

Prof. dr hab. med. Wojciech Zegarski

Bydgoszcz 10 01 2014

Kierownik Katedry i Kliniki Chirurgii Onkologicznej

CM w Bydgoszczy UMK w Toruniu .

Ocena rozprawy doktorskiej

lek. Tomasza Sędziaka

pt. „*Kliniczne implikacje mutacji w genie KRAS i BRAF, fenotypu metylatora oraz niestabilności mikrosatelitarnej w sporadycznym raku jelita grubego*”

Promotor: dr hab. med. Marek Bębenek

Rak jelita grubego należy do najczęstszych nowotworów złośliwych rozpoznawanych w krajach rozwiniętych, w tym w Polsce. Rosnąca zachorowalność na ten nowotwór sprawia, że stanowi on istotny problem terapeutyczny. Z tego względu kluczowego znaczenia nabiera optymalizacja terapii raka jelita grubego. Jedną z dróg prowadzących do osiągnięcia tego celu jest jak najdokładniejsza stratyfikacja pacjentów pod względem rokowania i spodziewanej odpowiedzi na leczenie i zaoferowanie im zindywidualizowanej, optymalnej metody terapii.

Na znaczenie czynników genetycznych w procesie nowotworzenia zwracano uwagę od wielu lat. Po zidentyfikowaniu roli predyspozycji genetycznych w etiologii kancerogenezy przyszedł czas na ich wykorzystanie jako predykatora odpowiedzi terapeutycznej.

Poszukiwanie praktycznych zastosowań odkryć w dziedzinie biologii molekularnej jest domeną tzw. medycyny translacyjnej. O ile znaczne postępy w tym zakresie poczyniono w odniesieniu do innego powszechnie występującego nowotworu, raka piersi, nasza wiedza na temat czynników genetycznych jako determinant rokowania u chorych na raka jelita grubego wciąż pozostaje niewielka.

Przedstawiona mi do oceny praca zawiera 121 stron tekstu, 50 tabel, 46 rycin i 105 pozycji piśmiennictwa polskiego i głównie anglojęzycznego. Rozprawę doktorską lek. med. Tomasza Sędziaka należy powitać z dużym uznaniem, ponieważ dotyczy ważnego zagadnienia badań genetycznych u chorych z rakiem jelita grubego, gdzie wyniki leczenia ciągle odbiegają z różnych względów od wyników osiągniętych przez inne kraje na Świecie.

W swojej rozprawie doktorskiej lek. Tomasz Sędziak podjął próbę określenia zależności pomiędzy wybranymi parametrami molekularnymi komórek raka jelita grubego (występowaniem niestabilności mikrosatelitarnej, mutacji w obrębie genów *KRAS* i *BRAF*, fenotypu metylatora oraz metylacji genu *hMLH1*) a charakterystykami demograficznymi i klinicznymi pacjentów ze sporadycznym rakiem jelita grubego (wiekiem i płcią, lokalizacją guza pierwotnego, jego wielkością, występowaniem przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych i przerzutów odległych, stopniem zaawansowania klinicznego i stopniem zróżnicowania histologicznego komórek nowotworowych). Ponadto Doktorant oceniał, czy występowanie jednej spośród analizowanych anomalii genetycznych wiąże się z istotnie częstszym wykrywaniem pozostałych. Tak skonstruowane cele badawcze są jak najbardziej słuszne z punktu widzenia wspomnianych wcześniej badań translacyjnych.

Pierwszy rozdział rozprawy stanowi krótkie *Wprowadzenie*, nakreślające w sposób zwięzły podstawowe problemy, których dotyczy praca doktorska. Z uwagi na wielowątkowość poruszanych zagadnień (mechanizmy genetyczne nowotworzenia, klinika raka jelita grubego), uwzględnienie w treści pracy tego rozdziału jest w opinii Recenzenta jak najbardziej słuszne i zasługuje na pochwałę.

