Dr hab. n. med. Krzysztof Kanecki
Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Recenzja rozprawy doktorskiej w obszarze wiedzy w zakresie nauk medycznych i nauk o zdrowie, w dziedzinie nauki medyczne, autorstwa mgr Katarzyny Kwiatkowskiej pt.: ZRÓŻNICOWANIE CZYNNIKÓW ROKOWNICZYCH POMIĘDZY MIASTEM A WSIĄ U CHORYCH NA RAKA JELITA GRUBEGO W WOJEWÓDZTWIE ŚWIĘTOKRZYSKIM – BADANIE POPULACYJNE HIGH RESOLUTION.

1. Ocena merytoryczna pracy.

Trafność podjętej problematyki badawczej i jej oryginalność

Przedmiotem pracy była analiza struktury i natężenia występowania wybranych czynników rokowniczych u chorych na raka jelita grubego w zależności od miejsca zamieszkania w województwie świętokrzyskim. Biorąc pod uwagę trafność i oryginalność tak określonego przedmiotu pracy należy rozpatrywać dwa elementy. Są nimi:

- analiza epidemiologiczna związana z występowaniem raka jelita grubego w województwie świętokrzyskim wraz oceną zróżnicowania wybranych czynników rokowniczych,
- ocena przydatności zastosowanie badania populacyjnego High Resolution w warunkach Polski do oceny czynników rokowniczych związanych z rakiem jelita grubego .

Podjęcie badania problematyki czynników rokowniczych w grupie pacjentów chorych na raka jelita grubego oraz ocena przydatności zastosowanie badania populacyjnego High Resolution jest uzasadnione z punktu widzenia skali występowania tej choroby w populacji Polski, jej wpływu na średni czas życia w badanych populacjach oraz wpływu czynników rokowniczych na tę grupę chorych. Wszystkie te czynniki są przez Autorkę uwzględnione i analizowane w pracy, z wykorzystaniem aktualnych danych.

Oceniając oryginalność podjętej tematyki należy wskazać na fakt, że rak jelita grubego należy do jednych z częstszych przyczyn zgonów w populacji polskiej. Ponadto należy wskazać na stosowane instrumenty w opiece zdrowotnej ukierunkowane na wczesne wykrycie i leczenie chorób nowotworowych jakim jest przykładowo karta diagnostyki i leczenia nowotworowego (karta DILO), co także wskazuje na duże znaczenia poruszanej problematyki w tej rozprawie. Ze względu na specyfikę diagnostyki i trudności leczenia raka jelita grubego, ważnym aspektem opieki zdrowotnej nad ta grupą pacjentów jest analiza czynników rokowniczych. Każdy projekt, którego wyniki pogłębiają naszą wiedzę na temat czynników związanych z rakiem jelit grubego niewątpliwie zasługuje na uwagę ze względu na znaczenie zdrowotne, a także społeczne i naukowe, a do takich należy oceniana praca. Przeprowadzona pogłębiona analiza z uwzględnieniem różnic terytorialnych, przy użyciu sprecyzowanego narzędzia badawczego, przeprowadzona na określonej populacji wskazuje na oryginalność podjętej problematyki badawczej.

Rozpatrując trafność i oryginalność podjętej problematyki badawczej w wykorzystaniem badania populacyjnego High Resolution, należy wskazać, że jest to ciekawy, ważny, znaczący model analiz w przypadku określonych chorób nowotworowych. Uważa się, że analizy prowadzone z wykorzystaniem relatywnie dużych baz danych posiadają znaczącą wartość analityczną i umożliwiają identyfikację zjawisk oraz zależności, trudnych do uchwycenia na podstawie innych modeli badań. Analiza w wybranych subpopulacjach może zmniejszać wpływ zróżnicowania populacji na badane cechy. Analizy porównawcze w przypadku pacjentów zamieszkujących obszary wiejskie i miejskie na tę znaczącą przewagę, że dysponujemy dobrym narzędziem identyfikującym pacjentów pod względem zamieszkania, jakim jest kod TERYT. O znaczeniu stosowania kodów TERYT w prowadzonych badaniach świadczą liczne prace znane recenzentowi, w tym współautorstwo prac wykorzystujących ten kod do badań obejmujący prawie całą populację mieszkańców Polski.

Uzyskane rezultaty i ich znaczenie dla nauki i praktyki

Głównym celem pracy była analiza struktury i natężenia występowania wybranych czynników rokowniczych u chorych na raka jelita grubego w zależności od miejsca zamieszkania (obszary miejskie lub obszary wiejskie) w odniesieniu do chorych zamieszkujących na terenie województwa świętokrzyskiego.

W rozprawie przedstawiono także cele szczegółowe:

1. Analiza epidemiologiczna poziomu zagrożenia rakiem jelita grubego w województwie świętokrzyskim według płci, wieku i miejsca zamieszkania;
2. Ocena zróżnicowania wybranych czynników rokowniczych: wiek, płeć, stopień zaawansowania choroby, obciążenie chorobami współistniejącymi i czas oczekiwania na leczenie u chorych na raka jelita grubego w woj. świętokrzyskim według miejsca zamieszkania;
3. Praktyczne sprawdzenie przydatności metody HR w warunkach Polski do oceny zróżnicowania czynników rokowniczych i zastosowania ich w polityce zdrowotnej do niwelowania niekorzystnych różnic wynikających z miejsca zamieszkania.
4. Analiza zróżnicowania populacyjnych wskaźników 5-letnich przeżyć z uwzględnieniem najważniejszych czynników rokowniczych, w tym miejsca zamieszkania – miasto/wieś.

