



Łódź, 21.02.2020

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Pauliny Wieszczy n.t. "Czynniki ryzyka raka jelita grubego u pacjentów po usunięciu gruczolaków w kolonoskopii przesiewowej"

Rak jelita grubego (RJG) stanowi drugą, co do częstości przyczynę zgonów z powodu nowotworów złośliwych pochodzenia nabłonkowego. Różnice geograficzne w zakresie częstości występowania RJG są znaczne; w Stanach Zjednoczonych oraz Europie zachorowalność jest wyższa niż w krajach rozwijających się.

W ostatnich 3 dekadach częstość występowania RJG w Stanach Zjednoczonych spadła o prawie 45%, z 66,3 w 1985 do 37,5 na 100 000 w 2013. Podobnie, w US, śmiertelność z powodu RJG zmniejszyła się o 28,6 w 1976 do 14,1 na 100 000 w 2014. Badacze upatrują źródła tych zjawisk w szeroko wprowadzonych badaniach przesiewowych z zastosowaniem kolonoskopii, redukcji czynników ryzyka, jak palenie tytoniu, spożycie czerwonego mięsa oraz w postępach w leczeniu.

RJG pozostaje jednak na 2.-3. miejscu co do częstości wśród raków i jest 2-3 przyczyną zgonów z powodu raka, m.in. z powodu starzenia się społeczeństw. Ponadto, obserwuje się wzrost częstości występowania RJG u osób <50 rż, gdzie częstość wzrosła o 1,6%, a śmiertelność – o 13%. Niektórzy wiążą to zjawisko z nadmiernym przyjmowaniem antybiotyków w dzieciństwie i zmianami mikrobioty jelitowej, otyłością brzuszną, zespołem metabolicznym i niewłaściwym stylem życia.

W dobie szeroko prowadzonych badań przesiewowych wiele niepokoju wzbudza zjawisko raków interwałowych, pojawiających się przed upływem 5 lat od ostatniej kolonoskopii. Stanowią one aż 2,9-9,6% całkowitej liczby RJG.

Przyczyny ich pojawiania są słabo poznane, wymienia się, m. in: niekompletność badania, przeoczenie guza, fałszywie ujemny wynik biopsji lub niecałkowite usunięcie zmiany.

W związku z tym zjawiskiem, przyczyny raków interwałowych z jednej strony i poprawa miarodajności wykonywanych kolonoskopii z zastosowaniem m.in. mierników jej jakości są obecnie obiektem intensywnych badań.

Do mierników jakości kolonoskopii należy odsetek wykrywanych gruczolaków (ang. adenoma detection rate; ADR, tj. odsetek pacjentów >50 roku życia, u których podczas kolonoskopii przesiewowej endoskopista wykrywa  $\geq 1$  polip gruczolakowaty). Dotyczy to chorych o przeciętnym ryzyku RJG, bez zespołów polipowatości, IBD etc. Powinien on wynosić co najmniej 25%, 30% dla badanych mężczyzn i 20% dla kobiet. Miernikiem jakości kolonoskopii są również: ocena i sprawozdawanie stopnia oczyszczenia jelita, minimalizacja czasu od ukończenia przygotowania do rozpoczęcia kolonoskopii, czas wycofywania kolonoskopu i odsetek intubacji kątnicy.

Mimo wprowadzenia w Polsce znakomicie zorganizowanego programu badań przesiewowych częstość RJG w Polsce nadal wzrasta. Rak jelita grubego jest drugim najczęściej występującym nowotworem złośliwym w naszym kraju. Roczna liczba zachorowań na raka jelita grubego w Polsce wzrosła po raz pierwszy do 19 tysięcy w roku 2017. Jeszcze w 2015 r. było u nas 18,5 tys. nowych przypadków tej choroby.

Jakkolwiek w Polsce poprawia się skuteczność leczenia tej choroby: w latach 2010-2014 odsetek 5-cio letnich przeżyć wyniósł około 50 proc., ale np. , w Norwegii pięcioletnie przeżycia w raku okrężnicy uzyskuje się u około 67 proc. chorych, a w Holandii -u 63 proc.

Podjęcie przez doktorantkę tego trudnego, ale niezwykle aktualnego i ważnego z punktu widzenia klinicznego i społecznego tematu należy uznać za bardzo trafne i celowe.

Rozprawa doktorska mgr Pauliny Wieszczy była przygotowana w Klinice Gastroenterologii, Hepatologii i Onkologii Klinicznej CMKP, która jest wiodącym w Polsce i w świecie ośrodkiem zajmującym się karcinogenezą przewodu pokarmowego, zwłaszcza rakiem jelita grubego i jego profilaktyką. Kierownik Kliniki Prof Jarosław Reguła od wielu lat koordynuje i ściśle monitoruje Narodowy Program Badan Przesiewowych jelita grubego, a promotor omawianej pracy, dr hab. n.med. Michał Kamiński jest Kierownikiem Zakładu Profilaktyki Nowotworów Narodowego Instytutu Onkologii, gdzie koordynuje główne populacyjne programy profilaktyczne, w tym, wspólnie z macierzystą Kliniką - Program

Badan Przesiewowych Raka Jelita Grubego. Praca powstała więc w Ośrodku o wielkich zasługach i ogromnym doświadczeniu w zakresie podjętych zagadnień.

