

Ocena rozprawy doktorskiej

lek. Marioli Winiarek

pt. „Wyniki leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem odbytnicy z zagrożonym marginesem resekcji (cT4 lub nieruchome cT3) w Centrum Onkologii-Instytucie im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie na podstawie badania Polish-2”

Rak jelita grubego jest jednym z najczęściej rozpoznawanych nowotworów złośliwych na świecie. Około 40-50 % przypadków rak jelita grubego stanowi rak odbytnicy. Ostatnie lata przyniosły istotne zmiany w diagnostyce i leczeniu tego nowotworu. Przede wszystkim w postępowaniu operacyjnym wprowadzono technikę całkowitego wycięcia mezorektum (ang. *total mesorectal excision*, TME), a pooperacyjną radiochemioterapię zastąpiono przedoperacyjną radioterapią z następową konsolidacyjną chemioterapią. Pozwoliło to zmniejszyć o ponad 50 % ryzyko miejscowego nawrotu i odsetek wczesnych oraz późnych powikłań popromiennych. Co więcej, wprowadzenie do diagnostyki rezonansu magnetycznego miednicy o wysokiej rozdzielczości wpłynęło na poprawę w ocenie zaawansowania choroby i ustaleniu wskazań do leczenia. W randomizowanym badaniu 3. fazy Polish II przeprowadzonym w ramach *Polish Colorectal Study Group*, porównano krótkotrwałą radioterapię (5x5 Gy) z 6-tygodniową chemioterapią według schematu FOLFOX lub de Gramont z klasyczną chemioradioterapią przedoperacyjną. W badaniu Polish II uczestniczyło 30 ośrodków, a wyniki tego badania były publikowane kilkakrotnie. W 2019 r. na łamach *Annals of Oncology* przedstawiono odległe wyniki o medianie obserwacji 7 lat; nie wykazano różnic pomiędzy schematami leczenia w odniesieniu do głównych punktów końcowych badania tj. odsetka całkowitych regresji histopatologicznych, radykalnych mikroskopowo resekcji, przeżycia wolnego od nawrotu choroby i przeżycia całkowitego.

Celem pracy lek. Marioli Winiarek była analiza danych klinicznych podgrupy chorych z badania Polish II leczonych w Narodowym Instytucie Onkologii - Państwowym Instytucie Badawczym (NIO-PIB), w Warszawie (poprzednia nazwa: Centrum Onkologii - Instytut). W celu przeprowadzenia wybranych analiz m.in. oceny jakości życia, występowania nowotworów wtórnych oraz konieczności wyłonienia stomii Doktorantka uzyskała dodatkową zgodę Komisji Bioetycznej (KB) przy NIO-PIB nr 57/2020 z dnia 20 sierpnia 2020 r.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska obejmuje 83 strony maszynopisu, z tradycyjnym podziałem na wstęp, cel pracy, materiał i metodykę badań, wyniki, dyskusję i wnioski. Zawiera 27 pozycji piśmiennictwa, spis tabel i rycin, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz materiały dodatkowe. Ponadto załączono skan opinii KB z 20.08.2020 r. Brak wykazu skrótów. Lektura dysertacji jest trudna z uwagi na liczne błędy językowe, stylistyczne i interpunkcyjne, np. cyt. „Prawidłowo prowadzona diagnostyka raka odbytnicy powinna być poprzedzona oceną stopnia

zaawansowania choroby wg stopni zaawansowania klinicznego i klasyfikacji TNM", „zwiększenie ilości aktywności fizycznej”, „Należy zauważyć, iż nie należy uznawać”, „monitorować wszelkie oznaki nawrotu”, „Analiza ta była przeprowadzona w grupie ogólnej populacji badania i analogiczne badanie nie było przeprowadzone w ramach pierwotnej analizy badania Polish-2”, „specjalność lekarza”, „w pracy udało się udowodnić znaczenie (...) itp.

