Dziekanat
Wydziału Wojskowo-Lekarskiego
wpłynęło dn. 18.11.2016
podpis ... l.dz. 2410

Podmiot leczniczy COPERNICUS

WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY im. M. KOPERNIKA

ODDZIAŁ CHIRURGII OGÓLNEJ,

GASTROENTEROLOGICZNEJ I ŻYWIENIA

80-803 Gdańsk, ul. Nowe Ogrody 1-6, tel. 058 3023031, fax 058 3024720

Gdańsk 08.11.2016.

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Ryszarda Kujawskiego

„Znaczenie prognostyczne krążących komórek nowotworowych

w raku jelita grubego"

Rak jelita grubego, ze względu na stale rosnącą zachorowalność, należy współcześnie do istotnych problemów zdrowotnych. Badania nad etiopatogenezą tego nowotworu, w szczególności nad jego uwarunkowaniami genetycznymi, rozwój badań diagnostycznych poprawiających wczesną wykrywalność choroby oraz doskonalenie techniki operacyjnej wspomaganej uzupełniającą terapią onkologiczną sprawiły, że wyniki leczenia raka jelita grubego ulegają stałej poprawie.

W ostatnich latach, dzięki opracowaniu i rozwojowi czułych technik molekularnych, u chorych z nowotworami udało się zidentyfikować w krwi krążące komórki nowotworowe (*circilating tumour cells -CTC*). Uważa się, że krążące komórki nowotworowe są istotnym elementem w mechanizmie powstawania zmian metastatycznych, zatem ich obecność u chorych na raka może świadczyć o agresywności choroby, obecności przerzutów lub mikroprzerzutów, często niewidocznych w badaniach obrazowych. Co więcej, wykrywanie i charakterystyka

tych komórek, jako czułych biomarkerów, potencjalnie dawało by podstawy do oceny progresji i ryzyka nawrotu procesu nowotworowego a także ścisłych wskazań do chemioterapii w celu wyeliminowania ich z krwi krążącej. Biorąc pod uwagę fakt, że znaczący odsetek chorych źle znosi obciążoną ryzykiem powikłań chemioterapię, zasadne jest szukanie bardziej precyzyjnych wskazań do jej stosowania i unikanie przypadków, gdy jest ona nieskuteczna lub wręcz szkodliwa.

W piśmiennictwie medycznym z ostatnich lat pojawiają się doniesienia na temat znaczenia krążących komórek nowotworowych w wielu chorobach, między innymi raku płuc, jajnika, trzustki, czerniaka a także raka jelita grubego. Dlatego też wybór tematu pracy doktorskiej lek. Ryszarda Kujawskiego uważam za aktualny i uzasadniony, tym bardziej, że w polskim piśmiennictwie, jak dotąd, istnieje niewielka liczba doniesień na ten temat.

Przedstawiona do recenzji rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych lek. Ryszarda Kujawskiego ma typowy dla prac doktorskich układ redakcyjny. Zawiera 93 strony maszynopisu, 36 tabel i 30 rycin. Tekst pracy ujęty jest klasycznie w rozdziały. We wstępie liczącym 26 stron, jego pierwszej części, Autor umieścił podręcznikowe informacje dotyczące epidemiologii, patogenezy i współczesnego rozpoznawania raka jelita grubego. Dalsza część wstępu, dotycząca tematu dysertacji, jest znacznie ciekawsza. Doktorant zapoznaje czytelnika z charakterystyką i znaczeniem klinicznym wykrywania krążących komórek nowotworowych oraz sposobami ich izolacji. Wstęp zamykają wiadomości na temat krążących komórek nowotworowych w raku jelita grubego oraz molekularnych markerów (EGFR, CK20, PLS3) użytych w pracy doktorskiej do ich oznaczania.