Rozprawa doktorska mgr Pauliny Wieszczy została przygotowana w formie spójnego tematycznie zbioru 2 artykułów opublikowanych w wysoce prestiżowych czasopismach naukowych: praca oryginalna nt „Colorectal Cancer Incidence and Mortality after Removal of Adenomas During Screening Endoscopies” została opublikowana w *Gastroenterology*, czasopiśmie o współczynniku oddziaływania =19,233, punktacji MNiSW=200, zaś metaanaliza z udziałem pracy Promotora- nt „Adenoma detection rate and risk of colorectal Cancer- w *Best Pract Res Clin Gastroenterology* o IF=3,583 i punktacji MNiSW=100. Łączna wartość współczynnika oddziaływania obu prac wynosi ;22,816. Praca jest opatrzona własnym komentarzem, z załączonymi oświadczeniami Doktorantki i współautorów dotyczących określenia wkładu pracy. Obie prace stanowiące podstawę rozprawy zostały już opublikowane w latach 2017-2020, przeszły zatem wysoce wymagający proces recenzji i spełniły wysokie wymagania stawiane w światowych, renomowanych czasopismach naukowych, zarówno co do poziomu merytorycznego, jak i językowego oraz edytorskiego. Poziom obu publikacji jest zatem bardzo wysoki.

Celem pracy było z jednej strony ustalenie rzeczywistego ryzyka RJG u osób po polipektomii w odniesieniu do obecnie zdefiniowanych grup ryzyka i opracowanie nowej klasyfikacji czynników ryzyka wystąpienia raka jelita grubego i śmiertelności po usunięciu gruczolaka, a z drugiej-ustalenie zbieżności ADR endoskopisty i występowania raka interwałowego. Praca oryginalna była finansowana z grantów CMKP, Fundacji Nauki Polskiej, Polskiej Fundacji Gastroenterologia, Ministerstwa Zdrowia, the Innovative Economy Operational Programme, KG Jebsen Foundation i Norwegian Research Council.

Punktem wyjścia pierwszej pracy jest oczekiwana od lat optymalizacja systemu nadzoru kolonoskopowego po usunięciu gruczolaka. Liczba wykonywanych kolonoskopii zgodnie z obecnymi standardami jest bardzo wysoka i dodatkowo zwiększana z różnych powodów przez kierujących na nią lekarzy. Powoduje to wyczerpywanie się zasobów i ograniczanie dostępu do kolonoskopii diagnostycznych. W przedstawianej pracy wykorzystano dobrze skorygowane dane pochodzące ze starannie udokumentowanego wieloośrodkowego programu badań przesiewowych w Polsce w latach 2000-2011 raz z Polskiego Rejestru Nowotworów Raka. Ostatecznie analizie poddano aż 236 089 osób obserwowanych przez średnio 7, 1 lat, identyfikując w tej grupie 439 raków jelita grubego i

