

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Byrski

Klinika Onkologii i Chemioterapii PUM w Szczecinie

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza Łukasza Głogowskiego

pt.: „Charakterystyka kliniczna chorych na raka jelita grubego”

Przedstawiona do oceny rozprawa to 73 strony komputerowego maszynopisu podzielonego na 6 rozdziałów.

Rak jelita grubego jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych w krajach rozwiniętych. Od około 30 lat obserwuje się znaczną dynamikę wzrostu zachorowań i stanowi to jeden z najpoważniejszych problemów zdrowotnych współczesnej onkologii. Dynamika wzrostu zachorowań w Polsce jest najwyższa w odniesieniu do wszystkich nowotworów i stale rośnie w tempie około 2.5% rocznie, a od połowy lat sześćdziesiątych XX wieku zaobserwowano 5-krotny wzrost zachorowań. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce w 2013 roku odnotowano 17,5 tysiąca nowych zachorowań na raka jelita grubego i 11,5 tysiąca zgonów z tego powodu. Przeżycia 5-letnie w Polsce wśród pacjentów z nowotworami jelita grubego w ciągu pierwszej dekady XXI nieznacznie wzrosły: u mężczyzn z 43,3% do 47,6%, natomiast u kobiet z 44,1% do 49,1%.

Obserwowany wzrost zachorowalności na raka jelita grubego skłania do poszukiwania obok nowoczesnych metod leczenia także ukierunkowanych działań profilaktycznych w celu poprawy wskaźników przeżycia. Wyodrębnienie grup ryzyka związanych ze wzrostem zachorowalności na raka jelita grubego pozwala na planowanie badań przesiewowych, a w codziennej praktyce lekarskiej wykazanie szczególnego nadzoru i czujności onkologicznej.

Zatem wobec narastającej liczby zachorowań na nowotwory, podjęty **temat** omawianej rozprawy jest interesujący zarówno z poznawczego, jak i praktycznego punktu widzenia.

Właściwy **wstęp** rozprawy, obejmujący 7 następujących po sobie podrozdziałów stanowi nowoczesne kompendium wiedzy na temat epidemiologii, diagnostyki i leczenia raka jelita grubego. Przedstawiony na 23 stronicach napisany jest dobrym językiem i zwięzłym, tak, że nawet szczegóły czyta się z prawdziwą przyjemnością. Zawarte w nim informacje oparte są na aktualnym stanie wiedzy, w tym dotyczących leczenia ukierunkowanego molekularnie. W mojej opinii należałoby jednak oczekiwać bardziej zaakcentowanego zakończenia wstępu, który w sposób przejrzysty utorowałby drogę do określenia celu pracy.

Celem pracy: „Charakterystyka kliniczna chorych na raka jelita grubego” była analiza kliniczna pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem jelita grubego leczonych w Oddziale

Onkologii Klinicznej i Poradni Onkologicznej w latach 2006-2013 w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym nr 4 w Bytomiu. Przeprowadzono analizę kliniczną pacjentów z rozpoznaniem rakiem jelita grubego pod względem wieku, płci, umiejscowienia guza pierwotnego, a także dokonano identyfikacji zaburzeń masy ciała i oceny współwystępowania schorzeń dodatkowych w zależności od płci i wieku pacjentów. Ponadto analizowano wybrane parametry biochemiczne krwi w zależności od wieku, płci i zaawansowania klinicznego choroby. Wyodrębniono grupy szczególnego ryzyka pod względem swoistych cech klinicznych i antropometrycznych.

