

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Katedra i Kliniczny Oddział Chirurgii Ogólnej,

Kolorektalnej i Urazów Wielonarządowych

OCENA

rozprawy doktorskiej lek. Adama Dmitruka

pt. „Ocena wybranych wskaźników morfotycznych krwi obwodowej w okresie okołoperacyjnym u chorych na raka odbytnicy uczestniczących w badaniach klinicznych z randomizacją, określających wpływ śródoperacyjnego zastosowania gąbki kolagenowej z gentamycyną na ryzyko powstania metachronicznych przerzutów odległych”

Rak jelita grubego jest w populacji światowej trzecim pod względem zachorowalności i drugim pod względem śmiertelności nowotworem złośliwym. Liczba zachorowań na świecie wynosi blisko 2 mln, a liczba zgonów sięga 950 tys., w przypadku raka odbytnicy odpowiednio ponad 700 tys. zachorowań i ponad 300 tys. zgonów. Tendencję wzrostową zachorowalności na raka jelita grubego obserwujemy w rozwijających się krajach Europy Wschodniej, Azji oraz Ameryki Południowej gdzie zwiększone spożycie pokarmów pochodzenia zwierzęcego przy zmniejszeniu aktywności fizycznej a co za tym idzie zwiększeniu masy ciała jest czynnikiem zwiększającym ryzyko zachorowania na raka jelita grubego. W ostatnich latach widzimy co prawda poprawę wyników leczenia w tej chorobie (47% pięcioletnich przeżyć u mężczyzn i 51% u kobiet), z drugiej jednak strony dane te ciągle nie są 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 nowoczesnych metod diagnostycznych, prowadzenie programów badań przesiewowych, systematyczne poznawanie czynników powstawania i rozwoju choroby, wpływu zmian genetycznych oraz wprowadzenie nowoczesnych metod leczenia skojarzonego spowodował, że w ostatnich latach nastąpiła poprawa wyników leczenia tej choroby. Najważniejszym elementem w tym rozwoju było uświadomienie, iż podstawą jest określenie stopnia zaawansowania nowotworu w momencie jego rozpoznania i uzależnienie od tego indywidualnego sposobu leczenia co daje choremu największą szansę na uzyskanie możliwie najlepszego wyniku leczenia.

Znaczenie obecności procesu zapalnego w łożu operacyjnej nie jest dokładnie poznane, choć jak wiemy zawsze gojeniu się ran towarzyszy proces zapalny a wskaźniki zapalne uzyskane przy oznaczeniu składu morfotycznego krwi są w pełnej korelacji z ogólnoustrojowym stanem zapalnym i pełnią rolę biomarkerów np. w chorobach układowych (reumatoidalne zapalenie stawów, cukrzyca, toczeń układowy, ostry zespół wieńcowy oraz u chorych z zakażeniem covid-19). Ponieważ odzwierciedlają one reakcję zachodzącą między komórkami nowotworu a elementami układu odpornościowego, stąd pojawiają się próby wykorzystania ich jako markerów prognostycznych w nowotworach złośliwych (raku piersi, płuca, przełyku czy jelita grubego). Najczęściej badanymi wskaźnikami zapalnymi opartymi na oznaczeniach składu morfotycznego krwi obwodowej są: NLR (*Neutrophil to Lymphocyte Ratio*), PLR (*Platelet to Lymphocyte Ratio*), SII (*Systemic Immune Inflammation Index*), SIRI (*Systemic Inflammation Response Index*). Wydaje się że znaczenie prognostyczne tych wskaźników u pacjentów chorujących na raka odbytnicy i całego jelita grubego nie jest do końca sprecyzowane.

Podjęcie więc przez Doktoranta powyższej tematyki ze szczególnym uwzględnieniem próby poznania czynników mogących mieć wpływ na poprawę efektów leczenia należy ocenić bardzo dobrze, ponieważ spostrzeżenia wynikające z Jego pracy

mają także praktyczne walory, zmieniające dla części chorych ich perspektywę leczenia oraz jakości życia w związku ze sposobem podjętego leczenia. Uważam, że analizowanie tych bardzo ciekawych zagadnień ma ogromne znaczenie dla wielospecjalistycznych zespołów zajmujących się leczeniem chorych z rakiem odbytnicy.

Układ pracy jest typowy i odpowiedni dla rozprawy doktorskiej, łącznie z piśmiennictwem i streszczeniami rozprawa liczy 90 stron. Wyniki przedstawiono w 6 tabelach i na 10 rycinach a piśmiennictwo obejmuje 157 pozycji w zdecydowanej większości bardzo aktualnych, opublikowanych w ciągu ostatnich lat. Praca jest napisana przejrzysto, klarownie, ładnym językiem oraz jest starannie wydana pod względem edytorskim.

