

Dr hab.n.med. Andrzej Białek
Katedra i Klinika Gastroenterologii
Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Ocena rozprawy doktorskiej lekarza Marka Bugajskiego

pt. „Ból związany z przesiewową kolonoskopią - analiza czynników ryzyka bólu i odczuć pacjenta”

Rak jelita grubego stanowi problem kliniczny w Polsce i na świecie. Pomimo skupienia uwagi badaczy na tej chorobie, odnotowuje się istotny wzrost zachorowań na ten nowotwór. Liczba zachorowań w Polsce w ciągu ostatnich 30 lat wzrosła 4-krotnie a liczba zgonów 2,5-krotnie. Prognozy przewidują nieustanny wzrost zachorowań nawet o 77% do roku 2030.

Te niekorzystne trendy epidemiologiczne mogą być przełamane dzięki badaniom profilaktycznym. Pozwalają one na wczesne wykrycie raka jelita grubego, zwiększenie szans na jego całkowite wyleczenie lub nawet zapobieżenie jego rozwojowi przez wykrycie i usunięcie zmian prekursorowych jakimi są polipy gruczołowe jelita grubego.

W Polsce od 2000 roku wykonywane są badania kolonoskopowe profilaktyczne w ramach oportunistycznego Programu Badań Przesiewowych (PBP). Ponadto od 2012 roku prowadzony jest zaproszeniowy program badań przesiewowych, w którym osoby w wieku 55 - 64 lat otrzymują imienne zaproszenia na badanie kolonoskopowe.

Pomimo szeroko prowadzonej akcji medialnej a także przez lekarzy rodzinnych oraz kluczowego znaczenia tego badania dla wykrywania i leczenia raka jelita grubego, kolonoskopia postrzegana jest jako nieprzyjemna, bolesna i krępująca, co stanowi jeden z głównych czynników zmniejszających zgłaszalność na to badanie.

Dlatego też poszukuje się czynników ryzyka bólu związanego z kolonoskopią, których modyfikacja mogłaby zmienić niekorzystną opinie o tym badaniu i zwiększyć zgłaszalność. Dotychczas zidentyfikowano czynniki związane z pacjentem, takie jak: płeć

żeńską, niski wskaźnik masy ciała, czy przebytą operację brzuszną. Uważa się, że istnieją ponadto modyfikowalne czynniki wpływające na ból, takie jak: krótszy czas wprowadzania aparatu, użycie cienkiego, pediatrycznego kolonoskopu czy doświadczenie endoskopisty.

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Endoskopii Przewodu Pokarmowego (ESGE, European Society of Gastrointestinal Endoscopy), jednym z kluczowych parametrów monitorowania jakości kolonoskopii jest odczucie pacjenta ze szczególnym uwzględnieniem odczucia bólu. Program badań przesiewowych od początku swojego istnienia objęty był monitorowaniem, między innymi przez wypełnienie ankiety Gastronet dotyczącej odczuć pacjenta w trakcie i po badaniu. Ankieta ta umożliwia więc identyfikację modyfikowalnych czynników bólu związanego z kolonoskopią.

Kolejnym parametrem monitorowania jakości według rekomendacji ESGE jest odsetek powikłań towarzyszących kolonoskopii. Uczestnicy Programu Badań Przesiewowych mogą zgłaszać powikłania z użyciem kwestionariusza Gastronet lub bezpośrednio do ośrodka wykonującego badanie.

Metoda taka zbierania informacji okazała się nie w pełni skuteczna. Po pierwsze, wypełnienie ankiety zależy od uczestnika i z wielu powodów może być zaniechane. Po drugie, forma wpisania danych o powikłaniach pod postacią wolnego tekstu może być trudna lub niemożliwa do analizy. Efektem tego jest niższy niż oczekiwano odsetek odesłanych ankiet Gastronet po badaniu, wynoszący 60 - 65%. Ponadto skanowanie i obsługa ankiet jest bardzo czasochłonna i kosztochłonna co może mieć wpływ na finansowanie w przyszłości badań przesiewowych. Znalezienie innych, alternatywnych dróg wprowadzania danych, takich jak platforma cyfrowa, mogłoby przyczynić się do zwiększenia odsetka odpowiedzi zwrotnych ankiety i zmniejszenia kosztów.

