

Prof. dr hab. n. med. Piotr Milecki  
Recenzent pracy doktorskiej  
Lekarz Tomasz Dworzecki

Poznań, 08.09.2017 r.

## **RECENZJA**

***rozprawy doktorskiej lekarza Tomasza Dworzeckiego***

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

### **1. Wprowadzenie**

Wstępna ocena tytułu pracy doktorskiej autorstwa lekarza Tomasza Dworzeckiego z II Kliniki Radioterapii i Chemioterapii Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Gliwicach, której promotorem jest Profesor Rafał Suwiński wskazuje, że w pracy tej zapewne będzie poruszone ważne zagadnienie naukowe będące na pograniczu radioterapii i terapii systemowej raka odbytnicy.

Tematyka pracy doktorskiej obejmuje bardzo praktyczne zagadnienie, które jest kluczowym przede wszystkim z punktu widzenia uzyskania jak najlepszych wyników leczenia. Nie bez znaczenia dla uzyskania powodzenia w dochodzeniu do celów pracy jest fakt, że lekarz Tomasz Dworzecki pracuje w ośrodku onkologicznym reprezentującym bardzo wysoki poziom warsztatu naukowego.

Nowotwory jelita grubego, a w tej grupie rak odbytnicy zajmuje bardzo ważną pozycję, stanowiąc obecnie duże wyzwanie dla systemu opieki zdrowotnej. Spowodowane to jest między innymi tym, że rak odbytnicy jest jednym z często diagnozowanych nowotworów złośliwych. Jednocześnie jest to nowotwór, który wymaga w dużej grupie chorych skoordynowanego wielodyscyplinarnego leczenia onkologicznego obejmującego zabieg operacyjny, zaawansowanej technologicznie radioterapii i leczenia systemowego. Niestety nawet leczenie skojarzone nadal nie pozwala uzyskać w pełni zadowalających wyników i w związku z tym poszukuje się sposobów optymalizacji naszego postępowania. Dlatego też każda próba poprawy efektywności posiadanych metod w arsenale terapeutycznym jest niezwykle pożądana. Poszukuje się między innymi wiarygodnych czynników prognostycznych i predykcyjnych pozwalających lepiej dostosować obecne metody leczenia do konkretnego profilu klinicznego zarówno nowotworu jak i chorego. Radioterapia w grupie chorych w zaawansowaniu loko-regionalnym raka odbytnicy pełni bardzo istotną rolę przyczyniając się do poprawy wyników leczenia. Niemniej nadal pozostaje nadal szereg pytań oczekujących na odpowiedź.

Lekarz Tomasz Dworzecki wybrał jako temat pracy doktorskiej zagadnienie, które może posiadać bardzo duże znaczenie dla codziennej praktyki klinicznej. Należy jednak zaznaczyć, że walidacja czynnika prognostycznego jak i predykcyjnego jest bardzo wymagająca z punktu widzenia metodologii badań naukowych.

Niestety rak odbytnicy jest nadal nowotworem złośliwych w którym wyniki leczenia pozostają nadal na dość stabilnym poziomie. W bardzo wczesnym stadium zaawansowania klinicznego wyniki leczenia możemy określić jako dobre, a w bardzo wczesnych stadiach jako bardzo dobre. Poprawa wyników leczenia obserwowana na przestrzeni dekad obywa się bardzo wolno, a w sytuacji kiedy dochodzi do uogólnienia procesu nowotworowego niezwykle trudno uzyskać długoletnie przeżycie chorych. Niestety nadal zbyt dużo diagnozowanych jest chorych w zaawansowanych stadiach choroby u których choroba charakteryzuje się dużym ryzykiem obecności przerzutów odległych. Od wielu lat prowadzona profilaktyka ukierunkowana jest na wykrycie wczesnej postaci raka odbytnicy w istotny sposób przyczynia się do poprawy wyników leczenia.

Należy jeszcze raz podkreślić, że rak odbytnicy należy do tych nowotworów, którego wyniki leczenia oceniane wskaźnikiem przeżyć 5-letnich uległy na przestrzeni ostatnich dekad niewielkiej poprawie, a zwłaszcza w podgrupie chorych z zaawansowanym stadium choroby, co samo w sobie stanowi szczególne wyzwanie dla chirurga oraz onkologa



klinicznego i onkologa radioterapeuty będących w podstawowym składzie zespołu terapeutycznego.