We wstępie pracy Autor wprowadza czytającego w będące obiektem Jego zainteresowań zagadnienia epidemiologii raka jelita grubego w tym odbytnicy, etiologii, oraz nowoczesnej diagnostyki oraz ewaluacji leczenia chirurgicznego i skojarzonego nowotworów odbytnicy. Dalsza część wstępu jest bardzo wartościowym przeglądem różnych sposobów leczenia zarówno zmian wczesnych jak i tych późno rozpoznanych a także jest poświęcona problemom indywidualizacji w podejściu do leczenia chorych z rakiem odbytnicy i właściwej kwalifikacji pacjentów do różnych metod postępowania terapeutycznego. Doktorant omówił także bardzo ważny element jakim jest problem przerzutów w leczeniu raka odbytnicy oraz uzupełniającej terapii adjuwantowej a ta dogłębna analiza postępowania diagnostyczno - leczniczego u chorych z rakiem odbytnicy jest podstawą do podjęcia bardzo ciekawych badań prowadzonych przez Doktoranta.

Ta szczegółowa analiza tematu jest wstępem do przedstawienia założeń i celów pracy, których istotą jest ocena wartości prognostycznej przedoperacyjnego oznaczenia NLR, PLR, SII oraz SIRI pod względem obecności przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, porównanie odległych wyników onkologicznych w dwóch grupach chorych określenie wartości prognostycznej przedoperacyjnego oznaczenia NLR, PLR, SII oraz

SIRI pod względem ryzyka nawrotu choroby oraz ryzyka zgonu w okresie do 5 lat od operacji w dwóch grupach chorych z śródoperacyjnym zastosowaniem (lub nie) preparatu GRM. Cele zostały przedstawione jasno i przejrzyste. Doktorant postanowił sprawdzić ewentualną korelację w/w czynników i ich wpływ na ostateczny wynik leczenia.

Badania oparte na retrospektywnej analizie statystycznej dokumentacji medycznej 226 chorych, co stanowiło 57,4% wszystkich uczestników badań GRM01/1997 i GRM02/2007. Mediana wieku w tej grupie wynosiła 62,5 roku (25 - 84 lata), mężczyźni stanowili 65,9% badanych (147 osób), kobiet było 77 (34,1%). Mediana wartości poszczególnych wskaźników wynosiła odpowiednio: NLR: 2,7; PLR: 148,0; SII: 640,5; SIRI: 1,5. Operację resekcyjną odbytnicy wykonywano bezpośrednio po zakończeniu napromieniania u 195 chorych (86,3%), zaś u pozostałych 31 chorych (13,7 %) leczenie operacyjne było przeprowadzone w okresie od 5 do 6 tygodni od końca radioterapii. Preparat GRM implantowano śródoperacyjnie u 116 (51,3 %) chorych. Kryteria włączenia zostały jasno zdefiniowane a grupy badawcze były jednorodne pod względem demograficznym oraz stanu zaawansowania klinicznego choroby.

Realizacja celu pracy została dokonana w sposób klarowny, przy obliczeniach użyto wiele różnych narzędzi badawczych w tym średnią i odchylenie standardowe lub medianę dla zmiennych ciągłych, dane były analizowane za pomocą testu t-Studenta. Zmienne kategoryczne zostały wyrażane jako liczby wraz z określeniem procentowym i były analizowane za pomocą testu χ^2 lub dokładnego testu Fishera. Ocenę jakości klasyfikatora dokonywano za pomocą analizy ROC. Do analizy czasu przeżycia zastosowano metodę Kaplan'a - Meier'a, a porównania zostały przeanalizowane za pomocą testu Log Rank. Model proporcjonalnych zagrożeń Cox'a został wykorzystany do analizy wielowymiarowej, skorygowanych współczynników ryzyka (HR) z obliczeniem ich 95% przedziału ufności (95%CI).

W analizie uwzględniono zarówno modele jednoczynnikowe dla rozpatrywanych predyktorów, jak i model wieloczynnikowy, wszystkie testy statystyczne były dwustronne, a jako poziom istotności statystycznej przyjęto: $p=0,05$. Analizy wykonywano przy pomocy programu SPSS17.

Uzyskane wyniki potwierdziły, że w pięcioletnim okresie obserwacji u 55 chorych (24,3% całej populacji) nastąpił nawrót choroby nowotworowej pod postacią wznowy miejscowej i/lub przerzutów odległych. Nawrót miejscowy wystąpił u 15 chorych (6,6%) a metachroniczne przerzuty odległe zaobserwowano u 46 chorych (20,4%). U 6 pacjentów wystąpiła jednocześnie wznowa miejscowa i przerzuty odległe. W grupie GRM (-) stwierdzono 7 (6,4%) przypadków wznowy miejscowej i 32 (29,1%) nawrotu uogólnionego. W grupie GRM (+) wznowę miejscową zaobserwowano u 8 chorych (6,9%), a przerzuty odległe u 14 (12,1%). Analiza jakości klasyfikatora ROC w grupie kontrolnej wskazała na wartość prognostyczną przedoperacyjnego oznaczenia wskaźnika SIRI pod kątem ryzyka nawrotu choroby nowotworowej w czasie do 5 lat od początku leczenia w przypadku, gdy nie był stosowany preparat GRM.

