

Dr hab. med. Aleksander Konturek, prof. UJ
III Katedra Chirurgii Ogólnej
Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum

OCENA ROZPRAWY

na stopień doktora nauk medycznych lek. med. Marka Czarneckiego
pt.: **„Ocena wyników leczenia guzów odbytnicy w technice przezodbytowej
endoskopowej mikrochirurgii (TEM) ze szczególnym uwzględnieniem
gruczolakoraków”**

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska Marka Czarneckiego pt.: **„Ocena wyników leczenia guzów odbytnicy w technice przezodbytowej endoskopowej mikrochirurgii (TEM) ze szczególnym uwzględnieniem gruczolakoraków”** podejmuje bardzo istotny temat kliniczny, jakim jest leczenie guzów odbytnicy z zastosowaniem technik małoinwazyjnych. Rozwój badań diagnostycznych, nowoczesnych metod wizualizacyjnych, kontroli śródoperacyjnej czy wreszcie nowoczesnego instrumentarium wpłynął na zakres i charakter technik operacyjnych oraz ustalanie nowych zasad kwalifikacji pacjentów do tych zabiegów. Postęp ten istotnie zmienił strategię i podejście do leczenia operacyjnego.

W ciągu ostatnich 30 lat jesteśmy świadkami ewolucji operacyjnego leczenia chorych na raka odbytnicy, które przeszły swoistą przemianę z operacji bardzo rozległych, do minimalizacji urazu operacyjnego zachowującego zwieracze jak i stanowiącego o poprawie jakości życia. Patrząc na dynamiczny rozwój instrumentarium, lepsze zrozumienie patofizjologii schorzeń nowotworowych z możliwością skojarzonego i wielokierunkowego leczenia jak i podejście samych chirurgów można stwierdzić, iż chory operowany z powodu raka odbytnicy ma nie tylko większą szansę na przeżycie, ale również na zachowanie prawidłowej funkcji seksualnej, kontroli wypróżnień czy mikcji. Z punktu widzenia chorego najważniejszym celem wszystkich sposobów leczenia, w tym również leczenia operacyjnego, jest zapobieganie remisjom choroby. Takie stanowisko sprawia, że



zabieg operacyjny jest jednym z etapów terapii, która powinna uwzględniać również możliwości i granice nowych procedur operacyjnych. Prezentowana przez lek. med. Marka Czarneckiego tematyka w pełni wpisuje się w trend współczesnych badań nad tym zagadnieniem

Rozprawa doktorska lek. med. Marka Czarneckiego powstała w oparciu o materiał kliniczny Ośrodka o uznanym doświadczeniu w zakresie chirurgii nowotworów przewodu pokarmowego, jakim jest Klinika Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej Narodowego Instytutu Onkologii w Gliwicach. Wiedza i doświadczenie ośrodka oraz możliwość kompleksowego leczenia skojarzonego pozwoliła na stworzenie oraz funkcjonowanie Zespołu Nowotworów Przewodu Pokarmowego. Wdrażane na przestrzeni ostatnich lat techniki małoinwazyjne w połączeniu z doskonałą diagnostyką i leczeniem skojarzonym umożliwiły stworzenie nowoczesnego ośrodka pozwalającego na wykonywanie zabiegów w technice przezodbytowej endoskopowej mikrochirurgii (TEM) w leczeniu raków odbytnicy.

Oceniana praca ma poprawny układ, jest dobrze usystematyzowana i przejrzysta. Przedstawiony tekst rozprawy „**Ocena wyników leczenia guzów odbytnicy w technice przezodbytowej endoskopowej mikrochirurgii (TEM) ze szczególnym uwzględnieniem gruczolakoraków**” jest monografią obejmującą 99 stron tekstu, który został podzielony na jedenaście zasadniczych rozdziałów – wstęp, założenia i cel pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusję, wnioski, piśmiennictwo, spis tabel, spis rycin, streszczenie w języku polskim i angielskim i piśmiennictwo. Tekst został wzbogacony 16 tabelami oraz 44 rycinami odnoszącymi się do poruszanych zagadnień i ściśle powiązanych z tematem dysertacji. Umieszczenie ich w tekście uważam za w pełni zasadne a ich analiza wzbogaca jednolity tekst, jest przyjazna dla czytającego oraz w zdecydowany sposób ułatwia zrozumienie tematu i jego interpretację.

