



**KATEDRA i KLINIKA CHIRURGII OGÓLNEJ,  
TRANSPLANTACYJNEJ i WATROBY  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**

Kierownik Katedry i Kliniki  
Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Zieniewicz  
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa  
tel. (22) 599-25-46, (22) 599-25-45  
tel. (22) 599-10-00, fax (22) 599-15-45  
e-mail: hepaclin@wum.edu.pl www.wum.edu.pl/hepaclin



Warszawa, dnia 1 września 2020 roku

**RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ LEK. KASPRA MARYŃCZAKA PT.  
„ANALIZA CZYNNIKÓW PROGOSTYCZNYCH ROZWOJU RAKA JELIA  
GRUBEGO CHORYCH Z NIESWOISTYMI CHOROBAMI ZAPALNYMI JELIT”**

Rak jelita grubego jest trzecim u mężczyzn i drugim u kobiet co do częstości diagnozowanym rodzajem nowotworu w Polsce. Od kilku lat obserwowany jest szybki wzrost zachorowalności i umieralności na raka jelita grubego pomimo ogromnego postępu w diagnostyce i leczeniu tej grupy chorych. Niewątpliwie składa się na to wiele czynników. Należą do nich starzenie się populacji, zmiany w zwyczajach żywieniowych, w tym wzrost spożycia tytoniu i alkoholu oraz obserwowany od kilku lat dynamiczny wzrost liczby zachorowań na nieswoiste choroby zapalne jelit (NZJ). Szacuje się, że w Europie Zachodniej 0.3% mieszkańców dotkniętych jest NZJ. Wyróżnia się dwie główne jednostki chorobowe: chorobę Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Nieswoiste choroby zapalne jelit dotyczą głównie ludzi młodych pomiędzy 20 a 40 rokiem życia i charakteryzują się długim czasem trwania. Z danych Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego wynika, że w Polsce na nieswoiste zapalenia jelit choruje już ponad 50 tys. osób, przy czym znaczną część chorych stanowią ludzie w młodym wieku (około 70 proc. stanowią osoby przed 35. rokiem życia). Etiologia NZJ nie jest poznana choć wydaje się, że czynniki środowiskowe związane z rozwojem cywilizacyjnym w tym dieta, stres, leki, palenie tytoniu oraz zmiany flory bakteryjnej przewodu pokarmowego odgrywają znaczącą rolę. NZJ jest

wynikiem niekontrolowanej aktywacji procesów immunologicznych powodujących uszkodzenie ścian jelita i zaburzenia ich funkcji. Środowisko przewlekłego stanu zapalnego w obrębie jelit sprzyja powstawaniu raka jelita grubego. Jednocześnie wczesne rozpoznanie raka jelita grubego i rozpoczęcia leczenia jest najważniejszym czynnikiem wpływającym na wynik tego leczenia. W 2020 roku na łamach Lancet i The Lancet Gastroenterology & Hepatology ukazały się publikacje wyników wielośrodkowego populacyjnego badania kohortowego (tzw. grupy skandynawskiej) dotyczącej występowania raka jelita grubego u chorych z NZJ. Na przestrzeni 47 lat obserwowano ponad 95 tys. chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i 65 tys. chorych z chorobą Crohna. Wnioski z tego badania są jednoznaczne: w porównaniu z osobami bez NZJ, osoby z NZJ są bardziej narażone na rozwój raka jelita grubego, mają mniej zaawansowaną postać raka i są bardziej narażone na zwiększone ryzyko zgonu z powodu nowotworu jelita.

Dlatego podjęcie tego problemu na populacji polskich chorych przez *lek. Kaspra Maryńczaka w pracy doktorskiej* jest godne podkreślenia. Temat pracy jest jak najbardziej na czasie, zwłaszcza w czasie epidemii nieswoistych chorób zapalnych jelit. I nie ma obecnie w piśmiennictwie polskim innej, tak rozległej oceny tego problemu.

Współczesna nauka, współczesna medycyna i współczesna chirurgia nie może pomijać *evidence based medicine*. Argumentami w naukach także klinicznych powinny być fakty naukowe. Do tego dąży w swojej rozprawie doktorskiej *lek. Kasper Maryńczak*.

### **Ocena ogólna**

Praca jest przygotowana niezwykle starannie. Układ stron, rozdziałów, załączone tabele i ryciny są czytelne i dobrze ilustrujące badania. Rozprawa jest napisana na 101 stronach. Składa się z 5 rozdziałów. Zawiera 11 rycin i 7 tabel. Podanie tych składników nie jest może najważniejsze, ale wymieniłem je dlatego, żeby zwrócić uwagę na właściwe proporcje tekstu do rycin i tabel.

### **Ocena szczegółowa**

Rozprawa doktorska *lek. Kaspra Maryńczaka* rozpoczyna się **Wstępem**. *Doktorant* przedstawił w nim najpierw epidemiologię raka jelita grubego, a następnie epidemiologię nieswoistych chorób zapalnych jelit. Można podejrzewać, że wzrost gospodarczy w Polsce i postępująca urbanizacja przyczyniły się do wzrostu zapadalności na NZJ. Niestety, ciągle nie potrafimy wyjaśnić wielu obserwacji związanych z epidemiologią NZJ.

