

Dr hab. n. med. Jarosław Leszczyszyn
Centrum Medyczne Melita
Wrocław

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSZYPLINY W DOKTRYNIE MEDYCZNEJ	
wpl. dnia	07-12-2021
L. dz. RN-BM/	

Wrocław, 4 grudnia 2021

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek.med. Katarzyny Gabalewicz pod tytułem „Czynniki wpływające na wyniki leczenia raka płaskonabłonkowego odbytu” podnosi problem rzadkiego schorzenia onkologicznego, którego częstość występowania w ogólnej populacji, w ostatnich trzech dekadach, wykazuje stały trend rosnący, osiągając 1,9/100.000/na rok.

W niektórych grupach społecznych, a także grupach podwyższonego ryzyka- takich jak kobiety, które przebyły raka płaskonabłonkowego sromu czy nosiciele wirusa HIV ta częstość jest nawet kilkadziesiąt razy wyższa i może być zbliżona do raka jelita grubego.

Rak płaskonabłonkowy odbytu, jest nowotworem wywołanym w ponad 95% przypadków przez zakażenie latentne onkogennymi podtypami wirusa brodawczaka ludzkiego HPV. Do zakażenia dochodzi drogą kontaktów seksualnych, podobnie jak w przypadku „siostrzanego” nowotworu - raka szyjki macicy. Niestety, w przeciwieństwie do raka szyjki macicy, większość danych pochodzących z rejestrów nowotworów jest niepełnych, z powodu niepoprawnej kwalifikacji do grupy raka odbytu, chorych z nisko położonym rakiem bańki odbytnicy naciekającym struktury odbytu, lub rakiem kloakogennym, niepłaskonabłonkowym ze strefy przejściowej chirurgicznego kanału odbytu.

W tym kontekście należy stwierdzić, że doktorantka dokonała trafnego ale i trudnego wyboru problematyki badawczej. W chorobach rzadkich, a taką jest rak płaskonabłonkowy odbytu, wyniki każdej analizy mogą wnieść pożyteczny i oryginalny wkład do praktyki klinicznej.

Oceniana praca ma charakter obszernej monografii o typowym układzie, na który składają się: wykaz skrótów użytych w pracy, wprowadzenie, wstęp, cele pracy, materiał i metody, charakterystyka kliniczna pacjentów, wyniki, omówienie wyników i dyskusja, ograniczenia analizy, wnioski, piśmiennictwo, streszczenie w języku polskim, streszczenie w języku nagielskim, spis rycin, spis tabel załącznik (tabele 70-73). Praca zawiera 144 strony tekstu oraz dodatkowe tabele na 9 stronach. Piśmiennictwo składa się z 230 pozycji, przede wszystkim z ostatnich lat, umiejętnie wykorzystanych w pracy oraz prawidłowo cytowanych.

Wprowadzenie i wstęp są bardzo obszerne, łącznie zawierają 38 stron. Dokonany przez autorkę podział na „wprowadzenie” i „wstęp” nie wydaje się trafiony, merytorycznie rozdziały te stanowią całość. Autorka omawia w nich szeroko patomorfologię, etiopatogenezę, epidemiologię, zapobieganie i leczenie raka płaskonabłonkowego odbytu, skupiając się przede wszystkim na terapii, podczas, gdy z uwagi na charakter nowotworu wywołowanego niemal w 100% przez latentne zakażenie onkologicznym podtypami wirusa brodawczaka ludzkiego - najbardziej interesującym elementem jest możliwość wczesnego wykrywania stanów przednowotworowych. Warto w tym miejscu byłoby wspomnieć i zacytować liczne prace Joel M. Palefsky, Dyrektora Kliniki Nowotworów Odbytu, University of California w San Francisco, pioniera i propagatora badań cytologicznych wymazów z odbytu w grupach ryzyka. Mimo tego, że pierwsze publikacje Palefskiego na temat wczesnego wykrywania dysplazji śródnabłonkowych (IAN) odbytu, pojawiły się w 1990, do dziś świadomość tego problemu, ani też dostępność tej metody diagnostyki nie jest powszechna. Autorka trafnie zauważa, że właściwie, od czasu przyjęcia w 1974 roku tzw. protokołu Nigroschematu radio-chemioterapii w raku płaskonabłonkowym odbytu - niewiele zmieniło się w metodach leczenia. Doświadczenia ośrodków prowadzących takie leczenie jest niewielkie, jak to zwykle ma miejsce, w przypadku chorób rzadkich. Tym bardziej istotna wydaje się profilaktyka i wczesne wykrywanie wczesnych postaci nowotworu.

