

102. 880/25.06.2020r

Poznań, 14.06.2020

Dr hab. Łukasz Krokowicz

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Onkologii Gastroenterologicznej
Uniwersytetu Medycznego im K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Ocena rozprawy doktorskiej lek med. Kaspra Maryńczaka „Analiza czynników prognostycznych rozwoju raka jelita grubego chorych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit”

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lekarza medycyny Kaspra Maryńczaka „Analiza czynników prognostycznych rozwoju raka jelita grubego chorych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit” dotyczy niezwykle istotnego problemu jakim jest rak jelita grubego. To najczęstszy nowotwór złośliwy przewodu pokarmowego, jest także trzecim najczęściej występującym na świecie nowotworem u mężczyzn (11,4%) i drugim u kobiet (9,7%). Rak jelita grubego odpowiada za 10% rocznej globalnej zapadalności na raka (1,8 milionów nowych zachorowań w 2018 roku). Najważniejszym szlakiem opisującym karcynogenezę jelita grubego jest złożony proces progresji od gruczolaka dysplazji małego stopnia do gruczolaka dysplazji o wysokim stopniu złośliwości, a następnie - poprzez neoplazję - ostatecznie prowadzący do powstania raka jelita grubego. Postęp w tym procesie charakteryzuje się złożoną interakcją między czynnikami rakotwórczymi, mutacjami genetycznymi i układem odpornościowym gospodarza, prowadząc tym samym do niekontrolowanego rozrostu zmodyfikowanych komórek. W diagnostyce raka jelita grubego stosuje się m.in. badania przesiewowe, do których zaliczamy aktualnie kolonoskopię oraz badanie na obecność krwi utajonej w kale, jak i badania obrazowe, tj. tomografię komputerową, rezonans magnetyczny, pozytonową tomografię emisyjną, i inne. Niektóre jednostki chorobowe takie jak nieswoiste zapalne choroby jelit zwiększają ryzyko rozwoju raka jelita grubego.

Nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ) to termin obejmujący wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG), chorobę Leśniowskiego-Crohna (ChLC) oraz mikroskopowe zapalenie jelit. Chorobowość w NChZJ wynosi 30-120/100 tys. Ludności, ale

od końca XX wieku systematycznie rośnie, etiopatogeneza tych chorób nie została wyjaśniona, a u ich podłoża leżą czynniki immunologiczne, genetyczne, środowiskowe. NChZJ zwiększają ryzyko rozwoju raka jelita grubego. W przeciwieństwie do sporadycznego raka jelita grubego, rak związany z NChZJ występuje w młodszym wieku, częściej zlokalizowany jest proksymalnie, częściej towarzyszą mu zmiany synchroniczne. Zwiększone ryzyko wystąpienia raka u pacjentów z NChZJ jest rezultatem przewlekłego stanu zapalnego oraz stosowanej w leczeniu chorych terapii immunosupresyjnej oraz immunomodulującej. Warte podkreślenia jest, że NChZJ zwiększają ryzyko wystąpienia nie tylko raka jelita grubego, ale również innych nowotworów przewodu pokarmowego, jak na przykład raka dróg żółciowych, gruczolaka jelita cienkiego czy raka odbytu. Z NChZJ związane jest tylko 1 do 2% przypadków raka jelita grubego, a sam rak jelita grubego jest przyczyną zgonu u około 15% pacjentów cierpiących na NChZJ, ryzyko jego wystąpienia w tej grupie pacjentów jest 1,5 do 2,4 razy większe niż w ogóle populacji. Ryzyko rozwoju raka jelita grubego rośnie wraz z czasem trwania NChZJ, 10 letni czas trwania choroby wiąże się z ryzykiem wystąpienia nowotworu wynoszącym 1,6%, po 20 latach wzrasta do 8,3%, a po latach 30 wynosi 18,4%. Współistniejące z NChZJ pierwotne zapalenie dróg żółciowych może zwiększać ryzyko wystąpienia raka jelita grubego 5 krotnie, dodatkowo rośnie gdy pacjenci mają zmiany zapalne w dużej części jelita grubego oraz gdy mają krewnych, u których wystąpił rak jelita grubego przed 50-tym rokiem życia.

