

Szczecin, dn. 20.06.2023

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Sieńko
Instytut Nauk o Kulturze Fizycznej
Uniwersytet Szczeciński

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Miłosza Lewandowskiego zatytułowanej:

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

Do recenzji otrzymano rozprawę, która powstała w oparciu o Regulamin postępowania w sprawie nadania stopnia doktora w Uniwersytecie Medycznym w Łodzi. W pracy poruszono bardzo ważny problem systemowego leczenia pacjentów z rakiem odbytnicy. Rocznie ponad 100 tys. Polaków umiera z powodu choroby nowotworowej. Ponad 4% wszystkich nowotworów u mężczyzn to raki odbytnicy. U kobiet raki jelita grubego obejmujące również raka odbytnicy zajmują trzecie miejsce spośród wszystkich nowotworów. Gwarancją skutecznego leczenia pacjentów jest niewątpliwie wczesne wykrycie zmiany w niskim stadium zaawansowania choroby, ale również wdrożenie leczenia systemowego. Okazuje się, że skalpel chirurga, który do niedawna uważany był za jedyne wybawienie pacjenta nie jest dziś jedynym czynnikiem decydującym o skuteczności leczenia. Lata doświadczeń pokazały, że jest wiele innych czynników decydujących o losach pacjenta poddanego leczeniu operacyjnemu. Jest wśród nich np. prehabilitacja, czyli kilkutygodniowe przygotowanie pacjenta do ustalonego leczenia systemowego. Statystyki przeżycia pacjentów operowanych z powodu raka odbytnicy, u których zostało one poprzedzone leczeniem neoadjuwantowym z zastosowaniem radio i chemioterapii w różnych wariantach, są zdecydowanie korzystniejsze.

Biorąc powyższe pod uwagę podjęcie badań nad czynnikami predykcyjnymi odpowiedzi na leczenie neoadiuwantowe w raku odbytnicy przez lek. Miłosza Lewandowskiego jest w pełni uzasadnione.

Praca liczy 115 stron numerowanych maszynopisu, została podzielona na 15 rozdziałów, które są opisane w spisie treści umieszczonym na początku pracy. W spisie treści jest pewna nieścisłość. *Charakterystyka grupy badanej oraz podgrup* wpisana jest do rozdziału *Materiał i metody*, a w tekście pracy umieszczona jest w rozdziale *Wyniki*. Nadanie numerów rozdziałów niewątpliwie pozytywnie wpłynęłoby na szatę graficzną rozprawy, a jej lekturę ułatwiłoby umieszczenie zestawienia użytych skrótów.

W całość wprowadza czytelnika **Streszczenie** przedstawione w 3 stronach w języku polskim i 3 stronach w języku angielskim pozwalające na zapoznanie się z istotą pracy.

Wstęp liczy 17 stron i w usystematyzowany sposób wprowadza w podstawy teoretyczne analizowanego zagadnienia poprzez przedstawienie anatomii odbytnicy w ujęciu chirurgicznym, epidemiologię i etiologię raka jelita grubego, metody diagnostyczne przechodząc do omówienia klasyfikacji histopatologicznej i zaawansowania klinicznego. W rozdziale tym Doktorant słusznie zauważa, że rak jelita grubego w większości przypadków rozwija się na podłożu polipów gruczolakowych. Ta informacja powinna być w sposób szczególny eksponowana we wszystkich publikacjach ogólnospołecznych, celem skłonienia jak największej grupy społeczeństwa do zgłaszania się na przesiewowe badanie kolonoskopowe. Zdecydowana większość przypadków nowotworów złośliwych jelita grubego to nowotwory występujące sporadycznie. Nowotwory o charakterze dziedzicznym stanowią 5-10% wszystkich przypadków. Autor, wymieniając badania genetyczne w panelu diagnostycznym, mógłby w tym miejscu wymienić przynajmniej niektóre istotne geny i ich mutacje takie jak np.: gen NOD2- obecna w nim mutacja podnosi 2,5-krotnie ryzyko zachorowania u osób powyżej 60 r.ż., geny MSH2, MLH1, MSH3, MSH6, geny MUTYH czy też inne geny, takie jak: EPCAM, PMS2, STK11, SMAD4, BMPR1A, związane z występowaniem schorzeń znacznie zwiększających ryzyko powstania raka jelita grubego.

