

dr hab. n. med. Wojciech Wysocki
Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, Warszawa

Kraków, 1 lipca 2019 r.

OCENA

ROZPRAWY NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

LEK. MED. AGNIESZKI BURACZEWSKIEJ

„Rokownicze i predykcyjne znaczenie całkowitego obciążenia nowotworem ze szczególnym uwzględnieniem lokalizacji płucnej u chorych na jasnokomórkowego raka nerki w stadium uogólnienia (mRCC) poddanych terapii ukierunkowanej molekularnie”

promotor: dr hab. Med. Renata Duchnowska, prof. nadzw. WIM

Przedstawioną mi do oceny pracę doktorską lek. med. Agnieszki Buraczewskiej pod tytułem: **„Rokownicze i predykcyjne znaczenie całkowitego obciążenia nowotworem ze szczególnym uwzględnieniem lokalizacji płucnej u chorych na jasnokomórkowego raka nerki w stadium uogólnienia (mRCC) poddanych terapii ukierunkowanej molekularnie”** przygotowano zgodnie z charakterystycznym dla rozpraw doktorskich układem redakcyjnym. Praca łącznie obejmuje 78 numerowanych stron, 26 wykresów oraz 19 tabel. Liczba pozycji piśmiennictwa zawiera 73 odnośniki do literatury medycznej. Pracę otwiera spis treści oraz spis stosowanych w pracy skrótów, zaś kończy spis wykresów i rycin użytych w pracy. Niestety, spis treści nie zawiera numerów stron, a jedynie tytuły rozdziałów – ta cecha powoduje, że nie można go wykorzystać do odszukania w pracy poszukiwanego rozdziału. Dlatego, choć spis treści jest szczegółowy i zawiera zarówno główne rozdziały, jak i rozdziały podrzędne – sposób jego prezentacji nie ułatwia czytelnikowi poruszania się całym opracowaniem.

Tekst zasadniczy rozprawy doktorskiej podzielono na następujące rozdziały: wprowadzający do zagadnienia będącego przedmiotem badań („Wstęp”), omawiający cele pracy i przesłanki do jej podjęcia („Uzasadnienie podjęcia badań i cele pracy”), prezentujący materiał i zastosowane metody badawcze („Materiał i metody”), zawierający wyniki („Wyniki”), omawiający uzyskane rezultaty w konfrontacji z danymi z piśmiennictwa („Dyskusja”) i wnioski („Wnioski”). Całość uzupełniają ustrukturyzowane streszczenia w językach polskim i angielskim. Streszczenia są wystarczająco zwarte i jednocześnie zawierające najważniejsze elementy pracy.

Wybrany przez Autorkę temat rozprawy doktorskiej jest w mojej ocenie istotny, aktualny i posiada wymiar praktyczny w odniesieniu do codzienności klinicznej – poszukiwanie łatwych w ocenie klinicznej predykcyjnych i prognostycznych wskaźników u chorych na zaawansowane nowotwory złośliwe jest jednym z głównych kierunków badań w obszarze onkologii.

Lek. Agnieszka Buraczewska w rozdziale zatytułowanym „Wstęp” szeroko omawia epidemiologię i etiopatogenezę raka nerki, przypomina aktualną klasyfikację nowotworów złośliwych nerek opracowaną przez World Health Organization, klasyfikację histopatologiczną czynników prognostycznych u chorych na raka nerki, sposób oceny stopnia zaawansowania oraz stosowane powszechnie skale prognostyczne u chorych na raka nerki (tj. skalę Motzera oraz skalę Henga). We wstępie Autorka omawia także aktualne zasady leczenia chorych na zaawansowanego raka nerki. Nie mam uwag merytorycznych do treści tego rozdziału i uważam, że pomimo swojej znacznej objętości dobrze wprowadza w tematykę pracy doktorskiej. Zastanawia mnie, dlaczego w pracy użyto poprzedniej edycji klasyfikacji TNM (wersja 7.) zamiast obowiązującej obecnie wersji 8 tej klasyfikacji (tabela 2.). Rozumiem, że dane kliniczne wykorzystane w pracy obejmowały okres, w którym stosowano poprzednią wersję klasyfikacji TNM, niemniej oczekiwałbym skomentowania tego przez Autorkę w tekście pracy. Ponadto w tekście pojawia się błędne określenie: „pozytronowa tomografia emisyjna” (winno być „pozytonowa”). Istotną wadą techniczną całej pracy jest brak spójnego formatowania tabel w całym tekście, co utrudnia odbiór treści w nich zawartych, a także tworzy wrażenie braku staranności edytorskiej (np. tabela 1., tabela 2. i tabela 4. – każda z nich sformatowana jest według innego szablonu, a w ocenie recenzenta nic nie stoi na przeszkodzie, aby wszystkie tabele były ujednolicone).

