

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Katedra i Kliniczny Oddział Chirurgii Ogólnej, Kolorektalnej i Urazów Wielonarządowych

OCENA

rozprawy doktorskiej lek. Tomasza Dworzeckiego

**pt. „Ocena przydatności stężenia VEGF we krwi obwodowej jako czynnika prognostycznego i
predykcyjnego w leczeniu chorych na raka odbytnicy”**

Rak jelita grubego jest drugim w populacji polskiej nowotworem złośliwym w zakresie łącznej liczby przypadków, zaś rak odbytnicy zajmuje w tej klasyfikacji 6 miejsce u mężczyzn i 7 u kobiet. W ostatnich latach obserwujemy co prawda poprawę wyników leczenia w tej chorobie (46 - 47% pięcioletnich przeżyć), z drugiej jednak strony dane te ciągle są nie 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 metod diagnostycznych, wprowadzenie badań przesiewowych jelita grubego, poznanie czynników powstawania i rozwoju choroby, wpływu zmian genetycznych oraz wprowadzenie nowoczesnych metod leczenia skojarzonego spowodował w ostatnich 20 latach poprawę wyników leczenia w tej chorobie. Krokiem milowym w tym rozwoju było uświadomienie, iż określenie stopnia zaawansowania nowotworu w momencie jego rozpoznania i uzależnienie od tego indywidualnego sposobu leczenia jest elementem dającym choremu największą szansę na uzyskanie możliwie najlepszego wyniku leczenia. Z praktycznego punktu widzenia dalszy rozwój metod mogących pomóc zespołowi leczącemu na podjęcie najlepszej decyzji diagnostyczno - terapeutycznej ma bardzo istotne znaczenie.

Podjęcie więc przez Doktoranta powyższej tematyki ze szczególnym uwzględnieniem próby oceny wartości stężeń VEGF we krwi obwodowej jako ewentualnego czynnika prognostycznego i predykcyjnego w leczeniu chorych na raka odbytnicy jest bardzo celowe i aktualne, tym bardziej, że dostępne piśmiennictwo nie jest w tej kwestii jednoznaczne. Uważam, że analizowanie tych niełatwych zagadnień ma ogromne znaczenie dla wielospecjalistycznych zespołów zajmujących się leczeniem chorych z rakiem odbytnicy.

Układ pracy jest typowy dla rozprawy doktorskiej, łącznie z piśmiennictwem i streszczeniami rozprawa liczy 74 strony. Wyniki przedstawiono w 6 tabelach i na 11 rycinach a piśmiennictwo obejmuje 150 pozycji w zdecydowanej większości bardzo aktualnych, opublikowanych w ciągu ostatnich kilkunastu lat. Praca jest napisana przejrzysto, klarownie oraz starannie pod względem edytorskim.

We wstępie Autor wprowadza czytającego w będące obiektem Jego zainteresowań zagadnienia dotyczące epidemiologii, diagnostyki, leczenia chirurgicznego i skojarzonego nowotworów odbytnicy, ze szczególnym uwzględnieniem metod związanych z zainteresowaniem Doktoranta, czyli radio i chemioterapii, w połączeniu z metodami chirurgicznymi. Dalsza część wstępu jest poświęcona problemom nowych kierunków badań w celu optymalizacji i indywidualizacji w leczeniu chorych na raka odbytnicy a także znaczeniu angiogenezy w naturalnym przebiegu i rozwoju choroby z wykorzystaniem tych informacji do pogłębienia diagnostyki i właściwej kwalifikacji chorych do różnych metod postępowania terapeutycznego. Doktorant określił bardzo ważny element jakim jest znaczenie hipoksji w odpowiedzi guza nowotworowego na leczenie oraz zastosowanie inhibitorów angiogenezy w skojarzonym leczeniu radioterapeutycznym.

Ta dokładna analiza tematu jest wstępem do przedstawienia celu pracy, którego istotą jest ocena przydatności pomiaru stężenia VEGF we krwi obwodowej jako czynnika prognostycznego i predykcyjnego w leczeniu chorych na raka odbytnicy. Cel został przedstawiony jasno i przejrzysto. Doktorant postanowił sprawdzić, czy istnieje zależność pomiędzy stężeniem VEGF a odpowiedzią

guza na leczenie przedoperacyjne, na przeżycie wolne od nawrotu choroby, wolne od wznowy regionalnej i przerzutów odległych a także czy oznaczenia VEGF mogą być przydatne dla indywidualizacji skojarzonego leczenia onkologicznego chorych na raka odbytnicy.

