

PRACA NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

Lek. Magdalena Krakowska

Ocena wyników systemowego leczenia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego w Regionalnym Ośrodku Onkologicznym w Łodzi w latach 2008-2012

Promotor: prof. dr hab. med. Piotr Potemski

RECENZJA

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska ma charakter retrospektywnej analizy skuteczności i toksyczności chemioterapii stosowanej u chorych na zaawansowanego raka jelita grubego oraz prognostycznej wartości wybranych czynników klinicznych i laboratoryjnych.

Praca obejmuje łącznie 84 strony z typowym podziałem na części, które przedstawiają:

- epidemiologię i etiopatogenezę, charakterystykę morfologiczną i genetyczno-molekularną, postępowanie diagnostyczno-

terapeutyczne oraz prognostyczne uwarunkowania w raku jelita grubego;

- założenia i cele pracy;
- charakterystykę kliniczną chorych i metodykę przeprowadzonych badań;
- przedstawienie i omówienie uzyskanych wyników (w tym – wskazanie ograniczeń wyników badań);
- zestawienie końcowych wniosków.

Praca zawiera również wykazy skrótów oraz rycin (15) i tabel (13), streszczenia w języku polskim i angielskim oraz zastawienie piśmiennictwa.

Opracowanie jest bardzo dobrze przygotowane pod względem stylu i nazewnictwa (jedyne zastrzeżenie związane jest z używaniem określenia „stężenie” zamiast „aktywność” w odniesieniu do enzymów – np. dehydrogenazy mleczanowej lub fosfatazy zasadowej). Charakterystyka chorych i stosowanych metod oraz uzyskane wyniki są przedstawione niezwykle dokładnie. Bardzo obszerne piśmiennictwo – 172 pozycje (wymienione w kolejności cytowania) – zawiera publikacje wartościowe i istotne pod względem tematyki rozprawy oraz świadczy o znajomości zagadnień związanych z rakiem jelita grubego (w tym – wyniki leczenia

systemowego chorych na zaawansowany nowotwór i czynniki prognostyczne).

Wybrany temat badań jest bardzo ważny pod względem poznawczym i ma również istotne znaczenie praktyczne.

Znaczenie badań Doktorantki jest związane z faktem, że rak jelita grubego jest jednym z najczęściej rozpoznawanych nowotworów złośliwych i zachorowalność w wielu krajach (w tym – Polska) zwiększa się. Wyniki leczenia chorych na raka jelita grubego nie są zadowalające, a jedna z przyczyn jest występowanie uogólnienia nowotworu u około 20% chorych w chwili rozpoznania oraz przerzutów po leczeniu pierwotnym u około 50% chorych (najczęściej w ciągu pierwszych dwóch lat). Jedną z możliwości poprawienia wyników jest zwiększenie skuteczności systemowego leczenia stosowanego u chorych w zaawansowanym stadium omawianego nowotworu. Niemniej bardzo istotne jest określenie łatwo dostępnych czynników o znaczeniu prognostycznym, co może pozwolić na dostosowanie leczenia do indywidualnych sytuacji klinicznych.

Sposób przedstawienia – w częściach początkowych rozprawy – obecnego stanu wiedzy na temat epidemiologii i etiopatogenezy raka jelita grubego oraz charakterystyki morfologiczno-molekularnej i zasad

postępowania diagnostyczno-terapeutycznego ze szczególnym uwzględnieniem chemioterapii świadczy o znajomości tematyki i uzasadnia podjęcie badań. Zwraca uwagę, że Doktorantka odnosi się do w/w zagadnień w ścisłym nawiązaniu do tematyki swoich badań i umiejętnie przedstawia zagadnienia ważne w aspekcie przyjętych celów świadomie rezygnując z obciążania informacjami bez istotnego znaczenia dla założeń badawczych, co jest – niestety – częstym zjawiskiem w pracach naukowych. Niezwykle wartościowe jest również szczegółowe omówienie znaczenia prognostycznego czynników klinicznych oraz patomorfologicznych i molekularnych (w tym – uwzględnionych w analizie). Uzasadnione jest również przedstawienie zasad leczenia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego w latach, z których pochodzą analizowane obserwacje (pierwsza i druga linia leczenia – chemioterapia, trzecia linia leczenia – monoklonalne przeciwciała).

Cele badawcze obejmują:

1. określenie charakterystyki chorych poddanych chemioterapii;
2. przeanalizowanie wyników (czas przeżycia wolnego od progresji choroby i czas przeżycia całkowitego);
3. określenie wartości praktycznej znanych czynników prognostycznych i predykcyjnych;
4. określenie wartości nowych czynników prognostycznych;

5. przeanalizowanie charakterystyki niepożądanych działań związanych z leczeniem.

Cele badawcze wybrane przez Doktorantkę są uzasadnione, a metodyka przeprowadzonych analiz jest zgodna z obecnym stanem wiedzy i bardzo rzetelna.

Populacja objęta badaniami liczy 282 chorych na raka jelita grubego. Z punktu widzenia struktury ocenianej populacji chorych pod względem klinicznych cech należy zwrócić uwagę, że:

- większość (86%) chorych stanowią osoby z uogólnieniem choroby (pozostali – 14% – stadium zaawansowania miejscowego);
- częstość prawostronnego umiejscowienia nowotworu jest nieco mniejsza (17%) od znanej z piśmiennictwa.

