



**Oddział Kliniczny Onkologii
Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie
Kierownik Oddziału oraz Katedry i Kliniki Onkologii
Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum
Prof. dr hab. n. med. Piotr Wysocki**

31 – 531 Kraków, ul. Śniadeckich 10
tel. 012 424 89 12 fax 012 424 89 10



Kraków, 2019-11-03

RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ

lek. Mateusz Spalek

**„Wpływ przedoperacyjnej radioterapii na obszar miednicy na tolerancję
późniejszej chemioterapii u chorych na raka odbytnicy”**

Raki jelita grubego i odbytnicy stanowią drugą przyczynę zachorowań i zgonów z powodów nowotworów złośliwych w Polsce, przy czym rak odbytnicy stanowi około 20% wszystkich tych nowotworów. Najwięcej zachorowań na nowotwory złośliwe odbytnicy przypada u mężczyzn między szóstą a ósmą dekadą życia, a u kobiet w ósmej dekadzie życia. Ryzyko zachorowania na raka odbytnicy wzrasta z wiekiem, przy czym u mężczyzn jest około 2 razy wyższe niż u kobiet. W 2008 r. stwierdzono prawie 6,5 tys. nowych zachorowań oraz prawie 3,5 tys. zgonów. Współczynnik umieralności przekraczający 50% wskazuje na suboptymalną efektywność profilaktyki pierwotnej i wtórnej, co powoduje częste wykrywanie tego nowotworu na etapie miejscowego zaawansowania. Krytycznym etapem leczenia o założeniu radykalnym chorych na raka odbytnicy jest zastosowanie przedoperacyjnej radioterapii, która zdecydowanie zmniejsza ryzyko nawrotu choroby po przeprowadzeniu zabiegu operacyjnego. O ile radioterapia przedoperacyjna jest postępowaniem bardzo dobrze zdefiniowanym i opartym na bardzo silnych dowodach naukowych, o tyle uzupełniająca chemioterapia u chorych na raka odbytnicy jest postępowaniem dyskusyjnym. W przypadku znacznej części chorych, pomimo zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego poprzedzonego radioterapią, dochodzi jednak do uogólnienia procesu nowotworowego. Podstawą paliatywnego postępowania u takich



pacjentów jest zastosowanie leczenia systemowego opartego na chemioterapii, skojarzonej ewentualnie z lekami biologicznymi. Efektywność paliatywnego leczenia systemowego mającego na celu poprawę rokowania chorych jest uzależniona przede wszystkim od możliwości długotrwałego prowadzenia leczenia cytotoksycznego. Jednym z najważniejszych czynników ograniczających możliwość stosowania chemioterapii jest uniwersalne działanie niepożądane – mielotoksyczność. W zależności od stosowanych leków oraz ich dawek, w warunkach klinicznych obserwuje się uogólnioną lub wybiórczą (dotyczącą poszczególnych linii szpikowych) mielotoksyczność. Pomimo wprowadzenia nowoczesnych metod stymulacji szpiku opartych o rekombinowane czynniki wzrostu (G-CSF czy erytropoetyny) zjawisko mielotoksyczności często uniemożliwia osiągnięcie zakładanych efektów leczenia paliatywnego. W związku z powyższym oprócz nowszych strategii neutralizacji zjawiska mielotoksyczności intensywnie poszukuje się modyfikowalnych czynników ryzyka wystąpienia tego powikłania.

Pod tym względem należy wysoko ocenić wybór tematu pracy doktorskiej lek. med. Mateusza Spałka, która dostarcza cennych informacji na temat ryzyka mielotoksyczności związanej z chemioterapią u chorych na raka odbytnicy poddanych radioterapii przedoperacyjnej. Praca doktorska jest monotematycznym cyklem publikacji obejmującym trzy artykuły: (i) Spałek M, Michalski W, Wyrwicz L. Impact of pelvic bone marrow irradiation on the hematological toxicity of subsequent chemotherapy in rectal cancer. *Neoplasma* 2019;66:276-280, (ii) Spałek M, Wyrwicz L. Hematological toxicity of hypofractionated radiotherapy: A review of the available evidence. *Oncol Res Treat* 2018;41:713-718, (iii) Spałek M, Michalski K, Bujko K, Wyrwicz L. Association between preoperative pelvic irradiation and toxicity of subsequent chemotherapy in rectal cancer. *Oncol Res Treat*. 2019; 42:497-505. Publikacje stanowiące podstawę pracy zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach z listy filadelfijskiej i posiadają łączny wskaźnik oddziaływania Impact factor = 4,73 pkt. Publikacja wyników badań stanowiących podstawę pracy doktorskiej w recenzowanych czasopismach są jednoznacznym potwierdzeniem wartości dotychczasowej działalności Doktoranta w wybranym obszarze.



Objęcie badaniem grupy pacjentów otrzymujących chemioterapię FOLFOX4 pozwoliło na obiektywną ocenę wpływu radioterapii przedoperacyjnej na tolerancję tego, dosyć toksycznego, schematu chemioterapii. Jednak połączenie w retrospektywnej analizie populacji chorych bez aktywnej choroby nowotworowej otrzymujących uzupełniającą chemioterapię oraz chorych z uogólnioną chorobą otrzymujących chemioterapię paliatywną nie pozwala wykluczyć istnienia różnic w tolerancji leczenia systemowego w zależności od czasu jaki upłynął od radioterapii i zaawansowania choroby. W opinii recenzenta, pewien niedosyt związany jest również z brakiem weryfikacji, czy radioterapia nie indukuje wybiórczych deficytów mielopoezy w zakresie poszczególnych elementów komórkowych krwi (płytki krwi, erytrocyty, leukocyty, granulocyty czy limfocyty).

Wymienione niewielkie uwagi nie zmieniają jednak pozytywnej oceny recenzowanej rozprawy doktorskiej.

Wnoszę do Rady Naukowej Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie o dopuszczenie lek. med. Mateusza Spałka do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie składam wniosek o wyróżnienie recenzowanej pracy doktorskiej.

prof. dr hab. med. Piotr Wysocki