

Poznań, 27.08.2023

Dr hab. n. med. Łukasz Krokowicz

Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Onkologii Gastroenterologicznej

Uniwersytetu Medycznego im K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Ocena rozprawy doktorskiej lek. med. Bartłomieja Jędrzejczaka pt. „Analiza czynników rokowniczych u chorych operowanych z powodu raka jelita grubego w I i II stopniu zaawansowania klinicznego”

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lekarza medycyny Bartłomieja Jędrzejczaka pt. „**Analiza czynników rokowniczych u chorych operowanych z powodu raka jelita grubego w I i II stopniu zaawansowania klinicznego**” dotyczy niezwykle istotnego problemu jakim jest rak jelita grubego. To trzeci najczęściej rozpoznawany i drugi najbardziej śmiertelny z nowotworów złośliwych. W 2018 roku na całym świecie na raka okrężnicy i odbytnicy zachorowało ponad 1,8 mln osób, w tym 1,026 mln mężczyzn (55,5%) i 0,82 mln kobiet (44,5%). Na całym świecie prawdopodobieństwo zachorowania na raka jelita grubego w ciągu całego życia wynosi 4-5%. Etiologia choroby jest wieloczynnikowa, ważną rolę odgrywają zarówno czynniki genetyczne jak i środowiskowe, które mogą powodować postępującą akumulację mutacji genetycznych i zmian epigenetycznych odpowiadających za aktywację onkogenów i hamowanie genów supresorowych guza. Większość przypadków raka jelita grubego jest sporadyczna, a około 75% pacjentów ma negatywny wywiad rodzinny. Czynniki wpływające na rozwój raka jelita grubego możemy podzielić na czynniki modyfikowalne i niemodyfikowalne. Obserwowany w ostatnich latach wzrost zapadalności na raka jelita grubego tłumaczony jest starzeniem się ogólnoswiatowej populacji oraz zwiększeniem wpływu modyfikowalnych czynników ryzyka.

Nowotwory jelita grubego przez epidemiologów nie są rozgraniczane na choroby okrężnicy i odbytnicy, ale statystyki pozwalają jednak określić, że w odbytnicy lokalizuje ok 30 - 40% chorób nowotworowych tego narządu. Odmiennosc anatomiczna odbytnicy oraz stosunek do sąsiednich narządów wymaga innej diagnostyki radiologicznej, a samo leczenie raka

odbytnicy jest dużo bardziej zróżnicowane niż w raku okrężnicy. W terapii raka odbytnicy stosuje się wszystkie formy skojarzonego leczenia nowotworów, endoskopię, chirurgię, radioterapię oraz chemioterapię. Podstawą jednak jest leczenie chirurgiczne, które ze względu na anatomiczną lokalizację guza odbytnicy jest dużo trudniejsze technicznie i może też generować dużo więcej powikłań niż chirurgia okrężnicy. Od wyniku leczenia skojarzonego, a przede wszystkim od jakości leczenia chirurgicznego zależy czas przeżycia pacjentów. Rokowanie w raku jelita grubego w głównej mierze zależy od stopnia zaawansowania klinicznego choroby. Stopnie zaawansowania klinicznego są wynikiem braku (stopień I i II) lub obecności przerzutów w węzłach chłonnych (stopień III) i narządach odległych (stopień IV). Poziom śmiertelności wynoszący 10-25% w okresie 5 lat po radykalnej operacji w I i II stopniu zaawansowania klinicznego u pacjentów, którzy podlegają nadzorowi onkologicznemu jest trudny do zaakceptowania. Poszukiwanie czynników rokowniczych mających wpływ na czas przeżycia ma duże znaczenia i może wpłynąć na sposób leczenia pacjentów w niskim stopniu zaawansowania klinicznego choroby.

