

Prof. Dr hab. n med. Lucjan Wyrwicz

prof. dr hab. Agnieszka Haloń

Specjalista onkologii klinicznej i radioterapii onkologicznej

Klinika Onkologii i Radioterapii

Narodowy Instytut Onkologii – Państwowy Instytut Badawczy

Ul. Wawelska 15

02-034 Warszawa

**Recenzja rozprawy doktorskiej pana lek. Kacpra Zielińskiego zatytułowanej
„Analyzing the concept of superhyperthermic capnoperitoneum as a potential
vehicle to reduce progression of intraperitoneal metastasis“.**

Do recenzji przedstawiono pracę wydaną w formie monografii zatytułowaną „Analyzing the concept of superhyperthermic capnoperitoneum as a potential vehicle to reduce progression of intraperitoneal metastasis“. Praca jest wydana w formie książkowej, o nietypowym planie opracowania – co omówiono poniżej. Praca zajmuje 68 stron i cytuje 101 pozycji literaturowych z dziedziny.

Ocenę pracy utrudnia brak ustalonego celu badania, a tym samym recenzent ma utrudnione zadanie w wytypowaniu czy praca spełniła pokładane cele. Odniesienie do celu pracy można odnaleźć na stronie 7-8 manuskryptu fragment, który jest najbliższy jego charakteryzacji - cytuję: „Thus, to analyze the feasibility and efficacy of superhyperthermia as a potential treatment for PM [peritoneal metastasis], we will investigate this method’s hyperthermic signature, its physical and structural effects on the peritoneal tissue as well as technical feasibility in clinical application.“. Należy zwrócić w stanowczy sposób uwagę, iż tak postawiony problem nie stanowi hipotezy możliwej do falsyfikacji. Na potrzeby przygotowania recenzji, recenzent założył iż celem pracy jest „potwierdzenie hipotezy, iż aerozolowa chemioterapia w warunkach hipertermii odmy otrzewnowej może być wartościową opcją terapeutyczną dla chorych na nowotwory otrzewnej na modelu przerzutowego raka jelita grubego“. **Proszę doktoranta o potwierdzenie czy tak może brzmieć hipoteza oceniana w przedmiotowej pracy (zastrzeżenie 1).** Do aspektu czy cel pracy został spełniony pozwolę sobie powrócić w dalszej części recenzji.

W rozdziale 1 omówiono w kolejnych częściach różnice między metodami chemioterapii dootrzewnowej w warunkach hipertermii (HIPEC) oraz ciśnieniowej areozolowej chemioterapii dootrzewnowej (PIPAC). W znaczny sposób przedstawiono dane kliniczne dotyczące zasadności stosowania takiego leczenia nowotworów otrzewnej, nie wskazując na sytuacje kliniczne, w których mamy udowodnioną rolę leczenia miejscowego nowotworów ograniczonych do otrzewnej. Należy nadmienić, iż wskazania do takiego leczenia mają wyjątkowo wyselekcjonowani pacjenci z rakiem jelita grubego, nie są dobrze określone parametry kliniczne pacjentów u których takie terapie powinny być proponowane, stąd znajduje się tu pierwsze ograniczenie niniejszej pracy. W ocenie recenzenta, z racji braku tego elementu oceny problemu możliwe było wybranie nie optymalnego modelu badawczego i tu moje pytanie do doktoranta: **czy można oszacować czy wybrane linie komórkowe i inne modele biologiczne raka jelita grubego mają biologiczną predyspozycję do tworzenia się przerzutów w otrzewnej? Jest to oczywiste, iż znaczna ekspozycja otrzewnej na komórki nowotworowe raka jelita grubego doprowadzi do stworzenia przerzutów w otrzewnej, ale poddawani leczeniu miejscowemu są wyłącznie pacjenci, których choroba jest wyłącznie ograniczona do otrzewnej, bez tworzenia przerzutów w najczęstszych lokalizacjach rozsiewu tej choroby (wątroba, poza regionalne węzły chłonne). Poszukując przyczyn biologicznych takiego stanu rzeczy należy przyjąć, iż najpewniej takie podtypy choroby są zdolne do wchodzenia w interakcję komórka-nowotworowa vs mikrośrodowisko otrzewnej, a interakcja z mikrośrodowiskiem wydaje się być istotnym czynnikiem prognostycznym i predykcyjnym w tym podtypie choroby. Czy wybór innych modeli (linii komórkowych) zamiast najczęściej badanych jakie wybrano w rozprawie mógłby mieć wpływ na wyniki badań? (zastrzeżenie 2)**