We wstępie Doktorantka dość pobieżnie omówiła temat epidemiologii i leczenia raka odbytnicy. W tej części pracy zacytowano zaledwie 8 pozycji piśmiennictwa, w tym niektóre nieaktualne np. dane z Krajowego Rejestru Nowotworów pochodzące, z 2017 r. Tytuł niektórych podrozdziałów jest nieadekwatny do treści np. w „1.4. Leczenie przedoperacyjne chorych na raka odbytnicy”. Doktorantka omawia ogólnie leczenie raka odbytnicy w zależności od stopnia zaawansowania. W opinii recenzenta we wstępie Doktorantka powinna przedstawić dane z zakresu histopatologii i biologii molekularnej raka odbytnicy, omówić związek pomiędzy liczbą wykonywanych zabiegów operacyjnych a jakością chirurgii i wynikami leczenia, omówić wpływ rozbieżności w prowadzeniu badań kontrolnych na przeżycie chorych. W tej części pracy należałoby również przedstawić ogólne dane z piśmiennictwa dotyczące wartości rokowniczej i predykcyjnej wskaźników NLR (ang. *neutrophil-to-lymphocyte ratio*), LMR (ang. *lymphocyte-to-monocyte ratio*), PLR (ang. *platelet-to-lymphocyte ratio*), dNLR (ang. *derived neutrophil-to-lymphocyte ratio*). Do wstępu należałoby przenieść podrozdział: 3.2 *Skrócony protokół badania Polish-2 z części Materiał i metody*.

Poza celem głównym pracy Doktorantka nakreśliła cele dodatkowe. Wśród nich znajdziemy ocenę związku pomiędzy liczbą wykonywanych zabiegów chirurgicznych w poszczególnych ośrodkach a resekcją R0, analizę wieloczynnikową dotyczącą czasu wolnego od nawrotu choroby i całkowitego przeżycia oraz porównanie czynników rokowniczych z badania Polish II i I. Ponadto w grupie chorych podlegających badaniom kontrolnym w NIO-PIB zaplanowano ocenę jakości ich prowadzenia, z uwzględnieniem specjalizacji lekarza, jakości życia chorych i wartości rokowniczej oraz predykcyjnej wskaźników NLR, LMR, PLR, dNLR. Wobec opublikowanych w 2019 r. odległych wyników badania Polish II kontrowersje budzi ponowna ocena nawrotów miejscowych i odległych w podgrupie chorych leczonych w NIO-PIB. Kolejne wątpliwości budzi ocena związku pomiędzy specjalizacją lekarza prowadzącego badania kontrolne a wynikami leczenia. Dalej, ocena związku pomiędzy liczbą wykonywanych zabiegów chirurgicznych w poszczególnych ośrodkach a resekcją R0 w całej populacji badania Polish II nie jest zgodna z tytułem rozprawy.

W rozdziale Materiał i metody brak dokładnego opisu metod statystycznych. Zwyczajowo opis przyjętych metod statystycznych przedstawia się łącznie w jednym podrozdziale. Brak wyjściowych kryteriów dla niektórych parametrów sprawia dość swobodne przesunięcia w punktach odcięcia podczas analizy statystycznej (dotyczy to np. liczby wykonywanych zabiegów). Doktorantka nie

podaje również definicji dla czasu obserwacji, czasu wolnego od nawrotu, czasu całkowitego przeżycia, itd.

