

## O c e n a

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych, lekarz Anny Marii Pietrzak, pt. „**Ocena wymagających hospitalizacji powikłań po kolonoskopii profilaktycznej – prospektywne badanie kliniczno-kontrolne**”, wykonana zgodnie z Uchwałą Rady Naukowej Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie.

Praca dotyczy aktualnego, ważnego ze względów poznawczych i praktycznych zagadnienia, badanego intensywnie w czołowych ośrodkach naukowych na świecie. Choroby nowotworowe są drugim, po chorobach sercowo-naczyniowych, najczęstszym powodem śmierci w krajach rozwiniętych. Rak jelita grubego (RJG) jest jednym z najczęstszych nowotworów i jedną z trzech najczęstszych przyczyn zgonów z powodu nowotworów. W naszym kraju, w latach 1980-2013 zapadalność na RJG wzrosła około trzykrotnie u kobiet i prawie czterokrotnie u mężczyzn.

Kluczową rolę w zmniejszaniu śmiertelności z powodu RJG odgrywa wczesne rozpoznanie oraz zapobieganie rozwojowi choroby poprzez wykrywanie i usuwanie zmian prekursorowych. W ciągu ostatnich dziesięcioleci obserwuje się istotną poprawę wyników leczenia i wydłużenie czasu przeżycia wolnego od choroby. W dużej mierze jest to spowodowane wzrostem rozpoznawalności RJG we wczesnym stadium. Poprawa wykrywalności była możliwa, między innymi, dzięki wprowadzeniu szeroko zakrojonych profilaktycznych programów populacyjnych mających na celu wykrywanie zmian prekursorowych i bezobjawowych zmian wczesnych.

Z dotychczas przeprowadzonych badań porównujących metody skriningowe w RJG wynika, że najskuteczniejszą w zmniejszaniu ryzyka zapadalności i śmiertelności, metodą profilaktyczną wydaje się być kolonoskopia. Według jednego z porównań jest ona efektywniejsza o 68% i o 72% niż odpowiednio sigmoidoskopia i test na krew utajoną w kale.

W Polsce od około 17 lat prowadzony jest Program Badań Przesiewowych w kierunku wczesnego wykrywania raka jelita grubego. Klinika Gastroenterologii i Hepatologii CMKP jest jednostką koordynującą działanie tego programu w obrębie całego kraju. Program ten w naszym kraju oparty jest na badaniu kolonoskopowym. Od 2012 r zmieniono strategię z systemu oportunistycznego na system zorganizowany, w którym wysyłane są zaproszenia do udziału w programie. Zwiększyło to zgłaszalność do programu z kilku procent do około 20% uprawnionych w zależności od regionu. Nadal jednak pozostaje ona niższa niż pierwotnie planowano.

Chociaż kolonoskopia jest badaniem stosunkowo bezpiecznym, obarczonym znikomą śmiertelnością, to ryzyko i jakość powikłań zależą od grupy badanej oraz od rodzaju wykonywanego zabiegu. Dotychczas bezpieczeństwo kolonoskopii profilaktycznej nie zostało jednoznacznie określone. Zatem przedstawiona mi do oceny praca lekarz Anny Marii Pietrzak, stanowi kontynuację i twórcze rozwinięcie tego ważnego nurtu badawczego.

Pod względem formalnym praca obejmuje 89 stron edycji komputerowej z podziałem na typowe rozdziały, zawiera 19 tabel, 16 rycin i 55 pozycji piśmiennictwa oraz 1 załącznik.

We wstępie, mającym wszelkie zalety wnikliwej pracy pogładowej, przedstawiono epidemiologię, czynniki ryzyka i diagnostykę RJG z uwzględnieniem programów przesiewowych. Omówiono również procedurę i powikłania po kolonoskopii. Dokładna analiza obecnego stanu wiedzy w tym zakresie wykazała istotne braki, co z kolei stało się przesłanką do precyzyjnego sformułowania dwóch celów.

1/ Pierwszoplanowym celem badania była ocena częstości hospitalizacji oraz zgonów do których doszło w ciągu 30 dni u osób poddanych kolonoskopii profilaktycznej i porównanie ich z częstością hospitalizacji oraz zgonów w grupie kontrolnej.

2/ Drugorzędowymi celami pracy była identyfikacja pewnych i prawdopodobnych ciężkich działań niepożądanych prowadzących do hospitalizacji w grupie badanej i porównanie ich z grupą kontrolną. Dodatkowym celem była stratyfikacja częstości i ciężkości powikłań poprzez stworzenie klasyfikacji powikłań związanych z kolonoskopia.