Wysoka umieralność i zachorowalność na raka jelita grubego u pacjentów z NChZJ powoduje, że duże znaczenie ma poznanie czynników ryzyka rozwoju raka jelita grubego w ich przebiegu, oraz wyników podjętego leczenia i porównanie ich do znanych wyników dotyczących sporadycznego raka jelita grubego. Wydaje się, że dzięki temu możliwe będzie wcześniejsze rozpoznanie i wdrożenie leczenia pacjentów z rakiem jelita grubego w przebiegu NChZJ.

Zaproponowany przez Doktoranta temat pracy uważam za bardzo dobrze dobrany i interesujący z klinicznego punktu widzenia. Możliwość wdrożenia nowych wytycznych odnośnie leczenia operacyjnego pacjentów z rakiem jelita grubego w przebiegu NChZJ może mieć bardzo duże znaczenie praktyczne i implikacje kliniczne. Uzasadnieniem wyboru tematu jest również fakt, iż lekarz medycyny Kasper Maryńczak pracuje w Ośrodku o olbrzymim

doświadczeniu w diagnostyce i leczeniu raka jelita grubego, tj. Klinice Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Rozprawa zawiera 101 stron wydruku komputerowego. Obejmuje ona 5 rozdziałów. Tekst pracy uzupełniony jest o 7 tabel i 11 rycin.

Piśmiennictwo obejmuje 177 prawidłowo dobranych pozycji. Praca zredagowana jest w sposób typowy dla rozpraw doktorskich, z dbałością o przejrzysty układ pracy oraz właściwy dobór rycin i tabel, ułatwiających zapoznanie się z wynikami. Badania wykonano po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej (Uchwała nr RNN/454/18KE) działającej przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi.

Badaniem o charakterze retrospektywnym objęto 2204 pacjentów hospitalizowanych w Klinice Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z rozpoznaniem rakiem jelita grubego w latach 2006-2016. Z tej grupy pacjentów do badania zakwalifikowano 157 osób – grupę badaną stanowiło 49 osób ze zdiagnozowanym rakiem jelita grubego oraz potwierdzonym rozpoznaniem NChZJ (28 kobiet, 21 mężczyzn), natomiast grupę kontrolną stanowiło 98 osób ze zdiagnozowanym sporadycznym rakiem jelita grubego (54 kobiety, 44 mężczyzn). U wszystkich chorych włączonych do grupy kontrolnej wykluczono współistnienie chorób autoimmunologicznych, cukrzycy oraz niewydolności nerek. W doborze grupy kontrolnej wykorzystano technikę Propensity Score Matching (PSM) pozwalającą na dobór grupy kontrolnej tak, aby w jak największym stopniu przypominała grupę badawczą, przez co imituje randomizację pożądaną w badaniach eksperymentalnych.

W sposób jasny i czytelny przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia z badania w grupie badanej oraz kontrolnej.

Autor dokładnie przeanalizował obie grupy pacjentów pod względem istotnych cech klinicznych, poziomu markerów CEA i CA 19-9, stopnia zaawansowania choroby nowotworowej (skala TNM), jej lokalizacji w jelicie grubym, naciekania na sąsiednie struktury anatomiczne. Doktorant poddał także analizie zastosowane leczenie operacyjne, pod uwagę wzięto czas operacji, częstość występowania powikłań i długość hospitalizacji pacjentów.

Metodologia przeprowadzonych badań jest przedstawiona w sposób, który nie budzi wątpliwości o dużej wiedzy doktoranta z zakresu fizjologii, patomorfologii i diagnostyki laboratoryjnej. Wyniki czytelnie przedstawiają efekty prowadzonych badań, jasno je prezentując i porównując je przy pomocy prawidłowo dobranych metod statystycznych.

