

Bydgoszcz, dnia 26 sierpnia 2014 roku

Prof. dr hab. med. Wojciech Zegarski  
Katedra Chirurgii Onkologicznej  
Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy  
Uniwersytetu im. Mikołaja Kopernika w Toruniu

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Krzysztofa Forgacza  
nt. „Chemioterapia drugiej linii zaawansowanego raka jelita grubego -  
czynniki predykeyjne i prognostyczne”**

***Promotor: dr hab. med. Anil Kumar Agrawal, prof. nadzw. UM***

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska zawiera 101 stron tekstu, 104 pozycje piśmiennictwa, 40 tabel oraz streszczenie pracy. Temat pracy został właściwie sformułowany, a cele pracy jasno sprecyzowane.

Tytuł rozprawy doktorskiej "Chemioterapia drugiej linii zaawansowanego raka jelita grubego - czynniki predykeyjne i diagnostyczne" właściwie odzwierciedla sformułowane przez Doktoranta cele badawcze oraz treść opracowania. We wstępie Autor w niezwykle dojrzały sposób zaprezentował aktualny stan wiedzy w zakresie analizowanego problemu.

Rak jelita grubego należy do najczęściej występujących nowotworów złośliwych i stanowi jeden z najważniejszych problemów współczesnej onkologii.

Ze względu na narastającą częstość występowania, obecnie w Polsce około 14 500 zachorowań rocznie i często długi bezobjawowy rozwój ze wskaźnikiem przeżycia pięcioletniego poniżej 50%, rak jelita grubego stanowi istotny problem kliniczny.

Często istnieje konieczność leczenia choroby w trakcie rozsiewu, główną rolę w tym stadium pełni paliatywna chemioterapia. Korzyści wynikające z jej stosowania wykazano w wielu pracach jednak zalecenia dotyczące leczenia tak pierwszej, jak i drugiej linii podlegają zmianom wraz z rozwojem wiedzy medycznej.

Rozpoznanie nowych, potencjalnych czynników prognostycznych i ich zastosowanie w praktyce służyć może lepszej kwalifikacji chorych do leczenia, poprawie jego wyników i zmniejszeniu toksyczności.

Za cel pracy przyjęto ocenę przydatności predykcyjnej i prognostycznej wybranych czynników klinicznych i patomorfologicznych wobec możliwości uzyskania klinicznej odpowiedzi na leczenie oraz oceny czasu przeżycia do progresji choroby w drugiej linii leczenia (kapecytabina, dwulekowy schemat z irynotekaniem) zaawansowanego raka jelita grubego. Okres obserwacji wynosił 8 lat (2001-2008). Analizą objęto 164 chorych (93 mężczyzn i 71 kobiet). Zarówno grupa leczona irynotekaniem, jak i kapecytabiną liczyły po 82 chorych). Mediana wieku leczonych kapecytabiną wynosiła 69 lat, a leczonych schematem z irynotekaniem 54,5 roku.

Przeanalizowano retrospektywnie dane uzyskane z dokumentacji lekarskiej, uwzględniając czynniki kliniczne (lokalizacja pierwotna, stopień zaawansowania klinicznego, radykalność pierwszego zabiegu operacyjnego, rodzaj i miejsce wznowy lub rozsiewu, wiek, płeć, choroby przebyte, toksyczność i objawy uboczne leczenia) oraz dane związane z oceną patologiczną (stopień złośliwości G).

Wykazano znaczenie klasycznych czynników ocenianych przed leczeniem: prognostyczne znaczenie wystąpienia wznowy miejscowej, predykcyjne znaczenie wyjściowego stopnia zaawansowania i płci. Wykazano również znaczenie czynników ocenianych dynamicznie: stan sprawności chorych po leczeniu, poziom leukocytów w trakcie leczenia, odpowiedź na leczenie w jego trakcie.

Znamienne znaczenie dla odpowiedzi klinicznej na leczenie (w obu leczonych grupach) wykazano dla:

- wystąpienia nawrotu choroby w postaci wznowy miejscowej,
- zachowania dobrej sprawności chorych po leczeniu,
- poziomu leukocytów (0-1 według WHO) w trakcie leczenia.

Znamienne znaczenie dla czasu przeżycia do wystąpienia progresji choroby wykazano dla:

- wyjściowego stopnia zaawansowania choroby u chorych leczonych w drugiej linii kapecytabiną,
- dla chorych płci żeńskiej leczonych w drugiej linii kapecytabiną.

Znamienne znaczenie dla czasu przeżycia do wystąpienia progresji choroby (w obu leczonych grupach) wykazano dla:

- braku odpowiedzi na stosowane aktualnie leczenie chemiczne.

W obu leczonych grupach, (z irynotekaniem lub kapecytabiną), stwierdzono w analizie wielozmiennej znamiennej statystycznie związek pomiędzy wystąpieniem miejscowego nawrotu a odpowiedzią na leczenie.

Podsumowaniem rozprawy są prawidłowo sformułowane wnioski. Warto podkreślić, że stanowią one wyczerpującą odpowiedź na sformułowane wcześniej pytania badawcze i są w pełni poparte wynikami badań.

W obu leczonych grupach, (z irynotekaniem lub kapecytabiną), zarówno w analizie jedno-, jak i wielozmiennej stwierdzono znamiennej statystycznie związek pomiędzy stopniem sprawności chorych po leczeniu a odpowiedzią na leczenie.

W obu leczonych grupach, (z irynotekaniem lub kapecytabiną), w analizie jednoczynnikowej stwierdzono znamiennej statystycznie związek pomiędzy odpowiedzią na leczenie a poziomem leukocytów (0-1 według WHO) w trakcie leczenia.

U chorych leczonych w drugiej linii kapecytabiną wykazano w analizie jednoczynnikowej znamiennej statystycznie zależność wyjściowego stopnia zaawansowania choroby i czasu przeżycia do wystąpienia progresji choroby.

U chorych na zaawansowanego raka jelita grubego wykazano w analizie jednoczynnikowej znamiennej statystycznie zależność pomiędzy leczeniem kapecytabiną chorych płci żeńskiej a czasem przeżycia do wystąpienia progresji choroby.

W obu leczonych grupach, (z irynotekaniem lub kapecytabiną), w analizie jednoczynnikowej wykazano znamiennej statystycznie krótszy czasu przeżycia do wystąpienia progresji choroby w przypadku braku odpowiedzi na leczenie.

Przygotowując rozprawę doktorską Doktorant posiłkował się 104 pozycjami piśmiennictwa, zarówno polskojęzycznego, jak i anglojęzycznego. Na uznanie zasługuje starannie przygotowany spis literatury. Zresztą dbałość o szczegóły redakcyjne dotyczy całej pracy - widać, że była ona przygotowana w sposób przemyślany i poddana wielokrotnym korektom.

W świetle powyższych uwag, oceniam rozprawę doktorską lek. Krzysztofa Forgacza bardzo wysoko i wnioskuję do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Konsultant wojewódzki  
w dziedzinie chirurgii onkologicznej  
dla województwa kujawsko-pomorskiego

prof. dr hab. n. med. Wojciech Zegarski