Lek. med. Marek Czarnecki przytacza 115 pozycji piśmiennictwa zestawionych w tekście w zmodyfikowanym standardzie Vancouver. W rozdziale tym autor nie ustrzegł się błędów. Brak jednolitego zgodnego z przyjętym

standardem schematu prezentacji pozycji piśmiennictwa, Poniżej kilka przykładów z komentarzem:

- Zapis nazwisk Autorów w zależności od ich liczby: do 4 Autorów Nazwiska i inicjały liter (z kropką lub bez); w przypadku 5 i więcej Autorów – imiona i inicjały pierwszych 3 z uzupełnieniem „et al.” ; podając zakres stron powinien zostać użyty dywiz -, nie półpauza –, która w zapisie jest dłuższa. Skrót czasopism wg Index Medicus oraz zasada, iż po samej nazwie czasopisma następuje rok publikacji, tom i pełny zakres stron, np. 567-569. Przykład z tekstu rozdziału piśmiennictwo – np. pozycja 44: jest 44. Burdan F, Sudol-Szopinska I, Starosławska E, Kołodziejczak M, Klepacz R, Mocarska A, et al. Magnetic resonance imaging and endorectal ultrasound for diagnosis of rectal lesions. European journal of medical research. 2015 Jan;20(1):4. Powinno być: 44. Burdan F, Sudol-Szopińska I, Starosławska E et al.: Magnetic resonance imaging and endorectal ultrasound for diagnosis of rectal lesions. European journal of medical research. 2015;20(1):1-14.
- Pozycja 32: każde wykorzystanie danych zawartych w bazie on-line powinno być opatrzone podaniem źródła np.: Wojciechowska U, Didkowska J.: Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. <http://onkologia.org.pl/raporty/> dostęp z dnia dzień/miesiąc/rok **lub** w sposób tradycyjny: Wojciechowska U, Didkowska J, Michałek I et al.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku. Cancer in Poland in 2018. Warszawa 2020.
- Pozycja 69 jest : 69 Atallah C, Taylor JP, Lo BD, Stem M, Brocke T, Efron JE, et al. Local excision for T1 rectal tumours: are we getting better? Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. 2020 Sep. Powinno być: 69. Atallah C, Taylor JP, Lo BD et al.: Local excision for T1 rectal tumours: are we getting better? Colorectal Dis. 2020;22(12):2038-2048.

Niemniej należy podkreślić, iż wszystkie pozycje znajdują odzwierciedlenie w pracy i świadczą o bardzo dobrej znajomości tematu, nabytej wiedzy oraz umiejętności jej zastosowania w poszczególnych rozdziałach. Przeważają pozycje opublikowane po 2010 r (80) w renomowanych czasopismach anglojęzycznych. W wykazie użytych skrótów właściwszym byłoby użycie: EORTC – QLQ.

Wprowadzenie to najważniejsze dane dotyczące metod leczenia operacyjnego, zasad kwalifikacji do miejscowego usunięcia zmian nowotworowych oraz najważniejsze możliwe powikłania w chirurgii odbytnicy. Rozdział przedstawiony został w sposób bardzo czytelny i przejrzysty z bardzo dobrze dobranymi rycinami. Doktorant wykazał się dużą wiedzą w zakresie podjętego tematu badawczego. Z punktu widzenia recenzenta chciałbym poczynić kilka uwag:

- Na rycinie nr 2 wkraść się prawdopodobnie błąd w opisie. Podpis po stronie prawej u dołu ryciny powinien być: przednia ściana odbytnicy a nie powtórzony – tylna ściana odbytnicy;
- Guzy NEN/NET wymagają bardzo specyficznego podejścia diagnostycznego warunkującego dalsze kroki terapeutyczne. To od nich zależy dalszy sukces leczenia miejscowego lub zrezygnowanie z niego na rzecz leczenia skojarzonego niestety nierzadko w połączeniu z bardzo inwazyjnymi procedurami operacyjnymi. Zabrakło mi nieco szerszego omówienia dostępnych metod diagnostycznych i wpływu na dalsze kroki w ramach wielospecjalistycznego konsylium lekarskiego (zalecenia Europejskiego Towarzystwa Guzów Neuroendokrynnych - ENETS, European Neuroendocrine Tumor Society);
- Brakuje mi we wstępie akapitu dotyczącego epidemiologii guzów nowotworowych odbytnicy. Jeśli współczesny trend zachorowań na nowotwory złośliwe okrężnicy utrzyma się na dotychczasowym poziomie (na 2 miejscu u kobiet i 3 miejscu u mężczyzn wg struktura zarejestrowanych zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet i mężczyzn w Polsce w 2018: Wojciechowska U, Didkowska J, Michałek I et al.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku. Cancer in Poland in 2018.

Warszawa 2020) to niewątpliwie musimy mieć świadomość skali problemu i możliwości terapeutycznych.

