



ZAGŁĘBIOWSKIE CENTRUM ONKOLOGII
Szpital Specjalistyczny im. Sz. Starkiewicza w Dąbrowie Górniczej

Dąbrowa Górnicza, 01.07.2021 r.

Recenzja

rozprawy na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o
zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

lekarza Angeliki Kulig

pt. „Wybrane biomarkery u chorych na raka jelita grubego w zależności
od umiejscowienia guz pierwotnego”

wykonanej

w Katedrze Profilaktyki Chorób Metabolicznych

i Zakładzie Profilaktyki Chorób Żywieniowozależnych

Wydziału Nauk o Zdrowiu w Bytomiu

Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

promotor: dr hab. n. med. Ewa Nowakowska-Zajdel

Rak jelita grubego jest jednym z najczęściej występujących nowotworów u człowieka. Częstość jego występowania zwiększa się z wiekiem. Jest częściej raportowany w krajach o wyższym wskaźniku rozwoju społecznego oraz socjodemograficznego. Uważa się, że rozwój raka jelita grubego koreluje ze zwyczajami żywieniowymi. Jest jednym z niewielu nowotworów, obok raka szyjki macicy, przed którego rozwojem można się uchronić poprzez usuwanie potencjalnych stanów przedrakowych, jakimi są gruczolaki jelita grubego. Co ciekawe, najczęstszą lokalizacją jest końcowy odcinek jelita – esica i odbytnica, co stanowi ok. 45-70% wszystkich raków jelita grubego.

Leczenie miejscowe raka jelita grubego jest uzależnione od lokalizacji, nieco odmienne jest dla odbytnicy ze względu na jej rozwój embrionalny i położenie. Odbytnica, w przeciwieństwie do okrężnicy, nie posiada krezki a otrzewna obejmuje wyłącznie górny fragment części miednicznej na jej powierzchni przedniej i bocznej. To ogranicza, w części przypadków, uzyskanie odpowiednio szerokiego marginesu radialnego, co z kolei jest powodem występowania częstych wznów. Z tego względu u chorych na raka odbytnicy częstym postępowaniem jest stosowanie radioterapii w różnych konfiguracjach z leczeniem operacyjnym. Zaawansowanie guza pierwotnego, rokowanie, miejsca przerzutowania oraz profil molekularny są odmienne w zależności od lokalizacji guza pierwotnego, co jest uwarunkowane różnym pochodzeniem embrionalnym oraz różnym ukrwieniem poszczególnych odcinków jelita. W ostatnich latach pojawia się coraz więcej doniesień dotyczących różnej obecności mutacji genetycznych i skuteczności leczenia celowanego w zależności od lokalizacji guza pierwotnego jak również mikrośrodowiska nowotworu. Komórki nowotworowe zmieniają pierwotne mikrośrodowisko otoczenia na własne potrzeby poprzez wydzielanie rozlicznych cytokin i czynników wzrostu, które oddziałują zarówno na komórki i mikrośrodowisko nowotworu ale również na zdrowe tkanki otaczające i cały organizm. W literaturze od wielu lat pojawiają się liczne publikacje dotyczące znaczenia poszukiwania roli wielu nowych czynników, które mogłyby stanowić markery

zaawansowania nowotworu, oraz miałyby predykcyjne i prognostyczne znaczenie. Doniosłą wartością miałyby łatwość oraz powtarzalność oznaczania w surowicy krwi oraz walidacja metody.

Przedłożona do recenzji dysertacja lekarza Angeliki Kulig liczy 100 stron i zawiera informacje o zgodzie Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badań, których wyniki stanowią podstawę rozprawy doktorskiej oraz źródła finansowania projektu. W dalszej części rozprawa zawiera spis treści, wykazy używanych skrótów, tabel, rycin oraz wstęp, założenia i cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusję, wnioski, piśmiennictwo i streszczenia w języku polskim i angielskim.

Celem pracy była analiza wybranych biomarkerów w surowicy krwi obwodowej i wskaźników ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej oraz cech klinicznych w zależności od lokalizacji guza pierwotnego u chorych na raka jelita grubego.

Celami szczegółowymi były:

1. Ocena stężeń w surowicy krwi wybranych biomarkerów zapalnych, angiogennych i wzrostowych oraz ich analiza w zależności od charakterystyki klinicznej, w szczególności od lokalizacji guza pierwotnego.
2. Wyznaczenie hematologicznych wskaźników ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej i ich analiza w zależności od charakterystyki klinicznej, w szczególności umiejscowienia guza pierwotnego.
3. Ocena zależności pomiędzy lokalizacją guza pierwotnego a wybranymi parametrami klinicznymi i histopatologicznymi (m.in. wiek, płeć, wskaźnik masy ciała, stopień zaawansowania klinicznego, stopień złośliwości histologicznej).
4. Wyznaczenie wartości krytycznych badanych biomarkerów.
5. Analiza PFS w zależności od wybranych biomarkerów z zastosowaniem własnych wyznaczonych wartości krytycznych.