Zaproponowany przez Doktoranta temat pracy uważam za bardzo dobrze dobrany i interesujący z klinicznego punktu widzenia. Znajomość czynników rokowniczych mających wpływ na czas przeżycia pacjentów może mieć bardzo duże znaczenie dla pacjentów. Uzasadnieniem wyboru tematu jest również fakt, iż lekarz medycyny Bartłomiej Jędrzejczak pracuje w Ośrodku o olbrzymim doświadczeniu w leczeniu raka jelita grubego, tj. Klinice Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Rozprawa zawiera 130 strony wydruku komputerowego. Obejmuje ona 13 rozdziałów. Tekst pracy uzupełniony jest o 19 tabel i 33 ryciny.

Piśmiennictwo obejmuje 181 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/106/19/KE) działającej przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi.

Badaniem o charakterze retrospektywnym objęto 748 pacjentów hospitalizowanych i leczonych operacyjnie w Klinice Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz Oddziale Chirurgicznym Powiatowego Centrum Zdrowia w Brzezinach z rozpoznaniem rakiem okrężnicy lub odbytnicy w I lub II stopniu zaawansowania klinicznego na podstawie wyniku badania histopatologicznego oraz wyników badań obrazowych wykonanych przez zabiegiem operacyjnym w latach 2012-2014. W wyniku zastosowania kryteriów wyłączających do badania zakwalifikowano 307 pacjentów, z czego mężczyźni stanowili 52,4 % (161 osób) a kobiety 47,6 % (146 osób). W badaniu nie było potrzeby wyodrębnienia grupy kontrolnej. U wszystkich chorych włączonych do badania oceniono zmienne dotyczące płci, wieku, BMI, parametrów laboratoryjnych, w tym markerów nowotworowych, grupy krwi, chorób współistniejących i powikłań okołoperacyjnych oraz poddano analizie ryzyko operacyjne za pomocą skali Amerykańskiego Towarzystwa Anestezjologicznego (ASA). Autor poddał także analizie zabiegi operacyjne pod kątem ich rodzaju, konieczności wyłonienia stomii, poddał ocenie wymiary guza i ilość usuniętych węzłów chłonnych, ocenił cechę T guza oraz stopień zróżnicowania nowotworu (grading). W badanej grupie pacjentów w okresie 5-letniej obserwacji poddano analizie przyczyny zgonów pacjentów dzieląc je na przyczyny onkologiczne, nieonkologiczne, zgony okołoperacyjne i nieznanne.

Analiza statystyczna w badaniu została przeprowadzona przy pomocy pakietu statystycznego Statistica 13.1 (Tibco, Palo Alto, CA, USA). Zmienne jakościowe przedstawiono jako liczby bezwzględne z odpowiednią oceną odsetkową w poszczególnych grupach. Do ich analizy wykorzystano test chi-kwadrat, test chi-kwadrat z poprawką Yatesa lub dokładny test Fishera. Różnice między grupami w zakresie zmiennych ciągłych zostały ocenione z wykorzystaniem nieparametrycznego testu U Manna-Whitneya. W jednoczynnikowej analizie przeżycia wykorzystano metodę Kaplana-Meiera oraz test long-rank w celu zbadania różnic między grupami. Wpływ zmiennych na przeżycie oszacowano z wykorzystaniem metody proporcjonalnego hazardu Coxa, podobnie jak w analizie wieloczynnikowej, mającej na celu zidentyfikowanie niezależnych czynników istotnie wpływających na przeżycie całkowite pacjentów z nowotworem złośliwym jelita grubego.

