

Ocena

rozprawy doktorskiej lek. med. Tomasza Sędziaka pt.: „Kliniczne implikacje mutacji w genie KRAS i BRAF, fenotypu metylatora oraz niestabilności mikrosatelitarnej w sporadycznym raku jelita grubego

Rak jelita grubego zajmuje wysoką pozycję zarówno pod względem zachorowalności jak i umieralności 2,3 miejsce w Polsce. Dotyczy to kobiet i mężczyzn, z przewagą tych ostatnich. Niekorzystnym zjawiskiem są niezadawalające wyniki leczenia plasujące Polskę w końcówkach tabel. Najwięcej zachoruje w 8 dekadzie życia, co ze starzeniem się społeczeństwa i wydłużeniem życia nabiera istotnego znaczenia.

Karcynogeneza jest procesem długotrwałym i wieloetapowym, a jego integralną częścią są mutacje w obrębie genów. W ciągu ostatnich kilkunastu lat przeprowadzono wiele badań wskazujących na znaczącą rolę czynników genetycznych. Problem jest niezwykle istotny zarówno pod względem ilościowym jak i jakościowym. Nasza wiedza w tym zakresie jest wciąż ograniczona. Wybór tematu pracy jest trafny i celowy, dobrze wpisuje się w nurt aktualnych trendów badawczych.

Praca w postaci oprawionego tomu formatu A4, licząca 121 stron, podzielona jest na 12 rozdziałów, z których 4 zawierają podrozdziały. Zawiera 55 tabel i 71 rycin. Zebrane piśmiennictwo liczy 105 pozycji, głównie anglojęzycznych, 7 w języku polskim.

We wstępie Autor zawarł podstawową wiedzę dla zrozumienia przez czytającego, wyboru badań ich znaczenie i także wywodu rozprawy. Są tam informacje o epidemiologii raka jelita grubego, podstawy karcynogenezy, znaczenie i miejsce mutacji. Informacje te, to dobre i wystarczające wprowadzenie do aktualnych poglądów na temat tworzenia się raka jelita grubego. Jako cel pracy Autor postanowił zbadać zależności pomiędzy niektórymi zaburzeniami genetycznymi (niestabilność mikrosatelitarna, mutacje w genach KRAS i BRAF, fenotypu metylatora genu hMLH1), a wybranymi danymi klinicznymi pacjentów (TNM, histopatologii, guza pierwotnego, przerzuty odległe, dane demograficzne).

Materiał stanowiła grupa 105 chorych z pierwotnym rakiem jelita grubego, u których wykonano odpowiednią radykalną resekcję guza. U większości 76,2% zmiany były zlokalizowane w lewej połowie jelita grubego, w prawej u 23,8%. Średni wiek badanych wynosił 64,7 lat, wśród nich było 48 kobiet i 57 mężczyzn. Przeważały guzy zaliczone do grupy T3 i T4 – 96,1%, z cechą N1 – 65,3%. U 8,9% stwierdzono przerzuty odległe. Pod względem zaawansowania 61,4% były to IIIB wg skali WHO i C Dukeasa 78,2%. Pod względem zróżnicowania histopatologicznego najczęściej było w stopniu G2 -68,8%. Badania genetyczne przeprowadzono przy użyciu uznanych standardowych metod i zestawów. W 5 przypadkach (4,8%) stwierdzono niestabilność mikrosatelitarną, 80% u mężczyzn tylko w guzach z prawej połowy jelita grubego, wielkości T4, głównie z węzłami chłonnymi cechy N2 – 80%, bez obecności przerzutów odległych, w 80% w IIIC zaawansowania klinicznego i wszyscy w grupie C w skali Dukeasa. Częściej występowała metylacja genu hMLH1 60% i fenotyp metylatora.