Kolejny rozdział wyodrębniony przez Doktoranta dotyczy metod leczenia raka odbytnicy. Treść w nim zawarta jest niezwykle istotna, co nie zmienia faktu, że mógłby on stanowić element wstępu. W tej części wymienione są metody leczenia chirurgicznego począwszy od małoinwazyjnych technik zarezerwowanych dla wybranych nowotworów o niskim zaawansowaniu klinicznym poprzez przednią resekcję odbytnicy, niską przednią resekcję, amputację brzuszno-kroczoową aby dojść do opisu metod niezabiegowych jakimi są chemio i radioterapia. Te dwie ostatnie procedury zostały ujęte w podrozdziale: *Leczenie onkologiczne*. Podrozdział ten powinien mieć zmienioną nazwę ponieważ opisywane wcześniej leczenie operacyjne również jest elementem leczenia onkologicznego. Przy opisie leczenia operacyjnego Autor pisze o istotnym etapie jakim jest podwiązanie naczyń kręzkowych górnych. Zakładam, że jest to niezamierzony chochlik drukarski. Opisując rodzaje zabiegów chirurgicznym warto zasignalizować o możliwości ich przeprowadzania w oparciu o techniki klasyczne, laparoskopowe czy ostatnio coraz bardziej powszechne - robotyczne.

Cel pracy zawarty jest w tytule pracy, a badane jego aspekty podsumowane są w 6 jasnych punktach.

Materiały i metody opisane są w czterostronicowym rozdziale. Proponowałbym *Charakterystykę grupy badanej z podziałem na podgrupy* przenieść w to miejsce z rozdziału *Wyniki*. Doktorant analizuje obszerny materiał kliniczny dotyczący skojarzonego leczenia 157 pacjentów z resekcyjnym, potwierdzonym histopatologicznie pierwotnym rakiem odbytnicy, leczonych w jednym z wiodących ośrodków chirurgii kolorektalnej w Polsce. Pacjenci zostali pogrupowani w zależności od odpowiedzi na leczenie neoadiuwantowe. Chorych podzielono porównując kliniczne zaawansowanie choroby nowotworowej wyrażone w skali TNM-cTNM w oparciu o badania obrazowe z wynikami pooperacyjnego badania histopatologicznego preparatów ocenianych w skali TNM-ypTNM. Pacjentów przydzielono ze względu na odpowiedź na leczenie neoadjuwantowe na cztery grupy: *I - bez zmian, II- Complete Pathologic Response, III- Downstaging, IV- Progresja nowotworu*. W korelacjach wykorzystano zarówno parametry oceny anatomicznej jak i biochemicznej z uwzględnieniem dwóch typowych markerów nowotworowych CEA i CA 19-9 oraz wyniki histopatologiczne pooperacyjnych preparatów.

Analizowane przez Doktoranta zmienne zostały prawidłowo dopasowane i zebrane. Liczebność badanej grupy jest na tyle obszerna, że pozwala na statystyczną ocenę i realizację założonych celów.

Testy statystyczne zostały prawidłowo dobrane i dopasowane do charakterystyki badanych danych. Zostały one opisane w kolejnym dwustronicowym rozdziale – **Metody statystyczne**.

Najbardziej obszerną część rozprawy w ilości 50 stron zajmują **Wyniki**. Autor szczegółowo przedstawia wyniki korelacji analizowanych zmiennych uzyskanych przez zastosowanie omówionych uprzednio metod statystycznych. Są one umieszczone w 29 tabelach i niejednokrotnie opatrzone komentarzem Doktoranta, który spokojnie można by przenieść do rozdziału *Dyskusja* zmniejszając równocześnie dysproporcję pomiędzy tymi rozdziałami. W trakcie lektury tego rozdziału uwagę przykuwa określenie największej średniej liczby węzłów chłonnych w pooperacyjnych preparatach histopatologicznych wynoszące 7,57 węzła. Liczba węzłów chłonnych w preparatach u pacjentów pierwotnie leczonych operacyjnie powinna być większa niż 12. W przypadku grupy analizowanej w rozprawie nie jest ona aż tak istotna ponieważ uprzednio zastosowano leczenie neoadjuwantowe, ale pomimo tego zastanawiająca jest tego przyczyna.