Uzyskane wyniki to przede wszystkim wyodrębnienie badanej grupy 576 pacjentów, którzy zostali opisami jako osoby, które w 2013 r. w województwie świętokrzyskim zarejestrowano jako zachorowań na raka jelita grubego, które zostały włączone do badania TRANSCAN i przeanalizowane pod względem wybranych czynników rokowniczych w niniejszej pracy.

W pracy przedstawiono także dane na temat zachorowalność na raka jelita grubego w latach 2000-2018 roku, umieralność z powodu raka jelita grubego w latach 2000-2018 roku. Ponadto przedstawiono dane na temat charakterystyki badanej populacji chorych, struktura stopnia zaawansowania choroby w tej grupie, występowanie chorób współistniejących z użyciem indeksu Charlsona, czas oczekiwania od rozpoznania do podjęcia leczenia, stosowane metody diagnostyczne, wskaźniki względnych 5-letnich przeżyć.

Wyniki te zaprezentowane w formie tabelarycznej i graficznej oraz omówione w tekście i zinterpretowane w dyskusji posiadają niekwestionowaną wartość zarówno naukową, jak i praktyczną. Z punktu widzenia naukowego przedstawione wyniki dają podstawę do dalszych poszerzonych badań w stosunku czynników związanych z rakiem jelita grubego. Przedstawione dane wskazują na możliwe kierunki dalszych badań, w szczególności można rozważyć poszerzenie badania czynników zwiększających ryzyka wystąpienia raka jelita grubego a także czynników powiązanych z rokowaniem w tej grupie pacjentów. Prezentowane wyniki to kolejny ważny krok w badaniach określonych populacji z wykorzystaniem zdefiniowanych rejestrów oraz wykorzystaniem rozbudowanych instrumentów analizy statystycznej. Praktyczne zastosowanie wyników pracy to propozycja czynników, które można brać pod uwagę z codziennej praktyce klinicznej powiązanych z rokowaniem u chorych z rakiem jelita grubego. W wymiarze zdrowia publicznego – prezentowane dane mogą być przydatne do podejmowania działań w zakresie poprawy procesu opieki na pacjentami z rakiem jelita grubego.

Poprawność formalno-językowa, stylistyczna i interpunkcyjna.

Praca jest napisana i zredagowana zgodnie z zasadami pisania prac naukowych oraz regułami języka polskiego. Autorka umiejętnie przedstawia własną ocenę, jak też umiejętnie je opisuje w kontekście innych danych zaczerpniętych z piśmiennictwa. Autorka ogólnie dość dobrze omawia wyniki i formułuje wnioski.

2. Ocena metodologiczna pracy.

Poprawność formułowania problemów i hipotez.

Praca ma charakter typowo eksploracyjny z umiejętnym wykorzystaniem dostępnych danych. Eksploracja ta jest relatywnie szeroka. W tej sytuacji można uznać za uzasadniony brak w pracy wyraźnie wyodrębnionych hipotez. Wobec braku hipotez szczególne znaczenie ma sformułowanie celów pracy. Cel główny i cele szczegółowe są sformułowany poprawnie, z tym, że można zastanawiać się, czy właściwe jest używanie określenia „poziomu zagrożenia" Uwaga ta ma charakter subtelny, i w niczym nie umniejsza wartości naukowej pracy.

Trafność doboru metod i narzędzi badawczych, umiejętność ich zastosowania.

W rozprawie opisano źródła analizowanych danych. Podkreślić należy także, że do badań włączono wszystkie przypadki zgłoszone do ŚBRN z rozpoznaniem: pierwotny, inwazyjny nowotwór jelita grubego. Żadnych większych zastrzeżeń nie budzą także zastosowane metody analizy. Wyniki sugerują wykorzystanie poprawki Yatesa w wybranych analizach z użyciem testu nieparametrycznego chi kwadrat. Poprawka Yatesa ma określone przesłanki zastosowania.

Prawidłowość układu pracy i struktury podziału treści.

Układ pracy jest typowy dla prac o charakterze empirycznym i zawiera wszystkie wymagane elementy merytoryczne i spisy. Część empiryczna jest poprzedzona wstępem, w którym przedstawiono cztery kluczowe dla pracy zagadnienia:

1. Sytuacja epidemiologiczna raka jelita grubego na świecie i w Polsce,
2. Czynniki ryzyka występowania raka jelita grubego,
3. Najważniejsze czynniki rokownicze (prognostyczne),
4. Struktura demograficzna województwa świętokrzyskiego w 2013r.,
5. Historia badań High Resolution.

Dobór literatury i umiejętność wykorzystania źródeł.

