



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

Prof. dr hab. med. Piotr Richter

*Recenzja rozprawy doktorskiej w przewodzie doktorskim
lek. Marioli Winiarek*

*Tytuł rozprawy doktorskiej: „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”.*

Promotor: Prof. dr hab. med. Lucjan Wyrwicz

Recenzent: Prof. dr hab. med. Piotr Richter

1. Wartość naukowa rozprawy

Treść pracy odpowiada tytułowi rozprawy, całość ma wartość zarówno praktyczną (co jest istotne w klinicznych publikacjach naukowych) oraz poznawczą dla danego tematu. Wartość naukowa dysertacji jest wysoka, za cenne zasługujące na wyróżnienie są następujące cechy:

- dobór i jakość odpowiednich danych testowych
- przeprowadzenie właściwych analiz statystycznych
- całościowa weryfikacja informacji wszystkim stawianym hipotezom
- udowodnienie tez postawionych w rozprawie doktorskiej
- wysoka wartość merytoryczna pracy

Dużą wartością naukową pracy jest zwrócenie uwagi na wpływ jaki ma specjalizacja lekarza kontrolującego pacjenta po leczeniu oraz wprowadzenie nowych markerów predykcyjnych warunkujących dobór metody leczenia neoadjuwantowego.

Wynik rozprawy jest rozwiązaniem tez postawionych w celu pracy.

2. Wartość naukowa rozdziałów/artykułów

Oceniając wartość dysertacji doktorskiej lekarz Marioli Winiarek warto podkreślić bardzo dobre przygotowanie pierwszej części pracy, uzasadniającej podjęcie problematyki chirurgicznego leczenia raka odbytnicy i nowoczesną strategią w kontekście leczenia neoadjuwantyjnego wpływającym na zasięg i adekwatność onkologiczną. W sposób czytelny została przedstawiona problematyka diagnostyki, zasad leczenia operacyjnego, zasad leczenia radio i chemioterapią oraz czynników klinicznych przebiegu leczenia.

Doktorantka przedstawiła kluczowe punkty dla wyleczalności raka odbytnicy – poprawność techniki chirurgicznej (zakresu i radykalności resekcji) oraz wartości przedoperacyjnej radio-chemioterapii. Ponieważ ten drugi aspekt jest szczególnie wartościowym w świetle dyskusji środowisk europejskich i amerykańskich recenzent zauważa jak ważnym merytorycznie jest oryginalne poszerzenie oceny o parametry laboratoryjne (biochemiczne) wskazujące na gorszą prognozykę odpowiedzi na leczenie. Właściwie oddano parametry epidemiologiczne, scharakteryzowano również elementy wyników badania Polish-2 stanowiących bazę dla analiz w dysertacji doktorskiej.

Cel pracy jaki była ocena grupy chorych z Badania Polish-2 leczonych w NIO został jednoznacznie określony z wyszczególnieniem wyróżniających naukowo parametrów. Materiał badawczy został ściśle określony oraz czytelnie przedstawiony.

Przeprowadzone badania poddano opracowaniu statystycznemu uwzględniając elementy statystyki opisowej oraz testów analizy jedno i wieloczynnikowej właściwych dla ocenianej liczebności grup.

Umiejętnie przedstawiono sposób i metodykę badania wybranych parametrów prognostycznych. Problematyka ta została trafnie oparta o doniesienia literaturowe, własne spostrzeżenia kliniczne, a właściwe miejsce znalazły polskie prace oryginalne i wyniki programu Polish 2 z podkreśleniem wartości dodanych.

Wyniki leczenia w poszczególnych parametrach zostały pokazane i opisane w sposób zrozumiały dla Recenzenta, usystematyzowane logicznie i zakończone opisem wyniku. Tabele i ryciny są podpisane z czytelnym wytłumaczeniem nazewnictwa.