W kolejnej części omówiono różnicę termodynamiczną związaną z różnym wyborem nośnika chemioterapii (płyn / gaz) opierając się o dane z zakresu ogólnych rozważań fizykochemicznych, a następnie przeprowadzono rozważania nad rolą odwodnienia tkanek w warunkach hipertermii w środowisku gazowym. W tym aspekcie recenzentowi trudno jest prześledzić tok rozumienia „odwodnienia tkanek”. Z założenia hipertermia powinna sprzyjać zwiększonemu parowaniu z powierzchni otrzewnej. Nie ma jednak danych, aby powiedzieć, iż to przejściowe „wysychanie” tkanek może mieć znaczenie praktyczne, zwłaszcza w przypadku gdy chemioterapia jednoczasowa jest

podawana w formie areozolu (wodnego). Całość rozważań opiera się o to, że do takiego zjawiska musi dochodzić, ze względu na skraplanie się (wody?) na kamerze w czasie procedury przygotowawczej do PIPAC. Tymczasem istnieje możliwość, iż dochodzi wewnątrzotrzewnowo z parowaniem „filmu wodnego“ na powierzchni otrzewnej, filmu powstałego z rozklejenia blaszek otrzewnej przy współistniejącym zwykle z rozsiewem otrzewnowym śladowym wodobrzuszu. Wówczas podniesienie temperatury w obrębie obszaru wytworzonej odmy otrzewnowej prowadzi do parowania filmu, a z racji większego ciepła właściwego materiału z którego wykonana jest kamera laparoskopu dochodzi do skoplenia wody na kamerze. Czytając ten fragment rozprawy można mieć wrażenie, iż autor przeceniać może rolę biologiczną prostego i krótkotrwałego zjawiska fizycznego jakie obserwujemy w momencie podgrzewania jamy otrzewnowej.

Chciałbym poprosić doktoranta o wskazanie danych z dowolnego modelu biologicznego, iż poddawanie ognisk nowotworu w obrębie otrzewnej przejściowemu „odwonienieniu“ może sprzyjać wzrostowi efektu cytotoksycznego chemioterapii podawanej systemowo lub dootrzewnowo (zastrzeżenie 3).

W kolejnej części przedstawiono wytłumaczenia biologiczne dla możliwych obserwacji potwierdzających hipotezę. W szczególności w rozdziałach tych znajduje się szereg zjawisk, dla których nie ma potwierdzenia w literaturze. Model budowy otrzewnej definiujący poszczególne elementy inwazji ściany zakłada, stałą budowę ściany i zakłada, iż bezkomórkowe podścielisko położone poniżej mezotelium jest ważnym celem terapeutycznym dla PIPAC („Thus, any increased cellular toxicity within this thin layer could primary target PM“). W zasadzie większość tego działu jest próbą naukowego „opakowania“ hipotezy w zjawiska o małym poparciu w danych. O ile nie stanowi to zarzutu do samej pracy, to raczej powinno zastanowić, czy piszący rozprawę nie skupił się zbyt na potwierdzeniu mgliście postawionej hipotezy, a nie próbie rzetelnej oceny wiedzy. Przykładowo – model termodynamiczny otrzewnej zakłada marginalną rolę wypromieniowywania ciepła w czasie zabiegu, nie zakłada istotnego wpływu perfuzji narządowej na skuteczność hipertermii. Model „ciśnieniowy“ odmy otrzewnowej zakłada, iż 4 litrowa odma „otworzy“ wszystkie zachyłki jamy otrzewnej, co nie znajduje poparcia w prawie Pascala – tzn należy założyć, iż z racji położenia drenów w przedniej części jamy otrzewnej przenikanie gazu, np do torby sieciowej będzie nieznaczące, w skutek zamknięcia tego kompartmentu przez nacisk na żołądek i zbliżoną ściśliwość gazu w żołądku i gazu w odmie otrzewnowej. Mniejsza

