

Bydgoszcz, dnia 23 maja roku 2018

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. Radosława Lisieckiego

nt. „Znaczenie kliniczne badania płynu z jamy otrzewnej na obecność wolnych komórek raka u pacjentów zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego z powodu raka żołądka”

Promotor: dr hab. Dawid Murawa

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska stanowi wydruk komputerowy 111 stron. Praca zawiera 6 klasycznych rozdziałów oraz streszczenie w języku polskim i angielskim, 138 pozycji piśmiennictwa zdecydowanie zagranicznego wykorzystanego właściwie w dyskusji. Na stronie 104 znalazł się spis skrótów wykorzystanych w opracowaniu. Badania ilustrowane są z 29 rycinami oraz 21 tabelami dokumentującymi rozprawę. Dysertację doktorską należy powitać z dużym uznaniem, ponieważ dotyczy raka żołądka gdzie wyniki leczenia i przeżycia pięcioletnie są ciągle niestety bardzo złe. Badanie zaproponowane przez autora są niezwykle wartościową próbą pogłębienia diagnostyki w celu określenia stopnia zaawansowania raka żołądka w zakresie systemu TNM. Problem rakowatości otrzewnej poruszany przez

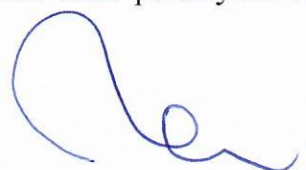


autora jest niezwykle interesującym zagadnieniem badawczym, które wpisuje się w nurt rozwijającej się chirurgii cytoredukcyjnej u chorych z zaawansowanym rakiem żołądka. Badania zaproponowane przez autora i ich wyniki mają znaczenie dla rozwoju różnego rodzaju terapii typu HIPEC i PIPAC – chemioterapii dootrzewnowej. Badania przeprowadzone przez autora są istotne, ponieważ spośród 5 tys. zachorowań ponad połowa to bardzo zaawansowane przypadki wymagające różnego rodzaju pogłębionej diagnostyki w celu poprawienia szans przeżycia tej grupy chorych. Praca w warunkach polskich jest niezwykle istotna ponieważ badania, których podjął się doktorant takie jak diagnostyka popłuczyn na obecność komórek nowotworowych i laparoscopia diagnostyczna są niestety niezwykle bardzo rzadko wykonywane. Mają one bardzo poważne znaczenie kliniczne dla losów chorych – jakości życia i pięcioletnich przeżyć.

Rozsiew otrzewnowy jest częstym obrazem nawrotu choroby po radykalnym leczeniu operacyjnym raka żołądka. Wpływ na rozwój choroby w otrzewnej poza stopniem zaawansowania, mają także wolne komórki raka, które uległy zniszczeniu z implantacji do otrzewnej. Zgodnie z klasyfikacją TNM (7 edycja;2010) pacjenci z obecnością wolnych komórek raka w popłuczynach otrzewnowych klasyfikowani są do IV stopnia zaawansowania choroby nowotworowej. Pomimo tego faktu w ocenie przedoperacyjnej raka żołądka rzadko wykonuje się ocenę popłuczyn otrzewnowych w celu identyfikacji wolnych komórek raka.

Celem pracy była analiza popłuczyn otrzewnowych na obecność wolnych komórek raka oraz próba określenia jak wynik badania popłuczyn otrzewnowych koreluje z uzyskiwanymi wynikami leczenia pacjentów zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego z powodu raka żołądka.

Analizę popłuczyn otrzewnowych wykonano u 100 pacjentów zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego raka żołądka. Pozytywny wynik badania popłuczyn na obecność komórek raka uzyskano u 16% chorych. W grupie pacjentów poddanych resekcji R0/R1- odsetek ten wyniósł 13%. U 23 chorych w czasie laparotomii stwierdzono rozsiew otrzewnowy choroby nowotworowej lub miejscowe zaawansowanie uniemożliwiające wykonanie resekcji radykalnej. W tej grupie pozytywny wynik badania popłuczyn otrzewnowych uzyskano u 6 pacjentów (26%). Średni czas przeżycia w grupie