Doktorantka poddała analizie dane uzyskane prospektywnie i retrospektywnie grupy 248 chorych na raka jelita grubego leczonych w Oddziale Onkologii Klinicznej Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala nr 4 w Bytomiu w latach 2015-2020. Grupa chorych nie była jednorodna pod względem zaawansowania nowotworu oraz danych histoklinicznych.

Badanie zostało przeprowadzone zgodnie z zasadami Deklaracji Helsińskiej i zasadami dobrej praktyki klinicznej po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej. Praca była finansowana ze środków naukowo-badawczych dla doktoranta Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach oraz ze środków zespołu badawczego realizującego pracę statutową dr hab. n. med. Ewy Nowakowskiej-Zajdel.

Doktorantka szczegółowo przedstawia metody badawcze precyzyjnie grupując je na siedem etapów, co pozwala na wnikliwe śledzenie realizacji zamiarów analitycznych.

Skrupulatna a zarazem przystępna prezentacja metod analizy statystycznej zasługuje na szczególne podkreślenie.

Piśmiennictwo zamieszczone na stronach 84-96 zawiera 143 pozycje, jest nieco zbyt rozbudowane. Jednak wszystkie publikacje pochodzą z obecnego stulecia, co zasługuje na wyraźną uwagę.

Wyniki zostały przedstawione przejrzysto i w uporządkowany, klarowny sposób. Na uwagę zasługują wyniki znamiennej korelacji wskaźników ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej w zależności od zaawansowania klinicznego nowotworu. Szczególnie ciekawe wydaje się znamienne częściej obserwowane podwyższone stężenie całkowitej liczby białych krwinek, neutrofilii, monocytów oraz NLR i LMR u chorych na raka jelita grubego w fazie rozsiewu w porównaniu do chorych na raka w niższych stopniach zaawansowania.

Doktorantka oceniała prospektywnie stężenia naskórkowego czynnika wzrostu (EGF), czynnika wzrostu fibroblastów 2 (FGF2). Nie wykazała zależności ich stężeń od analizowanych cech kliniczno-patologicznych. Natomiast stężenie białka angiopoetynopodobnego (ANGPTL4) w

analizowanej grupie chorych było znamienne wyższe u chorych na raka jelita grubego w fazie rozsiewu, oraz nieznamienne wyższe dla raków o wysokim stopniu złośliwości. Jest to zgodne z rolą jaką najprawdopodobniej pełni ANGPTL4 w rozwoju nowotworów.

Podobnie, stężenie TNF-alfa było znamienne wyższe u chorych na raka jelita grubego w fazie rozsiewu. Od wielu lat podejmowane są próby wykorzystywania czynnika martwicy nowotworów alfa, który najprawdopodobniej promuje rozwój nowotworu i jego progresję. Jak dotychczas wyniki tych badań nie pozwalają na wdrożenie leków ukierunkowanych na TNF-alfa w klinice. Jednak wyniki lekarza Angeliki Kulig potwierdzają istotne znaczenie tego czynnika.

W dalszej kolejności rozprawy doktorskiej lekarz Angelika Kulig poddaje rozważaniom znaczenie stężeń ANGPTL4, TNF-alfa oraz wybranych wartości morfotycznych w surowicy krwi w analizowanej grupie chorych. Interesujące są wyniki doktorantki wskazujące na znamienne znaczenie stężeń WBC, Neu, PLT, NLR, PLR w progresji nowotworu, co jeszcze dodatkowo zostało potwierdzone w teście ANOVA Kruskala-Wallisa, Fishera oraz Kaplana-Meiera. Co ciekawe, analiza czasu wolnego od progresji u chorych na raka jelita grubego w fazie rozsiewu nie wykazała znamienych różnic w odniesieniu do wyznaczonych punktów krytycznych badanych białek i wskaźników ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej SIR.

Wielokierunkowa analiza prowadzi w logiczny sposób do rozważań nad poszukiwaniami istnienia zależności wybranych analizowanych parametrów i lokalizacji guza pierwotnego. Interesujące są wyniki potwierdzające różnice pomiędzy wartościami poszczególnych parametrów w powiązaniu do lokalizacji guza pierwotnego. Autorka rozprawy doktorskiej lekarz Angelika Kulig wykazuje, że u chorych, u których rozpoznano raka jelita grubego umiejscowionego w prawej części okrężnicy znamienne częściej występują wyższe stężenia limfocytów i neutrofilii. Autorka znajduje nieznamienne częściej wyższe stężenia FGF2, TNF-alfa, WBC i monocytów w lewej części okrężnicy. Co ciekawe, czasy wolne od progresji również są różne w zależności od

położenia guza pierwotnego. I tak, czas wolny od progresji jest dłuższy u chorych bez rozsiewu, u których lokalizacja guza była po lewej stronie okrężnicy. Takiej zależności lekarz Angelika Kulig nie wykazała dla chorych na raka jelita grubego w fazie rozsiewu.