Za punkt końcowy doktorantka uznała identyfikację i ocenę częstości powikłań prowadzących do hospitalizacji, które wystąpiły w ciągu 30 dni od kolonoskopii profilaktycznej, z wydzieleniem zdarzeń wczesnych - do 8 dni od badania, w porównaniu do hospitalizacji z tych samych przyczyn w grupie kontrolnej.

Aby potwierdzić bezpieczeństwo kolonoskopii profilaktycznej autorka przyjęła hipotezę badawczą, że kolonoskopia profilaktyczna nie zwiększa częstości hospitalizacji ani ryzyka zgonu.

Badanie lekarz Anna Maria Pietrzak zaprojektowała zgodnie z zasadami raportowania badań prospektywnych CONSORT (ang. Consolidated Standards of Reporting Trials).

Badanie doktorantki o charakterze badania kliniczno-kontrolnego zostało zagnieżdżone w badaniu naukowym NORDICC. Polska bowiem od 2009 r. uczestniczy w populacyjnym badaniu NORDICC. Jest to badanie prospektywne, z randomizacją i grupą kontrolną oceniające długotrwały efekt profilaktyczny kolonoskopii dotyczący zmniejszenia zapadalności jak i śmiertelności z powodu raka jelita grubego. Zgodnie z metodyką badania NORDICC wybrano reprezentatywną dla populacji polskiej pulę uczestników, wylosowanych przy użyciu dedykowanego oprogramowania w MSWiA. Populację w sposób losowy podzielono na grupę badaną i dobraną pod względem wieku i płci grupę kontrolną. Randomizacji dokonano w stosunku 1:2. Do badania włączono wszystkie osoby, które poddały się kolonoskopii wraz z przypisanymi im parami. Dzień wykonania kolonoskopii uznano za początek obserwacji.

Na szczególnie pozytywne podkreślenie zasługują: precyzyjne określenie kryteriów włączenia i wyłączenia z badania, szczegółowa, analityczna charakterystyka populacji badanej i kontrolnej oraz dokładny opis żmudnego i zapewne czasochłonnego procesu pozyskiwania danych z baz NFZ, GUS i MSWiA, a także ocena ich jakości. Doktorantka również w przejrzysty sposób przedstawiła kategorie zdarzeń niepożądanych prowadzących do hospitalizacji w zależności od spodziewanego związku z kolonoskopia. Podzieliła je na powikłania w sposób pewny lub prawdopodobnie związany z procedurą.

Za choroby, które z przebytą kolonoskopia były związane w sposób pewny, a zatem powinny być traktowane jako jej powikłania, uznała wszystkie hospitalizacje z powodu perforacji okrężnicy, krwawienia z przewodu pokarmowego oraz zespołu po polipektomii.

Opierając się na dotychczasowych doniesieniach, za choroby, które mogą być brane pod uwagę jako prawdopodobne powikłania procedury, autorka uznała ciężkie choroby sercowo-naczyniowe, ośrodkowego układu nerwowego, przewodu pokarmowego oraz infekcje. Wszystkie zgony, z założenia, uznała za prawdopodobnie związane z badaniem.

Mając na uwadze specyfikę kolonoskopii za możliwe czynniki ryzyka powikłań przyjęła znieczulenie do zabiegu, zasięg badania (pełna v.s. niepełna kolonoskopia), stopień oczyszczenia jelita do badania, tolerancję zabiegu, wykonane procedury (polipektomia) oraz obecność chorób współistniejących (uchyłki).

Zdefiniowała także kryteria dodatkowe dotyczące częstości i czasu wystąpienia powikłań. Przeprowadziła ponadto wnikliwą analizę statystyczną wyników z użyciem adekwatnych metod.

Do badania włączono 12 033 osoby w wieku 55-64 lat zamieszkujące jeden obszar geograficzny: 4 011 osób, u których wykonano kolonoskopię (grupa badana) i 8022 osoby - stanowiące grupę kontrolną.

Po wykluczeniu z obu grup przewlekłych chorób wymagających częstych hospitalizacji oraz wykluczeniu z grupy badanej hospitalizacji będących konsekwencją (powikłaniem) kolonoskopii skriningowej, odnotowano w ciągu 30 dni od początku obserwacji 92 hospitalizacje/90 osób w grupie badanej (2,34%) i 164 pobyty/158 osób w grupie kontrolnej (2,08%). W ciągu 8 dni od początku badania stwierdzono odpowiednio 25 hospitalizacji u 23 uczestników w grupie badanej i 43 pobyty u 41 osób z grupy kontrolnej.

