

Zabrze 6.04.2020 rok

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Katedra i Oddział Kliniczny Chirurgii Ogólnej
Bariatrycznej i Medycyny Ratunkowej w
Zabrze

Dr hab. n.med. Jerzy Piecuch

Ocena

rozprawy na stopień naukowy doktora nauk medycznych lekarza
Małgorzaty Kraszkiewicz pt. **"Ocena skuteczności radykalnej
radioterapii i radiochemioterapii w leczeniu miejscowo
zaawansowanego, pierwotnie nieresekcyjnego raka odbytnicy"**.

Rak odbytnicy jest piątym co do częstości nowotworem rozpoznawanym w Polsce w populacji mężczyzn i ósmym w populacji kobiet. Wśród mężczyzn rak odbytnicy występuje 1,6-krotnie częściej niż wśród kobiet. W ostatnich II dekadach liczba ustalonych corocznie rozpoznań raka odbytnicy systematycznie rosła, zarówno w przypadku mężczyzn jak i kobiet- przede wszystkim z uwagi na postępujący proces starzenia się populacji polskiej. Zachorowalność na raka odbytnicy wzrasta z wiekiem, począwszy od 30. roku życia zaś większość rozpoznawana jest u osób powyżej 60. roku życia. W wartościach standaryzowanych, w ostatniej dekadzie nie stwierdzono istotnych zmian co do zachorowania na raka odbytnicy wśród mężczyzn i kobiet. W latach

1999-2015 wzrosła liczba zgonów-szczególnie u mężczyzn- o 51% w porównaniu do 37% wzrostu u kobiet, co czyni ten nowotwór odpowiednio siódmą wśród mężczyzn i dziesiątą wśród kobiet przyczyną zgonów wśród pacjentów onkologicznych.

Dla celów klinicznych odbytnica została umownie podzielona na trzy odcinki o około 5 cm długości. Część górna odbytnicy jest położona powyżej załamka otrzewnej. Przebieg kliniczny i rokowanie nowotworów tu umiejscowionych jest podobne do raków okrężnicy. Przerzuty odległe często występują w wątrobie, a regionalne w węzłach chłonnych krezki jelita. Guzy położone w tej części odbytnicy charakteryzują się łatwiejszym dostępem chirurgicznym.

Nowotwory położone w części dolnej, zewnątrzotrzewnowej, charakteryzują się gorszym rokowaniem. Jest do nich trudniejszy dostęp operacyjny i w związku z tym istnieje wyższe ryzyko dodatnich marginesów. Przy miejscowym szerzeniu nowotworu dochodzi do nacieku przez błonę śluzową i mięśniówkę właściwą ; do tkanki tłuszczowej i narządów miednicy małej.

Podstawową metodą leczenia raka odbytnicy jest leczenie chirurgiczne, które w zależności od zaawansowania raka jest kojarzone z radioterapią i/ lub chemioterapią, w różnej sekwencji. Decyzja, co do charakteru leczenia powinna być podejmowana przy udziale chirurga onkologa, radioterapeuty i onkologa klinicznego, w ramach współpracy w wielodyscyplinarnym zespole narządowym.

Do pierwotnego leczenia chirurgicznego są kwalifikowani pacjenci w stopniu zaawansowania T1-T2 i N0. Niezależnie od techniki operacyjnej skuteczność samodzielnego leczenia operacyjnego w chorobie miejscowo zaawansowanej, czyli w stopniu T3 i/lub N1 jest niezadowalająca. Do chwili wprowadzenia reguł całkowitego wycięcia krezki

odbytnicy/TME/nie rozróżniano struktur anatomicznych mających kluczowe znaczenie dla wyników leczenia i jakości życia chorych po resekcji odbytnicy. Przed wdrożeniem zasad TME liczba wznów miejscowych wynosiła od 20-50%. Po wdrożeniu techniki całkowitego wycięcia krezki odbytnicy oraz zmian kolejności stosowania uzupełniającego napromieniania z radiochemioterapii pooperacyjnej na radioterapię lub radiochemioterapię przedoperacyjną doprowadziły do zmiany standardów oceny preparatu pooperacyjnego przez patologa. Nowe informacje z raportu patologa, w tym oceny regresji guza, głębokości naciekania guza pierwotnego oraz liczby węzłów chłonnych z przerzutami raka w sposób kluczowy wpływają na decyzje kliniczne i terapeutyczne.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska zawiera 106 stron druku i składa się z 6 rozdziałów, spisu piśmiennictwa, spisu tabel i rycin oraz streszczenia w języku polskim i angielskim. Praca zawiera dodatkowo wykaz skrótów.