Konsekwencją tak przyjętych celów i metod są uzyskane wyniki. W podrozdziale 4.1 charakterystyka chorych jest dość ogólna, brak danych odnośnie takich parametrów jak wyjściowe zaawansowanie choroby, wskaźnik masy ciała, stężenie CEA, obecność chorób współistniejących, palenie tytoniu, wywiad rodzinny w kierunku obciążenia chorobami nowotworowymi. Dane te pozwoliłyby na lepszą charakterystykę podgrupy leczonej w NIO-PIB. Cały podrozdział 4.2 (str. 26-32), cyt. „3.3 Analiza wieloczynnikowa wyników leczenia chorych w badaniu Polish-2”, koncentruje się na związku pomiędzy liczbą wykonywanych zabiegów a resekcją R0 dla ogólnej populacji leczonej w badaniu Polish II. Przy tym, w grupie 180 chorych leczonych przedoperacyjnie w NIO-PIB zabieg operacyjny w tym ośrodku wykonano u 110 chorych. Na stronie 26 czytamy, że cyt. „w celu sprawdzenia czy doświadczenie ośrodka chirurgicznego może mieć wpływ na pierwszorzędowy punkt końcowy badania, czyli częstość resekcji R0 przeprowadzono analizę korelacji pomiędzy wielkością grupy badanej, a odsetkiem resekcji R0 - po wyłączeniu skrajnych ośrodków ($n > 100$ i $n < 5$), ze względu na możliwe przypadkowe wyniki”, czyli należy przypuszczać, że po wyłączeniu NIO-PIB. Poza tym dla DFS i OS Doktorantka przedstawiła wyłącznie analizę jednoczynnikową, chociaż podrozdział, w którym umieszczono wyniki 4.2. zatytułowano *Analiza wieloczynnikowa całej populacji badania Polish-2*. Kolejna uwaga dotyczy podrozdziału 4.3 gdzie dla parametrów przeżycia poza medianą Doktorantka powinna podać tzw. zakres. W podrozdziale 4.6.1 *Wpływ specjalności lekarza prowadzącego nadzór po leczeniu* Doktorantka wykazała związek pomiędzy specjalizacją lekarza prowadzącego badania kontrolne a całkowitym przeżyciem chorych (OS). W opinii recenzenta takie przedstawienie wyników jest zbyt uproszczone. Bardziej zasadna wydaje się analiza związku pomiędzy rodzajem poradni, w której prowadzono badania kontrolne niż specjalizacją lekarza. Co więcej Doktorantka nie przedstawiła analizy porównawczej charakterystyki chorych podlegających kontroli w poszczególnych poradniach tj. chirurgii onkologicznej, radioterapii i onkologii klinicznej. W opinii recenzenta konieczne jest uwzględnienie w takiej analizie wieku chorych, stanu sprawności, występowania chorób współistniejących, czy też uzyskanego efektu leczenia, czyli resekcji R0, ewentualnych powikłań wczesnych i późnych leczenia. Ponadto brak jest porównania rodzaju przeprowadzonych badań kontrolnych w poszczególnych poradniach, a do przeprowadzenia takiej pogłębionej analizy skłania m.in. brak związku pomiędzy „intensywnością kontroli,” a OS.

W opinii recenzenta, najbardziej wartościową częścią rozprawy jest poszukiwanie optymalnej wartości prognostycznej dla NLR, LMR, PLR. Analiza ta została przeprowadzona retrospektywnie dla całej grupy leczonej przedoperacyjnie w NIO-PIB. Doktorantka wykazała związek pomiędzy w/w parametrami a OS. Oczywiście obserwacje te wymagają walidacji na niezależnej grupie chorych. Kolejną istotną obserwacją w niniejszej rozprawie jest brak różnicy w jakości życia i późnych powikłaniach niezależnie od rodzaju przedoperacyjnego leczenia. Jednak jak słusznie zauważa

Doktorantka analiza ta objęła zaledwie 75 chorych i dlatego należy interpretować ją z dużą ostrożnością.

W dyskusji Doktorantka omawia uzyskane wyniki w porównaniu do danych z piśmiennictwa. Podobnie jak we wstępie uwagę zwraca mała liczba cytowań - łącznie 18. W wykazie piśmiennictwa znajduje się 27 pozycji, brak pozycji nr 19, a prace od 20-27 nie zostały zacytowane. Co więcej, wykaz piśmiennictwa w niniejszej rozprawie wymaga ujednolicenia zapisu.

Cele pracy znalazły odzwierciedlenie we wnioskach, chociaż niektóre stwierdzenia Doktorantki są dość kontrowersyjne a mianowicie cyt. *„Reasumując, wyniki odległe ocenianej kohorty pacjentów leczonych w badaniu Polish-2 w pełni wspierają zasadność stosowania tej metody leczenia u chorych z zaawansowanymi postaciami raka odbytnicy w Narodowym Instytucie Onkologii.”*

Podsumowując, lek. Mariola Winiarek podjęła się analizy ważnego zagadnienia klinicznego jakim jest leczenie chorych na zaawansowanego raka odbytnicy. Opracowanie tematu i jego przedstawienie w niniejszej rozprawie budzi zastrzeżenia recenzenta. Jednak nie zmienia to faktu, że Doktorantka wykazała się wiedzą teoretyczną w zakresie tematu i przedstawiła oryginalne opracowanie własnych badań naukowych.

Uwzględniając wszystkie powyższe uwagi, przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lek. Marioli Winiarek spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2021 poz. 478 ze zm.). Na tej podstawie zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Onkologii z wnioskiem o dopuszczenie lek. Marioli Winiarek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Renata Duchnowska

Warszawa, 2.08.2023 r.