132 zgony z powodu tej choroby. Okazało się, że zgodnie z obecnie stosowaną klasyfikacją aż 63,5% tych osób było ocenianych jako obarczone niskim ryzykiem RJG. Analizowano wiele zmiennych mogących wpływać na wystąpienie transformacji złośliwej, jak: rozmiar polipa, jego utkanie, stopień dysplazji i liczbę gruczolaków. Głównymi punktami końcowymi były: wystąpienie raka jelita grubego i śmierć z tego powodu. W porównaniu do osób bez gruczolaków, te z gruczolakami o średnicy  $\geq 20$  mm oraz z obecnością dysplazji wysokiego stopnia były obarczone zwiększonym ryzykiem rozwoju RJG. W odniesieniu do populacji ogólnej ryzyko to było zwiększone u osób z gruczolakami  $\geq 20$  mm lub z dysplazją dużego stopnia, ale nie w przypadkach pozostałych gruczolaków. W publikacji tej na podstawie przedstawionych danych opracowano nowy system oceny wysokiego ryzyka RJG, bazujący na rozmiarach gruczolaka i obecności dysplazji wysokiego stopnia, bez uwzględniania, jak poprzednio liczby gruczolaków, każdego gruczolaka z utkaniem kosmkowym lub gruczolaków  $\geq 10$  mm. Ten nowy system klasyfikacji, wraz z jego wprowadzeniem, zredukowałby liczbę osób wysokiego ryzyka i co za tym idzie wymagających intensywnego nadzoru z 15 242 (36,5%) do 3989 (9,5%), bez zwiększania ryzyka RJG. Zaproponowany model silnie optymalizuje stosowanie kolonoskopii, zmniejsza ogromne już obciążenie pracowni endoskopowych i poprawia efektywność kosztową nadzoru. Omawiane opracowanie wypełnia istniejącą lukę literaturową dotyczącą zastosowania wystąpienia RJG oraz śmiertelności z tego powodu, jako punktów końcowych, na których powinna się opierać strategia nadzoru kolonoskopowego. Ponadto, po raz pierwszy w ocenie ryzyka zastosowano ogólnonarodowy program, tak liczną kohortę badanych, przy starannie kontrolowanej jakości wykonywanych kolonoskopii i rzadko dostępnej kompletności danych. Praca ta może mieć nieoceniony, korzystny wpływ na rekomendacje dotyczące potrzeby intensywnego nadzoru, co zaoszczędzi pacjentom inwazyjnych badań i zaoszczędzi sił i środków w medycynie. Należy podkreślić, że zakres wykonanych badań jest w omawianej publikacji imponujący. Posiadają one istotne znaczenie w poszerzeniu wiedzy na temat ryzyka RJG po usunięciu gruczolaka i mają wymierne, korzystne znaczenie praktyczne dla przyszłości nadzoru. Doktorantka uczestniczyła w powstawaniu i projektowaniu pracy, zbieraniu materiału, analizie danych i ich interpretacji oraz napisała pierwszą wersję manuskryptu.

Druga spośród prac stanowiących podstawę doktoratu, a mianowicie „Adenoma detection rate and risk of colorectal Cancer” została opublikowana w *Best Pract Res Clin Gastroenterol* w roku 2017 o IF=3,583. Jej autorami, wraz z Doktorantką są mentorzy: Prof. Jarosław Reguła i Prof. Michał Kamiński, także jej promotor. Praca ta stanowi bardzo

ciekawie i kompetentnie napisaną analizę badań na istotny temat związku ryzyka rozwoju raka jelita grubego i wartości odsetka wykrywanych gruczolaków endoskopistów wykonujących badania przesiewowe. Celem analizy było dalsze potwierdzenie użyteczności wartości ADR, jako miernika jakości endoskopii i jej znaczenia dla odległych wyników badań przesiewowych. Bardzo wnikliwie i rzetelnie oceniono omawiane prace, z uwzględnieniem ich mocnych i słabszych stron. Okazało się, że wzrost ADR wiąże się z obniżeniem ryzyka rozwoju RJG oraz śmiertelności z tego powodu. Ryzyko raka po kolonoskopii było ponad 10-krotnie wyższe u pacjentów, u których kolonoskopię wykonywał endoskopista o  $ADR < 20\%$  niż gdy badanie wykonywał lekarz o  $ADR \geq 20\%$ . Badania te są bardzo istotne dla przyszłego programowania badań przesiewowych i dla dalszego obniżania liczby interwałowych RJG. Otwierają także dyskusję nad optymalnymi wartościami zakresu ADR i jego związku z różnymi systemami nadzoru i badań przesiewowych RJG. Doktorantka uczestniczyła w zaplanowaniu metodyki badania, przeprowadzeniu przeglądu literatury, zebraniu danych, interpretacji wynik, przygotowaniu manuskryptu, więc jej wkład należy uznać za dominujący.

Rozprawa doktorska została opatrzona komentarzem Doktorantki, który został napisany poprawnym tekstem w sposób zwarty i przejrzysty. Przedstawia on najważniejsze tezy omawiane w pracach będących podstawą pracy doktorskiej, ich cele, wyniki i wnioski.

Podsumowując, bardzo wysoko oceniam badania naukowe przeprowadzone w ramach przewodu doktorskiego mgr Pauliny Wieszczy, przedstawione w dwóch publikacjach o wysokim współczynniku oddziaływania. Doktorantka podjęła bardzo aktualną i istotną z punktu widzenia profilaktyki raka jelita grubego tematykę, wykazała się kompetencją w prowadzeniu badań i złożonych obliczeń statystycznych. Wyniki pracy uważam za bardzo wartościowe, interesujące i bez wątpienia wnoszące wkład do nauki.

Przedstawiony w publikacjach materiał badawczy spełnia wymagania stawiane pracom doktorskim, jak i wymagania ustawowe, określone w art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki. Wnioskuje więc do Wysokiej Rady Naukowej CMKP o dopuszczenie Pani mgr Pauliny Wieszczy do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, biorąc pod uwagę wysoki poziom merytoryczny oraz imponujący zakres przeprowadzonych badań wnioskuję o wyróżnienie jej pracy.

Prof. dr hab. n med. Ewa Małecka-Panas