Metodykę pracy i materiał w grupie 577 pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem jelita grubego przedstawiono w formie dwóch podrozdziałów na 4 stronicach omawianej pracy przez co staje się dość przejrzyste do oceny. W tym miejscu brakuje informacji, czy były to kolejne przypadki zdiagnozowanych raków jelita grubego. W opisie grupy pojawia się nieścisłość, ponieważ Autor podaje na wstępie, że liczy ona 577 pacjentów, a poniżej stwierdza, że „w grupie badanej było 237 kobiet (41%) i 341 mężczyzn (59%)”, czyli 578 pacjentów. Kolejna nieścisłość dotyczy tabeli nr IV w pozycji stopnia złośliwości histopatologicznej – grupa liczy 340 mężczyzn, a dane dotyczą 337 mężczyzn (!); następnie w pozycji „rodzaj leczenia onkologicznego” – grupa liczy 237 kobiet, a dane dotyczą 263 kobiet (!). Z tabeli nie wynika również, że leczenie operacyjne (radykałne i/lub paliatywne) zostało przeprowadzone u 540 pacjentów, co podkreślono w tekście. Dane dotyczące podgrupy pacjentów ze znanym statusem RAS przedstawiono w tabeli nr V, a nie jak podaje Autor w tabeli nr IV. W tabeli nr V w grupie pacjentów z mutacją RAS (n=23) dane dotyczące lokalizacji guza pierwotnego podano jedynie dla 14 pacjentów (60,87%), a jednocześnie wykazano, że stanowi to 100% podgrupy (!). Skąd wzięła się ta nieścisłość?

W podrozdziale „metody” wymieniono i omówiono zastosowane w rozprawie doktorskiej testy statystyczne.

Wyniki pracy zostały przedstawione w sposób zwięzły i bardzo ilustracyjny, tak, że postronny czytelnik w sposób łatwy może zapoznać się z przeprowadzoną analizą. Analizę wybranych parametrów grupy badanej dokonano w zależności od wieku, płci, a także porównano wybrane parametry w zależności od lokalizacji nowotworu. Jednakże i tutaj Autor nie ustrzegł się błędów. W tabeli VI w kolumnie dotyczącej liczebności grupy z uwzględnieniem płci ujętych zostało 234 pacjentów, a zgodnie z opisem liczebność grupy powinna wynosić n=235. Podobnie w przypadku umiejscowienia guza pierwotnego w grupie liczącej 235 pacjentów Autor podaje lokalizację w okrężnicy dla 144 pacjentów, a w odbytnicy dla 101 pacjentów, czyli łącznie dla 245 pacjentów (!). Wymaga to wyjaśnienia. W grupie I (n=58) Autor podaje informacje dotyczące stopnia złośliwości histopatologicznej z błędnym wyliczeniem procentowym. W części końcowej rozdziału brakuje w mojej opinii zwięzłego podsumowania wyników, co w ułatwiony sposób pozwoliłoby na wyciągnięcie wniosków i wprowadziłoby czytelnika w kolejny rozdział – dyskusję.

Dyskusja, przedstawiona na 6 stronicach omawianej pracy, wychodzi od skróconej epidemiologii raka jelita grubego. Następnie Autor podkreśla, że wobec narastającej liczby nowych zachorowań w ostatnich latach poszukuje się czynników ryzyka, których wykluczenie przyczyniłoby się do zmniejszenia zachorowalności, a tym samym i umieralności. Dowiedziono bowiem, że poprzez działania interwencyjne i profilaktyczne możliwe jest zmniejszenie zachorowalności o 90%, a zmiana stylu życia poprzez modyfikację diety i wykluczenie używek może zredukować o 50% częstość zachorowań. Autor omawia szczegółowo uzyskane w pracy wyniki i porównuje je z danymi z piśmiennictwa. Na uwagę zasługuje fakt, że w przedstawionej analizie w grupie pacjentów z rozpoznaniem rakiem jelita grubego przed 50. rokiem życia odsetek pacjentów w III i IV stopniu zaawansowania klinicznego wyniósł łącznie aż 62%. Te wyniki wskazują na wciąż niekorzystny profil pacjentów w Polsce, u których rak jelita grubego nadal jest rozpoznawany w zaawansowaniu miejscowym lub w stadium uogólnienia, co wciąż odbiega od profilu pacjentów w krajach Europy Zachodniej i w USA.

