

Ocena rozprawy na stopień doktora lek. med. Kacpra Zielińskiego: **Analiza koncepcji nadhipertermicznej kapnoperitoneum jako potencjalnego nośnika do zmniejszania progresji przerzutów dootrzewnowych. / Analysing the concept of a superhyperthermic capnoperitoneum as a potential vehicle to reduce progression of intraperitoneal metastases.**

Jama otrzewnej jest najczęstszym miejscem tworzenia przerzutów w przebiegu raka jajnika, jelita grubego i żołądka, a często jest jedynym miejscem rozsiewu nowotworu. Pacjenci z zajęciem otrzewnej mają zdecydowanie gorsze rokowanie niż ci z przerzutami do wątroby czy płuc, ze średnim czasem przeżycia od 6 do 24 miesięcy, w zależności od lokalizacji ogniska pierwotnego i prowadzonego leczenia. Od kilkunastu lat trwają badania nad chemioterapią dootrzewnową w połączeniu z hipertermią (HIPEC), jednak po pierwszych bardzo zachęcających wynikach badań, aktualne metaanalizy nie potwierdzają wcześniejszego zachwytu. W niezależnych, wieloośrodkowych opracowaniach wykazano, że w zależności od lokalizacji ogniska pierwotnego, leczenie HIPEC w pierwszej, bądź kolejnej linii terapii oraz stosowanych dootrzewnowo cytostatyków, czas całkowitych przeżyć (OS) i przeżyć wolnych od progresji (PFS) nie był jednoznacznie wydłużony w stosunku do grupy kontrolnej.

Dlatego też poszukuje się nowych metod terapii dootrzewnowej będących skuteczniejszymi i charakteryzującymi się niższą toksycznością niż HIPEC. Przedstawiona do recenzji praca doktorska lek.med. Kacpra Zielińskiego „Analysing the concept of a superhyperthermic capnoperitoneum as a potential vehicle to reduce progression of intraperitoneal metastases” wpisuje się w ten nurt działań. Dysertacja liczy 69 stron, z których 52 stanowi zasadniczy tekst, a w ostatnim 9 rozdziale zamieszczono 101 pozycji cytowanego angielskiego piśmiennictwa.

Rozprawa składa się ze wstępu, w którym przedstawiono przegląd opcji terapeutycznych dootrzewnowego stosowania gazów. Omówiono podstawy teoretyczne hipertermii gazowej oraz zjawisko odwodnienia tkanek podczas przepływu gazu przez jamę otrzewnową. Szczegółowo zostały omówione definicja pojemności cieplnej oraz trzy prawa termodynamiki. Na podstawie teoretycznych zasad fizyki autor przyjął założenia działania

toksycznego na ogniska nowotworowe rozsiane do jamy otrzewnej poprzez wysoką temperaturę gazu. Dehydratacja tkanek jest następstwem odparowywania wody z jej powierzchni jako zjawisko fizyczne zachodzące na pograniczu płynu i gazu. Prężność pary i parowanie równowagowe zachodzą zgodnie z prawem Clausiusa-Clapeyrona.

Problemy do rozwiązania, jakie postawił sobie doktorant były następujące:

1. Cztery techniczne aspekty przeprowadzenia ogrzania powierzchni otrzewnej do temperatury powyżej 43°C.
2. Sprawdzenie czy dehydrogenacja tkanek może być narzędziem służącym jako terapia dodatkowa podczas procedur laparoskopowych i czy może mieć charakter cytotoksyczny i jak oszacować maksymalną ilość wody, która może być odparowana w trakcie procedury.

Cel pracy został przedstawiony jasno i jednoznacznie. W rozdziale materiał i metody przedstawiono model jamy otrzewnej używając próbek z otrzewnej świń jako materiału biologicznego. W trakcie przeprowadzonych doświadczeń temperatura gazu oscylowała pomiędzy 45 a 72°C, pomiarów dokonano po godzinie przy przepływie gazu 15 litrów/minutę. Wyniki porównywano w środowisku gazu i soli fizjologicznej. Po przeprowadzeniu eksperymentu tkanka świńskiej otrzewnej była utrwalona w parafinie, typowo barwiona i oceniona pod mikroskopem.

Drugim obszarem badania była linia komórkowa raka jelita grubego HT29 w doświadczeniu *in vitro*. W modelu eksperymentalnym próbki były ekspozowane na podwyższone temperatury oraz cytostatyk – Oxaliplatynę, a następnie przeprowadzono test toksyczności i zdolności do przeżycia. Efekty odwodnienia próbek poprzez przepływ powietrza w hodowli komórkowej był oceniany w mikroskopie elektronowym.

Wyniki doświadczenia wykazały, że dopiero wzrost temperatury przepływu gazu powyżej 65°C wykazywał działanie cytotoksyczne, a w zakresie temperatur powyżej 70°C większe niż Oxaliplatyna. Zaskakująco, krótkotrwała ekspozycja na hipertermię w zakresie temperatur 47-60°C wykazała działanie cytoprotekcyjne w badaniu *in vitro*. Natomiast krótkotrwałe odwodnienie ma działanie cytotoksyczne, ale jej skutki są obserwowane tylko w powierzchniowej warstwie tkanki.

Doktorant omówił bardzo szczegółowo wyniki analiz umiejętnie nawiązując do najnowszej literatury przedmiotu. Dyskusja nad rezultatami badań jest wszechstronna,

wyważona i krytyczna. Wyniki własne zostały umiejętnie porównane z danymi z piśmiennictwa, co świadczy o dojrzałości naukowo-badawczej, wiedzy i zdolności do logicznego formułowania ocen. Na podstawie ostrożnej oceny wyciągnięto wnioski, które całkowicie spełniają przyjęty cel pracy.

Na koniec zwracam uwagę na drobne uchybienie przy redagowaniu pracy; np. literówkę na stronie 8, czy brak konsekwencji w cytowaniu – z lub bez imienia pierwszego autora - ale nie umniejsza to wartości pracy.

Całość recenzowanej dysertacji oceniam bardzo wysoko. Pełna realizacja postawionego celu pracy oparta na przeprowadzeniu nowatorskich badań eksperymentalnych na liniach komórkowych in vitro oraz tkance pobranej pośmiertnie od świń oraz analizie wyników, zastosowanie właściwego instrumentarium merytorycznego i statystycznego, a także swobodne poruszanie się przez Autora w temacie badań pozwalają mi z pełnym przekonaniem stwierdzić, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lekarza Kacpra Zielińskiego spełnia w całości warunki określone w art. Art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2018 poz. 1668). Kieruję do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lekarza Kacpra Zielińskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego i wnioskuję o wyróżnienie pracy.

dr hab. n. med. Iwona Gisterek, prof. nadzw.
specjalista onkolog radioterapeuta
i laryngolog
Wrocław-Psary, Nowa 8
5004280