- niewielkie błędy edytorskie (przeniesienia, akapity, literówki)

Lek med. Marek Czarnecki, jako cel swojej rozprawy doktorskiej przyjął analizę wyników leczenia guzów dolnego odcinka odbytnicy metodą przezodbytowej endoskopowej mikrochirurgii w oparciu o materiał własny. Badanie zostało podzielone na dwa etapy. Pierwszy, w którym dokonano oceny bezpieczeństwa i skuteczności leczenia w technice TEM wszystkich zakwalifikowanych chorych o różnym rozpoznaniu patologicznym, ze szczególnym uwzględnieniem: oceny ryzyka wczesnych i odległych powikłań pooperacyjnych oraz oceny ryzyka niepowodzeń miejscowych i konieczności wykonania reoperacji (analiza porównawcza). Drugi, w którym dokonano porównawczej oceny wyników leczenia niskozaawansowanego raka gruczołowego odbytnicy (w stopniu T1-T2N0M0) u chorych operowanych w technice TEM w porównaniu do chorych operowanych innymi metodami (pierwotne, przezbrzuszne leczenie operacyjne, bez terapii neoadiuwantowej czy indukcyjnej).

Analiza statystyczna zarchiwizowanego materiału została przeprowadzona w oparciu środowisko R wersji 3.5.3. z podstawowym językiem programowania wzbogaconym o żądane rozszerzenia. I tak, do opisu charakterystyki chorych, wybranych parametrów zmian nowotworowych, występujących powikłań oraz procesu leczenia użyto rozkładów procentowych (w przypadku zmiennych na nominalnej skali pomiarowej) lub statystyk opisowych: średnia, mediana, odchylenie standardowe (SD – Standard Deviation) oraz wartości pierwszego i trzeciego kwartyła (Q1-Q3). Za poziom istotności przyjęto $\alpha=0,05$. Do porównania zmiennych liczbowych pomiędzy dwiema grupami obserwacji użyto testu Manna-Whitneya. W przypadku, gdy porównywano rozkład zmiennej znajdującej się na skali, co najmniej porządkowej, pomiędzy większą ilością grup, użyto testu Kruskala-Wallisa. W celu zbadania związku między dwoma zmiennymi kategorycznymi wykorzystano: test Fishera lub test chi-kwadrat. Do drugiego etapu wykorzystano procedurę Propensity Score Matching (PSM – dopasowanie wyniku skłonności), mającej na celu dopasowanie do siebie grupy badanej i kontrolnej tak,

aby złożone były one z osób podobnych pod względem wieku i płci. PSM przeprowadzono przy użyciu metody najbliższego sąsiada, bez zwracania, tak by zapobiec wystąpieniu słabych dopasowań, ustalono wielkość tolerancji c (caliper) równą 0,05 uśrednionego odchylenia standardowego rozkładu propensity scores w grupach badanej i kontrolnej. Następnie w drugim etapie badania przeprowadzono analizę przeżycia uwzględniając czas obserwacji pacjentów stosując krzywe Kaplana-Meiera (wraz z testem log-rank badającym różnice pomiędzy nimi).

Kolejny rozdział publikacji jak i zawarte w niej podrozdziały to wyniki. Rozdział ten został podzielony zgodnie z założeniami na przedstawienie danych i ich omówienie w dwóch zasadniczych kierunkach prowadzonej pracy tj.: analizie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia techniką TEM guzów odbytnicy – na tym etapie porównano grupy 1-3. Grupa 4 wydzielona w części Materiał i Metoda nie została uwzględniona. W tym miejscu zabrakło prostego jednozdaniowego komentarza. Następnie porównano materiał grup 1 i 5 omawiając wyniki leczenia chorych na raka odbytnicy (T1-T2N0M0) operowanych w technice TEM i operowanych klasycznie poprzez laparotomię (AR, APR). Ta część publikacji została przeprowadzona w sposób poprawny uwzględniając zawarte dane. Ich omówienie oraz graficzne przedstawienie w formie tabel, rycin oraz schematów ("*flow-chart w follow up*") oraz podsumowanie wyników przed właściwą dyskusją w pełni ukazuje zaangażowanie Doktoranta jak i umiejętność definiowania problemu, tworzenia zmiennych do analiz i logicznego, ale w oparciu o dane statystyczne wyciągania wniosków. Z edytorskiego punktu widzenia tekst zawarty w niektórych rycinach (np.: krzywe Kaplana-Meiera) powinny mieć opisy współrzędnych w języku pracy, czyli polskim.

