



UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

Prof. dr hab. n. med. Piotr Richter

CM UJ Kraków

**Recenzja dysertacji doktorskiej w przewodzie doktorskim
lek. Przemysław Kostro**

Tytuł rozprawy doktorskiej: "Ocena wybranych parametrów stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego u chorych na raka trzustki poddanych okołooperacyjnemu immunomodulacyjnemu leczeniu żywieniowemu".

Praca powstała w Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku.

Promotor: Dr hab. n. med. Zbigniew Krzysztof Kamocki

Recenzent: Prof. dr hab. n. 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 do analizy
- przeprowadzenie odpowiednich analiz statystycznych

- całościowa weryfikacja informacja wszystkim stawianym hipotezom
- udowodnienie tez postawionych w rozprawie doktorskiej

Wartością naukową pracy jest zwrócenie uwagi na wpływ jaki ma wpływ właściwego żywienia wzmacniającego siły immunologiczne organizmu uwzględniające szczególny okres jakim jest zabieg operacyjny. Odnosi się to do leczenia tak nowotworów złośliwych w całości jak i szczególnie raka trzustki (którego przebieg kliniczny wiąże się w wysokim odsetku z niedożywieniem u chorych przed podjęciem leczenia). Dodatkowo oceniono biomarkery odpowiedzi na stres i uraz okołoperacyjny, które mogą być obiektywnym parametrem szacującym ryzyko leczenia chirurgicznego i przebiegu pooperacyjnego.

Ponieważ brak jest tego typu obiektywnych wskaźników koniecznych do oceny i parametryzowania stanu biologicznego chorego praca ta wnosi oryginalną wartość do dyskusji naukowej na polskim doświadczeniu badawczym.

Ogólna ocena pokazuje, że wynik rozprawy jest rozwiązaniem tez postawionych w celu pracy.

Wartość naukowa rozdziałów/artykułów

Oceniając wartość dysertacji doktorskiej lekarza Przemysława Kostro warto podkreślić dobre przygotowanie wszystkich części pracy, uzasadniającej podjęcie problematyki leczenia raka trzustki, w tym skuteczną strategię połączenia chirurgii (zabieg resekcyjny) z leczeniem okołoperacyjnym (chemio i chemioradioterapia). Bezpieczeństwo i biologiczny stan zdrowia pacjenta są w kontekście tak ciężkiego leczenia (chirurgia trzustki należy do najbardziej obciążających chorego zabiegów) podstawowym elementem powodzenia leczenia.

W sposób czytelny została przedstawiona problematyka diagnostyki, zasad leczenia skojarzonego, podstawowe informacje o technice chirurgicznej resekcji trzustki, chemioterapii przed i pooperacyjnej oraz czynników wpływających na przebieg leczenia, w tym aspekcie, któremu została poświęcona dysertacja doktorska.

Doktorant przedstawił kluczowe punkty dla oceny stanu stresu oksydacyjnego oraz stanu zapalnego w leczeniu okołoperacyjnym raka trzustki oraz odniósł do przebiegu

leczenia i powikłań bliskich. Ponieważ aspekt immunomodulacji jest szczególnie wartościowym w świetle dzisiejszego poznania (lepszego) biologii raka oraz leczenia raka – to recenzent zauważa jak ważnym merytorycznie jest oryginalne poszerzenie oceny o badane parametry laboratoryjne (biochemiczne) w materiale własnych chorych kontrolowanych całościowo i kompleksowo. Właściwie oddano parametry stresu oksydacyjnego (TAC, TOS, OSI i FRAP a także AGE, AOPP, MDA) i stanu zapalnego (interleukiny oraz TNF- α), w badanych grupach chorych.

Cel pracy jakim była ocena wybranych czynników omawianego stresu oksydacyjnego oraz zapalnego w kontekście immunomodulującego leczenia żywieniowego został jednoznacznie określony z wyszczególnieniem wyróżniających go parametrów.

Materiał badawczy (u: n=55 chorych) 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 w prezentowanych ocenach.

Umiejętnie przedstawiono sposób i metodykę badania wybranych parametrów prognostycznych. Problematyka ta została trafnie oparta o doniesienia literaturowe (w tym piśmiennictwo polskie) oraz własne spostrzeżenia kliniczne.

Właściwe miejsce znalazły polskie wyniki publikowane w pracach oryginalnych.

Wyniki leczenia w poszczególnych parametrach zostały pokazane i opisane w sposób zrozumiały dla Rezydenta i logicznie usystematyzowane.

Wnioski przedstawiono syntetycznie z sekwencyjną odpowiedzią na stawiane cele.

Dysertacja zawiera właściwie umieszczone: streszczenia (w j. polskim i angielskim) i materiałów ułatwiających zapoznanie się Reczydenta ze szczegółami analiz w przedstawianych wynikach (tabele, ryciny).

Piśmiennictwo obejmujące doniesienia polskie i zagraniczne ma 126 pozycji i jest przeglądem najnowszych doniesień naukowych dobranych adekwatnie i trafnie do wymogów przedstawienia problemu.