Co najważniejsze klinicznie na podstawie obserwacji poczynionych przez Doktoranta można stwierdzić, iż rak jelita grubego w przebiegu NZChJ cechuje bardziej agresywny przebieg kliniczny, choroba jest zwykle bardziej zaawansowana według skali TNM, średnica guza i częstość naciekania sąsiednich struktur anatomicznych jest większa niż w sporadycznym raku jelita grubego. Rokowanie w przypadku raka jelita grubego w przebiegu NZChJ jest gorsze, a 5-letnie przeżycia były niższe niż u pacjentów ze sporadycznym rakiem jelita grubego.

Dyskusja jest dla mnie ważnym potwierdzeniem praktycznej znajomości badanej tematyki przez Doktoranta a także dużej znajomości aktualnego piśmiennictwa.

Autor interpretując wyniki własne uzyskane w pracy - w odniesieniu do przytaczanego piśmiennictwa i doniesień – stwierdził że antygen Ca 19-9 jest lepszym predyktorem raka jelita grubego rozwijającego się w przebiegu NZChJ, w badanym materiale stwierdzono istotnie statystycznie wyższy jego poziom. Inną ciekawą obserwacją poczynioną przez Doktoranta było stwierdzenie, że pacjenci chorujący na raka jelita grubego w przebiegu NZChJ są częściej mieszkańcami miast co zapewne można wiązać z rolą postępu cywilizacyjnego w indukcji NZChJ.

Wyciągnięte przez Doktoranta wnioski stanowią w pełni nawiązanie do kolejnych celów pracy, jednoznacznie odpowiadają na pytania stawiane w celach i mają ważne implikacje praktyczne.

Moją ciekawość, zarówno jako recenzenta jak i chirurga, budzi wybór sposobu leczenia operacyjnego pacjentów z NZChJ, u których stwierdzono raka jelita grubego. Z całej grupy badanej liczącej 49 pacjentów, większość prawie 70% pacjentów (dokładnie 34) chorowało na WZJG. Najczęstszą metodą leczenia operacyjnego było paliatywne wyłonienie stomii - wnioskuje, że przyczyną wyboru tej metody operacji był stopień miejscowego zaawansowania choroby i naciekania? Interesujący wydaje mi się także niski odsetek kolektomii wykonywanych u pacjentów, wynika z tego, że wykonywali Państwo resekcje

jelita z chorobą nowotworową pozostawiając pozostałą część jelita zajętego przez WZJG? U prawie 90% z NZChJ pacjentów wyłaniano ileostomię, z tego co zrozumiałem w tekście była to ileostomia pętlową, brakuje mi informacji czy wyłaniane były także ileostomie końcowe. Na koniec przy wyborze metody operacyjnej bardzo interesujące dla mnie z chirurgicznego punktu widzenia byłoby wyjaśnienie jakie operacje były wykonywane w ChLC a jakie w WZJG. Powyższe moje uwagi nie umniejszają w żaden sposób wartości pracy, wynikają z ciekawości chirurga, który sam wykonuje takie operacje.

Podsumowując chciałbym pogratulować Doktorantowi osiągniętych wyników i formy ich przedstawienia. Analizowane zagadnienie jest bardzo istotne klinicznie w wybranej grupie pacjentów. Autor w sposób konsekwentny realizuje cele stawiane pracy, odpowiedni dobór metody pracy powoduje, iż wyniki są jednoznaczne i jasną odpowiedzią na stawiane pytania i pozwalają na wyciągnięcie ważnych klinicznie wniosków. Myślę, że obserwacje poczynione przez Doktoranta mogą mieć istotne znaczenie w praktyce klinicznej, wiedza o raku jelita grubego powstającego u pacjentów chorujących na NZChJ może zmienić podejście do leczenia tych chorych, poczynając od obserwacji i badań wykonywanych podczas rutynowych wizyt, a także decyzji o kwalifikacji chorych do leczenia operacyjnego. To najwyższa chyba forma oceny przydatności przeprowadzonych badań – przełożenie ich na wymierną korzyść dla pacjentów.

Uważam, iż przedstawiona mi do oceny **rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz.595, z późn.zm.).**

Wobec powyższego wnioskuję do wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. med. Kaspra Maryńczaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. Łukasz Krokowicz



Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Onkologii Gastroenterologicznej
Uniwersytetu Medycznego im K. Marcinkowskiego w Poznaniu