Kolejne części **Wstępu**, takie jak objawy, etiologia i molekularne podłoże raka jelita grubego, rozpoznawanie oraz leczenie przedstawiają najnowsze osiągnięcia medycyny na ten

temat. Dotyczy to też tej części wstępu, w której **Doktorant** przedstawia zagadnienia związane z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit.

Jednak najważniejsza część wstępu dotyczy etiologii raka jelita grubego u chorych z NZJ. Dodatkowo, w tej części **Doktorant** przedstawił odmienności morfologiczne i histopatologiczne raka jelita grubego na podłożu NZJ. Podsumowuje dane epidemiologiczne i ocenę ryzyka występowania raka jelita grubego w tej wybranej populacji.

**Założenia i cele pracy** to bardzo ważna część każdej pracy doktorskiej. Pięć punktów zdefiniowane jako **cele pracy** są bardzo jasno sformułowane. Świadczy to o tym, że **lek. Kasper Maryńczak** bardzo dobrze i jednocześnie zwięźle potrafi wyznaczać punkty docelowe w pracy badawczej. W ten sposób **Doktorant** przekonuje o swojej dojrzałości naukowej. Nie będę przytaczał tych celów, ale dobrze wpisują się w całość pracy doktorskiej.

**Materiał i metodyka** to kolejny rozdział rozprawy. Badanie oparte jest o niezwykle dużą grupę chorych – 2204 pacjentów, u których rozpoznano i leczono raka jelita grubego. **Lek. Kasper Maryńczak** przeanalizował wieloletni materiał zebrany w Klinice Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Materiał ten obejmuje: dane demograficzne, rodzaj przeprowadzonego leczenia chirurgicznego, dane związane z powikłaniami pooperacyjnymi, wyniki badań histopatologicznych preparatu. Do grupy badań zakwalifikowano 49 chorych z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, co stanowi około 2% chorych z rozpoznaniem rakiem jelita grubego. Rozpoznanie NZJ zostało potwierdzone zgodnie z wytycznymi European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Do grupy kontrolnej wybrano 98 chorych z zdiagnozowanym sporadycznym rakiem jelita grubego. W doborze grupy kontrolnej wykorzystano technikę Propensity Score Matching (PSM).

**Lek. Kasper Maryńczak** podzielił chorych na dwie grupy: grupa A., to pacjenci leczeni chirurgicznie z powodu raka jelita grubego z towarzyszącą NZJ (grupa badana) i grupa B., to chorzy, z sporadycznym rakiem jelita grubego poddani leczeniu operacyjnemu (grupa kontrolna).

Wyniki badań poddane zostały licznym badaniom statystycznym m.in. za pomocą testu Shapiro-Wilka, testu Fishera, testu t-Studenta, metody Kaplana – Meier'a oraz testu long-rank dla określenia krzywych przeżycia. Znamienność statystyczną przyjęto, tak jak dla większości prac naukowych tzn.  $p < 0,05$ .

**Wyniki zostały** przedstawione w tekście i w postaci tabel oraz rycin, co ułatwia ich interpretację. Demograficznie grupy były bardzo zbliżone, co zapewniło właściwą analizę statystyczną. Średnia wieku w grupie badanej wynosiła 41.3 lata.

W badaniu zaobserwowano, że istotnie statystycznie częściej pacjenci z rakiem jelita grubego na podłożu NZJ mieszkali w mieście, co potwierdzają obserwacje z innych państw europejskich.

Ciekawy był wynik analizy stopnia zaawansowania procesu nowotworowego. Wydawałoby się, że chorzy z NZJ poddawani są częstszym badaniom profilaktycznym, zwłaszcza grupa mieszkająca w mieście, przez co stopień zaawansowania powinien być mniejszy w porównaniu ze sporadycznym rakiem jelita grubego. W badaniach **Doktoranta** wielkość guza u chorych z NZJ była istotnie większa w porównaniu z chorymi na sporadyczną postać raka jelita grubego. W przypadku chorych z guzem jelita i NZJ wykazano istotnie wyższy stopień zaawansowania klinicznego, co **Doktorant** dodatkowo potwierdzał pokazując częstsze naciekanie nowotworu na otaczające struktury anatomiczne a zwłaszcza na jelito cienkie.

Analizując lokalizację guza pierwotnego w obu grupach była to odbytnica, a następnie zstępnica.

W kolejnej części pracy doktorskiej **lek. Kasper Maryńczak** przedstawia analizę parametrów laboratoryjnych. W grupie chorych z rakiem i NZJ stwierdzono statystycznie wyższy poziom Ca 19-9 w porównaniu z grupą chorych z rakiem sporadycznym.