W kolejnym rozdziale, pt. *Wstęp*, Autor omawia epidemiologię nowotworów złośliwych jelita grubego w Polsce i na świecie oraz ich etiologię – ze szczególnym uwzględnieniem mechanizmów genetycznych. Rozdział ten, obejmujący trzy podrozdziały,

został przygotowany w sposób niezwykle logiczny i dojrzały. W pierwszym podrozdziale Doktorant posługuje się najnowszymi danymi epidemiologicznymi w celu przedstawienia skali problemu raka jelita grubego. W kolejnym podrozdziale podjęto próbę wyjaśnienia przyczyn tak częstego występowania nowotworów jelita grubego. Przedstawiono tu aktualny stan wiedzy na temat przyczyn i czynników ryzyka nowotworzenia, w tym czynników modyfikowalnych i niemodyfikowalnych oraz ich interakcji. Na pochwałę zasługuje swoboda, z jaką Autor omawia te skomplikowane zagadnienia, a także właściwy dobór i czytelność schematów służących ich ilustracji. W ostatnim podrozdziale *Wstępu*, lek. Tomasz Sędziak skupia się czynnikach genetycznych zaangażowanych w proces nowotworzenia – szczególnie tych, które są przedmiotem prowadzonego przez niego badania.

Kolejny rozdział rozprawy, pt. *Cel pracy*, jest kłamrą w logiczny sposób spinającą przedstawiony wcześniej aktualny stan wiedzy. Autor prawidłowo identyfikuje niedostatki w tym zakresie, formułuje hipotezy badawcze i definiuje oparte na ich podstawie cele pracy.

Czwarty rozdział recenzowanej przeze mnie rozprawy, pt. *Material i metody*, rozpoczyna się od rozbudowanego opisu badanej grupy pacjentów. Opis ten jest prawidłowy i skonstruowany w sposób logiczny. Co więcej – w przeciwieństwie do wielu młodych naukowców – Autor nie powtarza bezkrytycznie w tekście wszystkich informacji zawartych w tabelach i na rycinach, skupiając się jedynie na najważniejszych charakterystykach chorych biorących udział w badaniu. Uważam jednak, że dokumentacja tej części pracy mogłaby wciąż z powodzeniem zostać zredukowana – przejrzystość opisu nie ucierpiałaby w najmniejszym stopniu, gdyby zamiast tabel i wykresów kołowych zastosować tylko jedną z tych form.

W dalszej części rozdziału *Material i metody* lek. Tomasz Sędziak opisuje metodykę przeprowadzonego przez siebie badania. Ponownie na pochwałę zasługuje wstrzemięźliwość

Doktoranta, który przedstawiając standardowe metody analiz molekularnych zastąpił rozbudowane opisy stosownymi odnośnikami literaturowymi. Ostatnią częścią rozdziału metodycznego jest opis przeprowadzonych analiz statystycznych. Jest on w pełni poprawny: omówione zostały wszystkie wykorzystane w badaniu metody, a ich dobór nie budzi zastrzeżeń.

Rozdział *Wyniki* został podzielony na kilka poziomów podrozdziałów, co znacznie zwiększa jego przejrzystość i ułatwia czytelnikowi poruszanie się w rozległym zbiorze danych. Warto podkreślić, że Doktorant nie opisuje bezkrytycznie wyników wszystkich przeprowadzonych przez siebie analiz krzyżowych, skupiając się jedynie na uwypukleniu znamienych statystycznie zależności. Dobrym pomysłem jest też wyróżnienie tych zależności kolorem w tabelach. Ryciny są czytelne i dobrane prawidłowo. Odbiór pracy ułatwia konsekwentne stosowanie w tekście pogrubionych odnośników do tabel i rycin.

Na pochwałę zasługuje fakt, że w rozdziale *Wyniki* znalazł się wyłącznie obiektywny opis uzyskanych rezultatów, wolny od jakiegokolwiek próby ich interpretacji. Tą ostatnią zajął się lek. Tomasz Sędziak w rozdziale *Dyskusja*. Również ten rozdział został podzielony na odrębne pod względem tematycznym podrozdziały. Jest to słuszne rozwiązanie – podobnie, jak próba pogrupowania uzyskanych wyników według analizowanych parametrów klinicznych. Takie podejście umożliwiło Doktorantowi równoległą dyskusję i porównanie wyników kilku przeprowadzonych wcześniej badań i pozwoliło na uniknięcie nużących opisów w stylu „*W 1988 roku X i współautorzy przeprowadzili badanie 1000 pacjentów z rakiem jelita grubego. W badaniu tym wykazano, że.... Z kolei w 1991 r. Y i współautorzy przebadali 800 pacjentów z tym samym nowotworem, stwierdzając, że...*”. Forma *Dyskusji* zaproponowana przez lek. Tomasza Sędziaka jest znacznie bardziej atrakcyjna w odbiorze, a jej dobór świadczy o dojrzałości naukowej Doktoranta i solidnym warsztacie naukowym Promotora.

