



UNIwersYTET WArMIŃSKO-MAZURSKI
w Olsztynie

WYDZIAŁ NAUK MEDYCZNYCH

Kierownik Katedry i Kliniki Chirurgii Ogólnej
Prof. UWM Dr hab.n.med. Jadwiga Snarska

Recenzja pracy doktorskiej Lek. Krzysztofa Forgacza p.t. Chemioterapia drugiej linii zaawansowanego raka jelita grubego- czynniki predykcyjne i prognostyczne

Rak jelita grubego jest chorobą cywilizacyjną nie tylko w Polsce, częstość zachorowań wzrasta od lat o około 2,5% rocznie. Duża część chorych trafia do leczenia w zaawansowanym stadium choroby. Chorzy z przerzutami do wątroby aktualnie mogą być leczeni radykalnie chirurgicznie z włączeniem leczenia systemowego chemio i radioterapii. U chorych u których leczenie radykalne nie jest możliwe stosuje się leczenie systemowe o założeniu paliatywnym mające na celu wydłużenie życia i poprawę jego jakości. Rak jelita grubego w stadium zaawansowanym jest chorobą nieuleczalną, a stosując leki kontrolujemy przebieg choroby i jednocześnie spowalniaamy jej rozwój. W oparciu o wyniki terapii ukierunkowanej molekularnie i rozszerzone opcje leczenia skojarzonego wg Prof. Piotra Wysockiego trzykrotnie wydłużył się czas przeżycia tych chorych. Paliatywna chemioterapia jest niekwestionowanym i powszechnie stosowanym leczeniem jak stwierdza w założeniach pracy Lek. Krzysztof Forgacz. Nawet w nieoperacyjnych przypadkach raka jelita grubego oczekujemy wydłużenia czasu przeżycia u chorych i poprawy jego jakości. Zastosowanie II linii chemioterapii, a mianowicie Kapecytabiny i Irynotekanu wymaga właściwego doboru chorych celem uzyskania pozytywnego efektu leczenia. Biorąc pod uwagę fakt, iż rak jelita grubego jest jednym z najczęściej występujących nowotworów na świecie, zaś w Polsce zajmuje drugie miejsce co do zachorowalności i częstości zgonów, w związku z powyższym należy podkreślić, iż poruszany problem przez doktoranta Lek. Krzysztofa Forgacza jest niezwykle istotny nie tylko z naukowego, ale też i z praktycznego punktu widzenia. Praktyczny aspekt tej rozprawy doktorskiej należy szczególnie podkreślić.

Rozprawa doktorska lek. Krzysztofa Forgacza posiada klasyczny układ dla tego rodzaju opracowań, obejmuje 101 stron maszynopisu, zawiera 40 tabel i 104 pozycje piśmiennictwa. Praca rozpoczyna się bardzo interesującym, 22. stronicowym wstępem, w którym autor zawarł informacje bezpośrednio związane z badanymi problemami. Na początku przedstawił epidemiologię i patogenezę raka jelita grubego, następnie podziął, rozpoznanie i ocenę stopnia zaawansowania tej choroby. Kolejne rozdziały zawierają informacje dotyczące leczenia chirurgicznego i systemowego, oraz leki cytostatyczne stosowane w tym leczeniu i kategorie czynników prognostycznych z podziałem na kliniczne i biochemiczne i czynników

predykcyjnych genetycznych i molekularnych. Zaprezentowana we wstępie wiedza jest oparta na najnowszej literaturze światowej z uwzględnieniem prac polskich autorów, z czego tylko 14 stanowią publikacje z ostatnich pięciu lat, co świadczy o braku doniesień naukowych z tego okresu. Stanowi to doskonałą podstawę do sformułowania celu pracy doktorskiej. Cel pracy został przedstawiony przez Doktoranta w sposób czytelny i obejmuje on analizę czynników prognostycznych i predykcyjnych stanowiących podstawę kwalifikacji chorych do zastosowania w leczeniu jednego z dwóch schematów drugiej linii : - irynotekan i 5-fluorouracil z biomodulacją folinianem wapnia we wlewach dożylnych, - kapecytabina podawana była chorem doustnie, oraz ocenę porównawczą wyników leczenia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego, którzy otrzymali dwie linie chemioterapii.

Rozdział „Materiał i metody” rozpoczyna się od opisu grupy badanej przedstawionego tabelarycznie, która obejmuje – co zasługuje na podkreślenie – aż 164 chorych na raka jelita grubego. Analizowana retrospektywnie grupa z rakiem jelita grubego dotyczy chorych leczonych szpitalnie i ambulatoryjnie w latach 2001-2008 w trzech ośrodkach onkologicznych. Analiza czynników prognostycznych i predykcyjnych była przeprowadzona na podstawie dokumentacji lekarskiej prowadzonej w lecznictwie zamkniętym i otwartym. Zastosowane leczenie u tych badanych dotyczyło zaawansowanego raka gruczołowego jelita grubego, stwierdzonej wznowy lub/i przerzutów narządowych. Wszyscy chorzy mieli już poza sobą leczenie pierwszej linii (5-Fluorouracil z modulacją Leucovorinem Ca) z zastosowaniem już i drugiej linii leczenia w postaci dwulekowego schematu, lub monoterapii doustnej, które przedstawiłam wcześniej. Takie ujęcie badanego tematu, czyli próba oceny terapii II rzutu z uwzględnieniem czynników prognostycznych określających rokowanie niezależnie od zastosowanego leczenia i czynników predykcyjnych określających prawdopodobieństwo uzyskania remisji w zależności od zastosowania określonego schematu leczenia dowodzi niezwykle sumiennego i wnikliwego podejścia Doktoranta do realizowanego problemu. W ocenie korzyści terapeutycznych stosowano skalę WHO uwzględniające kategorie odpowiedzi na leczenie i stan sprawności chorego, co w chwili obecnej jest bardzo istotne i podnoszone w ocenie jakości życia. Metody służące do realizacji ww. celu zostały opisane w sposób bardzo staranny i przejrzysty.