Z tego też względu próba wprowadzenia do praktyki klinicznej nowych czynników prognostycznych i predykcyjnych jest niezwykle istotnym zagadnieniem teoretycznym, ale przede wszystkim mającym swoje implikacje praktyczne w codziennej pracy. Z tego też powodu należy pochwalić doktoranta za podjęcie się tego niezwykle trudnego zadania.

## **2. Materiał źródłowy do przygotowania recenzji i jego strona formalna**

Materiałem źródłowym do opracowania niniejszej recenzji jest opracowany maszynopis dysertacji doktorskiej pt. „***Ocena przydatności stężenia VEGF we krwi obwodowej jako czynnika prognostycznego i predykcyjnego w leczeniu chorych na raka odbytnicy***”. Praca została napisana w strukturze 12 numerowanych rozdziałów typowych dla rozpraw doktorskich na 74 stronach; zawiera 11 rycin, 6 tabel oraz 150 pozycji piśmiennictwa.

## **3. Ocena merytoryczna rozprawy doktorskiej:**

### **Wstęp pracy**

Przedmiot pracy ujęto w wprowadzeniu liczącym 16 stron maszynopisu. Wprowadzenie poświęcone zostało podstawowym informacjom dotyczącym epidemiologii oraz diagnostyce raka odbytnicy. W dalszej kolejności autor wprowadza nas w obecnie stosowane metody leczenia omawiając miejsce radioterapii i radiochemioterapii w leczeniu skojarzonym. Powyższy fragment pracy jest potraktowany obszernie. Następnie doktorant przedstawia nowe kierunki badań, które miałyby wytyczyć nowe sposoby leczenia. W końcowym etapie wstępu doktorant omawia znaczenie angiogenezy w naturalnym przebiegu i leczeniu chorych na raka odbytnicy. W tej części pracy autor nakreśla znaczenie hipoksji w odpowiedzi guza na leczenie oraz dotychczasowy stan wiedzy dotyczącej śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF).

W mojej ocenie wspomniane zagadnienia zostały przedstawione w sposób logiczny i konsekwentnie wprowadzają we właściwe zagadnienia pracy doktorskiej. W sposób wyczerpujący zostały przedstawione punkty dotyczące najistotniejszych aspektów

wspomnianych zagadnień. W oczywisty sposób powinna to być jedna z najbardziej rozwiniętych części pracy doktorskiej.

### **Uwagi recenzenta do punktu 3**

W podsumowaniu, wstęp zawiera szereg istotnych informacji, jednak mam kilka istotnych uwag:

- a) Uważam, że koncepcja pracy jest przejrzysta. Struktura pracy przedstawiona przez autora jest spójna i pozwala płynnie przejść z radioterapii do właściwego celu pracy jakim jest ocena przydatności VEGF w leczeniu raka odbytnicy.
- b) Brakuje mi danych dotyczących danych epidemiologicznych odnoszących się do Europy i pokazanie trendów zachorowalności oraz umieralności dla Polski na tle Europy i ewentualnie wybranych krajów.
- c) Prosiłbym o komentarz do informacji zawartej w pracy; „...umieralność na raka odbytnicy wykazuje w Polsce wyraźną tendencję spadkową, to 5 letnich przeżyć.....w **latach 2005-2009 wynosił 46,9%**. Jest to jednak **10,2% wzrost w porównaniu do lat 1995-1999 kiedy wynosił on 36,7%**.”

### **Cele pracy**

Struktura w jakiej są zaprezentowane przez autora cele pracy, jest logiczna, jednak mam pytania:

Głównym celem pracy jest ocena przydatności oceny stężenia VEGF jako czynnika prognostycznego i predykcyjnego w leczeniu chorych na raka odbytnicy.

- a. Czy w tak sformułowanym celu pracy przez „leczenie” należy rozumieć tylko przedoperacyjną radioterapię/radiochemioterapię, czy leczenie skojarzone obejmujące ww. oraz leczenie operacyjne?
- b. Z kolei w celach szczegółowych ocena dotyczy jedynie leczenia przedoperacyjnego – pkt 1 i pkt 2. Natomiast w pkt 3 odnosi się do leczenia skojarzonego.

W związku z powyższy proszę o komentarz.

