



UNIwersYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

VIDI:
Uniwersytet Medycyny we Wrocławiu
RADY CYPLINY NAUKI MEDYCZNE
zawodniczy
Prof. dr hab. Agnieszka Hałóř

Prof. Jolanta Saczko
Katedra i Zakład Biologii Molekularnej i Komórkowej
ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław
tel.: 71 784 06 88

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. med. Kacpra Zielińskiego dotyczy zbadania wpływu zmiany środowiska wewnątrztrzewnowego (ekstremalna hipertermia gazowa i jej konsekwencje) jako potencjału terapeutycznego w leczeniu zaawansowanych przerzutów do otrzewnej.

Diagnostyka i terapia nowotworów należy do jednego z najważniejszych wyzwań współczesnej medycyny. W Polsce choroby nowotworowe są obok chorób układu krążenia najczęstszą przyczyną zgonów. Ta sytuacja zmusza z jednej strony do wzmożonych działań prewencyjnych i rozbudowanej profilaktyki, a z drugiej strony do ciągłych poszukiwań nowych, doskonalszych i skuteczniejszych metod terapeutycznych.

Bardzo ważnym problemem i wyzwaniem klinicznym współczesnej chirurgii onkologicznej jest przerzutowanie wielu typów nowotworów (rak jajnika, rak jelita grubego, jelita cienkiego) do otrzewnej (PM). Przerzuty nowotworów do otrzewnej są określane w klasyfikacji zaawansowania nowotworów jako przerzuty odległe, zaś rokowanie jest z reguły niepomyślne. Średnie przeżycie w nieleczonych, zaawansowanych przypadkach wynosi około 6 miesięcy. Przez ostatnich wiele lat dla grupy pacjentów z tego typu rozpoznaniem nie było żadnej, w pełni optymalnej opcji terapeutycznej.

Obecnie stosowane metody chemioterapii dootrzewnowej i hipertermicznej chemioterapii dootrzewnowej (HIPEC) są dedykowane do wąskiej grupy pacjentów a ich efekty terapeutyczne nie są spektakularne.

Ciśnieniowa chemioterapia dootrzewnowa w aerozolu (PIPAC) została zaproponowana jako alternatywna metoda leczenia dla pacjentów, której cytotoksyczność względem przerzutów nowotworów do otrzewnej jest większa niż w przypadku chemioterapii dootrzewnowej

i hipertermicznej chemioterapii dootrzewnowej. Jednakże, zastosowanie tych metod terapeutycznych nie wprowadza szczególnych zmian w leczeniu rakowatości otrzewnej.

Zatem badania podjęte przez Doktoranta doskonale wpisują się w ten ważny nurt klinicznych badań naukowych.

Rozprawa doktorska została napisana w języku angielskim. Doktorant zamieścił w rozprawie streszczenie w języku polskim i angielskim. Manuskrypt wraz ze streszczeniem oraz piśmiennictwem liczy 69 stron tekstu. Układ pracy jest prawidłowy i spełnia kryteria stawiane oryginalnym pracom naukowym. Składa się z spisu treści, wykazu skrótów, streszczenia w języku polskim i angielskim umieszczonych na końcu dysertacji oraz rozdziałów: Wprowadzenie, Materiały i Metody, Wyniki, Dyskusja i Podsumowanie. Zdecydowanie brakuje w rozprawie jasno sprecyzowanych założeń i celów pracy, co znacznie utrudnia recenzentowi jej ocenę. Doktorant umieszcza cele pracy odpowiednio w rozdziałach Wstępu, popiera je naukowo odnosząc się do obecnie stosowanych metod w leczeniu rakowatości otrzewnej. Jednak uważam, że założenia, przyjęte hipotezy i cele pracy powinny być jasno sprecyzowane i zamieszczone w osobnym rozdziale rozprawy. Doktorant niepotrzebnie umieścił wyjaśnienia oczywistych i powszechnie używanych skrótów takich jak CO₂, FBS itp. Opis skomplikowanych procesów wyjaśniających zagadnienia poruszane w rozprawie doktorskiej oraz uzyskane wyniki, Autor pracy przedstawił na 20 rycinach. Wszystkie ryciny są czytelne i przejrzyste opisane.

Wstęp rozprawy doktorskiej składa się z krótkiego rozdziału, w którym zawarte są podstawowe informacje o metodach leczenia przerzutów do otrzewnej i ich ograniczeniach. Szkoda, że Doktorant dzieli się swoją wiedzą na temat przerzutowania do otrzewnej przy omawianiu innych ważnych zagadnień dotyczących opracowania nowej metody leczenia tego schorzenia. Uważam, że takie informacje: jakie nowotwory mogą dawać przerzuty do otrzewnej, jak tworzą się przerzuty do otrzewnej, gdzie najczęściej umiejscawiają się przerzuty do otrzewnej, jakie mogą być konsekwencje nieleczonych przerzutów, powinny być wyodrębnione w osobnych podrozdziałach. Wzbogaciłoby to ten rozdział i ułatwiłoby czytelnikowi zrozumienie trudności w leczeniu tego schorzenia, brak efektywności obecnie stosowanych metod i ogromną potrzebę opracowania nowego, proponowanego przez Autora sposobu. We Wstępie Doktorant opisuje obecnie stosowane metody leczenia rakowatości otrzewnej, ich uboczne efekty, ograniczenia i niską skuteczność. W kolejnych rozdziałach przedstawia model horyzontalnego