Dyskusja obejmuje 6 stron uwag omawiających wyniki badań, w których odniesiono się do prezentowanych danych dysertacji. Kolejność omawianych problemów została zachowana zgodnie z układem prac i każdy z analizowanych parametrów był oceniony z kontekście literaturowym.

Wnioski przedstawiono syntetycznie z sekwencyjną odpowiedzią na stawiane celem badawcze.

Dysertacja zawiera właściwie umieszczone: streszczenia (w j. polskim i angielskim) oraz spisy tabel, rycin i materiałów ułatwiających zapoznanie się Recenzenta ze szczegółami analiz.

Piśmiennictwo obejmujące doniesienia polskie i zagraniczne. Ma 27 pozycji i jest przeglądem najnowszych doniesień naukowych, jest dobrane adekwatnie i trafnie do wymogów przedstawienia problemu oraz dyskusji i analizy.

3. Wartość merytoryczna rozprawy

Doktorantka lek. Mariola Winiarek przedstawiając problematykę leczenia raka odbytnicy, uwarunkowań wyników leczenia oraz prezentując wyniki programu Polish 2 wykazała potrzebę uzupełnienia badaniami naukowymi niektórych aspektów problemu. Oryginalne spojrzenie dotyczyło wpływu czynników dodatkowych jak jakość i doświadczenie lekarza prowadzącego kontrolę (problem trudny do jednoznacznej interpretacji), intensywności i czasu nadzoru onkologicznego oraz odpowiedzi na pytanie czy biochemiczne wskaźniki zapalne mają wpływ jako predykcyjne i prognostyczne przebiegu onkologicznego oraz strategii doboru leczenia skojarzonego. Hipotezy badawcze zostały więc sformułowane jasno i jednoznacznie.

W kolejnych punktach dysertacji oceniono wyniki leczenia odległego zależne od doświadczenia ośrodka mierzonego liczbą leczonych chorych. Zastosowana statystyka medyczna była prawidłowa i wykazała przewagę w wynikach odległych dla ośrodków o większej liczbie chorych.

Analizowane metody leczenia neoadjuwantowego wykazały przewagę ramienia eksperymentalnego w Programie Polish 2 (5 x 5 Gy) nad konwencjonalną radio-chemioterapią

niezależnie od doświadczenia klinicznego ośrodku zastosowana statystyka została poprawnie dobrana.

Kolejne elementy analizy tj. parametry doboru specjalizacji lekarza obserwującego chorego, długości obserwacji oraz wskaźniki biochemiczne stanu zapalnego były ocenione poprawnymi testami informatycznymi i przedstawione zrozumiale dla Recenzenta z dobrym wyeksponowaniem punktów krytycznych.

Zarówno we wstępie pracy, jak i dyskusji tj. w obszarach gdzie najlepiej rozpoznaje się umiejętność wykorzystania źródeł, recenzent ocenia że dobrano właściwy tematowi przegląd piśmiennictwa światowego, a polskie osiągnięcia naukowo-badawcze znalazły swój adekwatny wymiar. Należy podkreślić, że doktorantka opierała się na oryginalnych wynikach badania „Polish 2”, a więc polskie osiągnięcia w tym zakresie zostały ocenione językiem naukowym. Doktorantka wyeksponowała narodowe ośrodki i autorów w kraju istotnie przyczyniających się do postępu naukowego w temacie leczenia raka odbytnicy.

Dyskusja zawarta w dysertacji była przedstawiona w sposób zwarty i dotyczyła wszystkich hipotez badawczych. Przedstawione dane zostały podsumowane w części dotyczącej wniosków. Udowodniono obecność czynników prognostycznych w postaci biomarkerów zapalnych, potwierdzono ekwiwalentność metody eksperymentalnej oraz konwencjonalnej leczenia przedoperacyjnego (bez obniżenia jakości życia).

Szereg elementów hipotez badawczych zostało ocenionych jako nie mających wpływu na wyniki leczenia, lub nie mających wpływu predykcyjnego oraz prognostycznego. Ta analiza dowodzi umiejętności krytycznego odniesienia się do uzyskanego rezultatu badania. Oceniając całość dysertacji należy zwrócić uwagę na poprawność wyciągniętych wniosków, a więc osiągnięcie celu badania naukowego.