pojemność cieplna gazu odmy otrzewnowej oszacowanie temperatury w otrzewnej jest trudniejsze, a jednocześnie, istotniejszy jest wpływ perfuzji narządowej na obniżanie temperatury narządów otrzewnej etc. W ocenie recenzenta zabrakło w tym dziale podkreślenia argumentów przeciwnych założonej tezie – tzn. jakie aspekty fizyczne definiują iż PIPAC jest metodą z założenia gorszą w leczeniu PM z wykorzystaniem hipertermii, tj:

- niższa pojemność cieplna solwentu, co skutkuje wybitnie powierzchownym działaniem hipertermii i większą wrażliwością na czynniki takie jak obniżanie temperatury przez perfuzję narządową;
- większa ściśliwość gazu co skutkuje mniejszą penetracją do całości jamy otrzewnowej;
- problem pomiarowy temperatury w otrzewnej ze względu na niskie ciepło właściwe gazu odmy w której dokonywany jest pomiar, do temperatury tkanek oraz związany z tym nieokreślony problem gradientu cieplnego gaz-tkanki z powodu tego, iż tkanki posiadają znacznie wyższe ciepło właściwe niż środowisko, w którym dokonywany jest pomiar (odma);
- problem dwóch środowisk w PIPAC – tzn. chemioterapii w areozolu wodnym i hipertermii w środowisku gazowym etc.

Całkowicie jednocześnie pominięto w pracy, iż analogiczny do hipotetycznego „parowania“ efekt można uzyskać poprzez zastosowania hiperosmolarnego roztworu w perfuzji otrzewnowej, który będzie sprzyjał przenikaniu wody z powierzchownych warstw ściany jamy otrzewnowej, a jednocześnie będzie sprzyjał perfuzji cytostatyku do obszaru, który planowany jest do leczenia.

Wstęp kończy wskazanie, iż niniejsza rozprawa nie wyczerpuje zdefiniowanego problemu i opisano jakie są dalsze plany naukowe (co powinno być przeniesione do dyskusji, a nigdy nie powinno być umieszczane przed prezentacją wyników pracy, gdyż burzy logiczny ciąg pracy). Czytając ten rozdział recenzent ma wrażenie pomniejszego braku obiektywizmu piszącego. W ocenie recenzenta właściwym opracowaniem naukowym wstępu byłoby opisanie:

1. problemu leczenia nowotworów otrzewnej z podziałem na nowotwory pierwotne i wtórne, ze zdefiniowaniem roli metod dootrzewnowych w poszczególnych nowotworach;

2. opisanie ograniczeń wynikających z klasycznego systemowego i wyłącznie operacyjnego sposobu leczenia nowotworów otrzewnej na dowolnym modelu (międzybłoniak otrzewnej, zaawansowany rak jajnika, śluzak rzekomy otrzewnej lub przerzutowy rak jelita grubego);
3. następnie omówić na tym samym modelu możliwości leczenia dootrzewnowego z opisaniem zasad – tj.: sposoby planowania takiego leczenia, zabieg Sugarbakera jako metoda klasyczna, zasady prowadzenia cytoredukcji, zasady i sposoby prowadzenia hipertermii dootrzewnowej w modelu otwartym (colliseum) i zamkniętym, wyniki takiego leczenia wg danych literaturowych;
4. modyfikacja metody klasycznej przez wprowadzenie PIPAC.
5. Zdefiniowanie hipotezy badawczej („PIPAC pozwala na uzyskanie analogicznych krótkotrwałych efektów cytotoksycznych do metody referencyjnej jaką jest HIPEC“).

