

dr hab. n. med. Wojciech M. Wysocki, prof. KAIFM

Kierownik Katedry Chirurgii

Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu

Krakowska Akademia im. A. Frycza-Modrzewskiego

ul. G. Herlinga-Grudzińskiego 1, Kraków

Kraków, 2 lipca 2022 r.

OCENA

ROZPRAWY NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

LEK. MED. ANNY CENCELEWICZ-LESIKOW

„Wartość rokownicza współczynnika określającego stosunek liczby zajętych przerzutami węzłów chłonnych do całkowitej liczby zbadanych węzłów chłonnych (*LNR – lymph node ratio*) u chorych na pierwotnego raka odbytnicy, leczonych radykalnie z zastosowaniem radioterapii bądź radiochemioterapii przedoperacyjnej i operowanych techniką TME (całkowite usunięcie mezorektum)”

Przedstawioną mi do oceny pracę doktorską lek. med. Anny Cencelewicz-Lesikow pod tytułem: „Wartość rokownicza współczynnika określającego stosunek liczby zajętych przerzutami węzłów chłonnych do całkowitej liczby zbadanych węzłów chłonnych (*LNR – lymph node ratio*) u chorych na pierwotnego raka odbytnicy, leczonych radykalnie z zastosowaniem radioterapii bądź radiochemioterapii przedoperacyjnej i operowanych techniką TME (całkowite usunięcie mezorektum)” przygotowano zgodnie z charakterystycznym dla tradycyjnych rozpraw doktorskich układem redakcyjnym. Praca liczy łącznie 68 numerowanych stron, 8 rycin, 10 tabel oraz 67 pozycji piśmiennictwa (wymienionych w kolejności przywołania w tekście pracy, zgodnie z konwencją AMA).

Tekst podzielono na rozdziały: wprowadzający do zagadnienia będącego przedmiotem badań, omawiający cele pracy, prezentujący materiał i zastosowane metody badawcze oraz zawierający wyniki, które zostały zestawione z danymi z piśmiennictwa oraz wnioski. Spis

treści jest wystarczająco szczegółowy i skonstruowany w sposób zwiększający przejrzystość pracy oraz ułatwiający recenzentowi poruszanie się całym opracowaniem.

Bezpośrednio po spisie treści Autorka zamieściła streszczenia w języku polskim i angielskim. Obie wersje językowe streszczenia są wystarczająco zwięzłe i jednocześnie zawierające najważniejsze elementy pracy. Szkoda, że na początku pracy nie zawarto spisu stosowanych skrótów, których jest wiele w tekście – byłoby to pomocne dla czytelników. Zabrakło także spisu tabel i rycin – to również byłoby przydatne uzupełnienie pracy, chociaż ten brak w żaden sposób nie wpływa na merytoryczną ocenę pracy.

Lek. Anna Cencelewicz-Lesikow w pierwszym rozdziale omawia zwięzłe i precyzyjnie aktualną sytuację epidemiologiczną dotyczącą raka odbytnicy, a także nakreśla trendy zmian zachorowalności i umieralności na ten nowotwór u obu płci w Polsce, z uwzględnieniem sytuacji na świecie. W tym rozdziale są także dwie tabele prezentujące w czytelny sposób zachorowalność i umieralność na raka odbytnicy na przestrzeni dwóch dekad. Niestety, zapewne z powodów technicznych tabele nie zostały zamieszczone w układzie poziomym – wówczas byłyby po prostu większe i w pełni wykorzystano by dostępną powierzchnię strony.

W kolejnym rozdziale Autorka prezentuje reguły leczenia radykalnego, w tym ogólne założenia skojarzonego leczenia i podstawowe zasady chirurgicznego leczenia chorych na raka odbytnicy. Autorka przytacza aktualne europejskie zalecenia, a także opisuje podstawowe typy operacji i główne do nich wskazania – z uwzględnieniem stopnia zaawansowania choroby nowotworowej. Wydaje się, że ten zabieg jest wartościowym uzupełnieniem pracy, bowiem porządkuje wiedzę na temat leczenia operacyjnego oraz wprowadza niezbędną nomenklaturę, która może nie być w pełni jasna dla czytelników niebędących chirurgami. W tej części w mojej ocenie zabrakło natomiast precyzyjnego opisu (a także ryciny) prezentującego podział odbytnicy na piętra (części) – Autorka bowiem wprowadza w swojej pracy te terminy, ale ich nie definiuje. W kolejnych częściach drugiego rozdziału Autorka bardzo starannie przedstawia zasady radioterapii oraz stosowane techniki napromieniania; wskazuje także stosowane w praktyce reguły łączenia radioterapii z leczeniem systemowym, a także precyzuje interwały dzielące leczenie przedoperacyjne od operacji. Wreszcie Autorka opisuje bieżące zasady leczenia systemowego, zarówno przed- jak i pooperacyjnego; nie pomija także obszarów, w których istnieją wątpliwości co do przesłanek do wdrożenia lub odstąpienia od leczenia uzupełniającego, przede wszystkim u chorych leczonych przedoperacyjnie.

