

Recenzja pracy doktorskiej lek. Małgorzaty Kraszkiewicz

pt.: Ocena skuteczności radykalnej radioterapii i radiochemioterapii w leczeniu miejscowo zaawansowanego, pierwotnie nieresekcyjnego raka odbytnicy”.

Nieresekcyjny rak, stanowiący około 15% nowotworów odbytnicy, jest rozpoznawany w przypadku guza nieruchomego w badaniu per rectum. Również nowotwory o ograniczonej ruchomości są zaliczane do tej grupy. W przypadku nacieku znajdującego się poza zasięgiem badania per rectum, ocena badań obrazowych dostarcza informacji o ewentualnej nieresekcyjności. Pierwotne leczenie chirurgiczne u takich chorych nie powinno być podejmowane, ponieważ wiąże się z istotnym ryzykiem braku radykalności zabiegu. Pomimo tego, u niektórych chorych rozpoznanie raka nieresekcyjnego możliwe jest śródoperacyjnie, kiedy przedoperacyjna diagnostyka nie dała wystarczających dowodów. U pacjentów z rakiem pierwotnie nieresekcyjnym zastosowanie leczenia przedoperacyjnego: radioterapii lub radiochemioterapii jest szansą na obniżenie zaawansowania guza pierwotnego, a w konsekwencji doprowadzenia do możliwości radykalnej operacji. Analiza badań randomizowanych i retrospektywnych dotyczących leczenia chorych na pierwotnie nieresekcyjnego raka odbytnicy, nie przynosi jednoznacznej odpowiedzi, która metoda leczenia przedoperacyjnego: radioterapia czy radiochemioterapia wykazuje większą skuteczność.

Biorąc pod uwagę efekt addytywny i synergistyczny leczenia jednoczasowego, dodanie chemioterapii może zwiększyć promieniowrażliwość oraz ograniczyć zdolność naprawy w komórkach guza. Z kolei, samodzielna radioterapia pozwala na zastosowanie wyższych dawek, czyli w założeniu mogłaby powodować większą regresję guza. Przy zastosowaniu leczenia skojarzonego nie ma możliwości eskalowania dawki całkowitej promieniowania, ponieważ mogłoby to doprowadzić do nie akceptowalnej toksyczności. Z drugiej strony, potencjalnie promieniouczulający efekt cytostatyku może sprawić, że procent regresji guza będzie podobny lub wyższy niż po zastosowaniu wysokich dawek całkowitych.

W tym kontekście wybór tematu pracy wydaje się właściwy i aktualnie potrzebny w praktyce klinicznej.

Przedłożony do oceny manuskrypt napisany jest w sposób zwięzły, zawiera 106 stron maszynopisu i posiada układ typowy dla dysertacji doktorskich. Zawiera 21 rycin i 21 tabel, które są umieszczone w tekście, co ułatwia czytelnikowi zapoznanie się z prezentowanym materiałem i wynikami. Autorka cytuje 86 pozycji piśmiennictwa.

Wstęp pracy stanowi obszerne opracowanie poglądowe, dotyczące aktualnej wiedzy na temat raka jelita grubego. Autorka szczegółowo przedstawia mechanizmy etiopatogenezy i karcynogenezy nowotworów. Również szeroko omawia zasady diagnostyki i oceny stopnia zaawansowania. Podkreślenia wymaga precyzyjne omówienie leczenia tego schorzenia z zastosowaniem nowoczesnych metod.

Wprowadzenie porusza zatem wszystkie ważne aspekty omawiane w pracy doktorskiej. Doktorantka jako praktyk kliniczny przedstawia problem rozpoznania raka jelita grubego w sposób wskazujący na jej obszerną wiedzę i doświadczenie kliniczne w tym zakresie, szczególnie w kontekście podjętych badań dotyczących oceny skuteczności radioterapii i radiochemioterapii w leczeniu pierwotnie nieresekcyjnego raka odbytnicy.

W rozdziale „Cele pracy”, Doktorantka jasno i poprawnie precyzuje cele swojej dysertacji. Ponadto przewiduje ewentualne zastosowanie kliniczne realizacji celów badania.