Brak omówienia metody otwartej HIPEC (ciśnienie atmosferyczne, wysoki stopień homogenności parametrów fizycznych perfuzji w jamie otrzewnowej, brak „przesuszania“ etc) czyli metody o uznanej wartości klinicznej stanowiącej odwrotność fizycznych założeń metody PIPAC pokazuje błędy warsztatowe, które istotnie obniżają wartość niniejszej rozprawy.

W rozdziale poświęconym omówienie materiałów i metod opisano po krótkce model eksperymentalny. Komentarze do tej części:

- rozdział 2.1 – zdefiniowano objętość modelu otrzewnej na 4 litry, nie podano wielkości powierzchni modelu otrzewnej; wg ryciny pogładowej (Fig. 7) przy wielkości dna pojemnika pokrytego otrzewną i wielkości specymenu 7x8 cm można byłoby oszacować pozostałe parametry; w takim modelu prostopadłościan o objętości 4 litrów miałby wymiary 8 cm x 7 cm (otrzewna położona na dnie wypełniająca całą powierzchnie dna) przy 71 cm wysokości pojemnika co jest dalekie od modelu idealnego; **proszę doktoranta o odpowiedź czy rycina Fig 7 przedstawia obraz modelu badawczego (zastrzeżenie 4);**
- analizując dalej: przy dwóch trokarach i dużym przepływie (tj. teoretycznej wymianie całości objętości modelu „jamy otrzewnej“ co 16 sekund, , należy uwzględnić nieliniowy (turbulentny) przepływ gazu przez jamę stąd nie można ocenić czy założenia przyjęte przez doktoranta są prawidłowe nie znając wymiarów rzeczywistych, położenia trokarów i położenia spycmenu; recenzent

Uz

nie jest jednak tak małostkowy aby uznawać, iż rysunek poglądowy przedstawiony na Fig. 7 opisuje obraz modelu, najpewniej był to prostopadłościan o długości krawędzi z zakresu 12-20 cm, z umieszczeniem na dnie, w okolicy środka specymenu otrzewnowego świni i trokami położonymi na przeciwległych ściankach. **Taki model byłby relatywnie dobry, pod warunkiem wykluczenia turbulentnego przepływu gazu. I tu moje pytanie: w jaki sposób wykluczono turbulentny przepływ gazu w modelu? A jeśli go nie wykluczono, czy doktorant może oszacować, jaki wpływ na przyjęty model obliczeniowy może mieć obecność turbulentnego przepływu w modelu, który nie musi być obecny w warunkach PIPAC? (zastrzeżenie 5)**

- W kolejnych wyliczeniach, wobec braku zdefiniowania wymiarów komory eksperymentalnej określanej jako model otrzewnej przyjęto arbitralnie wymiary 15,8 x 15,8 x 15,8 cm; dla zobrazowania takie wymiary byłyby powiązane z powierzchnią jamy rzędu 1516 cm²; jednocześnie sama wielkość specymenu 7x8 cm pokrywałaby wówczas niecałe 4% powierzchni komory; **pytanie do doktoranta, czy może mieć wpływ fakt, iż wyłącznie pomniejsza część komory modelu jest pokryta specymenem? Jeśli tak to jaki i jak próbowano zminimalizować te ograniczenie? (zastrzeżenie 6)**
- Zakładając powierzchnie jamy otrzewnowej pytanie recenzeta – czy przepływ gazu nie powinien być definiowany jako przepływ na jednostkę powierzchni otrzewnej, a nie jako przepływ absolutny, jeśli tak to eksperymentalny przepływ 15 litrów/min, przy powierzchni aktywnej otrzewnej 0.0056 m² stanowi równowartość przepływu 2678 l/m²/min powierzchni otrzewnej; **czy w ocenie doktoranta możliwe jest uzyskanie choćby 1% takiego przepływu w warunkach praktyki klinicznej? Czy niepoprawne zdefiniowanie przepływu może mieć wpływ na nadmierne wysychanie specymenu świńskiej otrzewnej? (zastrzeżenie 7)**
- Wyłącznie częściowe pokrycie specymenem powierzchni komory prowadzi do sytuacji w której mamy środowiska o różnej hydrofobowości, co może mieć znaczenie dla przemieszczania się filmu wodnego w trakcie fumigacji areozolu; **czy to ograniczenie modelu może mieć wpływ dla interpretacji wyników? Czy próbowano minimalizować ryzyko przez zmianę hydrofobowości**