Praca doktorska lekarza Marka Bugajskiego pt. „Ból związany z przesiewową kolonoskopią - analiza czynników ryzyka bólu i odczuć pacjenta” jest wpisany w nurt badań prowadzonych od wielu lat w Klinice Gastroenterologii i Hepatologii CMKP i opartych o Program Badań Przesiewowych, którego inicjatorem i koordynatorem jest prof.dr hab. Jarosław Reguła a dr hab.n.med. Michał Kamiński jest jednym z głównych badaczy i autorytetem światowym w tej dziedzinie oraz Kierownikiem Centrum Profilaktyki Nowotworów Centrum Onkologii w Warszawie.

Przedstawiona mi do recenzji dysertacja stanowi bardzo istotny element w dążeniu do poprawy jakości i skuteczności badań kolonoskopowych w Programie Badań Przesiewowych przez budowanie wiedzy na temat czynników bólu i powikłań a także poszukiwanie metod zwiększenia odsetka informacji zwrotnej od pacjentów poddanych badaniu.

Doktorant w swojej pracy sformułował jasno i wyraźnie cele i hipotezy badawcze:

- * cel pierwszoplanowy: oszacowanie częstości bólu odczuwanego w trakcie i po kolonoskopii oraz identyfikacja modyfikowalnych czynników ryzyka bólu związanego z kolonoskopią
- * hipoteza: istnieją modyfikowalne, dotychczas nieopisane czynniki ryzyka bólu związanego z kolonoskopią,
- * cel drugoplanowy badania: ocena przydatności nowych, cyfrowych metod uzyskiwania informacji zwrotnej od pacjentów poddanych koloskopii w ramach PBP,
- * hipoteza: użycie nowych, cyfrowych metod uzyskiwania informacji zwrotnej zwiększa odsetek odpowiedzi na ankietę a uzyskiwana informacja o powikłaniach jest bardziej wiarygodna.

Powyższe cele badawcze realizowane były w dwóch częściach pracy: pierwszoplanowy cel jakim było oszacowanie częstości i identyfikacja czynników ryzyka bólu związanego z kolonoskopią oparty był na retrospektywnej analizie danych z PBP z lat 2014 i 2015. Badanie wykonano zostało zgodnie z wytycznymi TRIPOD. Natomiast druga część pracy, ocena przydatności cyfrowych metod uzyskiwania informacji zwrotnej od pacjentów poddanych kolonoskopii w ramach PBP było randomizowanym badaniem w dziedzinie zdrowia publicznego przeprowadzonym w latach 2015-2016 i wykonanym zgodnie z wytycznymi CONSORT. Badanie to było zarejestrowane w Fińskim Rejestrze Nowotworowym. Obie części badania realizowane były i finansowane z Programu Polsko-Norweskiej Współpracy Badawczej.

Pod względem redakcyjnym praca składa się z 79 stron tekstu, pogrupowanego w 9 rozdziałach i ich podrozdziałach, obejmujących: wstęp, cele i hipotezy badawcze, materiał i metody, wyniki, dyskusję, wnioski, streszczenie, piśmiennictwo złożone z 92 pozycji i załączniki z ankietą Gastronet. W tekst wkomponowanych jest wiele rycin (6) i tabel (7).

W celu zbadania postawionych hipotez i celów badawczych Doktorant przeprowadził retrospektywną analizę danych z PBP, obejmujących wszystkie badane osoby w Polsce w

latach 2014 i 2015. Z analizy wykluczono rekordy bez pełnych danych oraz kolonoskopii wykonanych przez endoskopistów z liczbą badań < 100. Analizie poddano czynniki związane z pacjentem, typy sedacji, czynniki związane z badaniem oraz endoskopistą. Wykonano analizę statystyczną obejmującą stworzenie jedno i wieloczynnikowych modeli regresji logistycznej, obliczono odsetki bolesnych kolonoskopii dla każdego endoskopisty z uwzględnieniem czynników ryzyka z wykorzystaniem testów t-studenta, chi-kwadrat, Fishera i McNemara, uznając wartość $p < 0,05$ jako istotną statystycznie.

Do badania randomizowanego w dziedzinie zdrowia publicznego włączono wszystkich kolejnych pacjentów poddawanych kolonoskopii przesiewowej w dwóch warszawskich ośrodkach w 2015 i 2016 roku. Pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1 do ramienia badanego (wolny wybór ankiety w formie papierowej, telefonicznej lub internetowej) lub kontrolnego (dotychczasowa praktyka ankiety papierowej). Dodatkowo, do osób z ramienia kontrolnego wykonywano telefon po 30 dniach w celu przeprowadzenia automatycznej ankiety dotyczącej powikłań; w grupie kontrolnej powikłania zgłaszane były samodzielnie. Założono wykrycie różnicy pomiędzy grupą badaną i kontrolną z mocą 0.90 i poziomem istotności 5%. Grupy porównano z użyciem testów chi-kwadrat i Fishera.