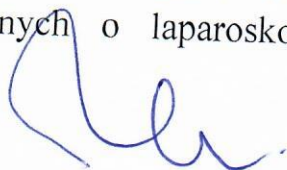


fcc (+) wyniósł 9 miesięcy, natomiast w grupie fcc (-) 59% chorych przeżyło okres dwóch lat od zabiegu ($p < 0.0001$). Wykazano, że obecność komórek raka w popłuczynach otrzewnowych jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym i wiąże się z pięciokrotnie wyższym ryzykiem zgonu pacjenta w pierwszych dwóch latach od operacji. Przeprowadzona analiza podgrupy pacjentów, którzy mieli wykonaną resekcję R0/R1, wykazała podobnie istotną statystycznie różnicę w przeżyciach na korzyść fcc (-) ($p < 0.0001$). Ryzyko zgonu w podgrupie fcc (+)/(R0/R1) było 8 krotnie wyższe w pierwszych dwóch latach od zabiegu niż w grupie fcc (-). W podgrupie pacjentów nieresekcyjnych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w przeżyciach pomiędzy fcc (+) i fcc (-) ($p = 0.1c1$). Wykonana następnie analiza porównawcza przeżyć chorych z podgrup fcc (+) leczonych operacyjnie z zamiarem wyleczenia i chorych nieresekcyjnych niezależnie od wyniku badania popłuczyn nie wykazała istotnej statystycznie różnicy ($p = 0,47$) (mediana przeżycia – 11 vs 9 miesięcy). Przeprowadzona analiza czynników mogących mieć wpływ na pozytywny wynik badania popłuczyn otrzewnowych wykazała, iż najistotniejszymi parametrami wpływającymi na pozytywny wynik badania popłuczyn otrzewnowych są: typ rozlany wg Laurena oraz zajęcie całego żołądka przez proces nowotworowy.

Niezwykłe wartościowym podrozdziałem jest rozdział 5.5 gdzie są omawiane strategie terapeutyczne u pacjentów z pozytywnym wynikiem badania płynu z otrzewnej na obecność komórek raka żołądka. Jest to najbardziej wartościowy, dobrze przemyślany rozdział pracy, który łączy przeprowadzane badania z filozofią nowoczesnego postępowania terapeutycznego w grupie chorych z rakiem żołądka i popularyzuje tym samym niestandardowe terapie skojarzonego leczenia.

W wyniku przeprowadzonych badań autor wyprowadził wartościowe wnioski dobrze korespondujące z celami pracy.

Obecność komórek raka w popłuczynach otrzewnowych jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, a przeprowadzona analiza nie wykazała korzyści z radykalnego leczenia operacyjnego u grupy chorych z pozytywnym wynikiem badania popłuczyn otrzewnowych. Głównymi czynnikami wpływającymi na obecność wolnych komórek raka w popłuczynach otrzewnowych są typ rozlany raka wg Laurena oraz zajęcie całego żołądka przez proces nowotworowy. Rozszerzenie oceny stopnia zaawansowania choroby nowotworowej przed podjęciem decyzji terapeutycznych o laparoskopii



diagnostyczną i ocenę popłuczyn w celu identyfikacji wolnych komórek raka ma istotne znaczenie dla określenia rokowania, a przede wszystkim identyfikuje grupę chorych, która wymaga innego sposobu postępowania w celu poprawy wyników leczenia. Metody te w Polsce ciągle wykonywane są zaledwie u kilku procent chorych wymagających tego typu działań. Praca lek. Radosława Lisieckiego przyczynia się znacząco do popularyzowania tego ważnego aspektu diagnostyki.

Całość pracy oceniam bardzo wysoko z uwagi na dobór tematyki i przydatność kliniczną w wyprowadzonych, wartościowych wniosków dających jasną odpowiedź na cele postawione w badaniu. Autor wykazał się dużą umiejętnością prowadzenia badania naukowego z właściwym opracowaniem statystycznym uzyskanych wyników badań.

Podsumowując stwierdzam, że poza dobrym doбором tematu i wyciągnięciem właściwych wniosków dobrze korespondujących z celami pracy na uznanie zasługuje dbałość o szczegóły redakcyjne dotyczące całej pracy - widać, że była ona przygotowana w sposób przemyślany i poddana wielokrotnym korektom. W świetle powyższych uwag rozprawę doktorską lek. Radosława Lisieckiego oceniam wysoko i wnioskuję do Rady Naukowej Wydziału Lekarskiego I, Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


Kierownik
Kliniki Chirurgii Onkologicznej
Prof. dr hab. n. med. Wojciech Zegarski