4. Poprawność redakcyjna rozprawy

Dysertacja doktorska liczy 83 strony, tekst pracy jest ujęty w 12 rozdziałach i jest ilustrowany 26 rycinami i 9 tabelami zawierającymi czytelną grafikę, ułatwiającą interpretację wyników badań. Układ pracy jest logiczny i czytelny odpowiadający normom stawianym rozprawom doktorskim. W sposób przejrzysty dysertacja została podzielona na części, rozdzielono odpowiednie akapity, opisy tabel i rycin są właściwe i określające w pełni ich zawartość, a poszczególne części pracy są opisane ułatwiając dostępność omawianego zagadnienia. Dysertacja doktorska została napisana poprawnym językiem polskim i recenzent nie doszukał się błędów w tym merytorycznych, stylistycznych, ortograficznych lub

interpunkcyjnych. Doktorantka postarała się również o wyeksponowanie ważniejszych elementów i zagadnień poprzez pogrubienie czcionki z większą intensywnością wypełnienia.

5. Uwagi krytyczne

Z przyjemnością należy podkreślić, że recenzent nie ma istotnych uwag krytycznych do prezentowanej pracy, ponieważ, zarówno metodyka, sposób przeprowadzenia badań oraz zamierzone cele zostały przez doktoranta osiągnięte, a sposób ich przedstawienia spełnia wymogi dysertacji doktorskiej. Jedynym punktem na który Recenzent zwrócił uwagę było opisanie grup badawczych na: Radioterapia 5x5 Gy vs. długa lub jednoczasowa radiochemioterapia. W opinii Recenzenta ten opis jest niespójny. Powinien zawierać ujednolicone określenie tj. albo zależne od dawki promieniowania i modelu podania lub inny wyróżnik. Mamy natomiast grupę opisywaną ilością i trybem napromieniowania i grupę opisującą tryb leczenia bez dawki napromieniowania. Niezbyt „szczęśliwe” wydaje się również określenie ośrodków uczestniczących w badaniu na „duże vs. małe”. Funkcjonujące w literaturze określenie „large vs small volume center” jest chyba bardziej adekwatne stąd skrót myślowy(opisowy) powinien zawierać odnośnik wyróżniający przez liczebność grup leczonych. W części pracy w której sformułowano wnioski Recenzent proponuje aby w przyszłości ograniczyć się do syntetycznego wypunktowania odpowiedzi bez konieczności opisywania i tłumaczenia zjawisk i ich kontekstu.

Powyższe nie wpływa na jakość naukową pracy.

6. Ocena końcowa

Podsumowując, praca lekarz Marioli Winiarek **spełnia wymogi stawiane dysertacjom doktorskim**. O wartości pracy świadczy osiągnięty cel w przedstawionym problemie badawczym, jakim była ocena leczenia chorych z zaawansowanym rakiem odbytnicy, w aspekcie zagrożonego marginesu resekcji.

Z uwagi na jakość badań naukowych oraz cenny wkład dla uzupełnienia wiedzy dotyczącej chirurgicznego leczenia raka odbytnicy proponuję Wysokiej Radzie Narodowego Instytutu Onkologii **przedstawienie pracy do dalszych etapów przewodu doktorskiego**.

Lekarz Mariola Winiarek w oparciu o przedstawioną dysertację **spełnia warunki stawiane ubiegającym się o uzyskanie stopnia naukowego doktora nauk medycznych**.

Wysoki poziom badawczy, staranność w opracowaniu danych, trafność i oryginalność spostrzeżeń naukowych pozwalają Recenzentowi **wnioskować o wyróżnienie pracy doktorskiej.**

28 sierpnia 2023 r.

Katedra Chirurgii Ogólnej UJ CM

Dr hab. n. med. Piotr Rejzner
kierownik