Analizie retrospektywnej poddano ostatecznie 22 725 kolonoskopii w których uzyskano odpowiedzi na ankietę Gastronet, spośród 35 216 włączonych do badania (odsetek odpowiedzi wyniósł 64,5%). W analizie wieloczynnikowej stwierdzono, że znieczulenie propofolem, doświadczenie endoskopisty, dobre przygotowanie jelita do badania oraz najnowsza generacja endoskopu istotnie obniżało ryzyko bolesnej kolonoskopii. Wpływ doświadczenia endoskopisty powodował nawet 23-krotny wzrost odsetka bolesnych kolonoskopii. Dlatego też zasugerowano w pracy, że najskuteczniejszym sposobem redukcji odsetka bolesnych kolonoskopii jest odpowiednio ukierunkowany trening. Natomiast nie stwierdzono przewagi bezbolesnych kolonoskopii przy użyciu analgosedacji benzodiazepiną i opioidem w porównaniu do badania bez analgosedacji. Po raz pierwszy wykazano też, że dobre oczyszczenie jelita zmniejsza ryzyko bolesnego badania. Badanie randomizowane wykonano na 2 541 uczestnikach (1 260 w ramieniu kontrolnym i 1 281 w ramieniu badanym). Stwierdzono graniczny, nieistotny statystycznie wzrost odsetka odpowiedzi wśród badanych uczestników. Jednak w podgrupach o wyjściowo niższym odsetku odpowiedzi (osoby < 60rż, mężczyźni, jeden z ośrodków) wzrost odsetka odpowiedzi osiągnął istotność statystyczną. W grupie badanej zgłoszono

więcej zdarzeń niepożądanych: 79 powikłań, w tym dwa poważne w porównaniu do braku powikłań w grupie kontrolnej.

Dyskusja w pracy prowadzona została rzeczowo i zwięźle. Autor w sposób niezwykle kompetentny porównał uzyskane przez siebie wyniki badań z danymi literaturowymi. Odniósł się także krytycznie do ograniczeń pracy jakimi jest duża ilość wykluczonych rekordów (18,6%) oraz niski, 64.5% odsetek odpowiedzi na kwestionariusz Gastronet.

Przedstawione wyniki poparte rzeczową dyskusją pozwoliły Doktorantowi na sformułowanie czterech wniosków, z których najważniejszy jest odpowiedzią na pierwszoplanowy cel pracy: zidentyfikowano modyfikowalne czynniki ryzyka bolesnej kolonoskopii, z których najsilniejszym jest endoskopista. Nie mniej istotne są wnioski, wynikające z odpowiedzi na drugoplanowe cele pracy: wolny wybór formy ankiety nie był gorszy od dotychczasowej praktyki a w grupach o wyjściowo niższym odsetku odpowiedzi zaobserwowano istotny wzrost.


Tylko z obowiązku recenzenta przedstawiam drobne uwagi redakcyjne:

1. W Rycinie 4: legenda osi rzędnych jest odwrócona w stosunku do innych wykresów pracy,
2. W niektórych pozycjach piśmiennictwa (24, 41, 51, 73, 88) pominięto pojedyncze numery stron cytowanego artykułu.

Chciałbym jednak podkreślić, że powyższe uwagi w żadnej mierze nie wpływają na moją bardzo wysoką ocenę pracy.

Bez wątplenia, oceniana przeze mnie praca jest świetnie przeprowadzoną analizą retrospektywną oraz doskonale zaprojektowanym klinicznym badaniem z randomizacją i grupą kontrolną. Jest to ciekawe badanie, rzetelnie wykonane, z praktycznymi wnioskami w bardzo ważnej dziedzinie badań profilaktycznych. Rozprawa ta spełnia warunki ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym. **Wnoszę więc do Wysokiej Rady Naukowej Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego o dopuszczenie jej Autora do dalszych etapów przewodu doktorskiego.** Ponadto uwzględniając ogrom wysiłku poświęconego badaniom, doskonały warsztat naukowy i praktyczne korzyści, mające istotny wpływ na poprawę funkcjonowania Programu Badań Przesiewowych w Polsce i na świecie, **wnoszę także o wyróżnienie niniejszej dysertacji.**

Szczecin, 25 czerwca 2018



4716042 Dr hab. med. Andrzej Bialek
Specjalista chorób wewnętrznych
i gastroenterologii