Dyskusja zajmuje 9 stron i jest zdecydowanie mocną stroną rozprawy. Doktorant uzyskane w badaniu wyniki zestawia z najnowszymi danymi opublikowanymi przez innych badaczy poszukując odpowiedzi na postawione sobie cele. W rozdziale tym pojawia się bardzo ważny aspekt leczenia neoadjuwantowego prowadzący do efektu *Complete Pathologic Response (CRP)* i związanym z nim postępowaniem „watch and wait”. To ogromne wyzwanie dla onkologów zajmujących się leczeniem pacjentów z rakiem odbytnicy. W tym aspekcie podjęte przez Doktoranta badania mają niewątpliwie ogromne znaczenie w określeniu algorytmów postępowania w tej grupie pacjentów. W dyskusji wybrzmiewa też wyraźnie problem skutków i powikłań związanych z przedoperacyjną radioterapią. Autor słusznie zauważa, że gdyby zespół terapeutyczny dysponował dobrym modelem predykcji wyniku leczenia neoadjuwantowego, można by wyselekcjonować grupę pacjentów, u których radioterapia nie przyniesie oczekiwanego efektu i zrezygnować z tej formy terapii, oszczędzając pacjentom ryzyka powikłań.

Wnioski w liczbie 7 są realizacją zadań postawionych w celu pracy. W pierwszym wniosku Doktorant zwiększenie szansy na *Dobrą odpowiedź* w tym *Complete Pathologic Response* widzi poprzez zastosowanie w terapii neoadiuwantowej ramienia długiego radioterapii, odpowiednim odstępem N-S oraz klasyfikacji guza odbytnicy jako N2 w skali TNM. Czytając ten wniosek trudno oprzeć się wrażeniu, że wniosek piąty jest jego zaprzeczeniem. Wniosek drugi, poziom markera nowotworowego CA 19-9 w surowicy krwi i zakwalifikowanie pacjenta do grupy ASA 2, postrzega jako predyktory zmniejszające skuteczność leczenia neoadiuwantowego. Kolejny wniosek, poziom markera CA 19-9, stosowanie statyn, BMI oraz odległość guza od brzegu odbytu określa jako istotne statystycznie predyktory ryzyka progresji choroby nowotworowej. We wniosku tym Autor używa niefortunnego określenia: *zwiększenie szansy na Progresję nowotworu*. We wniosku czwartym cecha guza T3 w skali TNM postrzegana jest jako czynnik związany ze zwiększeniem ryzyka *Progresji*. Z wniosku szóstego wynika, że spośród przeanalizowanych przez Doktoranta parametrów najsilniejszym predyktorem rodzaju odpowiedzi na leczenie neoadiuwantowe jest poziom we krwi markera nowotworowego CA 19-9. Wydaje się, że dla określenia użytych w rozprawie parametrów występujących w surowicy, forma stężenie jest bardziej stosowna niż poziom. Ostatni, siódmy, wniosek daje nadzieję, że podjęte przez Autora badania, zwieńczone bardzo dobrą rozprawą doktorską, będą dalej kontynuowane.

Rozdział zawierający **Bibliografię** liczy 13 stron i zawiera 120 numerowanych pozycji piśmiennictwa, z tego 47 z ostatnich 5 lat. Cytowane monografie i artykuły zostały prawidłowo dobrane i użyte we właściwym kontekście w treści rozprawy.

Podsumowanie recenzji

Obszerne, oryginalne badanie, którego zwieńczeniem jest niniejsza rozprawa, pokazało solidny warsztat kliniczny zbudowany w oparciu o wieloletnie doświadczenie jednego z najważniejszych w kraju ośrodków chirurgii kolorektalnej. Doktorant wykazał się umiejętnością samodzielnej konstrukcji projektu naukowego, który realizował stawiając na koniec wnioski bardzo istotne w procesie leczenia pacjentów z operacyjnym rakiem odbytnicy.

Zadaniem współczesnej onkologii jest poszukiwanie skutecznych metod leczenia pacjentów z jednoczesną dbałością, by to leczenie było obciążone jak najmniejszą ilością powikłań a jego efekty dawały akceptowalną jakość życia. Przedstawione w recenzji drobne uwagi mają znaczenie edytorskie i nie wpływają na ostateczną ocenę rozprawy, która jest wysoka.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. O stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 póź. 882 z późn. zm.), dlatego wnioskuję o dopuszczenie lek. Miłosza Lewandowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

7719133 **Prof. dr hab. Jerzy Sienko**
Specjalista Chirurgii
Ogólnej i Onkologicznej
Transplantolog
Szczecin, kom. 601 733 907