

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Katedra i Kliniczny Oddział Chirurgii Ogólnej,

Kolorektalnej i Urazów Wielonarządowych

OCENA

rozprawy doktorskiej lek. Miłosza Lewandowskiego

pt. „Czynniki predykcyjne odpowiedzi na leczenie neoadjuwantowe w raku odbytnicy”

Rak jelita grubego jest w populacji światowej czwartym najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym oraz trzecim w zakresie łącznej liczby zgonów z powodu nowotworu. W tej grupie chorób rak odbytnicy zajmuje w zakresie zachorowalności 7 miejsce u mężczyzn i 8 u kobiet przy stałej tendencji wzrostowej obserwowanej w Polsce. W ostatnich latach widzimy co prawda poprawę wyników leczenia w tej chorobie (47% pięcioletnich przeżyć u mężczyzn i 51% u kobiet), z drugiej jednak strony dane te ciągle nie są w pełni zadowalające a łączna liczba zachorowań mająca jednak tendencję wzrostową powoduje, iż rak odbytnicy jest istotnym problemem epidemiologicznym w populacji polskiej.

Rozwój i upowszechnienie nowoczesnych metod diagnostycznych, prowadzenie programów badań przesiewowych, systematyczne poznawanie czynników powstawania i rozwoju choroby, wpływu zmian genetycznych oraz wprowadzenie nowoczesnych metod leczenia skojarzonego spowodował, że w ostatnich latach nastąpiła poprawa wyników leczenia tej choroby. Najważniejszym elementem w tym rozwoju było uświadomienie, iż podstawą jest określenie stopnia zaawansowania nowotworu w momencie jego rozpoznania i uzależnienie od tego indywidualnego sposobu leczenia co daje choremu największą szansę na uzyskanie możliwie najlepszego wyniku leczenia. Z praktycznego punktu widzenia wprowadzenie do leczenia przedoperacyjnej radioterapii spowodowało dalszy postęp w leczeniu raka odbytnicy, dający także szansę dla wybranych chorych

na uniknięcie operacji w przyjętej strategii „watch and wait”. Jednakże dalsze obserwacje po wprowadzeniu tej metody leczenia unaocznily zarówno korzystny efekt neoadjuwantowej terapii jak i szereg ubocznych działań tej formy terapii a wręcz powikłań, często groźnych dla zdrowia i życia pacjentów. Nieznane są do tej pory czynniki, które w jednoznaczny sposób byłyby w stanie określić grupę chorych, którzy w ewidentny sposób skorzystają z przedoperacyjnej radioterapii, przy stosunkowo niskim odsetku objawów nieporządaných.

Podjęcie więc przez Doktoranta powyższej tematyki ze szczególnym uwzględnieniem próby poznania czynników mogących mieć wpływ na poprawę efektów leczenia należy ocenić bardzo dobrze, ponieważ spostrzeżenia wynikające z Jego pracy mają duże praktyczne walory, zmieniające dla wielu chorych ich perspektywę leczenia oraz jakości życia w związku ze sposobem podjętego leczenia. Uważam, że analizowanie tych bardzo ciekawych zagadnień ma ogromne znaczenie dla wielospecjalistycznych zespołów zajmujących się leczeniem chorych z rakiem odbytnicy.

Układ pracy jest typowy i odpowiedni dla rozprawy doktorskiej, łącznie z piśmiennictwem i streszczeniami rozprawa liczy 115 stron. Wyniki przedstawiono w 29 tabelach i na 8 rycinach a piśmiennictwo obejmuje 120 pozycji w zdecydowanej większości bardzo aktualnych, opublikowanych w ciągu ostatnich lat. Praca jest napisana przejrzysto, klarownie, ładnym językiem oraz jest starannie wydana pod względem edytorskim.

We wstępie pracy Autor wprowadza czytającego w będące obiektem Jego zainteresowań zagadnienia dotyczące anatomii odbytnicy, epidemiologii raka jelita grubego, etiologii, oraz nowoczesnej diagnostyki, leczenia chirurgicznego i skojarzonego nowotworów odbytnicy, ze szczególnym uwzględnieniem metod związanych z zainteresowaniem Doktoranta, czyli neoadjuwantowej radioterapii. Dalsza część wstępu jest bardzo wartościowym przeglądem różnych sposobów leczenia zarówno zmian wczesnych jak i tych późno rozpoznanych a także jest poświęcona problemom indywidualizacji w podejściu do leczenia chorych z rakiem odbytnicy i właściwej kwalifikacji pacjentów do różnych metod postępowania terapeutycznego. Doktorant omówił także bardzo ważny element jakim jest problem powikłań po stosowanym leczeniu, w tym głównie

powikłań po radioterapii i krytyczna ocena tej formy terapii jest podstawą do podjęcia bardzo ciekawych badań prowadzonych przez Doktoranta.

Ta szczegółowa analiza tematu jest wstępem do przedstawienia założeń i celów pracy, których istotą jest analiza czynników konstytucjonalnych, morfologicznych, histopatologicznych i anatomicznych mogących mieć wpływ na pozytywną odpowiedź guza na radioterapię neoadjuwantową w skojarzonym leczeniu raka odbytnicy. Cele zostały przedstawione jasno i przejrzysto. Doktorant postanowił sprawdzić, czy w/w czynniki korelują z odpowiedzią guza na zastosowane leczenie neoadjuwantowe oraz czy rodzaj radioterapii ma wpływ na wynik leczenia.

