

Gdańsk, 18.03.2019

Recenzja pracy na stopień doktora nauk medycznych lek. Michała Kazanowskiego pt. „Związek wariantów genetycznych receptora śmierci programowej 1 (PD-1) z ryzykiem wystąpienia oraz przebiegiem klinicznym raka jelita grubego” Promotor pracy prof. Irena Frydecka, promotor pomocniczy dr hab. Edyta Pawlak-Adamska.

Uwagi ogólne i redakcyjne:

Rozprawa doktorska lek. Michała Kazanowskiego pt. „Związek wariantów genetycznych receptora śmierci programowej 1 (PD-1) z ryzykiem wystąpienia oraz przebiegiem klinicznym raka jelita grubego” opisana jest w sposób typowy dla rozprawy doktorskiej. Zawiera 123 strony wydruku komputerowego podzielonego na fragment dotyczący ogólnych informacji o raku jelita grubego, zaburzeniach immunologicznych w chorobach nowotworowych, oraz czynnikach immunomodulujących w terapii antynowotworowej. Następnie cel pracy, pacjenci, grupa kontrolna, materiał i metody, wyniki, podsumowanie wyników i wnioski, dyskusja, oraz streszczenie- podane jest w języku polskim i w języku angielskim; suplement, spis stosowanych skrótów oraz literatura.

Merytoryczna ocena pracy:

We wstępie doktorant opisał podstawowe zagadnienia dotyczące raka jelita grubego, podstawy genetyczne i molekularne, oraz odporność antynowotworową ze szczególnym uwzględnieniem roli PD-1. Rak jelita grubego to jeden z najczęstszych nowotworów występujących w Polsce. Ważne jest, że częstość występowania tego nowotworu będzie wzrastała i będzie to ciągle duże wyzwanie onkologiczne. W ostatnich latach coraz więcej wiemy o podstawach molekularnych i immunologicznych tego nowotworu.

Istotne jest że jest to nowotwór heterogenny i należy zindywidualizować leczenie w zależności od poszczególnych cech histopatologicznych, molekularnych, genetycznych i innych.

Celem pracy jest badanie związku polimorfizmów genu PD-1 z ryzykiem zachorowania i klinicznym przebiegiem opisywanego nowotworu. Dodatkowo, określono częstość występowania poszczególnych wariantów genetycznych miejsc polimorficznych badanego genu w polskiej populacji,

Badanie zostało przeprowadzone na grupie 204 pacjentów leczonych w 2 szpitalach we Wrocławiu. Użytecznym z klinicznego punktu widzenia jest połączenie lokalizacji zmian w obrębie jelita grubego na 3 podstawowe grupy czyli prawa okrężnica, lewa okrężnica oraz odbytnica co odzwierciedla także nowoczesny podział raka jelita grubego.

Metodologia badania przeprowadzona w sposób prawidłowy. Należy podkreślić, iż metodologicznie zespół pod kierownictwem promotorów publikował warianty genetyczne receptora PD-1 w innych jednostkach chorobowych.

Wyniki ciekawie i wyczerpująco analizują wszystkie molekularne i genetyczne aspekty razem z danymi klinicznymi pokazując wartość kliniczną uzyskanych danych przez doktoranta. Dodatkowo stwierdzono powiązanie polimorfizmu genów z ryzykiem zwiększenia zachorowalności na raka jelita grubego, lokalizacji raka jelita grubego, oraz innymi czynnikami kliniczno-patologicznymi. Niestety w wynikach nie stwierdzono związku polimorfizmu PD-1 z długością życia pacjentów. Ważne jest jednak, że obecność dwóch kopii allelu PD-1.1G (genotyp GG), jest niezależnym czynnikiem wpływającym na długość życia pacjentów.

W dyskusji omówiono różne aspekty w powiązaniu z uzyskanymi wynikami. Istotne jest że w obecnych trendach w onkologii proponowane jest włączenie oceny aktywności układu immunologicznego w tkance do czynników branych pod uwagę w planowaniu leczenia multidyscyplinarnego. Promowana klasyfikacja dodająca cechy immunologiczne do klasyfikacji TNM a więc TNMI prawdopodobnie będzie złotym standardem w ocenie

stanu zaawansowania choroby nowotworowej. Uzyskane wyniki związane z różnymi wariantami genetycznymi PD-1 mogą mieć istotne znaczenie w znalezieniu podgrup celem indywidualnego leczenia onkologicznego.

