

**Prof nadzw dr hab n med Dariusz M. Kowalski**  
Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej  
Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie  
ul. Roentgena 5  
02-640 Warszawa, Polska  
tel. (+4822) 5462758  
fax (+4822) 6439385  
e-mail: [dariusz.kowalski@coi.pl](mailto:dariusz.kowalski@coi.pl)

**Dariusz M. Kowalski MD, PhD, Ass Prof**  
Department of Lung Cancer and Chest Tumours  
The Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Centre and  
Institute of Oncology  
Poland, Warsaw 02-640  
Roentgen Str 5  
tel. (+48-22) 5462758  
fax (+48-22) 6439385  
e-mail: [dariusz.kowalski@coi.pl](mailto:dariusz.kowalski@coi.pl)

## **OCENA**

### **ROZPRAWY NA STOPIEŃ DOKTORA**

**Lekarz Jolanty Żok**

#### **PT. "ODLEGŁE WYNIKI LECZENIA CHORYCH NA RAKA OKRĘŻNICY W TRZECIM STOPNIU ZAAWANSOWANIA, Z UWZGLĘDNIENIEM ZNACZENIA WYBRANYCH CZYNNIKÓW KLINICZNO-PATOMORFOLOGICZNYCH"**

Rak jelita grubego jest jednym z najczęstszych nowotworów w Polsce i na świecie. Rokowanie w tej chorobie jest dość korzystne, a odsetki przeżyć 5-cio letnich w zaawansowanych cywilizacyjnie krajach Europy Zachodniej i Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej przekraczają 60-70%. Niestety w Polsce odsetek ten jest znacznie niższy i wynosi aktualnie około 50%. Leczenie raka okrężnicy obejmuje zastosowanie chirurgii, chemioterapii, a od kilku lat, również leków ukierunkowanych molekularnie i antyangiogennych. Od wielu lat niezmiennie podstawową metodą leczenia radykalnego raka okrężnicy pozostaje chirurgia, a jej jakość jest niezależnym czynnikiem rokowniczym. Wśród pozostałych tak zwanych klasycznych czynników rokowniczych wymienić należy: stopień zaawansowania klinicznego (determinowany klasyfikacją TNM) czy stężenie antygenu CEA. Stale podejmowane są próby identyfikacji nowych czynników rokowniczych jak również konstruowane są skale mające służyć optymalizacji postępowania (dla przykładu skala Glasgow).

W tę niezwykle ważną tematykę wpisuje się przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lekarz Jolanty Żok. Autorka podjęła się zbadania wybranych czynników rokowniczych w dość jednorodnej populacji chorych na raka okrężnicy w III stopniu zaawansowania. Autorka dokonała analizy na podstawie materiału retrospektywnego od 620 chorych. U wszystkich chorych rozpoznano raka okrężnicy. U wszystkich chorych zastosowano chemioterapię uzupełniającą. Całość materiału zebranego pochodzi z 5 ośrodków onkologicznych w Polsce i stanowi unikatowy charakter chociażby ze względu na długi czas obserwacji.

Przedstawiona do recenzji rozprawa ma układ typowy dla tego typu opracowań. Liczy 104 strony maszynopisu, w tym 9 tabel i 22 ryciny. Całość pracy opatrzona jest 146 pozycjami piśmiennictwa, z czego większość została opublikowana w międzynarodowych, recenzowanych czasopismach.

Zasadniczą część rozprawy uzupełnia streszczenie w języku polskim i angielskim. Streszczenie obejmuje 4 strony i jest napisane syntetycznie z podaniem informacji najważniejszych.

Wstęp poprzedzony został spisem treści oraz objaśnieniem stosowanych przez Autorkę skrótów. Pracę uzupełnia 6 załączników obejmujących aktualną klasyfikację TNM, zmodyfikowaną klasyfikację Astler-Collera, klasyfikację patomorfologiczną raków jelita grubego zgodną z klasyfikacją WHO, ocenę stopnia złośliwości histologicznej, wybrane kryteria oceny działań niepożądanych i strukturę bazy danych. W liczącym 8 stron „Wstępie” Autorka przedstawiła dane dotyczące epidemiologii, czynników etiologicznych, typów histologicznych i leczenia raka okrężnicy.