### **4. Materiał i metody badań**

Analiza materiału badawczego polegała na retrospektywnej ocenie 101 chorych,



którzy byli leczeni z powodu raka odbytnicy w gliwickim Oddziale Instytutu Onkologii. Do analizy włączono chorych spełniających szereg kryteriów włączenia, co w oczywisty sposób daje gwarancje, że pozyskane w ten sposób dane kliniczne charakteryzuje wysoki standard jakości.

Autor w sposób rzetelny przyjął zarówno kryteria włączenia jak i dyskwalifikacji do analizy badawczej. Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, że paleta wybranych czynników mogących wpływać na wyniki leczenia pozwoliły na przeprowadzenie wiarygodnej analizy statystycznej. Zwraca również uwagę dobre przygotowanie charakterystyki wspomnianych czynników w oparciu o szereg tabel, co niewątpliwie ułatwia dokonanie szybkiej analizy porównawczej oraz wzbogaca samą pracę. Zastosowane metody statystyczne są dobrane prawidłowo, co oczywiście podnosi jakość pracy i obiektywizuje uzyskane wyniki.

#### ***Uwagi recenzenta do punktu 4***

- a. Panel badawczy, w tym zaproponowane metody statystyczne są dobrane dobrze i pozwalają w pełni zrealizować cele jakie założono w pracy.
- b. W pracy przyjęto szereg kryteriów włączenia i wyłączenia chorych do analizy (morfologia, Biochemia, CEA, kolonoskopia). Powyższe są podane luźno w tekście, niemniej zawarcie ich w tabeli lub wypunktowanie byłoby nieco bardziej przejrzyste.
- c. Czy zdaniem autora stosowane badanie Tomografii Komputerowej jest wystarczającym do oceny cechy T (T2/T3)? Jaka jest zdaniem doktoranta przydatność badania MRI lub endorektalnego usg?
- d. Czy zastosowane różne schematy napromieniania były względem siebie radiobiologicznie równoważne? Poproszę o komentarz.
- e. Nie podano okresu czasu kiedy prowadzono leczenie?
- f. Czy sytuacja kiedy w analizowanej byli chorzy z dużym zaawansowaniem miejscowym zwłaszcza T4N0/N+ a z drugiej strony T2N+ mogła w jakiś sposób wpływać na interpretacje uzyskanych wyników?
- g. Poproszę o komentarz do faktu, że do badania zakwalifikowano chorych wstępnie nieresekcyjnych oraz pierwotnie resekcyjnych. Czy taka sytuacja mogła wpłynąć na wyniki uzyskane w pracy?

- h. Czy fakt, że u części chorych stosowano radio-chemioterapię w stosunku do samodzielnej radioterapii mogła wpłynąć na wyniki uzyskane w pracy?
- i. W tabeli nr 1. Autor wyszczególnił poszczególne podgrupy chorych T2, T3 i T4, ale po zsumowaniu % nie otrzymano 100%. Podobna sytuacja występuje w przypadku mężczyzn/kobiet?

## **5. Wyniki badań**

Wyniki badań zostały przedstawione przez doktoranta w formie opisowej, tabelarycznej i rycin. Analiza tego kluczowego dla dysertacji doktorskiej rozdziału w sposób syntetyczny, przemyślany i konsekwentny podaje charakterystykę badanej grupy w której dokonano oceny leczenia napromienianiem chorych z rakiem odbytnicy.

### ***Uwagi recenzenta do punktu 5***

- a. Przede wszystkim zamierzam pochwalić doktoranta za dużą estetykę zarówno wyrażanych myśli jak i tekstu (w sensie wydruku), przemyślaną formę graficzną tabel oraz pewną konsekwencję w prezentowaniu wyników. Pozwala to na uszeregowanie uzyskanych informacji. To wszystko zachęca do analizy uzyskanych wyników.
- b. Mam uwagę odnośnie grupy kontrolnej. Brakuje mi jej opisu w odniesieniu do liczebności, wieku, struktury płci, itd. Poproszę o komentarz.
- c. Proszę o komentarz odnośnie różnicy pomiędzy średnim czasem obserwacji chorych 2,2 (+/- 1,4 roku) w badaniu a oceną wyników przedstawionych jako 4-letnie przeżycie całkowite.