Niezbędne jest również podkreślenie wyraźnej świadomości autorki na temat ograniczeń wyników własnych, co doktorantka starannie wyszczególniła w rozdziale Ograniczenia pracy. Moim zdaniem jednak ograniczenia te lekarz Angelika Kulig przedstawia w zbyt rygorystyczny sposób. Najprawdopodobniej, próby ich zmniejszenia nie pozwoliłyby na realizację zamierzeń pracy, która obejmuje bardzo liczne dane zarówno uzyskane retrospektywnie jak i prospektywnie. Dla przykładu, autorka podkreśla, że wskaźniki SIR, które mogłyby zostać uznane za wartościowe elementy algorytmu postępowania u poszczególnych chorych mogą mieć niejednoznaczne znaczenie, gdyż na ich wartości wpływa wiele czynników wielokrotnie niezależnych od nowotworu. Jednak te czynniki, które mogą wpływać na SIT są równocześnie dobrze znane ze swojego wpływu na inicjację i dynamikę rozwoju raka, jak na przykład palenie tytoniu, przewlekłe stany zapalne czy stan odżywienia. Sądzę, że warto byłoby wyłonić prognostycznie czynnik niezależny od pozostałych.

Na szczególną adnotację i wysoką ocenę zasługuje fakt swobodnej i logicznej dyskusji skupiającej uwagę na porównywaniu wyników własnych z wynikami innych autorów, które omawia w przemyślany, rzeczowy sposób. Autorka przytacza liczne cytowania właściwie dobranej literatury. Posługiwanie się doniesieniami i wnioskami ze współczesnej literatury świadczy o dojrzałości naukowej doktorantki.

Moim zdaniem ta część dysertacji stanowi o wysokiej wartości pracy doktorantki i jest cennym uzupełnieniem dla wyjaśnienia znaczenia stężenia poszczególnych biomarkerów w potencjalnym kształtowaniu nowych ważnych czynników predykcyjnych i prognostycznych dla chorych na raka jelita grubego.

Dotychczas przeprowadzone badania poszukiwania poszczególnych biomarkerów w zależności od lokalizacji guza pierwotnego raka jelita

grubego najczęściej mają charakter opracowań jednośrodkowych, przeprowadzonych na niewielkich grupach chorych. Znaczna część jest retrospektywna.

Autorka stawia interesującą tezę, że raki o lokalizacji w lewej części okrężnicy mają odmienną charakterystykę kliniczno-genetyczną niż raki zlokalizowane w jej prawej części i powinny być postrzegane jako odmienne jednostki biologiczno-kliniczne.

W mojej opinii rozprawa doktorska jest napisana w wyjątkowo dojrzały sposób, przejrzysto, starannie i logicznie. Lekarka Angelika Kulig posługuje się piękną polszczyzną, co sprawia, że lektura jej pracy poza wysokimi wartościami merytorycznymi jest wielką przyjemnością. Sam dokument jest pedantycznie zredagowany, układ graficzny perfekcyjnie przygotowany. Badania własne doktorantki mają charakter pionierski, eksploracyjny.

Powyższe fakty skłaniają mnie do stwierdzenia, iż temat badawczy podjęty przez doktorantkę Angelikę Kulig jest nowatorski i niezwykle wartościowy nie tylko poznawczo ale również może przyczynić się do zmiany postrzegania heterogenności raka jelita grubego.

Dodatkowe uznanie zasługuje metoda sformułowania wniosków. Są przedstawione w zwięzły, klarowny, wyważony i dojrzały sposób stanowiąc finalne zwięźczenie pracy. Wszystko to świadczy o umiejętności samodzielnego prowadzenia badań naukowych oraz wysokiej wiedzy doktorantki.

W podsumowaniu pragnę podkreślić szczególnie ciekawy wybór tematu, staranne zaplanowanie i przeprowadzenie badań oraz klarowne i czytelne przedstawienie wyników.

Praca lekarza Angeliki Kulig stanowi ważne uzupełnienie w literaturze medycznej niedostatku publikacji dotyczących znaczenia wybranych biomarkerów u chorych na raka jelita grubego w zależności od umiejscowienia guza pierwotnego.

Dysertacja pisana pod kierunkiem promotora dr hab. n. med. Ewy Nowakowskiej-Zajdel zawiera oryginalne wyniki autorki, wnoszące istotne, nowe treści do rozwoju nauki.

Stwierdzam, że przedłożona do oceny rozprawa doktorska autorstwa lekarza Angeliki Kulig spełnia wszystkie warunki merytoryczne i formalne, jakim powinna odpowiadać praca na stopień doktora nauk medycznych określonym w artykule 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (t.j. Dz.U. z 2017 poz. 1789).

Mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Śląskiego Uniwersytetu w Katowicach wniosek o dopuszczenie lekarza Angeliki Kulig do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Biorąc pod uwagę przedstawioną opinię o wysokiej wartości przedstawionej dysertacji wnioskuję o przyznaniu doktorantce Angelice Kulig wyróżnienia.

Elżbieta Nowara