Badania przeprowadzono w grupie 101 osób w tym 44 kobiet i 57 mężczyzn, pacjentów leczonych z powodu raka gruczołowego odbytnicy, u których zastosowano przed operacją leczenie neoadjuwantowe. Kryteria włączenia zostały jasno zdefiniowane a grupy badawcze były jednorodne pod względem demograficznym oraz stanu zaawansowania klinicznego choroby. Analiza obrazów uzyskanych z przedoperacyjnych badań tomografii komputerowej jamy brzusznej, ultrasonografii oraz rtg klatki piersiowej posłużyła do kwalifikacji chorych do terapii neoadjuwantowej (radio lub radiochemioterapia) oraz wykluczenia rozsiewu choroby nowotworowej. Pomiary stężeń VEGF w surowicy krwi dokonywano za pomocą zestawu Ray Biotech ELH-VEGF-001 opartych na immunoenzymatycznej metodzie ELISA. 24 zdrowych osobników stanowiło grupę kontrolną. Realizacja celu pracy została dokonana w sposób klarowny, przy użyciu wielu różnych narzędzi badawczych w tym oprogramowania Statistica oraz szeregu metod badań statystycznych (współczynnik Spearmanna, test U Manna-Whitneya, analizę regresji Cox'a oraz analizę przeżyć Kaplana-Meiera).

Uzyskane wyniki potwierdziły, iż oznaczanie stężeń VEGF we krwi obwodowej chorych na raka odbytnicy może być czynnikiem predykcyjnym dla odpowiedzi guza nowotworowego na radioterapię, choć jego prognostyczna wartość jest ograniczona. Stężenie VEGF ma znamienny wpływ na poziom regresji uzyskanej po leczeniu neoadjuwantowym a także ma wpływ na przeżycie wolne od wznowy choroby i jednocześnie nie ma wpływu na całkowite przeżycie oraz przeżycie wolne od przerzutów odległych.

W dyskusji Doktorant określił ponadto korelacje stężeń VEGF z parametrami morfologii krwi i odniósł wyniki swoich badań do wyników uzyskanych przez innych autorów. Podkreślił, na podstawie wyników własnych badań, że u chorych ze stężeniem VEGF > 200 pg/ml skojarzenie chemioterapii i radioterapii ma większy wpływ niż w grupie chorych ze stężeniem VEGF < 200

pg/ml. To bardzo cenna uwaga pozwalająca w przypadku potwierdzenia tych wyników w dalszych badaniach na wprowadzenie jej jako istotnego elementu kwalifikacji do leczenia skojarzonego. Z kolei u chorych ze stężeniem CEA<3,5 ng/ml w surowicy krwi skojarzenie radio i chemioterapii powoduje większy wpływ na regresję guza niż u chorych ze stężeniem CEA>3,5 ng/ml. Dyskusja jest rzeczowa i potwierdza kompetencje Autora rozprawy. W podsumowaniu Doktorant zauważa, że (cyt.) *przydatności klinicznej stężenia VEGF we krwi obwodowej na leży upatrywać w predykcji stopnia odpowiedzi guza na leczenie przedoperacyjne u chorych na raka odbytnicy a nie jako czynnika prognostycznego w odniesieniu do przeżyć całkowitych, wolnych od wznowy lub przerzutów* (koniec cyt.). Jest to ważne stwierdzenie, które może także warunkować uzyskanie dobrego efektu terapeutycznego przy minimalizacji efektów ubocznych terapii skojarzonej. Na koniec Autor sformułował jeden wniosek ogólny i trzy szczegółowe, które wynikają z przeprowadzonych badań a które mogą mieć praktyczne znaczenie dla zespołów specjalistów zajmujących się leczeniem chorych na raka odbytnicy. Dwujęzyczne streszczenie odpowiada treści rozprawy i pozwala na szybką orientację w jej temacie. Zwraca uwagę duża staranność i umiejętność posługiwania się przez Doktoranta właściwymi metodami statystycznymi oraz doborem aktualnego piśmiennictwa. Na wyjaśnienie zasługuje w charakterystyce grupy badanej ocena stanu zaawansowania klinicznego w zakresie cechy T (tabela 1, strona 30), zarówno dotyczy to całej grupy badanej (101 chorych a z podziału na cechę T wynika iż było ich mniej - 79?, jak również określenie wskazań do neoadjuwantowej terapii u 12 chorych z cechą T2). Pojedyncze, drobne, błędy edytorskie powstałe w trakcie druku (np. kilkukrotne użycie skrótu CAE zamiast CEA - strona 38 i 39) z pewnością zostaną uwzględnione przy redakcji pracy w formie publikacji.

Podsumowując, przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lekarza Tomasza Dworzeckiego pt: „*Ocena przydatności stężenia VEGF we krwi obwodowej jako czynnika prognostycznego i predykcyjnego w leczeniu chorych na raka odbytnicy*” w pełni odpowiada wymaganiom 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 przedstawione, drobne uwagi nie zmniejszają wysokiej oceny pracy. Zatem zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Centrum Onkologii - Instytutu im. Marii Skłodowskiej - Curie z wnioskiem o dopuszczenie lekarza Tomasza Dworzeckiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Oddziału Klinicznego Chirurgii Ogólnej
Kolorektalnej i Urazów Wielonarządowych
Katedry Chirurgii Ogólnej
Kolorektalnej i Urazów Wielonarządowych
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
dr hab. n. med. Zbigniew Lorenc