanego podejścia terapeutycznego.

Standardem leczenia przerzutów do wątroby przez wiele lat pozostawała resekcja chirurgiczna. Rozwój minimalnie inwazyjnych technik leczenia zwłaszcza ablacji mikrofalowej stworzył nowe możliwości i wskazania do tego typu leczenia. Ocena prognostyczna skuteczności zabiegu i długości przeżycia opiera się na czynnikach związanych bezpośrednio z chorobą nowotworową takich jak stopień zaawansowania, obecność i liczba przerzutów, stężenie markerów nowotworowych. Ostatnio coraz większą rolę zaczynają spełniać laboratoryjne czynniki rokownicze.

Doktorant podkreśla, że w literaturze brak jest prac wskazujących na znaczenie rokownicze prostych biomarkerów z krwi obwodowej u pacjentów z CLM poddanych leczeniu termoablacji mikrofalowej (MWA).

Doktorant sformułował następujące założenia i cele pracy:

1. Ocena wartości prognostycznej prostych, laboratoryjnych biomarkerów, takich jak: LMR (stosunek limfocytów do monocytów), AGR (stosunek albumin do globulin), PLR (stosunek płytek krwi do limfocytów), NLR (stosunek neutrofili do limfocytów) czy stężenie CEA (antygeny karcynoembrionalnego) u pacjentów z CLM poddawanych MWA.
2. Opracowanie modelu prognostycznego opartego na łatwo dostępnych biomarkerach i cechach klinicznych u pacjentów z CLM pod kątem rokowania po MWA.

3. Przegląd czynników mających wpływ na efektywność MWA w tej grupie pacjentów między innymi pod postacią OS (całkowitego czasu przeżycia) oraz LTPFS (czasu przeżycia wolnego od progresji lokalnej).
4. Ponadto prezentując aktualny stan wiedzy i najnowsze kierunki rozwoju termoablacji zmian przerzutowych do wątroby w „Polskim Przeglądzie Radiologicznym” (Polish Journal of Radiology) chciał spopularyzować tę metodę leczenia pacjentów onkologicznych w polskich ośrodkach i rozpowszechnić wiedzę o kluczowych aspektach tych zabiegów celem uzyskania jak najlepszych efektów leczenia.

Pierwsza praca wchodząca w skład niniejszej rozprawy doktorskiej jest pracą oryginalną, w której Doktorant oceniał wartość prognostyczną wybranych biomarkerów laboratoryjnych (LMR, NLR, PLR, AGR oraz stężenia CEA) na całkowity czas przeżycia pacjentów z przerzutami w wątrobie poddanych termoablacji mikrofalowej.

Spośród 262 pacjentów poddanych zabiegowi ablacji mikrofalowej pod kontrolą tomografii komputerowej analizie poddał 57 pacjentów, którzy spełniali kryteria włączenia do badania. Skuteczności zabiegu była oceniana na podstawie trójfazowego badania TK, wykonywanego na koniec procedury.

Opracowania statystyczne są rzetelne i precyzyjne co świadczy o wysokim poziomie naukowym Doktoranta i współautorów pracy.

Wśród najważniejszych wyników pracy należy wymienić:

- krótszy całkowity czas przeżycia związany był z podwyższonym stężeniem CEA, wysoką gęstością CEA oraz zwiększoną wartością LMR
- wyższe wartości NLR oraz lewostronna lokalizacja guza pierwotnego korelowały z lepszymi wynikami leczenia
- w analizie wieloczynnikowej istotność statystyczną wykazał poziom CEA, NLR oraz lokalizacja guza pierwotnego.

Dyskusja prowadzona jest w sposób usystematyzowany, Doktorant omawia rolę termoablacji w leczeniu przerzutów do wątroby różnych nowotworów. Porównuje znacznie rokownicze wybranych parametrów laboratoryjnych u pacjentów z przerzutami w wątrobie raka jelita grubego leczonych termoablacją mikrofalową z wynikami u pacjentów leczonych termoablacją falową podkreślając, że jest to pierwsza praca oceniająca przydatność biomarkerów laboratoryjnych w grupie pacjentów leczonych MWA. Powyższa praca

pokazuje Doktoranta jako osobę posiadającą dużą wiedzę i znajomość najnowszej literatury oraz kompetencje w planowaniu i realizacji badań. Ponadto artykuł ma implikacje praktyczne, stwarza możliwość wykorzystania prostych biomarkerów oraz markerów nowotworowych w prognozowaniu przeżycia chorych z przerzutami do wątroby raka jelita grubego.

Druga praca wchodząca w skład cyklu publikacji jest pracą przeglądową omawiającą rolę przezskórnej ablacji w leczeniu przerzutów raka jelita grubego oraz różnych czynników (technicznych, klinicznych i biologicznych) mających wpływ na ten typ leczenia.

Autor omawia różne techniki ablacji - RFA- ablacja prądem o częstotliwości radiowej, ablację mikrofalową (MVA), krioablację jak również metodę nieodwracalnej eletroporacji (IRE).