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

Doktorant na podstawie poczynionych obserwacji doszedł do wielu ciekawych wniosków – płeć męska oraz wiek powyżej 75 lat to niezależne czynniki, które istotnie statystycznie pogarszają rokowanie pacjentów operowanych z powodu raka jelita grubego w I i II stopniu zaawansowania klinicznego. Anemia przedoperacyjna częściej dotyczy pacjentów z rakiem okrężnicy niż odbytnicy, analiza badań laboratoryjnych nie wskazała czynnika mającego wartość rokowniczą. Co interesujące klinicznie na podstawie analizy przeprowadzonych zabiegów operacyjnych można stwierdzić, iż brak zespolenia jelitowego oraz reoperacja istotnie statystycznie pogarszają rokowanie pacjentów w I i II stopniu zaawansowania klinicznego. Przeżywalność 5-letnia pacjentów operowanych z powodu raka okrężnicy nie różniła się istotnie statycznie od pacjentów operowanych z powodu raka odbytnicy. Pacjenci operowani z powodu raka okrężnicy mieli istotnie statystycznie więcej usuniętych węzłów chłonnych niż pacjenci operowani z powodu raka odbytnicy. Jak jednak stwierdzono ilość usuniętych węzłów, stopień miejscowego zaawansowania nowotworu (cecha T) i stopień złośliwości histologicznej (grading) nie wpływają na rokowanie pacjentów operowanych w I i II stopniu zaawansowania klinicznego raka jelita grubego. Rokowanie i wskaźnik 5-letnich przeżyć jest gorszy w przypadku współwystępowania chorób układu sercowo-naczyniowego. Pacjenci operowani z powodu raka jelita grubego a sklasyfikowani w III i IV stopniu według skali ASA cechowali się statystycznie istotną gorszą 5-letnią przeżywalnością całkowitą.

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 stwierdził, że przeżywalność mężczyzn operowanych z powodu raka jelita grubego jest statystycznie gorsza, co może wiązać się z wieloma czynnikami poczynając od nawyków żywieniowych, ekspozycji na czynniki ryzyka a na gospodarce hormonalnej kończąc. Następną obserwacją poczynioną przez Doktoranta, a mającą swoje potwierdzenie

w przytaczanym piśmiennictwie, dotyczy gorszego rokowania u pacjentów w wieku powyżej 75 lat. Autor zwraca także uwagę, iż należy jednak pamiętać o wzrastającym trendzie zachorowań oraz śmiertelności związanych z rakiem jelita grubego wśród osób poniżej 50 roku życia. W badanym materiale Doktorant stwierdził anemię przedoperacyjną u przeszło 40% pacjentów z rakiem okrężnicy i 20% pacjentów z rakiem odbytnicy, duża część tych pacjentów wymagała przetoczenia krwi. Zgodnie z aktualną wiedzą niedokrwistość i transfuzje krwi wiążą się z mniejszą przeżywalnością pacjentów z rakiem jelita grubego. Doktorant nie wykazał tego w swoim badaniu ale jak celnie zauważył wynika to zapewne z niskiego stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu. W przeprowadzonym badaniu Autor nie stwierdził wpływu miejscowego zaawansowania nowotworu (cecha T) na przeżywalność pacjentów. Doktorant tłumaczy to małą ilością pacjentów z guzami w zaawansowaniu miejscowym T4 (w sumie 7 pacjentów) objętych badaniem, wydaje się to być jak najbardziej uzasadnione, tym bardziej że coraz więcej autorów przedstawia potrzebę zwiększania wagi przykładanej do cechy T. Li i wsp. w 2016 roku opublikowali zmodyfikowaną klasyfikację TNM nazwaną T-plus staging system, w której pacjenci z guzem T4bN0 zostali przeniesieni do stopnia III zaawansowania klinicznego co warunkowało u nich włączenie leczenia systemowego (chemioterapia adjuwantowa). Autorzy tego doniesienia zwrócili także uwagę na paradoks polegający na tym, że pacjenci w stopniu T4bN0 po zmianie stopnia zaawansowania i po włączeniu chemioterapii adjuwantowej rokowali lepiej niż pacjenci w II stopniu zaawansowania klinicznego.

Doktorant w swojej pracy stwierdził, że liczba usuniętych węzłów chłonnych różniła się statystycznie istotnie pomiędzy pacjentami z rakiem okrężnicy i odbytnicy, jednak krzywe przeżycia całkowitego nie wykazały istotnej różnicy pomiędzy pacjentami z usuniętymi 12 i więcej węzłami w porównaniu do pacjentów z usuniętymi 11 i mniej węzłami chłonnymi. Są to podobne wyniki do uzyskanych przez Nir i wsp., wielu autorów argumentuje jednak za innymi wartościami odcięcia w liczbie pobranych węzłów chłonnych podając wartości od 6 do 21 węzłów. Jak cennie zauważył Autor trzeba uwzględnić fakt iż liczba węzłów chłonnych jest różna, zależy od wielu czynników (wiek) i maleje od proksymalnej do dystalnej części jelita grubego.