Celem ocenianej pracy była analiza czynników wpływających na wyniki leczenia raka płaskonabłonkowego odbytu. Autorka trafnie sformułowała problemy i pytania badawcze.

Oceny dokonano na podstawie retrospektywnej analizy danych chorych leczonych w Dolnośląskim Centrum Onkologii we Wrocławiu w latach 2008-2019. Analizie poddano grupę 151 pacjentów z rozpoznaniem ICD10-C21, z której wyłączono chorych z rozpoznaniem histopatologicznym innym niż rak płaskonabłonkowy oraz z chorobą rozsianą w IV stopniu zaawansowania. Ostatecznie doktorantka przeanalizowała

retrospektywne dane z historii chorób i Dolnośląskiego Rejestru Nowotworów 106 pacjentów w stopniu zaawansowania od I do III.

W kolejnym rozdziale autorka bardzo szczegółowo analizuje wiele czynników wpływających na wynik leczenia, w tym czas do uzyskania rozpoznania histopatologicznego, czas od rozpoznania do podjęcia leczenia, a także fakt posiadania przez pacjentów karty DİLO. Wyniki leczenia oceniano na podstawie krzywych Kaplana-Meiera dla czasu wolnego od wznowy nowotworu, czasu przeżycia, czasu wolnego od rozsiewu nowotworu. W ten sposób doktorantka dokonała także porównania między grupami pacjentów, na przykład posiadającymi i nieposiadającymi kart DİLO. Wyniki leczenia, a także objawy toksyczności hematologicznej związanej ze stosowanym leczeniem zostały bardzo starannie przeanalizowane statystycznie przy użyciu odpowiednich testów.

W rozdziale omówienie wyników i dyskusja, doktorantka prawidłowo zestawia uzyskane wyniki z publikacjami innych autorów, swobodnie posługując się danymi z cytowanych publikacji. Cytowane prace autorka poddaje rzeczowej analizie, a także krytycznie podchodzi do własnych wyników, czego wyraz daje w osobnym rozdziale „Ograniczenia analizy”. Dyskusja nie jest wolna od błędów, które nie zmniejszają jej wartości. W szczególności usunąłbym fragmenty odnoszące się do innych, niż rak płaskonabłonkowy odbytu, nowotworów tego narządu, bowiem nie jest to przedmiotem pracy.

Na podstawie badań, ich analizy i dyskusji autorka formułuje 10 poprawnych wniosków, jednak zalecałbym, przed decyzją o publikacji monografii, usunięcie wniosków 4 i 5, bo choć są to trafne obserwacje, nie korespondują z celami pracy.

Błędy stylistyczne czy interpunkcyjne są nieliczne. Jednak cytując piśmiennictwo należałoby w nawiasach uszeregować pozycje piśmiennictwa rosnąco, zamiast przypadkowo.

Podsumowując, całość świadczy o dociekliwości naukowej doktorantki, umiejętności interpretacji i oceny bardzo niejednorodnych, trudnych do analizy statystycznej retrospektywnych danych klinicznych. Popełnione błędy nie umniejszają wartości pracy.

Na podstawie analizy całej dysertacji doktorskiej „Czynniki wpływające na wyniki leczenia raka płaskonabłonkowego odbytu”, stwierdzam, że oceniana rozprawa doktorska spełnia wymagania określone w art. 13, ust.1 Ustawy z dnia 14.03.200 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule naukowym w zakresie sztuki. (Dz.U. z 2017, poz.1789).

W związku z powyższym, mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lekarz medycyny Katarzyny Gabalewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

J. Domagala