

Prof. dr hab. med. Barbara Skrzydło-Radomańska
Katedra i Klinika Gastroenterologii
Uniwersytet Medyczny
w Lublinie

Lublin 21.11.2017

Ocena rozprawy doktorskiej

Iek. med. Anny Marii Pietrzak zatytułowanej:

„Ocena wymagających hospitalizacji powikłań po kolonoskopii profilaktycznej – prospektywne badanie kliniczno-kontrolne”

Wobec zastraszającego wzrostu liczby zachorowań na nowotwory złośliwe odnotowanego w ostatnich dekadach (w Polsce jest on trzykrotny), podkreślić należy kluczową rolę profilaktyki oraz rozpoznawania nowotworów w możliwie najwcześniejszych stadiach umożliwiających skuteczne leczenie. Rak jelita grubego aktualnie znajduje się na drugim miejscu w Polsce pod względem zachorowalności na nowotwory złośliwe zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Jest najczęstszym nowotworem złośliwym w Europie i jedną z trzech najczęstszych przyczyn zgonu chorych na nowotwory złośliwe w Europie i Stanach Zjednoczonych.

Problematyka dotycząca raka jelita grubego nurtuje i koncentruje uwagę badaczy, epidemiologów i klinicystów z powodu wzrastającej częstości występowania tego nowotworu, wciąż niezadowalających wyników jego leczenia w warunkach polskich, a przede wszystkim z powodu istnienia czynników umożliwiających poprawę jego wykrywania i diagnostyki na etapie zmian wczesnych. Ponad 90% przypadków raka jelita grubego wywodzi się z jego gruczolaków oraz niektórych polipów ząbkowanych , a najczęstszą formą raka wczesnego jest gruczolak z ogniskiem raka.

Poprawa wykrywalności zmian prekursorowych czy bezobjawowych nowotworowych zmian wczesnych stała się możliwa dzięki wprowadzeniu na szeroka skalę profilaktycznych programów populacyjnych badań przesiewowych. Oceniając przydatność różnych metod

diagnostycznych dla potrzeb skryningu (czułego, swoistego, szybkiego, powtarzalnego, bezpiecznego i akceptowalnego) wykazano, że badania przesiewowe zmniejszają zachorowalność i śmiertelność w odniesieniu do raka piersi, szyjki macicy i właśnie raka jelita grubego (RJG). Mimo braku bezpośrednich porównań wszystkich metod skryningowych w RJG, analizy statystyczne wykazują że najskuteczniejszą z nich powinna być kolonoskopia. W Polsce od 2000 roku działa Program Badań Przesiewowych (PBP) w kierunku wczesnego wykrywania raka jelita grubego oparty od początku na badaniu kolonoskopowym, stworzony z bezcennej inicjatywy liderów wiodącego w kraju Ośrodka, jakim jest Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Onkologii Klinicznej CMKP. Ponadto od 2009 roku Polska bierze także udział w populacyjnym badaniu naukowym NORDICC oceniającym długotrwały efekt profilaktyczny kolonoskopii jeśli chodzi o zapadalność i śmiertelność z powodu raka jelita grubego.

Jednakże korzyści w odniesieniu do wykrywalności, a co za tym idzie przeżywalności i umieralności na nowotwory wynikają nie tylko z dostępności do badania, ale również z wykorzystania tej możliwości przez społeczeństwo, czego przejawem jest zgłaszalność na badania skryningowe. W Polsce zgłaszalność ta jest nie tylko niższa niż w innych krajach, ale i niższa niż planowano – wynosi ok. 20% zależnie od regionu. Można zakładać, że po części wynika to z niedostatecznej edukacji zarówno pracowników służby zdrowia, jak i populacji docelowej, ale także trzeba być świadomym, że najważniejszą cechą badania przesiewowego z punktu widzenia każdej ze stron powinno być jego bezpieczeństwo. Dlatego podjęcie przez Panią lek. med. Annę Marię Pietrzak tematu badań zmierzających do wyjaśnienia wątpliwości i określenia jednoznacznie bezpieczeństwa kolonoskopii profilaktycznej jest słuszne, uzasadnione i oczekiwane.

Uważam, że przedstawiona mi do recenzji dysertacja stanowi bardzo istotny krok w dążeniu do poprawy skuteczności programu badań profilaktycznych w postaci kolonoskopii przesiewowej, między innymi poprzez zwiększenie wiedzy na temat jej bezpieczeństwa i w dalszym oczekiwaniu – poprawy zgłaszalności.