komory, dla uzyskania homogennego rozkładu filmu wodnego powstającego z nakładania areozolu? (zastrzeżenie 8)

- Bez istotnych komentarzy do części in vitro na modelu komórkowym.

W rozdziale wyniki omówiono wyniki w chronologicznej kolejności ich uzyskiwania. Wyniki dla sondy powierzchniowej i sond położonych na głębokości 2 i 5 mm wskazują, iż cały model badawczy udowadnia brak istotnej klinicznie wartości dwutlenku węgla jako nośnika ciepła służącego do uzyskiwania hipertermii. Jednocześnie obliczenia oparto o pomiary z jednego punktu pomiarowego wykonując wielokrotne powtórzenia eksperymentu; **pytanie do doktoranta – dlaczego nie wykorzystano większej liczby sond położonych w różnych fragmentach modelu otrzewnej? Czy uzyskanie docelowej temperatury wyłącznie na powierzchni i to pod koniec 1 godzinnej ekspozycji, przy braku uwzględniania negatywnego wpływu perfuzji narządowej na uzyskiwaną temperaturę nie nakazuje rozważenie poprawności modelu? (zastrzeżenie 9)** Wobec braku odpowiedniego wstępu klinicznego, nie trudno jest się dziwić, iż doktorant nie wyciąga krytycznych wniosków, z tego, iż brak uzyskania założonej hipertermii na głębokości 2 mm w zasadzie dyskwalifikuje taką metodę jako metodę leczniczą zmiany otrzewnowe.

Zakładając, iż „otrzewna“ pokrywała 4% powierzchni modelu badawczego, a ciepło właściwe dla składnika budowy komory jest niższe niż dla tkanek, czy doktorant oszacował jaką temperaturę uzyskałby dla sondy położonej na głębokości 2 mm w tych samych warunkach jakby otrzewna pokrywała całość powierzchni komory oraz zakładając iż podlegałaby stałej perfuzji krwią o temperaturze 37 st C ? **Wg szacunków recenzenta możliwe byłoby osiągnięcie temperatury ok 38 st C, maksymalnie 38.5 st C jeśli uwzględnimy ograniczoną perfuzję narządową w efekcie podwyższonego ciśnienia w jamie otrzewnowej. Czy doktorant uwzględniał w obliczeniach pokrycie otrzewną 4% powierzchni komory oraz czy uwzględniał ciepło właściwe ścianej pozostałej części komory? (zastrzeżenie 10)**

Kolejno opisano eksperymenty z perfuzją jelita cienkiego płynem i gazem hipertermicznym. W ocenie recenzenta wyraźnie wyniki zaprezentowane na rycinie Fig 12 wskazują, iż nie można przyjmować klinicznie istotnej hipertermii w przypadku stosowania gazu jako nośnika ciepła.