W guzach z metylacją genu hMLH1 częściej 80% stwierdzono go po stronie prawej z zajęтыми węzłami chłonnymi (80%) typu N2 w stopniu zaawansowania IIIC – 60%, C w skali Dukeasa z częstą

obecnością niestabilności mikrosatelitarnej (60%) fenotypu metylatora (80%) oraz mutacji genu BRAF (40%). W przypadkach z obecnością fenotypu metylatora większość stanowiły kobiety (71,4%), guzy zlokalizowane były po prawej stronie jelita (71,4%), ich wielkość w większości określono na T4 (71,4%), w 57,1% zajęcie węzłów chłonnych typu N2. W 28,6% stwierdzono przerzuty odległe. W skali WHO stopnia zaawansowania nie stwierdzono związku, zaś Duke'a 57,1% było w stopniu C. Częściej występowały niestabilność mikrosatelitarna (28,6%), metylacja genu hMLH1 (57,1%), genu BRAF (57,1%). Starsi pacjenci byli z mutacją BRAF. U wszystkich 6 guzy ulokowane były po prawej stronie jelita grubego, wielkość była określona na T4 (83,3%), a przerzuty do węzłów chłonnych nie wykazywały znamienności, którą odnotowano przy występowaniu przerzutów odległych.

Wykazano też istotny związek z wykrywaniem metylacji genu hMLH1 oraz fenotypu metylatora (66,7%). Dla pacjentów z mutacją KRAS związek istotny wykazano z zajęciem węzłów chłonnych N3, rzadziej N2 i rzadziej rozpoznawano IIIC stopień

Dyskusja jest obszerna, szczegółowo odnosi się do zależności wszystkich badanych parametrów. Autor w pełni wykorzystuje zebrane piśmiennictwo, a wyniki poszczególnych badaczy potwierdzają rezultaty tego badania, choć w części są rozbieżne. Świadczy to o małej naszej wiedzy na ten temat. Autor próbuje interpretować te rozbieżności, stara się ujednoczyć poglądy, co do których znaczenia i przydatności w klinice nie ma wątpliwości.

W badanej grupie markerów najbardziej przydatne w sensie praktycznym wydaje się być niestabilność mikrosatelitarna (ma nadrzędne znaczenie jak pisze), metylacja genu hMLH1, fenotyp metylatora oraz mutacja BRAF. Najczęściej występująca KRAS nie przejawia istotnych związków. W takim razie jakie jest jej znaczenie dla kliniki? Tu zabrakło mi własnego odniesienia się Autora. W posumowaniu pisze o „...wpływać markerów na wyniki leczenia...” z czym trudno się zgodzić, ponieważ mogą być jedynie jego odzwierciedleniem.

Pracę kończy 5 jasno sformułowanych wniosków, prosto i jednoznacznie wypływających z przeprowadzonego wywodu w dyskusji. Jedynie nieco inaczej zreagowałbym w pkt. 5 użyte „...gorsze rokowanie...” Skoro na stronie poprzedniej pisze o braku badań nad wpływem na przeżycia pacjentów.

Moje uwagi mają charakter dyskusyjny, w niczym nie umniejszają wartości pracy, którą wysoko oceniam i uważam, że zasługuje na wyróżnienie. Stanowi pewne novum, czego dowodem jest niezbyt wielkie piśmiennictwo i rozbieżne poglądy, a badania oparte są na małej liczbie przypadków. Przejrzysta metodyka pracy, dobra i przekonująca dokumentacja wyników, ciekawie i logicznie napisana dyskusja nie pomijająca słabości i niejasności stwarza przekonującą całość. Cel pracy został przez Autora osiągnięty, wnioski, które przedstawia wypływają z treści pracy i są oparte o wyniki badań, które zobiektywizowała przeprowadzona analiza statystyczna.

Oceniam, że praca lek. med. Tomasza Sędziaka pt.: „Kliniczne implikacje mutacji w genie KRAS i BRAF, fenotypu metylatora oraz niestabilności mikrosatelitarnej w sporadycznym raku jelita grubego” spełnia wszelkie warunki wymagane dla prac doktorskich. Wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie go do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA KLINIKI CHIRURGII
KŁATKI WERSLOWEJ
prof. dr hab. Jerzy Kołodziej