W pracy autorka zamieściła 21 tabel i 21 rycin. Praca jak i poszczególne rozdziały są kompletne i logicznie ze sobą powiązane. Układ pracy jest typowy dla rozpraw doktorskich. Treść przedstawionej do recenzji pracy, postawione cele i zakres badań w pełni odpowiada tematowi określonemu w tytule.

We wstępie Autorka w zwięzły sposób przedstawiła dane epidemiologiczne dla raka jelita grubego ze szczególnym uwzględnieniem raka odbytnicy. Przedstawiła współczynniki zachorowalności na raka odbytnicy w zależności od statusu społeczno-ekonomicznego jak i w zależności od płci. Zwróciła uwagę na zależność zachorowania od

wieku kobiet i mężczyzn. Umieralność kobiet w ostatnich latach utrzymuje się na stałym poziomie, czego nie można powiedzieć o mężczyznach, których umieralność szczególnie w wieku 60-80 lat ma trend wzrostowy. W dalszej części wstępu Autorka przedstawiła etiopatogenezę raka jelita grubego, podkreślając, że przeważająca liczba raka jelita grubego-ok.80% to nowotwory sporadyczne, u niespełna 20% chorych znajdujemy w wywiadzie informacje o rodzinnym występowaniu raka jelita grubego, ale bez wskazania na obecność wyraźnych predyspozycji genetycznych. Jedynie u niewielu ponad 5% chorych możemy mówić o dziedzicznej postaci raka. W dalszej części wstępu Autorka w bardzo rzetelny i świadczący o bardzo dobrej znajomości tematu opisała metody i trendy światowe, jakie przedstawiono w randomizowanych badaniach lat osiemdziesiątych ubiegłego wieku a polegające na radio i chemioterapii pooperacyjnej w leczeniu raka odbytnicy w stopniu zaawansowania T3i/lubN1. Pomimo tego, że, jak pisze Autorka, radiochemioterapia pooperacyjna została określona „złotym standardem” leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy nie porzeczano na poszukiwaniach innych metod celem poprawy wyników leczenia. Zainteresowania skierowano jak podaje autorka na leczenie przedoperacyjne i jak podaje autorka uzyskano niższy odsetek wznów miejscowych. Kończąc swój bardzo dobrze zaplanowany wstęp Autorka przedstawiła aktualne badania mające na celu leczenie chorych z rakiem odbytnicy pierwotnie nieresekcyjnym, gdzie zastosowanie radioterapii lub radiochemioterapii przedoperacyjnej jest szansą na obniżenie zaawansowania guza pierwotnego, a w konsekwencji przeprowadzenie resekcji radykalnej.

Na podstawie rozważań przedstawionych we wstępie, Autorka rzeczowo określiła założenia i precyzyjnie sformułowała cele pracy który miał dać odpowiedź jaki schemat leczenia neoadjuwentowego: radioterapia czy

radiochemioterapia jest bardziej skuteczna u chorych na pierwotnie nieresekcyjnego raka odbytnicy.

Materiał badawczy pochodzi od danych 145 kolejnych chorych leczonych na pierwotnie nieresekcyjnego raka odbytnicy w latach 2000-2016 w Instytucie Onkologii w Gliwicach, wiodącym Ośrodku onkologicznym w kraju. Autorka w sposób opisowy i tabelaryczny przedstawiła charakterystykę szczegółową grupy badawczej. Szczegółowo przedstawiła schematy leczenia neoadjuwentowego: radioterapii i radiochemioterapii, która była stosowana u chorych i jak Autorka podkreśla kwalifikacja do schematu leczenia uzależniona była od obowiązującego w danym czasie protokołu leczenia.

Wyniki przeprowadzonych badań zostały bardzo dobrze udokumentowane tabelami i kolorowymi rycinami, co ułatwia analizowanie rozprawy a wyniki czyni przekonującymi.

W rozdziale dyskusja doktorantka bardzo rzeczowo przedstawiła wyniki swojej pracy i podjęła polemikę z opracowaniami innych autorów, w tym, co należy podkreślić także ze swoimi kolegami, nauczycielami pracującymi w Narodowym Instytucie Onkologii w Gliwicach, którzy są autorytetami w podjętym temacie.