W pracy wykorzystano 148 źródeł. W przypadku powoływania się na źródła internetowe, ze względu na dużą zmienność prezentacji takich materiałów, standardem jest podawanie dat dostępu, jednakże należy to czynić w sposób jednolity. Przykładowo przypis nr 130 - „(data akcesji:30.09.2021 r.)", przypis 138 - „(dostęp: 26.10.2021 r.)". Piśmiennictwo można uznać za aktualne, przywoływane w różnych fragmentach pracy w sposób celowy.

Inne uwagi

1. Wzór Karty Zgłoszenia Nowotworu Złośliwego powinien być bardziej czytelny. Bardzo wyraźną wadą dla tej pracy jest fragmentaryczne zamieszczone treści wpisów na tej Karcie.
2. Wzór Karty diagnostyki i leczenia onkologicznego (karta DILO) jest mało czytelny.
3. Rycina 9 i 13 w mojej ocenie mają nieprawidłowy dobór formy prezentacji danych. Przykładowo, na rycinie 9 można czytelnie śledzić trend zachorowań

wśród mężczyzn ponieważ poszczególne kolumny zaczynają się na tym samym poziomie. Podobne analiza może być utrudniona dla kobiet ponieważ kolumny dla kobiet zaczynają się na różnych poziomach.

4. Należy w rozprawie dokładniej wyjaśnić kwestię chorób współistniejących wśród mieszkańców obszarów miejskich i wiejskich. Przykładowe fragmenty rozprawy mogące budzić wątpliwości:

Strona 60: „**Populację chorych mieszkających na wsi cechował lepszy stan zdrowia, wyrażony mniejszym obciążeniem chorobami współistniejącymi**, co znalazło odzwierciedlenie w wyższym wskaźniku 5-letnich przeżyć w porównaniu z chorymi mieszkającymi w mieście."

Strona 54-55: „Podsumowując, należy stwierdzić, że przeprowadzone analizy nie ujawniły oczekiwanych, znaczących różnic w strukturze większości analizowanych czynników rokowniczych u mieszkańców miasta i wsi województwa świętokrzyskiego, **z wyjątkiem większego obciążenia mieszkańców wsi chorobami współistniejącymi** (różnica istotna statystycznie) oraz prawdopodobnie mniejszą liczbą badań diagnostycznych (różnica także istotna statystycznie)."

Strona 42: „W tabeli 11 przedstawiono obciążenie chorobami współistniejącymi z uwzględnieniem stopnia zaawansowania choroby. **Chorzy z regionalnym stopniem zaawansowania raka, mieszkający w mieście byli bardziej obciążeni chorobami współistniejącymi niż mieszkający na wsi** (Tab. 11). W odniesieniu do innych stopni zaawansowania próby są zbyt mało liczne. "

Strona 41: „Obciążenie dodatkowymi chorobami, wyrażone Indeksem Charlsona (CCI), dla wszystkich przypadków powyżej 40 r. ż. zostało przedstawione w tabeli 9. **Na wsi odsetek chorych, którzy nie mieli żadnej choroby z uwzględnionych na liście chorób współistniejących był o około 10 punktów procentowych wyższy niż w mieście** (Tab. 9). Struktura obciążenia chorobami współistniejącymi różniła się istotnie między miastem a wsią. **Odsetek chorych w mieście ze średnim lub wysokim CCI był istotnie wyższy w porównaniu do chorych na wsi.**"

5. Wniosek nr 4 na stronie 60: " Brak jednoznacznej zależności pomiędzy niższym statusem socjoekonomicznym, przypisywanym obszarowi wiejskiemu, a niekorzystną strukturą czynników rokowniczych sugeruje poprawę warunków życia mieszkańców na wsi i/lub zbyt małą czułość klasyfikacji TERYT wykorzystywanej w badaniach nierówności w zdrowiu. "

Komentarz: Sugestie dotyczące czułości kodu TERYT można ująć w dyskusji. We wnioskach takie sugestie nie powinny być umieszczane.

Podsumowanie opinii

Podsumowując opinię stwierdzam, że praca, mimo obecności niedociągnięć stanowi ważne, oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, jakim jest analiza czynnik związanych z rakiem jelita grubego w populacji mieszkańców województwa świętokrzyskiego, z wykorzystaniem danych z badania populacyjnego High Resolution. Autorka rozprawy wykazała umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

3. Wniosek recenzenta.

Biorąc pod uwagę celowość podjęcia tematu oraz wartość naukową i praktyczną uzyskanych wyników - stwierdzam, że rozprawy doktorska *autorstwa mgr Katarzyny Kwiatkowskiej pt.:* „zróżnicowanie czynników rokowniczych pomiędzy miastem a wsią u chorych na raka jelita grubego w województwie świętokrzyskim – badanie populacyjne High Resolution" spełnia w pełni kryteria określone ustawie z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2003 r. Nr 65, poz. 595 z późn. zm.). W związku z powyższym składam wniosek do *Rady Naukowej Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego PZH – Państwowy Instytut Badaczy* o dopuszczenie mgr Katarzyny Kwiatkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Radom, 27 marca 2022 r.

Dr hab. n. med. Krzysztof Kanecki

Krzysztof Kanecki