2. Wartość merytoryczna rozprawy

Doktorant lek. Przemysław Kostro przedstawiając problematykę leczenia raka trzustki ocenił uwarunkowania opisane w celu badawczym oraz zaprezentowała wyniki leczenia (w tym bliskie powikłania okołoperacyjne), gdzie przedstawił celowość przeprowadzonych badań naukowych (szczególnie należy podkreślić ich oryginalny charakter w kontekście braku adekwatnej liczby doniesień w literaturze światowej) oraz wybranych aspektów poruszanego problemu. Oryginalne spojrzenie dotyczyło wpływu analizowanych czynników jak odpowiedź immunomodulacyjna na stres i stan zapalny po operacji trzustki na pytanie czy istnieją biochemiczne wskaźniki jako predykcyjne i prognostyczne dla przebiegu leczenia .

Analizowane parametry stresu i statusu oksydacyjnego wykazały istotny wpływ prowadzonej doustnej diety immunomodulującej na zmniejszenie nasilenia stresu i wzrost nasilenia stanu zapalnego co stanowiło ważny czynnik przebiegu leczenia.

Wskaźnik biochemiczny stanu zapalnego był oceniony poprawnymi testami informatycznymi i przedstawiony zrozumiale dla Recenzenta z dobrym wyeksponowaniem punktu krytycznego.

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.

Przedstawione dane zostały podsumowane w części dotyczącej wniosków.

Udowodniono obecność czynników prognostycznych w postaci biomarkera stresu oksydacyjnego.

Szereg elementów hipotez badawczych zostało ocenionych jako nie mających wpływu na wyniki leczenia (w tym braku wpływu na badane parametry powikłań pooperacyjnych) oraz braku statystycznie znamiennych wyników mimo korzystnych tendencji poprawy .Taka analiza zawarta w pracach 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.

3. Poprawność redakcyjna rozprawy

Dysertacja doktorska liczy 121 stron, tekst pracy jest ujęty w 12 rozdziałach. W skład rozprawy doktorskiej wchodzi analiza materiału klinicznego u 55 chorych z guzem trzustki i obejmuje ocenę wybranych parametrów oksydacyjnych oraz zapalnych w procesie leczenia operacyjnego. Randomizacja badanych grup chorych stanowi ważny element poprawności metodologii, a nowoczesne testy biochemiczne z krwi pacjentów poprzez oznaczenia kolorymetryczne, testów Elisa, oraz uznanej klasyfikacji powikłań wg. Claviena-Dindo (klinicznej) dopełniają wysokiej wartości materiału do ostatecznej analizy.

Przedstawiane w dysertacji wykresy i ryciny (odpowiednio 16 i 35) zawierają 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, a opisy tabel i rycin zawartych w pracach są właściwe i określające w pełni ich zawartość, a poszczególne części pracy są właściwie 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.

4. 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. Niemniej stwierdzono kilka mało istotnych błędów co następuje:

- w wstępie przedstawiono zasady leczenia okołoperacyjnego cytując historyczne już prace z r. 2004 (nr.28) dotyczące chemioterapii, które powinny być uzupełnione współczesnymi publikacjami nowych generacji leków;
- nie przedstawiano informacji dotyczącej wartości śródoperacyjnej radioterapii(IORT) w raku trzustki;

- błąd literowy na stronie 22 w nazwie naczynia trzewnego – powinno być t. kreskowej a nie kreskowej;
- w „celu pracy” str. 32 istnieją pewne nieścisłości opisujące parametry badane bez uściślenia w jakie grupie chorych;
- w rozdziale „materiał chorych” na str. 86, 88 w opisie w tabeli stosowane są pojęcia anglojęzyczne „immunonutrition” zamiast polskich pojęć „immunożywienia”;
- w sposób niezbyt czytelny opisano porównanie wyników z grupą kontrolną – czy znamienności oznaczano pomiędzy dniami analizy (przejęcie vs 8 dzień pooperacyjny) czy każdorazowo do wyjściowego poziomu w grupie kontrolnej;
- na str. 90 literatura z pozycji (50) odnosi się do raka żołądka, nie do raka trzustki tj. tematu dysertacji
- w spisie literatury istnieje niejednorodność redakcyjna opisu małymi lub wielkimi literami czcionki. (powinno być tak samo);
- w dyskusji na str. 97 sformułowanie o skutkach stresu oksydacyjnego bez immunomodulacji nie wynika z pracy i wyników dysertacji.

5. Ocena końcowa :

Podsumowując, praca lekarza Przemysława Kostro **spełnia wymogi stawiane dysertacjom doktorskim**. O wartości pracy świadczy osiągnięty cel w przedstawionym problemie badawczym, jakim była ocena leczenia chorych z zaawansowanym rakiem trzustki w kontekście wybranych parametrów stresu oksydacyjnego, stanu zapalnego i powikłań zależnych od diety immunomodulacyjnej.

Z uwagi na jakość badań naukowych oraz cenny wkład dla uzupełnienia wiedzy dotyczącej chirurgicznego leczenia raka trzustki proponuję Senatowi Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku **przedstawienie pracy do dalszych etapów przewodu doktorskiego**.

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

7 grudzień 2024 r.

I Katedra Chirurgii Ogólnej UJ CM


prof. dr hab. n. med. Piotr Richter
kierownik

.....