i pionowego rozprzestrzeniania się PM w jamie otrzewnej. Opisuje przyjęte przez siebie hipotezy badawcze nowej metody leczenia PM w oparciu o podstawowe prawa fizyki. Przedstawia model wymiany i przewodzenia ciepła w nowatorskim sposobie cytotoksycznego oddziaływania na komórki nowotworowe w jamie otrzewnej. Porównuje także przewodzenie ciepła pomiędzy medium i tkanką otrzewnej w modelu płynnym (HIPEC) i w proponowanym modelu hipertonicznym opartym na gazie. W kolejnych rozdziałach Wstępu przedstawia model badawczy, na którym przeprowadzone będą zaplanowane w Doktoracie doświadczenia. Rozdział ten kończą krótkie rozważania Doktoranta na temat skutków ubocznych tej metody i celów badań. Kolejną część pracy to Materiał i Metody, w której Doktorant charakteryzuje stworzony model badawczy do zbadania przewodnictwa cieplnego, utraty ciepła i potencjalnych granic terapeutycznych hipertermii gazowej na próbkach tkanki otrzewnej. Opisuje hodowle komórek raka jelita grubego HT29 i badania wykonane *in vitro*: krótkoterminowy wpływ na żywotność komórek raka okrężnicy po ekspozycji na ciepło powyżej 43°C. Na tkance otrzewnej i na komórkach Doktorant analizuje efekty odwodnienia za pomocą ciągłego przepływu powietrza. Do otrzewnej mogą przerzutować różne komórki nowotworowe, zróżnicowane histologicznie, molekularnie, różniące się metabolicznie. Wskazane byłoby zbadanie reakcji na temperaturę innych komórek nowotworowych, które mogą przerzutować do otrzewnej (komórki raka jajnika, raka jelita cienkiego itp.). Doktorant badał cytotoksyczność hipertermii w komórkach okrężnicy tylko po jednym czasie. Ciekawe byłoby porównanie cytotoksyczności podwyższonej temperatury po jeszcze przynajmniej jednym czasie (24h).

W rozdziale Wyniki Autor przedstawia kolejno uzyskane dane. Uzyskane rezultaty pokazują, że hipertermia oparta na gazie jest możliwa w przedziale temperatury między 50° a 80°C. Badanie na linii komórkowej raka okrężnicy wykazały, że cytotoksyczne działanie jest ograniczone do 65°C. Do otrzewnej mogą przerzutować komórki nowotworowe, zróżnicowane histologicznie, molekularnie i różniące się metabolicznie. Wskazane byłoby zbadanie reakcji na temperaturę innych komórek nowotworowych, które mogą przerzutować do otrzewnej (komórki raka jajnika, raka jelita cienkiego itp.). Doktorant badał cytotoksyczność hipertermii w komórkach okrężnicy tylko po jednym czasie. Ciekawe byłoby porównanie cytotoksyczności podwyższonej temperatury po jeszcze przynajmniej jednym czasie (24h).

Dodatkowo, zaobserwowano że odwodnienie może być dodatkowym efektem cytotoksycznym indukowanym stałym przepływem gazów przez jamę otrzewną. Jest to widoczne szczególnie w badaniach in vitro.

Dość krótką Dyskusję kończy również krótkie podsumowanie. W tym rozdziale, Doktorant omawia uzyskane wyniki na tle danych literaturowych. Analizuje zaproponowany przez niego model leczenia przerzutów do otrzewnej, hipertermią otrzewnową w połączeniu z odwodnieniem na bazie gazu z metodami obecnie stosowanymi. Ocenia uzyskane przez siebie wyniki z rezultatami innych badaczy. Wydaje się, że model hipertermii opartej na przepływie gazu można będzie przełożyć na kliniczne zastosowanie jej do leczenia rakowatości otrzewnej. Potrzebne są jednak dalsze badania.

Moje uwagi nie rzutują na wartość przedłożonej mi do recenzji pracy.

Rozprawa doktorska lek. med. Kacpra Zielińskiego pt. „Analysing the concept of a superhyperthermic capnoperitoneum as a potential vehicle to reduce progression of intraperitoneal metastases” spełnia 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). Na tej podstawie wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śl. o dopuszczenie lek. med. Kacpra Zielińskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I ZAKŁAD BIOLOGII
MOLEKULARNEJ I KOMÓRKOWEJ
Katedra
Jolanta Saczko
prof. dr hab. Jolanta Saczko