Dyskusja przedstawiona przez lek. med. Marka Czarneckiego obejmuje 11 stron tekstu, w którym Doktorant odnosi się do najważniejszych elementów metodyki i uzyskanych wyników. Ta część pracy została zaprezentowana w sposób jasny i przejrzysty. Sam autor zwraca uwagę na wiele aspektów dokonanej analizy tj.: zarówno mocnych punktów dysertacji jak i jej ograniczeń. W znaczący sposób

podnosi to ocenę znajomości problemu jak i umiejętności oceny wiarygodności otrzymanych danych i ich korelacji z danymi z piśmiennictwa. To niewątpliwie stanowi mocy punkt pracy. Podsumowanie będące zakończeniem rozdziału jest naturalną konsekwencją wszystkich zawartych w tekście otrzymanych wyników w korelacji z danymi z wyspecjalizowanych ośrodków i światowym piśmiennictwem. Rozdział ten ukazuje Doktoranta w dobrym świetle, jako badacza rozumiejącego istotę problemu, umiejącego poprawnie zinterpretować otrzymane wyniki jak i odnieść się krytycznie do formułowanych założeń.

Na podstawie przeprowadzonych badań lek. med. Marek Czarnecki formułuje swoje wnioski.

- Technika TEM dla prawidłowo wyselekcjonowanych chorych jest bezpieczną alternatywną metodą leczenia operacyjnego, obarczoną niewielkim ryzykiem powikłań, skracającą pobyt w szpitalu i poprawiającą, jakość życia.
- Uzyskane wyniki potwierdzają wysoką skuteczność leczenia miejscowego raka odbytnicy o zaawansowaniu T1N0M0 bez dodatkowych czynników ryzyka.
- Większość nawrotów i niepowodzeń dotyczy chorych na raka odbytnicy w stopniu pT2, błędnie zakwalifikowanych do operacji w technice TEM, jako cT1. Być może uzupełnienie przedoperacyjnych badań obrazowych o MR pozwoli w przyszłości poprawić kryteria kwalifikacji i wyniki leczenia.
- Ze względu na swoje zalety technika TEM powinna zostać bardziej spopularyzowana i wystandaryzowana dla zaprojektowania i przeprowadzenia badań wieloośrodkowych, koniecznych ze względu na małoliczne grupy chorych leczonych w pojedynczych polskich ośrodkach.

W tym miejscu pragnę zwrócić uwagę, że czuje pewien niedosyt. Zabrakło mi w tym rozdziale zamknięcia klamrą całej pracy i jasnej odpowiedzi na ściśle sformułowane cele tj. odpowiedzi na postawione zarówno w pierwszym jak i



drugim etapie dokonanej analizy pytania. W tym przypadku wnioski nie powinny być powtórzeniem bardzo dobrze przeprowadzonej dyskusji i jej podsumowania.

Styl i język pracy jest dobry, nazewnictwo medyczne zostało właściwie zastosowane. Skróty użyte w tekście znalazły odzwierciedlenie w załączonych podrozdziałach. Niewielkie błędy edytorskie, interpunkcyjne, pojedyncze literówki nie umniejszają wartości samej dysertacji.

W podsumowaniu pragnę stwierdzić, iż lek med. Marek Czarnecki wykazał się umiejętnością zaplanowania i wykonania pracy naukowej oraz przedstawienia wyników badań w sposób jasny i czytelny. Dysertacja ta została napisana w interesujący i bardzo dobrze udokumentowany sposób. Stanowi ona wartościowy wkład w analizę dotychczasowego leczenia guzów odbytnicy metodami małoinwazyjnymi. Bardzo mocnym jej punktem jest jej staranność i estetyczne udokumentowanie a duża dociekliwość badawcza, bardzo dobre przygotowanie merytoryczne Doktoranta czynią z niej ważną lekturę zmuszającą do refleksji – gdzie istnieją granice współczesnego rozwoju dyscyplin zabiegowych i czy obecnie stanowią one jedynie pomost do innych bardziej wyrafinowanych technik operacyjnych. Czy techniki te tworzone dla potrzeb przyszłej medycyny będą poprawiały bliskie i odległe wyniki leczenia i gwarantowały wyższą, jakość życia wszystkim pacjentom? Mając na uwadze powyższe stwierdzenia uważam, że zarówno dojrzałość naukowa, samodzielność w podjęciu trudnego tematu jak i osiągnięte już doświadczenie w połączeniu ze zdolnością do prawidłowego zaplanowania i wykonania założeń dają podstawę do stwierdzenia, że **„rozprawa doktorska 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 zwracam się z uprzejmą prośbą i wnoszę do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej – Curie – Państwowego Instytutu Badawczego o dopuszczenie lek. med. Marka Czarneckiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Aleksander Konturek

Kraków dn. 19.07.2021r