Podsumowując, pierwsze dwa rozdziały stanowią przystępną całość wprowadzającą i przygotowującą czytelnika do tematyki pracy doktorskiej. Kolejny, trzeci rozdział szeroko opisuje drogę intelektualną jaką podążała Autorka, tworząc założenia pracy doktorskiej. Recenzent tę część pracy ocenia bardzo wysoko. To spójny, logiczny wywód prezentujący stan obecny, wskazujący luki i wątpliwości w obecnym stanie wiedzy w odniesieniu do wskazań do leczenia uzupełniającego u chorych poddanych wcześniej leczeniu przedoperacyjnemu. W ten wywód bardzo dobrze wkomponowano prezentację potencjalnej roli prognostycznej wskaźnika liczby zajętych przerzutami węzłów chłonnych do całkowitej liczby zbadanych węzłów chłonnych (*LNR – lymph node ratio*). Ciąg wywodu Autorki prowadzi następnie do przedstawienia wyników badania pilotażowego, które Autorka przeprowadziła i które stało się podstawą do utworzenia koncepcji całego badania. W badaniu pilotażowym Autorka wykazała przydatność dyskryminacyjną wskaźnika LNR w odniesieniu do ryzyka nawrotu raka odbytnicy. Zdefiniowała także wartości progowe tego wskaźnika.

Kolejnym rozdziałem pracy jest krótkie przedstawienie celów badania – czytelne, spójne z wcześniejszymi częściami pracy i logiczne. Ogólny oraz szczegółowe cele pracy są jednoznacznie i zrozumiale zdefiniowane.

Następna część pracy prezentuje założenia badania, opisuje jego nieinterwencyjny i obserwacyjny charakter. Autorka prezentuje także zasady włączenia chorych do badania, ilustrując to dobrze zaprojektowanym i czytelnym diagramem. Szczegółowo opisuje metodykę badania, a także charakterystykę badanej grupy chorych. W tej tabeli 6. zawarto m.in. dane na temat częstości powikłań – szkoda, że tylko w układzie binarnym („powikłania wystąpiły lub nie”), interesujące byłoby poznać rodzaje tych powikłań. Ponadto osobiście sędzę, że bardzo ciekawe byłoby przeanalizowanie wpływu wartości LNR na ryzyko powikłań pooperacyjnych i ich charakter – to może Autorka potraktować jako sugestię do sporządzenia nowej analizy badawczej w oparciu o posiadany materiał. Wszystkie dane liczbowe opisujące badane grupy przedstawiono w tabelach, wskazując obserwowane zależności statystyczne pomiędzy prezentowanymi danymi. Kolejnym elementem pracy jest wskazanie punktów końcowych analiz, a także zastosowanym metod statystycznych. Odrębne przedstawienie punktów końcowych oceniam wysoko – uważam, że to cecha charakterystyczna nowoczesnego podejścia do analiz biomedycznych.

W rozdziale zatytułowanym „Wyniki” oraz we wchodzących w jego skład podrozdziałach Autorka przedstawia uzyskane rezultaty. Stwierdziła, że wartość LNR nie wpływa na ryzyko wznowy miejscowej, ale przy LNR o wartości $>0,2$ ryzyko powstania przerzutów odległych rosło dwukrotnie. Opisuje wpływ wartości LNR na całkowity czas przeżycia. Tę część pracy wypełniają dobrze zaprojektowane i przejrzyste tabele oraz ryciny. Niestety, jakość druku rycin jest wyraźnie niższa (zbyt mała rozdzielczość ilustracji), ale nie wpływa to na możliwość ich analizy. Wreszcie Autorka przedstawia swoje spostrzeżenia odnoszące się do roli LNR w grupie chorych ypN1, wykazując, iż parametr ten jest dobrym wyróżnikiem dla chorych o gorszym i lepszym rokowaniu w obrębie tej grupy.