Autorka nie ustrzegła się błędów w poprawnej pisowni polskiej nazw cytostatyków używając w kilku miejscach nazwy „oxaliplatyna” zamiast formy poprawnej „oksaliplatyna”. Na stronie 9 w rozdziale 1.1.1. użyto również potocznie stosowanego skrótu myślowego „w krajach Europy i Ameryce”. Domyślam się, że chodzi o Stany Zjednoczone Ameryki Północnej (USA) co powinno zostać wyartykułowane, ponieważ wyniki leczenia pomiędzy

poszczególnymi krajami Ameryki Północnej i Południowej różnią się dość znacznie. Zastrzeżenie budzi również sformułowanie wobec Programu Badań Przesiewowych jakoby miał on doprowadzić do obniżenia zapadalności na raka jelita grubego. Nadrzędnym celem programów przesiewowych jest zmniejszenie ryzyka zgonu, nie zmniejszenie liczby zachorowań (to cel profilaktyki pierwotnej).

Cele pracy zostały sformułowane w sposób jasny i odpowiadający założeniom metodologicznym pracy.

W rozdziale „Materiał i Metody”, liczącym 4 strony, lekarz Jolanta Żok opisuje stosowaną metodykę badawczą. Do retrospektywnej analizy zakwalifikowano 620 chorych, a dane stanowiące podstawę analizy uzyskano z dokumentacji medycznej.

W rozdziale „Wyniki”, który stanowi najobszerniejszą część pracy (30 stron), Autorka przedstawia rezultaty poszczególnych analiz uzupełniając je licznymi i dobrze opracowanymi tabelami i rycinami. Autorka w tym rozdziale nie ustrzegła się drobnych błędów stylistycznych i nomenklaturowych, co jednak nie umniejsza wartości uzyskanych wyników.

Zastrzeżenia:

1. Jedną z założonych analiz było przeprowadzenie oceny zależności pomiędzy wynikami leczenia i wartością wskaźnika masy ciała (BMI). Autorka podaje, że wobec 22 chorych nie udało się uzyskać informacji o ciężarze ciała chorego – niepokój budzi pytanie w jaki w takim razie sposób obliczono należne dawki chemioterapii!!!
2. Autorka nie ustrzegła się prostych błędów matematycznych dotyczących wartości procentowych poszczególnych analizowanych grup w charakterystyce klinicznej chorych (strony 23-24) i towarzysząca im tabela 1, niedoszacowując (99,5%) lub przeszacowując ich wartość (wskaźnik masy ciała – 101,8% co stanowi liczbę 10 chorych).
3. Średni czas rozpoczęcia chemioterapii uzupełniającej w analizowanej populacji wyniósł 8 tygodni, co znacznie przekracza rekomendacje

europiejski i polskie. Szkoda, że na tak dużej (jak na warunki polskie) populacji nie przeprowadzono analizy wpływu tego czynnika na uzyskiwane wyniki odległe leczenia.

4. Analiza wpływu działań nepożądaných (neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość) i ich wpływu na PFS i/lub OS wymaga dodatkowej analizy czasu trwania leczenia i dawki całkowitej cytostatyków (redukcje dawki) w badanej populacji i nie może być przesłanką do wyciągania jednoznacznych wniosków.
5. Podobne zastrzeżenie aczkolwiek dużo silniej wyrażone dotyczy wpływu „innych toksyczności” wobec ryzyka nawrotu (pomimo uzyskanej istotności statystycznej) z powodu olbrzymiej niejednorodności ocenianych parametrów (nudności, wymioty, biegunka, zapalenia śluzówek, powikłania kardiologiczne i inne).

Uzyskane wyniki zostały omówione w „Dyskusji”, która liczy 13 stron. Autorka wykazała się dobrą znajomością przedmiotu oraz obiektywizmem w ocenie własnych wyników. Dyskusja ściśle dotyczy przedmiotu przeprowadzonych badań. Dobór wybranego piśmiennictwa jest prawidłowy i odpowiednio cytowany.

Podsumowując uważam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa spełnia wszelkie wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora. Wnoszę do Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lekarz Jolanty Żok do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65. Poz. 5 z późn. Zm.).

Praca nie kwalifikuje się do wyróżnienia.

Warszawa, 03. 11. 2017.

Prof.n.dr hab. med. Dariusz M. Kowalski  
Kierownik Oddziału Zachowawczego  
Kliniki Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej  
Centrum Onkologii - Instytut  
Warszawa, Nr ZUS 4567042