Autor na podstawie dostępnej literatury porównuje zalety jak i ograniczenia każdej z technik. Podkreśla, że obecnie ze względu na mniejszą liczbę ograniczeń co raz częściej wykorzystywana jest ablacja mikrofalowa w porównaniu z RFA. Przedstawia aktualny stan wiedzy na temat czynników mających wpływ na skuteczność termoablacji u pacjentów z CLM. Wskazuje na cechy guza, które powinny być brane pod uwagę przy wyborze metody leczenia przerzutów. Podkreśla rolę badań obrazowych w precyzyjnej ocenie przerzutów jak i ocenie po ablacji, zwracając uwagę na oprogramowania, które pozwalają na dokładną ocenę strefy ablacji. Doktorant publikując najnowsze doniesienia na temat termoablacji zmian przerzutowych do wątroby w Polskim Przeglądzie Radiologicznym przyczynia się do pogłębienia wiedzy o tej metodzie oraz stwarza szanse na lepsze wykorzystanie tej metody u pacjentów onkologicznych leczonych w polskich ośrodkach.

Piśmiennictwo w obu pracach ma typowy układ, jest dobrze dobrane i wykorzystane, zawiera aktualne artykuły.

Doktorant na podstawie cyklu publikacji sformułował następujące wnioski

1. Powszechnie stosowane wskaźniki laboratoryjne są powiązane z całkowitym czasem przeżycia u pacjentów z przerzutami raka jelita grubego do wątroby leczonych termoablacją mikrofalową:
 - a) wysoki poziom CEA, koreluje z krótszym czasem przeżycia

- b) wysoki poziom NLR z dłuższym czasem przeżycia
 - c) natomiast wskaźniki takie jak: AGR, LMR i PLR nie korelują istotnie z czasem przeżycia
2. Pacjenci z pierwotnym lewostronnym rakiem jelita grubego poddawani termoabłacji zmian w wątrobie mają dłuższy całkowity czas przeżycia w porównaniu do pacjentów z prawostronną lokalizacją zmiany pierwotnej.
 3. Kluczowe dla czasu przeżycia oraz czasu przeżycia bez progresji lokalnej jest zapewnienie odpowiedniego marginesu abłacyjnego, optymalnie > 10 mm – wykonanie tak zwanej abłacji A0.
 4. Tradycyjna ocena porównawcza obrazów przed i bezpośrednio po abłacji jest związana z mniejszą czułością w wykrywaniu zbyt małej średnicy abłacji i przez to gorszymi wynikami kontroli lokalnej choroby, w porównaniu do oprogramowania oceniającego strefę abłacji.

Po przeczytaniu artykułów nasuwają się następujące pytania, które nie umniejszają wartości pracy:

Autor w pracy przeglądowej zwraca uwagę na zaawansowane techniki obrazowe, takie jak tomografia komputerowa z arteriografią wątrobową, które poprawiają wizualizację podczas zabiegu. W metodyce pracy oryginalnej brak jest dokładnych danych dotyczących techniki badania tomografii komputerowej podczas zabiegu abłacji- czy mógłby Doktorat doprecyzować dane. Nasuwa się również pytanie jaka metoda obrazowa była wykorzystywana w badaniach kontrolnych po termoabłacji mikrofalowej?

Czy Doktorant w swojej codziennej pracy wykorzystuje specjalne oprogramowanie do oceny strefy abłacji?

Ocena formalna rozprawy

Przedstawiony do recenzji rozprawa doktorska składa się z dwóch pracy powiązanych tematycznie, które stanowią spójną całość. Praca napisana jest w przejrzysty sposób, wnioski odpowiadają na postawione cele i założenia pracy.

Badania prowadzone przez Doktoranta mają charakter oryginalnym, jest to pierwsza praca, która ocenia rolę wybranych wskaźników laboratoryjnych pochodzących z krwi obwodowej w ocenie całkowitego czasu przeżycia po zabiegu termoablacji mikrofalowej. Doktorant jest świadomy ograniczeń swojej pracy wynikających z jednoośrodkowego, retrospektywnego charakteru badania i podkreśla potrzebę dalszej kontynuacji tych badań w celu potwierdzenia wartości wyników.

Wniosek końcowy

Oceniając przedstawioną rozprawę stwierdzam, że Doktorant wykazała się umiejętnością zaplanowania i prowadzenia badań naukowych, przeprowadzenia analizy uzyskanych wyników i ich interpretacji. Przedstawiona dysertacja lek Jakuba Franke charakteryzuje się wysoką wartością naukową a wyniki pracy mają również aspekt praktyczny.

Podsumowując, uważam, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w *art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018 poz.1668)* i mam zaszczyt zwrócić się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z prośbą o dopuszczenie lek. Jakuba Franke do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ilona Michałowska

Bibliografia:

Cervantes, A.; Adam, R.; Roselló, S.; Arnold, D.; Le Kremlin-Bicêtre, M.; Kremlin-Bicêtre, L. Metastatic Colorectal Cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for Diagnosis, Treatment and Follow-up 5 Behalf of the ESMO Guidelines Committee. *Ann. Oncol.* **2023**, *34*, 10–32.