Cele swojej ciekawej pracy Pani lek. med. Anna Maria Pietrzak sformułowała jasno i konkretnie jako:

- **cel pierwszoplanowy** : ocena częstości hospitalizacji oraz zgonów do których doszło w ciągu 30 dni u osób poddanych kolonoskopii profilaktycznej w porównaniu z częstością hospitalizacji oraz zgonów w grupie kontrolnej
oraz

- **cel drugorzędowy** : identyfikacja pewnych i prawdopodobnych ciężkich działań niepożądanych prowadzących do hospitalizacji w grupie badanej w porównaniu z kontrolną a także
- **cel dodatkowy**: stratyfikacja częstości i ciężkości powikłań poprzez stworzenie klasyfikacji powikłań związanych z kolonoskopią(*Colonoscopy Related Adverse Event Scale* : CRAde-S) oraz
- punkt końcowy : ocena z wyodrębnieniem **zdarzeń wczesnych które wystąpiły do 8 dni od badania kolonoskopowego** w trzydziestodniowym okresie obserwacji w porównaniu z grupą kontrolną.

W wyniku powyższej inspiracji Autorka zaplanowała bardzo interesujące i unikalne jak dotąd badanie kliniczno-kontrolne z randomizacją i grupą kontrolną, którego rezultatem jest oceniana dziś przeze mnie rozprawa doktorska. Praca zawarta na 89 stronach wydruku komputerowego składa się z 6 rozdziałów i ich podrozdziałów obejmujących: wstęp, cele pracy, materiał i metody badań, ich wyniki oraz wnioski z dyskusją, bibliografię złożoną z 55 pozycji oraz załącznik z ankietą deklarującą aktualny stan zdrowia uczestników badania. Streszczenie w języku polskim i angielskim przedstawione zostało na początku opracowania. W tekst wkomponowanych jest wiele wykresów (21) i tabel (14) zawierających cenne zestawienia informacji o aktualnych danych epidemiologicznych dotyczących zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe oraz czasu przeżycia w zależności od roku rozpoznania, lokalizacji, stopnia zaawansowania oraz trendów zachorowalność i umieralności na raka jelita grubego w Polsce i na świecie wraz z odsetkiem przeżyć pięcioletnich. Kolejne z nich dotyczą porównania różnych metod skryningowych, odsetków zgłaszalności w różnych populacjach i opisywanych dotychczas powikłań po kolonoskopii wraz z częstością raportowaną w piśmiennictwie.

Podkreślić należy ogromną wiedzę, twórczy potencjał, wielkie zaangażowanie i doskonałe przygotowanie lek. med. Anny Marii Pietrzak do realizacji zaplanowanych zadań, niełatwych i szeroko rozbudowanych.

Nie sposób nie dostrzec istotnej zalety pracy, w której ogrom informacji przedstawiony jest w sposób przejrzysty i zrozumiały, jak również zwarty, zestawiony z najnowszą literaturą i bez zbędnego nadmiaru objętości. Rozdziały dalszej części pracy zawierają informacje na temat grupy badanej i zastosowanych metod badawczych.

Badanie zaprojektowano zgodnie z zasadami raportowania badań prospektywnych CONSORT. Miało ono charakter badania kliniczno-kontrolnego zagnieżdżonego we

wspomnianym badaniu NORDICC. Materiał do badań stanowiła reprezentatywna grupa osób w wieku od 55 do 64 lat zamieszkująca jeden obszar geograficzny w latach 2009-2011. Grupa ta pochodziła z rejestru ludności. Dla każdej z osób u których wykonano kolonoskopię dobrano po dwie osoby z wcześniej wylosowanej kohorty kontrolnej (tej samej płci, podobnej daty urodzenia, o zbliżonym miejscu zamieszkania). Schematy przydziału par grupy kontrolnej do badanej po interwencji, sposób ekstrakcji danych z uzyskanych baz oraz schemat kompilacji bazy danych zostały jasno zilustrowane i dokumentują wiarygodność materiału. Początek obserwacji w każdej trójce osób był identyczny. Podział na grupy: badaną i kontrolną odbył się drogą randomizacji, co zapewniło uzyskanie dwóch niemal identycznych grup pod względem znanych i nieznanymi czynników klinicznych. Randomizacji dokonano przy użyciu oprogramowania statystycznego Statistica, StataSoft. Badanie zaplanowano u 49 560 uczestników, z których 16 520 zaproszono na kolonoskopię. Ponieważ na zaproszenie odpowiedziało 4 011 osób (poziom zgłaszalności 24,3%), a w grupie kontrolnej znalazło się 8 022 osoby, populacja badana poddana analizie wynosiła 12 033 osoby. Grupę tę sprawdzono pod kątem nowotworów w Krajowym Rejestrze Nowotworów, zaś pod kątem zgonów w rejestrze Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji (MSWiA). Następnie dla obu grup przeszukano bazę Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w celu ustalenia dat i przyczyn hospitalizacji wg kodowania ICD 10. Za początek obserwacji dla wszystkich uczestników uznano dzień kolonoskopii w grupie poddanej skryningowemu badaniu. Działania niepożądane będące przyczyną hospitalizacji w obydwu grupach podzielono na te związane w sposób pewny z kolonoskopią (krwawienie, zespół po polipektomii, perforacja) oraz związane w sposób prawdopodobny (powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego, ośrodkowego układu nerwowego, układu pokarmowego, zakażenia, zgon). W populacji analizowanej odsetek hospitalizacji związanych z kolonoskopią (w sposób pewny i prawdopodobny) w ciągu 30 dni wyniósł 0,28% (w grupie badanej=0,36%, a w kontrolnej=0,24%). W każdej z grup wystąpił jeden zgon. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między grupami ($p=0,267$). Po wyłączeniu w grupie badanej hospitalizacji związanych z kolonoskopią w sposób pewny (zespół po polipektomii oraz krwawienie po polipektomii = 0,05%) odsetki te były jeszcze bardziej zbliżone (0,28% vs. 0,24%, $p=0,698$). Odsetek powikłań pewnych dla grupy badanej wyniósł 0,08%, co klasyfikuje ciężkie, wymagające hospitalizacji powikłania w sposób pewny związane z kolonoskopią skryningową jako bardzo rzadkie (1: 1300 badanych). Analiza ta podważa założenia, że profilaktyczne badanie kolonoskopowe może prowadzić do powikłań ogólnoustrojowych,