Kolejny rozdział „Materiał i Metodyka” podzielony na siedem podrozdziałów, identyfikuje badane grupy oraz sposób przeprowadzania i interpretacji wyników badań. Przedmiotem analizy było 145 chorych na pierwotnie nieresekcyjnego raka odbytnicy leczonych w latach 2000-2016 w Instytucie Onkologii w Gliwicach. Stosowano dwa schematy leczenia neoadjuwantowego: samodzielną radioterapię (RT) lub jednoczasową radiochemioterapię (RTCT). Kwalifikację do schematu leczenia uzależniono od obowiązującego w danym czasie protokołu. Po upływie 4-6 tygodni od zakończenia radiochemioterapii lub samodzielnej radioterapii, z założenia wszyscy chorzy byli kwalifikowani do leczenia operacyjnego, nawet w przypadku braku znaczącej widocznej regresji w badaniach obrazowych i w badaniu fizykalnym, ponieważ zakładano, że po radykalnym napromienianiu guz ulega regresji, która może nie być widoczna w badaniach obrazowych ze względu na obrzęk, zwłóknienie i zmiany po radioterapii.

W rozdziale tym Doktorantka szczegółowo i obszernie definiuje zastosowane kryteria oceny wyników leczenia i powikłań. W tym aspekcie dobór chorych, zastosowane schematy terapii oraz założenia badawcze prezentowanej pracy, w mojej opinii są w pełni uzasadnione i rzeczowe.

Rozdział pracy „Wyniki” to obszerne i przejrzyste omówienie badań, obejmujące 7 rycin i 16 tabel. W pierwszym etapie dokonano oceny wyników wczesnych: odpowiedź na leczenie i odsetek resekcyjności. Odsetek odpowiedzi na leczenie neoadjuwantowe wynosił w całej grupie 67%, odpowiednio w podgrupie RT 60% i w podgrupie RTCT 75%. Odsetek resekcji wyniósł w całej grupie 50%, w podgrupie RT - 37%, w podgrupie RTCT 65%. Interesujące z punktu widzenia klinicznego są obserwacje stwierdzające wyższe odsetki 5-letnich wyleczeń miejscowych dla RTCT (68%) w porównaniu do RT (37%), także 5-letnie przeżycia całkowite były wyższe w grupie RTCT (52%) vs. RT (27%).

Jest to dobrze napisany rozdział, który świadczy o umiejętności krytycznego podejścia do prezentacji wyników własnych badań.

W rozdziale „Dyskusja”, Doktorantka umiejętnie przeanalizowała otrzymane wyniki oraz odniosła je do danych z literatury polskiej i światowej. Wykorzystała w pracy właściwie dobrane piśmiennictwo, odpowiednio cytując poszczególne pozycje. Również wykazała się właściwym spojrzeniem z punktu widzenia praktyka klinicznego, szczególnie że dane stanowiące materiał niniejszej rozprawy były zebrane retrospektywnie. Doktorantce udało się uzyskać stosunkowo zrównoważone grupy, zarówno jeśli chodzi o liczebność, jak i o charakterystykę kliniczną pacjentów.

Doktorantka w pełni zrealizowała postawione cele badawcze.

W rozdziale pt. „Wnioski” jasno przedstawiono podsumowanie wynikające z przeprowadzonej analizy, w tym dwa bardzo ważne wnioski z punktu widzenia klinicznego.

Pierwszy z nich wskazuje na wysoką skuteczność neoadjuwantowej radiochemioterapii w leczeniu pierwotnie nieresekcyjnego raka odbytnicy w porównaniu do samodzielnej radioterapii w odniesieniu do analizowanych punktów końcowych, bez zwiększonej toksyczności. Drugi wskazuje na zasadność kwalifikacji pacjentów do leczenia neoadjuwantowego niezależnie od wymiarów nacieku nowotworowego, a także na kluczową rolę odpowiedniego leczenia chirurgicznego.

Streszczenia polsko- i angielskojęzyczne nie budzą zastrzeżeń.

Pracę kończy zestawienie piśmiennictwa, w tym pozycje z ostatnich 5 lat. Wykorzystana bibliografia potwierdza rzetelną analizę tematu, będącego przedmiotem pracy doktorskiej.

Rozprawa jest pracą wyróżniającą się, ze względu na swoją wartość kliniczną. Godny uwagi jest logiczny, precyzyjny opis oraz przedstawienie problemu i wyników własnych. Na szczególne podkreślenie zasługują elementy poznawcze wynikające z pracy, mogące mieć znaczenie dla praktyki klinicznej.

W związku z tym mam zaszczyt i przyjemność przedstawić Wysokiej Radzie Naukowej Centrum Onkologii-Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, wniosek o dopuszczenie lek. Małgorzaty Kraszkiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Krzysztof Roszkowski

Kierownik Katedry Onkologii

Collegium Medicum

Uniwersytet Mikołaja Kopernika