Z analizy dalszych wyników **Doktoranta** wylania się wnioski, że istotnie częściej w grupie chorych z rakiem jelita grubego w przebiegu NZJ uznano zmianę nowotworową jako nieresekcyjną. Jest to zaskakujący wynik. Należy sobie zadać pytanie o wartość przedoperacyjnej diagnostyki radiologicznej w tej grupie chorych. U pozostałych chorych w obu grupach nie zaobserwowano różnic w odsetku resekcji R0, R1. Co ważniejsze, porównując poszczególne powikłania w obu grupach nie było generalnie różnic, tak więc NZJ nie zwiększa liczby wczesnych powikłań pooperacyjnych.

Następną częścią badania **lek. Kaspra Maryńczaka** było porównanie częstości wykonywania rodzajów zabiegów operacyjnych w obu grupach. Różnice pomiędzy wykonywanymi zabiegami, z wyjątkiem zabiegu paliatywnego, nie były istotne statystycznie co jest zrozumiałe biorąc pod uwagę większy stopień zaawansowania procesu nowotworowego u chorych z NZJ.

**Doktorant** poddał analizie czas trwania operacji oraz czas pobytu w szpitalu. W grupie chorych z NZJ obserwowano dłuższy czas operacji i hospitalizacji.

Krzywe przeżyć chorych w poszczególnych grupach nie są zaskoczeniem. Najlepsze wyniki dotyczą chorych z grupy bez NZJ. Różnica była znamienna statystycznie. Ważniejsze jest udokumentowanie przez *lek. Kaspra Maryńczaka*, że wraz z czasem trwania obserwacji różnica w przeżyciach odległych pogłębia się na niekorzyść chorych z NZJ. Przyczyn mniejszej przeżywalności chorych z rakiem jelita grubego w przebiegu NZJ upatrywać należy przede wszystkim w większym stopniu zaawansowania choroby nowotworowej.

Kolejna część prac doktorskiej *lek. Kaspra Maryńczaka* to **Omówienie Wyników i Dyskusja**. *Doktorant* zrobił to wystarczająco obszernie, bo na 16 stronach. Liczba przytaczanych prac innych autorów pozwala sprawnie śledzić prowadzoną dyskusję. *Doktorant* bardzo dobrze podkreślał własne, dobrze udokumentowane badania. Potwierdza to jego wartość, jako badacza.

Ostatnią, bardzo ważną częścią pracy *Doktoranta* są **Wnioski**. *Lek. Kasper Maryńczak* przedstawił 5 wniosków. Wszystkie są oparte o własne badania *Doktoranta*. Najważniejszy wskazuje, że rak jelita grubego w przebiegu NZJ cechuje bardziej agresywny przebieg kliniczny i charakteryzuje się większym zaawansowaniem wg skali TNM- UICC. Wynika z tego drugi wniosek, że rak jelita grubego w przebiegu NZJ charakteryzuje się częstszą nieresekcyjnością, co wymusza większą liczbę zabiegów paliatywnych. Ważny jest także trzeci wniosek mówiący o tym, że rokowanie w przypadku raka jelita grubego w przebiegu NZJ jest gorsze w stosunku do przeżyć chorych ze sporadycznym rakiem jelita grubego, co zostało pokazane w przeżyciach 5-letnich. Chorzy z rakiem jelita grubego na podłożu NZJ istotnie częściej mieszkali w mieście – wniosek czwarty. Wreszcie wniosek piąty, który przedstawia wartość antygenu Ca19-9 jako predyktora obecności raka w grupie chorych z NZJ.

Podsumowując stwierdzam, że praca na stopień doktora nauk medycznych przygotowana przez *lek. Kaspra Maryńczaka* jest samodzielną pracą naukową, bardzo dobrze udokumentowaną, o dużym znaczeniu klinicznym. Moim zdaniem praca *lek. Kaspra Maryńczaka* wnosi nowe spojrzenie na sposób prowadzenia badań kontrolnych (screeningowych) w tej grupie chorych w warunkach polskich. Biorąc pod uwagę młody wiek chorych z nowotworem oraz wyższy stopień zaawansowania klinicznego (wyższy staging i częstszy naciek na towarzyszące struktury anatomiczne) sprawa dostępności do badań diagnostycznych zaczyna odgrywać podstawową rolę. Z każdym rokiem trwania NZJ ryzyko rozwoju raka wzrasta, a przychodząc do chirurga chorey z rakiem jelita grubego i NZJ już na

samym początku znajduje się w gorszej sytuacji klinicznej niż chory z rakiem sporadycznym. Ma to oczywiście wpływ na przebieg i efektywność leczenia operacyjnego.

W oparciu o te stwierdzenia zwracam się o dopuszczenie *lek. Kaspra Maryńczaka* do dalszych etapów przewodu doktorskiego. **Ponadto wnoszę o jej wyróżnienie.**

Dr hab.n.med. *Oskar Kowalski*  
Sp. z o.o. 11 655 82  
Dr hab. med. *Oskar Kowalski*  
Sp. z o.o. 11 655 82  
*Oskar Kowalski*