Poza tym, u części chorych (20%) nie ma informacji na temat ewentualnego ubytku ciężaru ciała w okresie poprzedzającym leczenie oraz aktywności dehydrogenazy mleczanowej (34%) i fosfatazy zasadowej (26%) oraz wartości CA 19-9 (26%). U 42% chorych nie jest znany stan genów *RAS*, co ma związek z możliwościami leczenia w okresie leczenia chorych objętych analizą i koniecznością określania w wspomnianym okresie jedynie obecności mutacji w 2. eksonie genu *KRAS*.

Chemioterapia zastosowana u ocenianych chorych polega na monoterapii (27% chorych) lub wielolekowych schematach (73% chorych). Fakt zastosowania monoterapii u ponad ¼ chorych może być związany z charakterystyką chorych pod względem stopnia sprawności. W pracy nie ma informacji na temat częstości wykorzystania dwulekowych schematów z udziałem oksaliplatyny lub irynotekanu, co jednak – z uwagi na podobną wartość wymienionych schematów ustaloną w dotychczasowych badaniach prospektywnych – nie powinno mieć istotnego znaczenia w analizie. Wpływ innych – wymienionych wcześniej – zastrzeżeń na temat charakterystyki analizowanej populacji, które są częste w badaniach retrospektywnych, również nie wydaje się istotnie zmniejszać wartość obserwacji i wniosków Doktorantki. Należy podkreślić, że Doktorantka uwzględniła w omówieniu (część na temat ograniczeń badania) wszystkie – wymienione wyżej – zastrzeżenia. Uzyskane wyniki chemioterapii odbiegają od znanych z piśmiennictwa, co świadczy o ograniczeniach w przenoszeniu obserwacji z prospektywnych badań klinicznych, w których uczestniczą chorzy z optymalną charakterystyką demograficzno-kliniczną – w ocenie recenzenta zweryfikowanie w praktyce klinicznej wyników kontrolowanych badań jest wielką zaletą opracowania, które przedstawia Doktorantka.

Uzyskane obserwacje wskazują, że:

- skuteczność wyłącznej chemioterapii u chorych na zaawansowanego raka jelita grubego, którzy stanowią analizowany materiał kliniczny, jest gorsza w porównaniu do znanych z prospektywnych badań klinicznych;
- wartość wyłącznej chemioterapii w analizowanej grupie chorych zależy od charakterystyki typowej dla populacji osób leczonych w klinicznej praktyce (np. istotny udział chorych w gorszym stanie sprawności i z innymi czynnikami o niekorzystnym znaczeniu);
- toksyczność wyłącznej chemioterapii stosowanej u chorych na zaawansowanego raka jelita grubego leczonych w ramach praktyki klinicznej jest podobna do obserwowanej w badaniach prospektywnych;
- wartość prognostyczną ma szereg – ocenianych w badaniu – wskaźników laboratoryjnych (np. aktywność dehydrogenazy mleczanowej i fosfatazy zasadowej lub stężenie antygenu rakowo płodowego) oraz patomorfologicznych i molekularnych, które mogą być – pośrednio – użyteczne podczas podejmowania decyzji o wyborze metody leczenia;
- wartość prognostyczną i predykcyjną wydają się mieć wskaźniki obliczane na podstawie badania morfologii krwi (iloraz liczb granulocytów obojętnochłonnych i limfocytów oraz limfocytów i

monocytów), a wyłącznie prognostyczne znaczenie ma iloraz liczb płytek krwi i limfocytów), co uzasadnia korzystanie z wymienionych czynników w klinicznej praktyce.

Wartość badań przeprowadzonych i przedstawionych przez Doktorantkę wynika – przede wszystkim – ze wskazania różnic między wynikami uzyskiwanymi w prospektywnych doświadczeniach klinicznych oraz możliwości wykorzystywania w praktyce łatwo dostępnych wskaźników laboratoryjnych wspomagających podejmowanie decyzji o wyborze sposobu leczenia. Szansa przeprowadzenia prospektywnych badań nad oceną prognostycznej i predykcyjnej wartości laboratoryjnych wskaźników morfologii krwi jest niewielka, co dodatkowo zwiększa znaczenie badań przeprowadzonych przez Doktorantkę.

Szczegółowe omówienie uzyskanych wyników zawiera analizę informacji zaczerpniętych z właściwie wybranego piśmiennictwa i uwzględnia założenia badawcze oraz wszystkie obserwacje własne Doktorantki. W całości omówienie wyników świadczy o gruntownej wiedzy w zakresie tematyki rozprawy. Wnioski są zgodne z postawionymi celami badawczymi i mają uzasadnienie w uzyskanych wynikach.

Projekt i metodyka badania, analiza i synteza uzyskanych wyników, interpretacja i sposób wykorzystania piśmiennictwa w przygotowaniu

pracy oraz omówieniu obserwacji świadczą o właściwym poziomie wiedzy teoretycznej oraz doświadczeniu klinicznym Doktorantki. Rozprawa stanowi dowód możliwości samodzielnego rozwiązywania naukowych problemów, a Doktorantka posiada – niewątpliwie – dużą wiedzę w zakresie postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w dziedzinie onkologii klinicznej.

Praca pod tytułem *Ocena wyników systemowego leczenia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego w Regionalnym Ośrodku Onkologicznym w Łodzi w latach 2008-2012* jest zgodna z wymaganiami dla rozprawy doktorskiej i odpowiada warunkom określonym w Ustawie o Tytułach i Stopniach Naukowych. Zwracam się do Rady Naukowej Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. Magdaleny Krakowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie zgłaszam wniosek o przyznanie szczególnego wyróżnienia Autorce w/w pracy, co uzasadnia bardzo dobra metodyka i duża wartość praktyczna wyników przeprowadzonych badań oraz staranność przygotowania rozprawy.

Warszawa, 2 lipca 2018 roku.