Cele pracy zostały sformułowane przez Doktoranta w trzech punktach w sposób zwięzły i czytelny. Badanie zostało wykonane na grupie 85 chorych leczonych z powodu raka jelita grubego w Klinice Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Z próbek krwi uzyskanych od pacjentów izolowano krążące komórki nowotworowe, wykorzystując zjawisko ich wychwytywania przez kulki magnetyczne pokryte przeciwciałem anty-EpCAM. Następnie w izolowanym materiale oceniano poziom ekspresji genów CK20, EGFR i PLS3 z wykorzystaniem metody reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją. W rozdziale „Metodyka badań" Autor wyczerpująco opisuje sposób

przeprowadzania swoich badań w laboratorium Zakładu Chemii i Biochemii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Wyniki pracy badawczej Doktoranta wykazały, że oznaczanie ekspresji genów CK20, EGFR i PLS3 nie jest wystarczająco czułą i specyficzną metodą do wykrywania obecności krążących komórek nowotworowych w krwi obwodowej u chorych na raka jelita grubego. W badanym materiale nie u wszystkich chorych z zaawansowanym rakiem potwierdzono ekspresję badanych genów, co więcej, u niektórych pacjentów z łagodnymi zmianami w jelicie grubym wykazano ekspresję genów CK20 i EGFR. Natomiast obecność przerzutów raka w węzłach chłonnych jednoznacznie korelowała z ekspresją wszystkich trzech badanych genów. Inne klasyczne czynniki rokownicze jak cecha T guza, obecność przerzutów odległych, stopień złośliwości nowotworu czy podwyższony poziom markerów CEA i CA 19-9 były również związane z obecnością ekspresji oznaczanych genów, choć nie we wszystkich przypadkach.

W syntetycznej dyskusji Autor w wyważony sposób interpretuje własne wyniki porównując je z danymi z piśmiennictwa. Doktorant z pewnym dystansem odnosi się do możliwości szerszego zastosowania w praktyce klinicznej oznaczania ekspresji badanych genów do wykorzystania w predykcji, monitorowaniu czy wskazań do „skrojonych na miarę" schematów terapii onkologicznej. Kończące dysertację trzy wnioski odpowiadają przyjętym celom pracy. Nie do końca zgodziłbym się z Autorem co do sformułowania trzeciego wniosku. Doktorant nie badał długości przeżycia w badanej grupie operowanych chorych, zatem nie można tutaj mówić o związku obecności ekspresji badanych genów ze skróconym okresem przeżycia wolnym od nawrotu choroby. Można jedynie pośrednio domniemywać, że ich korelacja z klasycznymi czynnikami rokowniczymi pozwala na postawienie takiej tezy.

Manuskrypt kończy streszczenie pracy, spis używanych skrótów, wykaz tabel i rycin oraz listę 128 podanych w kolejności cytowania pozycji piśmiennictwa, w znakomitej większości pochodzących z ostatnich lat, co świadczy o aktualności podejmowanego problemu.

Rozprawę doktorską lek. Ryszarda Kujawskiego oceniam wysoko. Praca jest przejrzysta, napisana poprawną polszczyzną. Należy podkreślić jej wysoki poziom edytorski pracy i wzorową szatę graficzną. Jest ona właściwie zaplanowanym,

nowoczesnym badaniem klinicznym, opartym na badaniach laboratoryjnych z wykorzystaniem współczesnych technik molekularnych. Koncepcja obecnego badania i, mam nadzieję, jego dalsza kontynuacja przez Doktoranta, może stanowić ważne ogniwo w zgłębianiu tajemnic patogenezy nowotworów i doskonaleniu sposobów leczenia.

Z obowiązku recenzenta czynię pewne uwagi. Diagramy słupkowe umieszczone pod odpowiednimi tabelami mają formę rycin, dlatego winny być ponumerowane, podpisane i umieszczone w spisie rycin. Tytuł 1.7 jest niezręczny stylistycznie. Zamiast „Charakterystyka nowotworowych komórek krążących" winien brzmieć „Charakterystyka krążących komórek nowotworowych", podobnie jak w innych podtytułach. Uważam, że grupa kontrolna ze zmianami łagodnymi jelita grubego powinna być liczniejsza, tym bardziej, że u niektórych z tych chorych potwierdzono ekspresję badanych genów.

Podsumowując uważam, że praca doktorska lek. Ryszarda Kujawskiego, ze względu na swoje wartości kliniczno-praktyczne, jest cennym uzupełnieniem wiedzy na temat patofizjologii raka jelita grubego i stanowi wartościowy wkład do polskiego piśmiennictwa. Pomimo poczynionych przeze mnie uwag, dysertacja spełnia wszelkie kryteria i warunki stawiane rozprawom doktorskim. Dlatego też przedkładam Panu Dziekanowi oraz Wysokiej Radzie Wydziału Wojskowo – Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek. Ryszarda Kujawskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. med. Marek Dobosz