Autorka zidentyfikowała w grupie badanej 3 pewne powikłania kolonoskopii: dwa krwawienia po polipektomii, wymagające zaopatrzenia w warunkach szpitalnych oraz jeden zespół po polipektomii. Wystąpiły one w czasie 8 dni po badaniu. Żadne z powikłań nie wymagało interwencji chirurgicznej. W grupie badanej odnotowała również 11 możliwych powikłań (7 sercowo-naczyniowych, 1 udar, 1 uszkodzenie śledziony, 2 zakaźne, w tym 1 zgon). W grupie kontrolnej stwierdziła 19 zdarzeń (14 sercowo-naczyniowych, 4 udary, 1 zakaźne, w tym 1 zgon) wymagających hospitalizacji, które mogłyby być uznane za prawdopodobnie związane z kolonoskopią. Nie stwierdziła różnic w częstości hospitalizacji i częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych prowadzących do hospitalizacji w obu grupach.

Żaden z analizowanych czynników związanych z pacjentem, procedurą endoskopową czy jej wynikiem nie miał wpływu na wystąpienie powikłań w grupie badanej.

Doktorantka zaproponowała także klasyfikację ciężkości, prawdopodobieństwa i częstości powikłań związanych z kolonoskopią, która mogłaby służyć do porównywania badań dotyczących powikłań między sobą. Zasugerowała, że na podstawie uzyskanych wyników w kategorii powikłań po kolonoskopii skriningowej należy rozpatrywać jedynie powikłania bezpośrednio związane z procedurą. Choroby innych narządów i układów, nawet prowadzące do hospitalizacji w nieodległym związku czasowym z przebytym badaniem nie powinny być uznawane za jego powikłanie.

Na podstawie przeprowadzonych badań wyciągnięto 3 wnioski, właściwie sformułowane, znajdujące podstawę w przedstawionych wynikach.

W dyskusji Doktorantka umiejętnie konfrontuje wyniki własnych badań z danymi literaturowymi, w sposób wskazujący na dogłębną znajomość literatury przedmiotu oraz krytyczne podejście do obu źródeł informacji.

Piśmiennictwo, głównie anglojęzyczne, jest nowoczesne. Zostały zacytowane wszystkie pozycje ujęte w spisie, we właściwym miejscu i odniesieniu do omawianych zagadnień.

Niewątpliwie, oceniana przeze mnie praca stanowi przykład świetnie zaplanowanego i przeprowadzonego prospektywnego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną. Ponadto należy podkreślić, że niewątpliwymi zaletami pracy były obiektywne kryteria rozpoznawania powikłań, co pozwoliło na uniknięcie niedoszacowania związanego z ich niepełną zgłaszalnością przez lekarzy endoskopistów. Jest to zapewne pierwsze badanie prospektywne, które uwzględniło wyłącznie kolonoskopie profilaktyczne i jednocześnie porównało częstość hospitalizacji z różnych przyczyn w grupie kontrolnej.

Lektura całości pracy wskazuje na uzyskanie przez Doktorantkę znacznej biegłości w warsztacie naukowym, na ponadprzeciętną zdolność zarówno analitycznego jak syntetycznego myślenia, umożliwiającą wnikiwanie tak w szczegóły jak i ogarnianie całości problemu. Wszystko to w powiązaniu z lekkością stylu pisanego sprawia, że lektura pracy dostarcza wiele satysfakcji.

Po gruntownym zapoznaniu się z całością pracy, mogę z pełnym przekonaniem stwierdzić, że nie mam żadnych istotnych uwag krytycznych mogących podważyć jej wartość.

Z obowiązku recenzenta zgłaszam następującą drobną uwagę:

1. W tabeli 5.3 (str 64) błędnie oznaczono - # oba zdarzenia występujące u jednego chorego;

Pragnę podkreślić, że powyższa uwaga w niczym nie umniejsza wartości pracy, która stanowi wzorowo wykonaną i napisaną rozprawę na stopień doktora nauk medycznych, która spełnia wszelkie formalne i zwyczajowe kryteria stawiane tego rodzaju dysertacji, zawiera oryginalne rozwiązanie problemów naukowych, mieści się w dziedzinie nauk medycznych, w dyscyplinie medycyna.

**Wobec powyższego z pełnym przekonaniem przedkładam Wysokiej Radzie Naukowej Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie wniosek o dopuszczenie lekarz Anny Marii Pietrzak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Białystok, 7. 12. 2017.

  
Dr hab. med. Grazyna Jurkowska  
specjalista chorób wewnętrznych  
gastroenterolog  
9171265