

Centrum Onkologii-Instytut,

Oddział w Gliwicach

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Dobromiry Tyc-Szczepaniak

Leczenie skojarzone chorych na raka odbytnicy z nieoperacyjnymi synchronicznymi przerzutami odległymi stanowi przedmiot wielu kontrowersji. Wybór optymalnej sekwencji metod terapeutycznych opierać się musi, w znacznej mierze, o doświadczenie klinicysty, brak jest bowiem dowodów naukowych o wysokiej jakości pozwalających rozstrzygnąć wszystkie pojawiające się w tej materii wątpliwości. Dotyczy to zwłaszcza wyboru metody leczenia miejscowego w sytuacjach klinicznych będących przedmiotem rozprawy. Dopuszczalnymi opcjami w takich przypadkach jest zarówno leczenie chirurgiczne, radioterapia jak i aktywna obserwacja, skojarzone z leczeniem systemowym. Znaczenie leczenia systemowego wydaje się tu, zarazem, priorytetowe i stosunkowo dobrze zbadane. Z tego powodu wybór tematu rozprawy uważam za bardzo atrakcyjny, zwłaszcza, że (jak trafnie zauważa Autorka rozprawy) prace dotyczące wybranych przez Nią zagadnień są nieliczne i fragmentaryczne.

Praca ma charakter prospektywnego badania klinicznego II fazy, została zarejestrowana na stronach clinicaltrials.gov. Rejestracja badania to ogromny atut tej pracy, umożliwiło to Autorce rozprawy publikację najważniejszych wyników badania w renomowanym czasopiśmie naukowym o zasięgu międzynarodowym. Publikacja „Palliative radiotherapy and chemotherapy instead of surgery in symptomatic rectal cancer with synchronous unresectable metastases: a phase II study” autorstwa lek. Dobromiry Tyc-Szczepaniak stanowi jeden z załączników do rozprawy.

Rozprawa ma formę starannie oprawionego wydruku komputerowego, jest nienaganna pod względem edytorskim i językowym. Układ pracy jest typowy: wstęp, opis materiału i stosowanych metod, wyniki, dyskusja, wnioski i piśmiennictwo uzupełniają streszczenia w języku polskim i angielskim oraz starannie opisane załączniki.

We wstępie Autorka krótko przedstawia podstawowe zagadnienia związane z podjętym tematem badawczym w tym epidemiologię, patomorfologię, diagnostykę i zasady leczenia chorych na raka odbytnicy w fazie rozsiewu. Redakcja tej części rozprawy dokumentuje, że Autorka posiada szeroką wiedzę, znacznie wykraczającą poza szczegółową tematykę rozprawy.

Materiał i metody badawcze opisane są przejrzystie i wyczerpująco. Badany schemat leczenia to radioterapia w obszarze guza pierwotnego i powiększonych węzłów chłonnych, dawką frakcyjną 5 Gy, do dawki całkowitej 25 Gy. Po zakończeniu radioterapii podejmowano, zwykle po upływie 9 dni, chemioterapię według programu CAPOX zawierającego oksaliplatynę i kapecytabinę. Wybór tego schematu chemioterapii budzić może jednak, w mojej ocenie, pewne kontrowersje. W warunkach krajowych zastosowanie w pierwszej linii leczenia systemowego chemioterapii zawierającej oksaliplatynę zamyka choremu (w drugiej linii leczenia) dostęp do programu lekowego z

wykorzystaniem bewacyzumabu. Tym samym można mieć wątpliwości czy jest to wybór optymalny. W przebiegu obrony rozprawy oczekiwałbym od Kandydata krótkiego ustosunkowania się do tego zagadnienia.

W przypadku niezadowalającego efektu paliatywnego radioterapii podejmowano wczesną interwencję chirurgiczną. W mojej ocenie w rozprawie zabrakło zwięzłej statystyki metod terapeutycznych stosowanych w kolejnych liniach leczenia.

Wyniki badania przedstawione są w większości przejrzyste, ze szczególnym uwzględnieniem oceny częstości paliatywnych interwencji chirurgicznych, odpowiedzi na leczenie i oceny preferencji chorych odnośnie sposobu leczenia. Nieprecyzyjnie, w mojej ocenie, przedstawiono jednak przeżycia całkowite chorych: ich podstawową miarą jest mediana przeżyć, w pracy opisano jednak tylko średnią (11.5 miesiąca). Nieco utrudnia to ocenę czy osiągnięte przeżycia można uznać za zadowalające. Wśród ogółu chorych na pierwotnie uogólnionego raka jelita grubego mediana przeżycia sięga obecnie 21-24 miesięcy. Przebieg krzywej przeżycia przedstawionej na Rycinie 1 sugeruje, że podobną medianę przeżyć całkowitych uzyskano w omawianym badaniu, wymagałoby to jednak omówienia. Również statystyka odsetka formularzy wypełnionych miesiąc, 3 miesiące, rok i 2 lata po radioterapii (100%, 92%, 100% i 100%) wskazuje, że chodzi o odsetki wśród chorych żyjących, choć nie podano tego w treści rozprawy.

Uzyskane obserwacje przejrzysto omówiono, na tle innych doniesień, w dyskusji. Wybór piśmiennictwa do którego odnosi się dyskusja jest trafny i aktualny. W podsumowaniu dyskusji Autorka stwierdza, że wyniki obecnego badania stanowiły podstawę do zmiany rutynowego postępowania w Centrum Onkologii-Instytucie w Warszawie. Czy zmiana ta dotyczy też rutynowego stosowania schematu CAPOX w pierwszej linii leczenia systemowego chorych na raka odbytnicy z nieoperacyjnymi synchronicznymi przerzutami odległymi? Kwestia ta, jak wspomniałem wcześniej, może budzić kontrowersje i wymagałaby stosowanego komentarza. Wnioski dobrze odpowiadają założonym celom pracy i wyływają bezpośrednio z uzyskanych wyników.

Podsumowując, nie mam żadnych wątpliwości, że rozprawa doktorska lek. Dobromiry Tyc-Szczepaniak w pełni spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim. Stanowi ona cenną pozycję wzbogacającą piśmiennictwo, a związana z nią publikacja w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym dokumentuje duże znaczenie tej pracy. Autorka wykazała się umiejętnością właściwego rozwiązania złożonego, prospektywnie przeprowadzonego zadania badawczego, sformułowała jasne i dobrze udokumentowane wnioski. Drobne uwagi krytyczne, które z obowiązku recenzenta zawarłem w recenzji rozprawy nie wpływają na moją ogólną bardzo wysoką ocenę rozprawy. Z pełnym przekonaniem wnioskuję, do Wysokiej Rady Naukowej Centrum Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie o dopuszczenie lek. Dobromiry Tyc-Szczepaniak do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, mając na uwadze szczególną staranność w realizacji prospektywnego zadania badawczego i podsumowanie jego wyników w formie publikacji w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym wnioskuję o wyróżnienie rozprawy.

KIEROWNIK
II Kliniki Radioterapii i Chemioterapii

prof. dr hab. n. med. Rafał Suwiński
Prof. dr hab. med. Rafał Suwiński