Badania oparte na retrospektywnej analizie statystycznej przeprowadzono w grupie 157 osób którą stanowiły 54 kobiety (34,4%) i 103 mężczyzn (65,6%) w wieku od 25 do 84 lat (średnio 61 lat), pacjentów z pierwotnym rakiem odbytnicy leczonych operacyjnie w Klinice Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Wszyscy chorzy zostali poddani przedoperacyjnej, neoadjuwantowej radioterapii a dodatkowo 114 pacjentów otrzymało chemioterapię przedoperacyjną. Kryteria włączenia zostały jasno zdefiniowane a grupy badawcze były jednorodne pod względem demograficznym oraz stanu zaawansowania klinicznego choroby.

Realizacja celu pracy została dokonana w sposób klarowny, przy obliczeniach użyto wiele różnych narzędzi badawczych na modelu regresji logistycznej. W analizie uwzględniono zarówno modele jednoczynnikowe dla rozpatrywanych predyktorów, jak i model wieloczynnikowy. Za poziom istotności przyjęto $p=0,05$, wskazując jednak także na wyniki istotne dla poziomów $p=0,01$ oraz $p=0,001$.

Uzyskane wyniki potwierdziły, iż głównymi czynnikami dla dobrej odpowiedzi na leczenie neoadjuwantowe jest poziom markera CA 19-9, długie ramię radioterapii z wydłużonym okresem do operacji oraz stopień N2 zaawansowania klinicznego guza nowotworowego (zwiększenie szansy) oraz ASA-2 (zmniejszenie szansy). Określono także w analizie jedno i wieloczynnikowej modelu regresji logistycznej czynniki istotne dla progresji choroby po zastosowanym leczeniu neoadjuwantowym.

W dyskusji Doktorant przeanalizował własne wyniki badań z wynikami leczenia chorych z rakiem odbytnicy poddanych radioterapii neoadjuwantowej w innych ośrodkach. Bardzo istotnym elementem tej dyskusji jest rzeczywista ocena zarówno pozytywnych jak i negatywnych efektów stosowania przedoperacyjnej radioterapii co może pozwolić na jeszcze wyższą skuteczność zastosowanego leczenia skojarzonego jak i ewentualnie dokonania „redukcji” stosowanego leczenia u chorych u których osiągnię się *„complete mpathologic response”*. Dyskusja jest rzeczowa i potwierdza dużą wiedzę oraz kompetencje Autora rozprawy. W dyskusji Doktorant zauważa, że (cyt.) *mając na uwadze istotny problem medyczny i społeczny, jaki w dalszym ciągu stanowi rak odbytnicy a także dobro pacjentów, uważam, że należy dążyć do stworzenia użytecznych narzędzi do przewidywania efektów terapii neoadjuwantowej raka odbytnicy. Celowe wydaje się przeprowadzenie dalszych badań w celu pogłębienia tematu predykcji wyniku leczenia neoadjuwantowego w raku odbytnicy.* (koniec cyt.). Jest to ważne stwierdzenie, które może w ogromnym stopniu warunkować uzyskanie dobrego efektu terapeutycznego przy minimalizacji ubocznych efektów stosowanej terapii. Na koniec Autor sformułował siedem szczegółowych wniosków odpowiadających założonym celom pracy i wynikających z przeprowadzonych badań a które mogą mieć praktyczne znaczenie dla szeregu specjalistów zajmujących się rozpoznawaniem, diagnozowaniem i leczeniem chorych na raka odbytnicy. Najważniejszym jest spostrzeżenie, iż tzw. „długa” radioterapia z przedłużonym odstępem pomiędzy naświetlaniami a operacją u chorych w stadium N2 choroby jest związana ze zwiększeniem szansy na uzyskanie dobrej odpowiedzi na leczenie neoadjuwantowe. Ważny jest także wniosek nr 7 sugerujący konieczność prowadzenia dalszych obserwacji w tym zakresie, tym bardziej że w wyniku prowadzonych badań nie udało się zidentyfikować istotnych statystycznie predyktorów dla *„complete pathologic response”* a opracowanie skutecznego modelu predykcji z pewnością pozwoli na usprawnienie kwalifikacji chorych do radioterapii neoadjuwantowej. Streszczenie w języku angielskim odpowiada treści rozprawy i pozwala na szybką orientację w jej temacie. Na uwagę zasługuje duża staranność w

redakcji tekstu rozprawy, znakomita umiejętność posługiwania się przez Doktoranta właściwymi metodami statystycznymi oraz wykorzystaniem aktualnego, adekwatnego piśmiennictwa.

Podsumowując, przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lekarza Miłosza Lewandowskiego pt: „*Czynniki predykcyjne odpowiedzi na leczenie neoadjuwantowe w raku odbytnicy*” w pełni odpowiada wymogom stawianym rozprawom doktorskim określonym w art.13 ust.1 ustawy z dnia 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.) a nieliczne, drobne błędy edytorskie nie zmniejszają wysokiej oceny pracy. Zatem zwracam się do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z wnioskiem o dopuszczenie lekarza Miłosza Lewandowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Stawiam wniosek o wyróżnienie pracy.