W analizie statystycznej zastosowano odpowiednie testy. Czynniki i parametry, które uzyskały znamienność w analizie jednowariantowej lub osiągnęły znamienności $p < 0,1$ zostały włączone do analizy wielowariantowej. W analizie wczesnych wyników, wyniki przedstawiano odsetkowo, a porównanie odsetków pomiędzy wybranymi grupami zostało przeprowadzone za pomocą testu χ^2 z ewentualnymi poprawkami na liczebność grup (test Fishera, poprawka Yatesa). W analizie wielowariantowej posłużono się analizą regresji logitowej.

W analizie wyników odległych posłużono się oceną aktualizowanych przeżyć metodą Kaplana-Meiera, a różnice pomiędzy grupami oceniano z użyciem testu log-rank lub Mantela-Haenszla. W metodach statystycznych został również zastosowany jedno- i wielowariantowy model regresji Coxa. Za poziom znamienności statystycznej przyjęto wartość $p < 0,05$.

Wnioski są wynikiem rzetelnej i wyważonej analizy wyników pracy i odpowiadają na cele pracy. Budującym jest fakt, że doktorantka widzi niektóre słabsze punkty swojej rozprawy, niezależne od niej, a wynikające z postępu w medycynie. Rewolucja technologiczna w radioterapii coraz większy dostęp do nowych metod obrazowania guzów litych czy nowe chemioterapeutyki stosowane w chemioterapii na przestrzeni lat z których pochodzi materiał badawczy to niektóre elementy z którymi doktorantka musiała się zmierzyć.

Z obowiązku recenzenta chciałbym sprostować pewną nieścisłość dotyczącą resekcji brzuszno-kroczonej/APR/ Na stronie 12 pisze pani: "Jest to zabieg składający się z etapu brzuszego i kroczonego. Polega na resekcji większej części odbytnicy od strony jamy brzusznej i wyłonieniu przetoki jelitowej, a w drugim etapie, po zamknięciu jamy otrzewnej i ułożeniu pacjenta na brzuchu, usunięciu odbytu i kanału odbytu wraz ze zwieraczami od strony kroczu". Wszystko się zgadza z tym tylko wyjątkiem, że po etapie brzuszonym nie zmienia się ułożenia chorego na brzuchu. Cały zabieg przeprowadza się w ułożeniu na plecach w pozycji ginekologicznej.

Operację opisał jako pierwszy W.E.Miles w 1908 roku w czasopiśmie „Lancet”.

Na końcu mojej recenzji, z tego powodu że jestem chirurgiem, chciałem zapytać czy kreśląc schemat swojej pracy brała pani pod uwagę rolę

zespołu operacyjnego na odsetek wznów miejscowych i odsetek odstąpienia od zabiegu resekcyjnego po leczeniu przedoperacyjnym.

Pragnę zaznaczyć, że drobne uwagi przedstawione w recenzji w niczym nie umniejszają wartości pracy. Uważam że rozprawa doktorska lek.Małgorzaty Kraszkiewicz jest pracą oryginalną wnosząca elementy poznawcze o dużym znaczeniu praktycznym. Doktorantka wykazała się umiejętnością prowadzenia samodzielnej pracy naukowo-badawczej. Znajomość tematu i dobór piśmiennictwa znacznie podwyższają wartość rozprawy. Pracę oceniam bardzo wysoko, wpisuje się ona w nurt wielu prac pracowników naukowych Instytutu Onkologii w Gliwicach wytyczające kierunki i nowe schematy w leczeniu nowotworów złośliwych.

Przedstawiona mi praca lek.Małgorzaty Kraszkiewicz pt." **Ocena skuteczności radykalnej radioterapii i radiochemioterapii w leczeniu miejscowo zaawansowanego, pierwotnie nieresekcyjnego raka odbytnicy**" spełnia wszystkie wymogi ustawowe rozprawy doktorskiej. Na tej podstawie mam zaszczyt wystąpić z wnioskiem do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im.Marii Skłodowskiej Curie o dopuszczenie lek.Małgorzaty Kraszkiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Jerzy Piecuch


KIEROWNIK
Katedry Oddziału Klinicznego Chirurgii Ogólnej,
Bariatrycznej i Medycyny Ratunkowej
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

dr hab. n. med. Jerzy Piecuch