## **6. Dyskusja**

Doktorant na 6 stronach przedstawił dyskusję, w której zawarł poprawnie przygotowany przegląd aktualnego piśmiennictwa. Dowodzi on jej gruntownej wiedzy w zakresie prowadzonego badania własnego. W tym miejscu prosiłoby się poszerzyć dyskusję, zwłaszcza poprzez analizę materiału własnego z dostępnymi wynikami z piśmiennictwa. Niemniej dyskusja jest napisana w logiczny sposób uzasadniając uzyskane wyniki własnych badań.



Z analizy przeprowadzonej przez doktoranta wynika, że VEGF jest istotnym czynnikiem predykcyjnym dla efektywności miejscowej radioterapii. Autor wskazuje w swojej dyskusji, że VEGF nie jest czynnikiem prognostycznym w raku odbytnicy. W trakcie dyskusji podaje hipotezę dlaczego mogło dojść do uzyskania powyższych wyników. Zdaniem doktoranta ograniczenia w materiale badawczym mogły wpłynąć na niemożność przeprowadzenia wiarygodnej analizy statystycznej w odniesieniu do VEGF jako czynnika prognostycznego.

W badaniach własnych doktorant podkreślił także rolę najbardziej istotnych czynników klinicznych mogących wpływać na wyniki leczenia napromienianiem chorych z rakiem odbytnicy, które zarazem mogłyby być uznane jako czynniki prognostyczne i predykcyjne (CEA, parametry morfologiczne krwi obwodowej).

Zakres piśmiennictwa przedstawiony w dysertacji stanowi dowód na to, że doktorant wykazał się znajomością tematu w obrębie którego poruszał się w trakcie przygotowania pracy, a dalej jej realizowania i na etapie podsumowania wyników badań. Dysertacja napisana jest bez zastrzeżeń merytorycznych i stylistycznych.

Zwiężłość wyrażanych myśli pozwala na logiczne zorientowanie się w opracowanym materiale. Na uwagę zasługuje duża przejrzystość zagadnień od wprowadzenia, a zwłaszcza, co jest szczególnie istotne, w zakresie przedstawionego materiału, metod statystycznych, prezentacji wyników i oczywiście dyskusji.

## **7. Wnioski**

Doktorant formułując wnioski w pełni odpowiedział na określone założenia i cele pracy. Należy podkreślić wiarygodność podanej analizie materiału badawczego, który jak już uprzednio podkreślono oparto na bazie danych pochodzących z jednego ośrodka o ustalonym wzorcu postępowania klinicznego. W związku z tym praca ma dużą wartość poznawczą i edukacyjną, a co najważniejsze posiada wnioski istotne dla codziennej praktyki klinicznej. Powyższa praca doktorska jest to o tyle istotna, że jest to dotychczas jedyne polskie opracowanie naukowe w takim zakresie tego niezwykle ważnego zagadnienia klinicznego.

## **8. Piśmiennictwo**

W zbiorze 150 prac ujętych w rozdziale piśmiennictwo z których zdecydowana

większość obejmuje aktualne piśmiennictwa zagranicznego. Uważam, że dobór jest właściwy i został dobrze wykorzystany w pracy.

#### 9. Konkluzja końcowa recenzenta

Rozprawa doktorska lekarza Tomasza Dworzeckiego pt. „ ***Ocena przydatności stężenia VEGF we krwi obwodowej jako czynnika prognostycznego i predykcyjnego w leczeniu chorych na raka odbytnicy***” jest bardzo interesującym opracowaniem naukowym weryfikującym zastosowanie kliniczne nabłonkowego czynnika wzrostu naczyń (VEGF) jak czynnika prognostycznego i predykcyjnego w napromienianiu raka odbytnicy.

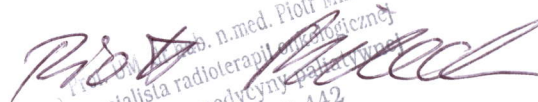
Praca jest cennym uzupełnieniem dotychczasowej wiedzy w tym zakresie dokonanej na gruncie populacji polskiej.

Rozprawa spełnia tym samym kryteria jakości określone w ustawie o tytułach i stopniach naukowych.

**Z pełnym przekonaniem wnioskuję do**

**Rady Naukowej – Komisji ds. Przewodów Doktorskich Centrum Onkologii Instytut w  
Warszawie**

**o dopuszczenie doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

  
dr hab. n.med. Piotr Milecki  
specjalista radioterapii onkologicznej  
specjalista medycyny paliatywnej  
tel. 697-638-442