Autorka w kolejnym, krótkim rozdziale („Uzasadnienie podjęcia badań i cele pracy”) klarownie przedstawia przesłanki do podjęcia badań oraz definiuje wynikający z poprzednich akapitów pracy cel, którym jest ocena wartości predykcyjnej i prognostycznej całkowitego obciążenia nowotworem oraz całkowitego obciążenia nowotworem w obrębie płuc u chorych na raka jasnokomórkowego nerki w stadium rozsiewu.

Kolejny rozdział dotyczący analizowanego przez Doktorankę materiału („Materiał i metody”) opisuje metodykę pracy, okres objęty badaniem, zawiera informację o uzyskaniu zgody odnośnej Komisji Bioetycznej oraz zasób pozyskanych danych wyjściowych, sposoby pomiaru analizowanych parametrów oraz użyte metody statystyczne. Rozdział ten zawiera w mojej ocenie wszystkie informacje niezbędne do łatwego odbioru następnych rozdziałów pracy doktorskiej.

W kolejnej części pracy, zatytułowanej „Wyniki”, lek. Agnieszka Buraczewska przedstawia rezultaty przeprowadzonych analiz. Pierwszy akapit w mojej ocenie należałoby umieścić w rozdziale prezentującym materiał badawczy, ale to drobna uwaga. Rozdział „Wyniki” Autorka podzieliła według kryterium linii leczenia (pierwszej lub drugiej; mała liczba chorych poddanych trzeciej linii [9 osób] spowodowała słuszną decyzję o zaniechaniu analizy tak małej grupy pacjentów). Rozdział ten obejmuje większą część pracy (od strony 22 do strony 56) i krok po kroku przedstawia wyniki przeprowadzonych analiz w sposób zrozumiały i czytelny. Tekst jest uzupełniony wykresami (kolorowymi) i tabelami, które w większości dobrze korespondują z treścią pracy (z zastrzeżeniem poprzedniej uwagi o braku jednolitego formatowania). Analizy statystyczne są przedstawione w sposób jednoznacznie wskazujący istotność relacji (lub nieistotność). Wnioski wieńczące poszczególne podrozdziały odpowiadają zaprezentowanym częściowym wynikom. Niestety, w tej części tekstu pracy doktorskiej, podobnie jak we wszystkich pozostałych jej częściach, odbiór merytorycznie poprawnych treści istotnie utrudnia brak staranności redakcyjnej. Problem ten omówię zbiorczo w dalszej części mojej recenzji, podając wybrane przykłady.

Następny rozdział to krótka „Dyskusja”, licząca zaledwie 2 strony. Pierwszą stronę Autorka poświęciła powtórzeniu własnych wyników, zaś drugą stronę przeznaczyła na bardzo związane odwołanie się do wyników badań innych autorów dotyczących podobnej tematyki. Autorka słusznie zauważa, iż liczba publikacji w obszarze tematycznym, którego dotyczy praca doktorska, nie jest duża, jednak w mojej ocenie po lekturze dyskusji pozostaje niedosyt

informacji. Sądzę, że szersze omówienie wyników – nawet nielicznych – innych badań i zestawienie ich z obserwacjami własnymi stanowiłoby wartościowe uzupełnienie pracy i jednocześnie byłoby znakomitym substratem do przygotowania artykułu naukowego na ten temat.

W kończącym zasadniczą pracę doktorską rozdziale „Wnioski” Autorka przedstawia 2 wnioski wprost wynikające z przeprowadzanych analiz i odpowiadające postawionym celom badawczym.