W okresie 5 lat obserwacji zmarło 62 chorych (27,4%); 33 chorych z grupy GRM (-) i 29 z grupy GRM (+) a wartość $SIRI \geq 1,25$ nie miała znaczenia prognostycznego dla pięcioletnich przeżyć całkowitych. Analiza ROC w grupie kontrolnej wskazała, że przedoperacyjne oznaczenie SIRI u chorych leczonych bez użycia preparatu GRM, może mieć znaczenie prognostyczne dla ryzyka zgonu w pięcioletnim okresie obserwacji po radykalnym zabiegu operacyjnym. Wieloczynnikowa analiza ryzyka zgonu w okresie do pięciu lat od zakończenia radykalnego leczenia chorych na raka odbytnicy wskazała, że istotne znaczenie statystyczne ma zaawansowanie guza pierwotnego i stan regionalnych węzłów chłonnych. Wysoka wartość przedoperacyjnego oznaczenia SIRI ($\geq 2,40$) zbliża się do poziomu istotności statystycznej ($p=0,052$).

W dyskusji Doktorant przeanalizował własne wyniki badań z wynikami innych Autorów. Bardzo istotnym elementem tej dyskusji jest rzeczywista ocena zarówno pozytywnych jak i negatywnych efektów uzyskanych w wyniku przeprowadzonych badań. Reasumując, spośród badanych wskaźników jedynie wskaźnik SIRI wykazał wartość prognostyczną i dotyczył on odległych wyników skojarzonego leczenia radykalnego chorych na raka odbytnicy. Badanie nie dostarczyło dowodów na to, aby którykolwiek z badanych wskaźników miał wartość prognostyczną w odniesieniu do zaawansowania węzłowego choroby nowotworowej. Dyskusja jest rzeczowa i potwierdza dużą wiedzę oraz kompetencje Autora rozprawy. W dyskusji Doktorant zauważa, że (cyt.): *wyniki badania dają istotne wskazówki dotyczące roli wskaźnika SIRI w odniesieniu do rokowania u chorych na raka odbytnicy, którzy w większości przypadków wymagają leczenia neoadjuwantowego, z drugiej zaś otwierają perspektywę dla dalszych prac badawczych, które powinny szerzej uwzględniać współczesne metody leczenia przedoperacyjnego i odnosić się to powinno między innymi do kwestii prognozowania całkowitej odpowiedzi klinicznej na zastosowane leczenie przedoperacyjne przy uwzględnianiu wdrażania programów całkowitej terapii neoadjuwantowej* (koniec cyt.). Jest to ważne stwierdzenie, które może w ogromnym stopniu warunkować uzyskanie dobrego efektu terapeutycznego przy minimalizacji ubocznych efektów stosowanej terapii. Na koniec Autor sformułował trzy szczegółowe wnioski odpowiadające założonym celom pracy i wynikające z przeprowadzonych badań a które mogą mieć praktyczne znaczenie dla wielu specjalistów zajmujących się rozpoznawaniem, diagnozowaniem i leczeniem chorych na raka odbytnicy. Streszczenia w języku polskim i angielskim odpowiadają treści rozprawy i pozwalają na szybką orientację w jej temacie. Na uwagę zasługuje duża staranność w redakcji tekstu rozprawy, znakomita umiejętność posługiwania się przez Doktoranta właściwymi metodami statystycznymi oraz wykorzystanie aktualnego, adekwatnego piśmiennictwa.

Podsumowując, przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lekarza Adama Dmitruka pt. *„Ocena wybranych wskaźników morfotycznych krwi obwodowej w okresie okołoperacyjnym u chorych na raka odbytnicy uczestniczących w badaniach klinicznych z randomizacją, określających wpływ śródoperacyjnego zastosowania gąbki kolagenowej z gentamycyną na ryzyko powstania metachronicznych przerzutów odległych”* 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 nieliczne, drobne błędy edytorskie nie zmniejszają wysokiej oceny pracy.

Zatem zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej Curie - Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie z wnioskiem o dopuszczenie lekarza Adama Dmitruka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

PIEROWNIA
Oddziału Klinicznego Chirurgii Ogólnej
Kołorektalnej i Uszu, Wątroby i Włochowatych
Katedry Chirurgii Ogólnej,
Kołorektalnej i Uszu, Wątroby i Włochowatych
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
prof. dr hab. med. Zbigniew Lorenc