Inną ciekawą obserwacją poczynioną przez Doktoranta było stwierdzenie, że pacjenci

z zespoleniem jelitowym mają wyższą przeżywalność całkowitą i specyficzną dla nowotworu niż pacjenci z wyłonioną stomią. Jak wskazuje Doktorant jest niewiele publikacji na ten temat, praca van Loona i wsp. potwierdza te obserwacje. Myślę, że jest to bardzo ciekawe spostrzeżenie i warto dalszych badań, bo wykonując zespolenie jelitowe narażamy pacjenta na potencjalne powikłanie w postaci jego nieuszczelności, które w literaturze występuje od 5 do 30% przypadków, co ma bezpośredni wpływ na 5-letnie przeżycie pacjentów.

Następnym parametrem mającym wpływ na 5-letnie przeżycie chorych ocenianym przez Autora był współwystępowanie chorób układu sercowo-naczyniowego, które w sposób statystycznie istotny obniżają przeżywalność pacjentów. Potwierdza się to z doniesieniami literaturowymi, mówią one także o tym, że pacjenci z rakiem jelita grubego mają większe ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, a zwłaszcza choroby niedokrwiennej serca. Pacjenci sklasyfikowani w skali ASA w stopniu III i IV cechowali się istotnie statystycznie gorszą 5-letnią przeżywalnością całkowitą. Tacy chorzy wymagają większego nadzoru w okresie operacji z powodu raka jelita grubego a ich leczenie powinno odbywać się w ośrodkach z dużym doświadczeniem chirurgicznym i odpowiednim zabezpieczeniem anestezyjologicznym.

Moją ciekawość, zarówno recenzenta jak i chirurga, budzi rodzaj stomii wykonanych w badanej grupie pacjentów – jaki odsetek pacjentów miał kolostomię a jaki odsetek ileostomię protekcyjną. Spośród wszystkich chorych 79 miało guz w stopniu T3 lub T4 i jestem ciekaw czy zostali oni poddani radioterapii neoadjuwantowej. Jest to dla mnie szczególnie ciekawe z powodu poczynionych obserwacji odnośnie gorszej przeżywalności pacjentów z wyłonioną stomią.

Z obowiązku recenzenta pragnę zwrócić uwagę na drobny błąd na stronie 89 – w wierszu 22 Autor dwukrotnie wspomina o raku okrężnicy, ale z tekstu wynika, że w drugim przypadku powinien to być rak odbytnicy.

Podsumowując chciałbym pogratulować Doktorantowi poczynionych obserwacji i formy ich przedstawienia. Analizowane zagadnienia są bardzo istotne klinicznie w wybranej grupie pacjentów, czynniki rokownicze w raku jelita grubego mają duże znaczenie w leczeniu pacjentów. Autor w sposób konsekwentny realizuje cele stawiane w pracy, a odpowiedni

dobór metodologii powoduje, iż wyniki są jednoznaczną i jasną odpowiedzią na stawiane pytania i pozwalają na wyciągnięcie ważnych klinicznie wniosków. Wiedza o czynnikach pogarszających rokowanie u pacjentów z rakiem jelita grubego w I i II stadium zaawansowania klinicznego może zmienić podejście do leczenia tych chorych, poczynając od przygotowania pacjentów do operacji, szczególnie tych ze współwystępującymi chorobami układu sercowo-naczyniowego, wyboru metody leczenia i podjęcia decyzji o włączeniu chemioterapii adjuwantowej u pacjentów guzem w stopniu T4. Uważam, że obserwacje poczynione przez Doktoranta mogą mieć istotne znaczenie w praktyce klinicznej, a przełożenie przeprowadzonych badań na wymierną korzyść dla pacjentów to najwyższa forma oceny ich przydatności.

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. Bartłomieja Jędrzejczaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Łukasz Krokowicz

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



Dziękuję Wydziału Lekarskiego UM w Łodzi
wpłynęło dnia 5.09.2023
podpis 