W kolejnym rozdziale opisano wpływ hipertermii na przeżywalność linii komórkowych, wskazując iż istotny wpływ osiągany jest przy temperaturze ok 70 st C i

a

wyższej. **Czy doktorant może odpowiedzieć, czy udało się w modelu eksperymentalnym uzyskać taką temperaturę na powierzchni modelu otrzewnej? Jeśli nie – to czy nie jest to kolejny argument dla zaniechania dalszych badań? (zastrzeżenie 11)**

W rozdziale 3.2 poszukiwano komórkowych zaburzeń jako efekt działania krótkotrwałej hipertermii na specymen otrzewnej. Pytanie jakich komórkowych zaburzeń spodziewał się doktorant podgrzewając preparat, który nie był preparatem „żywym”. **Czy komórki specymenu świńskiej otrzewnej poddawane „owiewaniu ciepłym powietrzem”, bez perfuzji narządowej powinny ulegać proliferacji, której zachowanie mógłby Pan tu zaobserwować? Czy takie komórki mogą podlegać apoptozie? Recenzent odpowie tu już za doktoranta. Nie. Preparat „nie żywy” nie wykazuje zaburzeń komórkowych po podgrzeniu w temperaturze 70 st C, a zamieniając już całe to opracowanie w żart, zdjęcia zaprezentowane na Fig 15 powinny prędkiej znaleźć się w podręcznikach z zakresu popularnej ostatnio „kuchni molekularnej” i powinny stanowić uzasadnienie dlaczego nie należy spożywać „krwistych steków” z mięsa pochodzącego z nieznanego czy niepoddanego odpowiednim badaniom sanitarno-weterynaryjnym. Ten rozdział pokazuje bezkrytyczne podejście do doktoranta do tematu i nieumiejętność falsyfikacji hipotez badawczych jaką oczekuje się od doktoranta. (zastrzeżenie 12)**

Rozdział 3.2.1 opisuje wpływ nieoptymalnych warunków prowadzenia hodowli komórkowej na przeżywalność komórek. Eksperyment przeprowadzony prawidłowo, ale w głębszej analizie nie wspomaga zrozumienia wartości całego modelu badawczego.

Rozdział 3.3.3 posiada największą wartość z całej pracy. Dane zaprezentowane tamże stanowią iż zasięg działania „owiewania ciepłym CO₂” jest wyłącznie powierzchniowy. Tak przeprowadzony eksperyment, w połączeniu z potrzebami klinicznymi w leczeniu dowolnych nowotworów otrzewnej (międzybłoniak, śluzak, rak jajnika, przerzutowy rak jelita grubego) udawadnia, iż założenie badawcze jest błędne i przeprowadzone badania falsyfikują hipotezę badawczą. Ten rozdział potwierdza wartość całej pracy. **Osobiście prosiłbym o zgodę na reprodukcję Fig 18 w każdym wykładzie jaki prowadzę na temat leczenia nowotworów otrzewnej, pod warunkiem możliwej własnej interpretacji tego zjawiska, tj. metoda PIPAC posiada fizyczny zakres działania pomiędzy 50-100 um głębokości ściany jamy**

otrzewnej, stąd może być badana wyłącznie do stosowania u chorych „PCI 0 - CCRO“ – czyli np.:

- **jednocześnie z hemikolektomią prawostronną perforowanego śluzaka rzekomego po całkowitej makroskopowo cytoredukcji wykonanej przy pierwszym zabiegu;**
- **jako metoda przy braku zmian makroskopowych w pierwotnym leczeniu raka jajnika z wysiękiem otrzewnowym etc.**

pod warunkiem przeprowadzenia odpowiednich prospektywnych badań klinicznych. Tak zaprezentowane wyniki pozwalają na uznanie, iż doktorant stworzył dzieło zasługujące na miano rozprawy doktorskiej. Czy doktorant zgadza się z taką interpretacją? (zastrzeżenie 13)

W kolejnych rozdziałach opisano dyskusję wyników i wnioski. Jednak z interpretacją owych nie sposób się zgodzić uwzględniając poprzedni kilka stron mojej recenzji.

Pomniejsze komentarze merytoryczne:

. stona 9 – autor sugeruje, iż przerzuty otrzewnowe nie stanowią przerzutów odległych („distant metastasis“), co nie jest prawdziwym stwierdzeniem – vide TNM wersja 8.0 – zajęcie otrzewnej definiuje stopień zaawansowania IVc i jest powiązane z cechą M1c klasyfikacji TNM.