należy więc przyjąć, że w kategorii powikłań po kolonoskopii skryningowej należy rozpatrywać tylko powikłania bezpośrednio związane z procedurą.

Analiza statystyczna wyników przeprowadzona została w programie statystycznym Stata, ver.13.1. Porównań zmiennych kategoryzowanych dokonano testem chi kwadrat lub dokładnym testem Fischera. Wszystkie testy wykonano na poziomie istotności 0,05.

Na każdym etapie lektury rozprawy zwraca uwagę dbałość Autorki o przejrzystość wypowiedzi. Znajduje to wyraz w formie prezentacji wyników popartych tabelami i jasnym komentarzem słownym oraz w bardzo wnikliwej dyskusji.

Rzeczowa dyskusja szeroko omawia uzyskane wyniki w zestawieniu z rezultatami innych badań ukierunkowanych podobnie, lecz już to retrospektywnych, już to bez randomizacji, już to z oceną opartą o subiektywnie wypełniane ankiety, już to bez precyzowania wskazań jako wyłącznie profilaktyczne, z różną liczebnością badanych i w różnych przedziałach wiekowych oraz bez obiektywizacji danych o powikłaniach innych niż bezpośrednio związane z zabiegiem w postaci rejestrów szpitalnych czy pochodzących np. z systemu ubezpieczeniowego. W świetle tego omawiana praca przedstawia się jako unikatowe prospektywne opracowanie przeprowadzone na reprezentatywnej grupie populacji skryningowej wybranej do badania przez niezależną instytucję państwową (MSWiA), analizujące jedynie kolonoskopie profilaktyczne z jednolitą grupą kontrolną z randomizacją 2:1 zgodną z metodyką badania kliniczno-kontrolnego, oparte o **obiektywną** ocenę powikłań dokonaną przez lekarza czy zarejestrowaną w NFZ, z oceną wszystkich przyczyn hospitalizacji po wykonanym badaniu i z wprowadzeniem klasyfikacji powikłań po kolonoskopii w celu dalszego prowadzenia badań w sposób ujednoliczony. W badaniu określono także optymalny czas nadzoru wynoszący 14 dni dla uczestników programów badań skryningowych. Należy jednak pamiętać, że przeprowadzone badanie było badaniem jednoosrodkowym, prowadzonym w trzeciorzędowym ośrodku referencyjnym z relatywnie niedużą liczbą uczestników pochodzących z jednorodnej populacji obszaru stołecznego o dość wysokim statusie społecznym, więc uznając to za pewne ograniczenie wnioskowania warto kontynuować kolejne badania i obserwacje.

Wnioski z pracy zredagowane są prawidłowo i wynikają z przeprowadzonych badań. Nie zidentyfikowano czynników ryzyka hospitalizacji zależnych od kolonoskopii ani dodatkowego ryzyka zdarzeń niepożądanych.

Uważam, że lekarz medycyny Anna Maria Pietrzak jest osobą obdarzoną wielkim potencjałem twórczym, a w zaprezentowanej pracy na stopień doktora nauk medycznych zrealizowała swoje cele badawcze uzyskując odpowiedzi na postawione pytania i

potwierdzając umiejętność wykorzystania skomplikowanego warsztatu badawczego z mrówczą pracowitością i jubilerską finezją.

Przedstawioną mi do recenzji ciekawą, rzetelną, wartościową i owocną - praktycznie i przyszłościowo - pracę lek. med. Anny Marii Pietrzak oceniam bardzo wysoko. Rozprawa ta spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz. 595, z późn.zm.), wnoszę więc do Wysokiej Rady Naukowej Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego o dopuszczenie jej Autorki do dalszych etapów przewodu doktorskiego, aby uwieńczyć ten tok postępowania nadaniem Pani Annie Marii Pietrzak stopnia doktora nauk medycznych. Ponadto uwzględniając ogrom wysiłku poświęconego badaniom i praktyczne wynikające z nich korzyści w postaci potwierdzenia bezpieczeństwa kolonoskopii profilaktycznej wnoszę także o wyróżnienie niniejszej dysertacji.

Barbara Skrzydło-Radomańska