Analiza statystyczna została przeprowadzona z użyciem pakietu EPIINFO wersja 3.4.3. z uwzględnieniem analizy jednoczynnikowej i wieloczynnikowej. Opracowane wyniki obejmują typowo dla wszystkich grup: wartości średnie, mediany i odchylenie standardowe. Na uwagę zasługuje, iż w ww. analizie do sprawdzenia zależności pomiędzy poszczególnymi cechami bez normalności rozkładu, oprócz testu ANOVA dla grup o niejednorodnej wariancji lub ze względu na małą liczebność tych grup przeprowadzono analizę testem nieparametrycznym sumy rang Kruskala-Wallisa. Testem Bartletta Doktorant sprawdził jednorodność wariancji. Do analizy parametrów dyskretnych co do częstości występowania cechy użyto testu χ^2_{df} z poprawką Yatesa oraz odpowiednią liczbą stopni swobody (df). Gdy wartość oczekiwana w komórce była mniejsza od 5 użyto testu Fischera. Analizę wieloczynnikową przeprowadzono z wykorzystaniem regresji logistycznej (estymacja

metodą quasi-Newtona). Czy w przypadku tych opracowań statystycznych nie byłoby celowe zastosowanie jeszcze/lub testu post-hoc wielokrotnych porównań średnich rang, co pozwoliłoby na wyciągnięcie dodatkowych wniosków być może istotnych w przypadku uzyskanych danych i uzasadnienie zastosowania tego w praktyce onkologicznej. Wyniki badań zostały przejrzysto zaprezentowane w kolejnym rozdziale rozprawy w postaci wydzielonych podrozdziałów i 32 tabel i są one zgodne z wytyczonymi wcześniej celami badań postawionymi przez Lek. Krzysztofa Forgacza. Bardzo ciekawa i cenna z praktycznego punktu widzenia jest przeprowadzona w ww. rozdziale analiza zależności poszczególnych czynników mających wpływ na progresję choroby, przeżycie chorych i stan sprawności po przeprowadzonym leczeniu II linii chemioterapii z podziałem na rodzaj stosowanej terapii, która została omówiona w sposób przejrzysty w kontekście światowej i rodzimej literatury w obszernej bo 14 stronicowej dyskusji. Autor Lek. Krzysztof Forgacz analizuje własne wyniki badań, a na koniec tych rozważań dochodzi do wniosków, będących odpowiedzią na wcześniej postawione cele. Jednym z nich jest stwierdzenie, iż w obu grupach leczonych chorych istnieje znamieny statystycznie związek pomiędzy wystąpieniem wznowy miejscowej, sprawnością pacjenta, a odpowiedzią na leczenie. Ponadto Doktorant zauważył w swoich badaniach zależność występującą u kobiet pomiędzy leczeniem kapecytabiną, a czasem przeżycia do wystąpienia progresji. Lek. Krzysztof Forgacz słusznie wskazuje, że krótszy jest czas przeżycia chorego do wystąpienia progresji w przypadku braku odpowiedzi na zastosowany schemat leczenia.

Doktorant mimo wszelkich starań w przygotowaniu tej rozprawy doktorskiej nie ustrzegł się natomiast sporadycznie pojawiających się niezręczności w nazewnictwie, pojedynczych błędów literowych i stylistycznych, a także brak jest w pozycji 80 i 84 piśmiennictwa roku. Przy redagowaniu pracy do druku należałoby również zwrócić uwagę na sformułowanie opisu tabeli 39 (str 63). W części pracy metody statystyczne Doktorant powinien bardziej rozwinąć uzasadnienie stosowanych testów co jeszcze by powiększyło wartość dydaktyczną tej pracy i możliwość wykorzystania jej przez innych badaczy. Poczynione przeze mnie uwagi wynikają z obowiązku recenzenta i w żaden sposób nie umniejszają wartości merytorycznej tej pracy. Wszystkie decyzje terapeutyczne szczególnie dotyczące leczenia uzupełniającego raka podejmowane są w oparciu o szczegółową analizę czynników prognostycznych, co prezentuje w swojej rozprawie doktorskiej Lek. Krzysztof Forgacz. Uwzględniając postęp jaki dokonał się w leczeniu cytostatykami nie tylko raka jelita grubego uzyskane wyniki mają znaczenie zarówno poznawcze, jak i praktyczne pod względem oczekiwanych korzyści dla chorego przy stosowaniu tak kosztocłonnej terapii i jednocześnie obserwowanych działań ubocznych tego leczenia.

Podsumowując ocenianą rozprawę doktorską należy podkreślić, iż jest ona starannie zaplanowaną i wykonaną pracą badawczą retrospektywną pod kierunkiem specjalisty chirurga i pracownika naukowo-dydaktycznego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu Pana Prof. Anila Kumara Agrawala. Doktorant Lek. Krzysztof Forgacz

wykazał się gruntowną znajomością tematu i umiejętnością w samodzielnym rozwiązywaniu zadania badawczego. Rozprawa doktorska w pełni odpowiada warunkom stawianym pracom na stopień naukowy doktora nauk medycznych. Prezentowaną rozprawę oceniam bardzo dobrze i mam zaszczyt przedstawić Wysockiej Radzie Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lekarza Krzysztofa Forgacza do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone 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.).

Olsztyn 17.07.2014


KIEROWNIK
KATEDRY CHIRURGII
dr hab. n. med. Jadwiga Snarska, prof. UWM