Reasumując, przedstawiona do recenzji praca jest napisana niestarannie i jest bardzo trudna do rzetelnej recenzji. Nie wskazano hipotezy badawczej, stąd nie sposób jest ocenić nie tylko czy cele pracy zostały spełnione, ale czy także doktorant posiada warsztat naukowy w tworzeniu i falsyfikacji hipotez. Doktorant stosuje bardzo duże uproszczenie w przedstawieniu założeń klinicznych dla podjętych badań i w ocenie recenzenta utracił na wczesnym etapie prowadzenia tego badania krytycyzm do całego problemu. W złożonych obliczeniach badawczych pominięto rozliczne założenia, które nie były odpowiednie dla poparcia wartości metody. Ostateczny model „owiewania otrzewnej ciepłym dwutlenkiem węgla“ nie wykazał działania czynników fizycznych na odpowiedniej głębokości ściany jany otrzewnej, co sprzyjało stworzeniu koncepcji „wysychania“ jako sposobu „leczenia“. Jakkolwiek nie można powiedzieć, aby praca nie miała wartości naukowej. Dane pokazane na rycinie 9 (brak wzrostu temperatury na

głębokości 2 mm modelu specymenu świńskiej otrzewnej) oraz ryciny 18 (efekt wysuszenia tkanek widoczny do głębokości 0,05-0,1 mm) jest wielce wartościowy. Nie można jednak zgodzić się z interpretacją jaką przedstawił w dyskusji i wnioskach doktorant, gdyż doktorant bezspornie obalił zasadność rozwijania metody PIPAC i mam nadzieję, iż doktorant w trakcie obrony nie będzie polemizował z tym stwierdzeniem.

Taka dyskrepancja pomiędzy danymi i ich interpretacją jest wyjątkowa. Budzi pytanie o szczerą intencję badawczych, których oceny recenzent nie może jednak sprawdzać. Należy jednak uwzględnić otoczenie społeczne niniejszej pracy. Metoda PIPAC jest metodą o ograniczonym uznaniu klinicznym i obecnie znajduje się w Polsce poza tzw. koszykiem świadczeń gwarantowanych. Nie znajduje także potwierdzenia w opracowaniach naukowych publikowanych przez odpowiednie towarzystwa naukowe. **Stąd z recenzent prosi o ewentualne ujawnienie przy obronie pracy, czy przy tworzeniu pracy nie było istotnego wpływu producenta technologii PIPAC, a jeśli tak to w jakim zakresie mogło to wpłynąć na sprzeczną z prezentowanymi danymi interpretację wyników niniejszej pracy (zastrzeżenie 14).**

Ujawniony potencjalny konflikt interesu nie stanowi przeciwwskazań do pozytywnej oceny niniejszej pracy, ale w przypadku, gdyby ten konflikt zaistniał, to nie ujawnienie tego konfliktu w zasadzie dyskredytuje doktoranta jako adepta nauki. I choć ustawowo recenzent nie ma możliwości na ocenę tego aspektu pracy, to pozostawia to jednostce prowadzącej postępowanie doktorskie, jako jednostce wyposażonej w instrumenty z zakresu badania etyki postępowania badacza i z tego właśnie powodu niniejszą recenzję przedstawiłem w języku polskim.

Mając na względzie powyższe opiniuje do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych o przyjęcie niniejszej rozprawy jako spełniającej kryteria ustawowe dla pracy doktorskiej i dopuszczenie kandydata do dalszych etapów postępowania. Jednocześnie recenzent chciałby wyrazić na tym etapie przeprosiny do Wysokiej Rady za długotrwałe procedowanie niniejszej recenzji co było powiązane z koniecznością przeprowadzenia długiego studium badawczego nad przedmiotem rozprawy.

Łucja Wysocka