Niestety, zanim przejdę do podsumowania mojej recenzji, muszę zwrócić uwagę na bardzo liczne błędy edytorskie i gramatyczne, a także uderzającą niestaranność i niespójność w formatowaniu tekstu. Przytoczę kilka przykładów: brak znaków zamykających tekst umieszczony w nawiasie, brak polskich liter diakrytyzowanych w wielu miejscach (np. „odnosza”, „właśnie” – strona 14.), brak odnośnika do piśmiennictwa (stron 13., wiersz 6.; pojawia się tam pozostawiony zapewne w czasie pisania pracy dopisek „[pism]”), „leczenie wyłącznie sunitynibu” (winno być „sunitynibem”; strona 13., wiersz 2.), niespójne stosowanie pisowni leków (np. na stronie 13. jest „sunitynib”, na stronie 14. pojawia się „sunitinib”; na stronie 18. jest „aksytynib”, na stronie 16. występuje „axitinib”), niespójne stosowanie kursywy do wyróżnienia słów w języku angielskim, niestosowanie polskich zasad pisowni jednostek SI (np. tabela 5.), niewłaściwe wielokrotne użycie kropki dziesiętnej zamiast obowiązującego w języku polskim przecinka dziesiętnego, brak jednolitego formatowania tabel w CAŁYM tekście, brak właściwego opisu osi wykresów (np. brak informacji o jednostce czasu na osi poziomej wielu wykresów – prawdopodobnie wyskalowanych w miesiącach, jak domyśla się recenzent), brak ujednolicenia wielkości i rodzaju czcionki w całej pracy (np. str. 23. – jeden z akapitów jest zapisany z użyciem mniejszej czcionki; str. 43. albo str. 49 – na tej samej stronie występuje różny typ i wielkość czcionki). W tekście pracy pojawiają się także sformułowania z potocznego języka lekarskiego, które nie są poprawne językowo (np. str. 42. „...chorych leczonych drugą linią z przerzutami...”). Autorka niekonsekwentnie stosuje zapis wprowadzonych w pracy skrótów, np. *tumor burden in lungs* jest zapisywany: „TbI” (str. 32.), „TBI” (str. 18.), TB_I” (str. 31.). Zwracam także uwagę, że niektóre wykresy (np. wykres 11.) są niespójne graficznie z innymi (choćby z wykresem 10. na tej samej stronie) – a nie dostrzegam żadnego uzasadnienia dla takiego braku spójności.

Odnośnie do piśmiennictwa – Autorka słusznie zastosowała powszechnie stosowany układ piśmiennictwa w kolejności przywoływania w tekście. Niestety, sposób prezentacji piśmiennictwa uważam za niewłaściwy (np. zapis skrótów tytułów czasopism: pozycja 31. [N Eng J Med.] versus pozycja 34. [NEJM]); stosowanie numerów DOI z tzw. *hyperlinkiem*, co nie ma uzasadnienia w wersji papierowej tekstu; błędy literowe w nazwiskach autorów – np. pozycja 48.) i niezgodny ze stosowanym powszechnie w piśmiennictwie medycznym tzw. systemem z Vancouver (system autor-tytuł; np. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. N Engl J Med. 11 May 2006;354(19):1985–97.). Przed publikacją artykułu opartego o tę pracę doktorską w czasopiśmie medycznym należy moim zdaniem starannie uporządkować cytowane piśmiennictwo pod względem formalnym.

Podsumowując moją ocenę pracy doktorskiej lek. med. Agnieszki Buraczewskiej pod tytułem: „**Rokownicze i predykcyjne znaczenie całkowitego obciążenia nowotworem ze szczególnym uwzględnieniem lokalizacji płucnej u chorych na jasnokomórkowego raka nerki w stadium uogólnienia (mRCC) poddanych terapii ukierunkowanej molekularnie**” stwierdzam, że praca jest merytorycznie prawidłowo zaprojektowana i przedstawiona. Cele pracy zostały jasno i logicznie sformułowane, zaś podjęte metody badawcze są poprawne i umożliwiły na wyprowadzenie wynikających z przeprowadzonych analiz wniosków. Wnioski te odpowiadają postawionym celom i pytaniom klinicznym. Co warto podkreślić, wnioski wynikające z pracy mają istotny wymiar kliniczny i mogą być stosowane w codziennej pracy lekarskiej. Należy także podkreślić, że w temat badawczy został dobrze wybrany i wpisuje się w główny nurt obecnych badań naukowych w obszarze onkologii, tj. poszukiwanie łatwo dostępnych klinicznie czynników prognostycznych i predykcyjnych dla nowoczesnego, ukierunkowanego molekularnie leczenia.

Moje bardzo liczne uwagi redakcyjne, których część przedstawiłem w niniejszej recenzji, nie umniejszają – jak wskazałem wyżej – dużej wartości merytorycznej pracy. Jednakże moim obowiązkiem jako recenzenta jest zwrócić uwagę także na stronę formalną pracy doktorskiej. Czuję się w obowiązku przypomnieć, iż najlepsza treść obleczona w suboptymalną formę staje się trudniejsza w odbiorze i mniej przejrzysta. Dlatego sugeruję Autorce dopracowanie strony formalnej artykułu, jaki zapewne będzie owocem recenzowanej pracy doktorskiej.

W mojej ocenie rozprawa lek. med. Agnieszki Buraczewskiej spełnia wymogi stawiane przez Centralną Komisję ds. Stopni i Tytułów w przewodzie doktorskim pracom na stopień doktora nauk medycznych, stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, a Doktorantka wykazała się wiedzą teoretyczną w odnośnej dyscyplinie, jak też umiejętnością przeprowadzenia analiz naukowych.

Zwracam się do Wielce Szanownych Członków Rady Naukowej Wojskowego Instytutu Medycznego z wnioskiem o dopuszczenie lek. med. Agnieszki Buraczewską do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz kontynuowanie procedur o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.