Uwagi

Na stronie 13 anemia z powodu niedoboru żelaza w przypadku zmian w kątnicy i wstępnicy została opisana jako wynik lepszego ukrwienia tej okolicy. Inne przyczyny powinny zostać opisane.

Na stronie 16 warto dodać która edycja klasyfikacji TNM wg. AJCC jest opisana. Dodatkowo powinna być opisana najbardziej aktualna 8 wersja- w takim wypadku brak m.in. cechy M1c.

W przypadku opisu narzędzi radiologicznych (strona 17) służących do oceny stanu zaawansowania warto opisać dodatkowe narzędzia radiologiczne jak transrektalna ultrasonografia do oceny stanu zaawansowania raka odbytnicy, czy też np. rezonans magnetyczny.

Na stronie 19 oraz 20 warto podkreślić konieczność wykonywania techniki TME oraz CME celem radykalnego usunięcia ogniska raka jelita grubego wraz z otaczającymi tkankami.

W części ogólnej brak informacji o nowych klasyfikacjach molekularnych a także wskaźnikach immunologicznych związanych z oceną immunologiczną i cechami klinicznymi jak np. Immunoscore.

Strona 35 podano że w dysertacji opisano 3 miejsca polimorficzne wyselekcjonowane do analizy po czym podane zostały 4 miejsca.

Brak informacji co do czasu pobrania krwi – przed zabiegiem po zabiegu operacyjnym?
W jakim czasie przed zabiegiem?

Przy tabelach i rycinach brak źródła skąd zaprezentowane są dane.

Dodatkowo w dyskusji brak odniesienia do pierwszych triali dotyczących użyteczności klinicznej leków blokujących PD-1 np. Le DT i wsp. NEJM 2015.

W publikacji znajdują się pojedyncze błędy gramatyczne i interpunkcyjne.

Podsumowanie:

Wartość merytoryczna przeprowadzonych badań oceniam bardzo wysoko. Opracowanie doktoranta jest bardzo wnikliwe, przekrojowe i nowatorskie.

Na szczególną pochwałę zasługuje połączenie pasji chirurgicznej doktoranta z pracą w obrębie nauk podstawowych. Termin "molecular surgery" coraz częściej pojawia się w nowoczesnych publikacjach i pokazuje trend w jakim kieruje się nowoczesna chirurgia. Tylko nowoczesna wiedza i zainteresowanie szerszym spojrzeniem na problemy pacjentów onkologicznych mogą jeszcze lepiej pomóc w leczeniu chorych, także z rakiem jelita grubego.

Doktorant w doskonały sposób połączył praktykę kliniczną i swoimi badaniami przyczynił się do rozwoju wiedzy na temat raka jelita grubego. Praca doktorska dowodzi także sprawności i umiejętności prowadzenia badania naukowego.

W 2018 roku nagroda nobla w dziedzinie medycyny została przyznana profesorom Allison i Honjo za regulacje w terapii przeciwnowotworowej hamowania negatywnej regulacji immunologicznej. Odkrywcą receptorów PD-1 jest profesor Honjo. Potwierdza to fakt pracy naukowej doktoranta nad najbardziej ciekawym zagadnieniem w zakresie nowoczesnej onkologii.

Uważam że doktorant zrealizował cele swojej pracy a sama dysertacja odpowiada wymogom stawianym rozprawom doktorskim i odpowiada warunkom określonym w ustawie o stopniach naukowych w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku.

Całą pracę oceniam wysoko jako ciekawą, przesiąkniętą świeżym spojrzeniem i innowacyjnym podejściem do zagadnienia chirurgii, onkologii, oraz badania molekularnego.

W mojej ocenie dysertacja lek. Michała Kazanowskiego zasługuje na wyróżnienie.

Dr hab. n. med. Karol Połom
dr hab. n. med. Karol Połom
specjalista chirurgii ogólnej

2315534

Klinika Chirurgii Onkologicznej,

Gdański Uniwersytet Medyczny