W rozdziale „Dyskusja” Autorka konfrontuje swoje obserwacje z wynikami uzyskanymi przez innych badaczy działających w tym samym obszarze. Dyskusja jest w mojej ocenie bardzo dobrze napisana, wyczerpująca, aktualna. Zawiera trafne spostrzeżenia, a także potwierdza, iż koncepcja Autorki i uzyskane wyniki są odzwierciedlane przez inne badania. W wielu przypadkach wyniki własne Autorki doprecyzowują wyniki innych badań, co w moim odczuciu stanowi o szczególnej, wyróżniającej się wartości pracy doktorskiej.

Ostatnią częścią pracy doktorskiej stanowią wymienione w formie punktów wnioski. Wnioski te mają konkretny, praktyczny charakter, wprost wynikają z przeprowadzonej analizy oraz są użyteczne klinicznie, bowiem pozwalają stosować wskaźnik LNR jako czynnik rokowniczy u chorych na raka odbytnicy leczonych przedoperacyjnie, definiujący w podgrupie chorych ypN1 grupę charakteryzującą się lepszym lub gorszym rokowaniem (i pośrednio odnoszącą większą korzyść z dalszego leczenia systemowego).

Autor tej recenzji z uwagi na wieloletnie doświadczenie w redagowaniu naukowych tekstów medycznych, nie może nie zwrócić uwagi na kilka usterek technicznych powtarzających się w całej pracy: naprzemienne stosowanie zapisu błędnego i poprawnego (np. „oksaliplatyna” i „oxaliplatyna”; „neoadiuwantowe” i „neoadjuwantowe”). W pracy napotkałem także literówki (np. Shtokholm, „IIII” [zmiast „IV”]). Ponadto osobiście uważam, że stosowanie określenia „wytworzenie stomii na jelicie grubym” nie jest określeniem profesjonalnym – sugeruję „wytworzenie kolostomii”. W pracy Autorka także używa wymiennie pierwszej osoby liczby pojedynczej („zaplanowałam”) lub trzeciej osoby liczby pojedynczej („autorka”, „doktorantka”). Ponadto część pracy oznaczona jako „Załącznik” robi wrażenie niedopracowanej – nie ma tabeli dla cechy T, N i M, w których zazwyczaj prezentuje

się sposób oceny zaawansowania nowotworów w systemie TNM, a jedynie kolejne wiersze tekstu. Oczywiście te uwagi mają charakter wyłącznie redakcyjny, techniczny i są to drobne usterki, które nie umniejszają mojej bardzo dobrej opinii na temat całościowej oceny pracy.

Podsumowując ocenę pracy doktorskiej lek. med. Anny Cencelewicz-Lesikow pod tytułem: **„Wartość rokownicza współczynnika określającego stosunek liczny zajętych przerzutami węzłów chłonnych do całkowitej liczby zbadanych węzłów chłonnych (LNR – lymph node ratio) u chorych na pierwotnego raka odbytnicy, leczonych radykalnie z zastosowaniem radioterapii bądź radiochemioterapii przedoperacyjnej i operowanych techniką TME (całkowite usunięcie mezorektum)”** stwierdzam, że sposób, w jaki Autorka dążyła poprzez etap badania pilotażowego do kompleksowego projektu badawczego uwieńczonego recenzowaną pracą, budzi moje uznanie. Moim zdaniem rozprawa lek. med. Anny Cencelewicz-Lesikow spełnia wymogi stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych, stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, a Autorka wykazał się wiedzą teoretyczną w odnośnej dyscyplinie, jak też umiejętnością prowadzenia badań naukowych.

Zwracam się do Wielce Szanownych Członków Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii – Państwowego Instytutu Badawczego z wnioskiem o dopuszczenie lek. med. Anny Cencelewicz-Lesikow do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz kontynuowanie procedur o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.

Jednocześnie wnoszę o wyróżnienie pracy z uwagi na: 1) sposób przeprowadzenia pracy od koncepcji teoretycznej, poprzez badanie pilotażowe, na podstawie którego utworzono dojrzałą koncepcję pełnego badania, oraz 2) dużą kliniczną wartość uzyskanych wyników.

Korzystając ze sposobności zachęcam Autorkę do przygotowania oryginalnej pracy na podstawie rozprawy doktorskiej i zdeponowania jej w redakcji Nowotwory Journal of Oncology – oficjalnego czasopisma Narodowego Instytutu Onkologii.