Szczególne uznanie Recenzenta budzą dwa ostatnie podrozdziały *Dyskusji*, a mianowicie *Podsumowanie* oraz *Ograniczenia*. W pierwszym z nich Autor przedstawił w sposób syntetyczny uzyskane przez siebie wyniki, podejmując próbę ich całościowej, bardziej ogólnej, interpretacji. W drugim wskazał natomiast słusznie na potencjalne czynniki zakłócające czy ograniczające wartość przeprowadzonego przez siebie badania oraz na możliwe sposoby eliminacji ich wpływu na uzyskane rezultaty.

Uzyskane przez siebie wyniki, lek. Tomasz Sędziak podsumował trzema wnioskami, a mianowicie: 1) Na historię naturalną sporadycznego raka jelita grubego silniejszy wpływ wywierają parametry związane z niestabilnością mikrosatelitarną i oddziaływaniami epigenetycznymi; 2) Występowanie zmian nowotworowych w prawej połowie jelita grubego pozwala wnioskować o występowaniu niestabilności mikrosatelitarnej i hipermetylacji; 3) Stwierdzenie niestabilności mikrosatelitarnej i hipermetylacji przekłada się na gorsze rokowanie – zarówno w odniesieniu do wzrostu guza pierwotnego jak i jego potencjału do rozsiewu. Na podkreślenie zasługuje fakt, że powyższe wnioski są w pełni poparte wynikami przeprowadzonego badania i zachowują wzajemną spójność. Co więcej – odpowiadają w pełni sformułowanym na wstępie celom pracy. Wnioski wypływające z tej wartościowej pracy mogą mieć znaczenie przy planowaniu zakresu leczenia skojarzonego.

Uzupełnieniem tekstu jest starannie przygotowany i aktualny spis tabel i rycin, a także streszczenie po polsku i po angielsku. Przygotowując obie wersje streszczenia, Autor słusznie uwypuklił najważniejsze elementy przeprowadzonego przez siebie badania, nadając im formę zamkniętej całości, która może być czytania niezależnie od pełnej treści rozprawy.

Przygotowując rozprawę doktorską, lek. Tomasz Sędziak posłużył się 105 pozycjami literatury. To stosunkowo niewiele, zważywszy na ogromną liczbę ukazujących się corocznie prac z zakresu onkologii i genetyki klinicznej. Nie jest to jednak zarzut, lecz raczej pochwała

– krytyczny dobór literatury jest bowiem kolejnym argumentem przemawiającym za dojrzałością naukową Doktoranta. Warto też odnotować, że większość zacytowanych publikacji to najnowsze prace oryginalne w języku angielskim. Szacunek budzi też niezwykła staranność Autora w przygotowaniu spisu piśmiennictwa oraz odnośników literaturowych w tekście pracy.

Zresztą staranność jest cechą, która zwraca uwagę na każdej stronie recenzowanej rozprawy. Prawidłowy układ tekstu, konsekwentna numeracja rozdziałów i podrozdziałów, staranne i umiejętne stosowanie czcionki pogrubionej i kursywy czy wreszcie przygotowanie czytelnych i atrakcyjnych pod względem wizualnym tabel i rycin sprawiają, że pomimo złożoności będącego jej przedmiotem problemu naukowego, pracę lek. Tomasza Sędziaka czyta się łatwo i z przyjemnością.

Podsumowując, przedłożoną mi do recenzji rozprawę doktorską lek. Tomasza Sędziaka oceniam bardzo wysoko. Szczególne moje uznanie budzi fakt, że Doktorant jest przede wszystkim aktywnym klinicystą, spędzającym całe dni przy stole operacyjnym. Pomimo to, z wyjątkową sprawnością i dojrzałością porusza się również po polu działalności naukowej. Ponadto wyniki uzyskane przez lek. Tomasza Sędziaka są niezwykle interesujące, zarówno z poznawczego jak i praktycznego punktu widzenia. Dlatego zachęcam Doktoranta i Promotora, by niezwłocznie po zamknięciu przewodu doktorskiego zajęli się przygotowaniem niniejszej rozprawy do publikacji w jednym z renomowanych czasopism z zakresu onkologii klinicznej.

W świetle powyższych uwag wnioskuję do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Tomasza Sędziaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

prof. dr hab.n.med.
Wojciech Zegarski
specjalista chirurgii ogólnej
specjalista chirurgii onkologicznej
4171494