Słusznie Autor stwierdza, że negatywny wywiad dotyczący cukrzycy wśród badanej grupy nie wyklucza cukrzycy u tych pacjentów. Jak wskazują badania epidemiologiczne istnieje duża grupa pacjentów nieleczonych z powodu cukrzycy, pomimo że zaburzenia gospodarki węglowodanowej już u nich występują. Przeprowadzona analiza wskaźnika BMI wykazała, że wyższy występuje w grupie pacjentów z pierwotną lokalizacją raka w okrężnicy w porównaniu do lokalizacji w odbytnicy (różnica znamienna statystycznie). Natomiast w grupie pacjentów z lokalizacją raka w okrężnicy odsetek pacjentów z zaburzeniami masy ciała (pod postacią nadwagi i otyłości) jest również znamienne statystycznie wyższy w porównaniu do pacjentów z lokalizacją raka w odbytnicy. Szkoda, że Autor nie przeprowadził analizy w kierunku określenia typu otyłości z podziałem na brzuszna i trzewną.

W badanej grupie pacjentów częstość występowania mutacji KRAS wyniosła 31%, co znacząco odbiega od częstości mutacji wykazanych w badaniach III fazy. Autor w tym miejscu podkreśla jednak, że na taki wynik mógł mieć wpływ fakt, że większość oznaczeń miała charakter retrospektywny i dotyczyła pacjentów wyselekcjonowanych pod względem wcześniejszych linii leczenia, czyli nie były to kolejne przypadki.

W dyskusji Autor krytycznie odnosi się do niektórych uzyskanych przez siebie wyników (a tym samym i spostrzeżeń recenzenta), które są niejednoznaczne, ze względu na brak istotności statystycznej większości z nich, pomimo wyraźnego trendu. Zwraca uwagę również obecność pojedynczych błędów literowych zawartych w tekście.

Podsumowując dyskusję można stwierdzić, że Autor szczegółowo przedstawił naukowe koncepcje innych autorów w kontekście własnych wyników.

Wnioski - pozornie skromne - jak cele pracy, czytelnikowi całej rozprawy pozwala na stwierdzenie, że jego Autor ma rację. Jednakże w mojej opinii przedstawione przez Autora wnioski są raczej podsumowaniem wyników, a powinny być wynikającą z nich konkluzją (tak jak w przypadku wniosku nr 4).

Streszczenie zawarte na dwóch stronicach jest napisane tak, że czytelnik z powodzeniem może zapoznać się z istotą dysertacji.

Piśmiennictwo liczy 144 pozycje. Jest dobrze dobrane. Piśmiennictwo z pięciu ostatnich lat to 65 pozycji, co stanowi ponad 45%. Najstarsze cytowania (w liczbie dwóch) pochodzą z 1990 roku.

Podsumowując: przedstawiona do recenzji rozprawa jest lepsza niż mogłoby to wynikać z literalnie skromnego tytułu i przedstawionych celów pracy. Dla postronnego czytelnika wnioski postawione przez Autora są raczej podsumowaniem wyników, a nie ich konkluzją, jak wcześniej wspominałem. Uważny czytelnik z całą pewnością je zauważy.

Jednocześnie chciałbym podkreślić, że zawarte w recenzji krytyczne uwagi oraz sugestie w niczym nie umniejszają wartości całej rozprawy oraz rzetelnej pracy badawczej wykonanej przez lekarza Łukasza Głogowskiego. Jest to praca spełniająca wszystkie ustawowe wymogi stawiane rozprawom doktorskim, jednakże sugerowałbym wprowadzenie erraty do stwierdzonych błędów kalkulacyjnych występujących w tabelach (o czym powyżej wspominałem).

Niniejszym stawiam wniosek do Rady Wydziału Zdrowia Publicznego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach o dopuszczenie lekarza Łukasza Głogowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego na stopień naukowy doktora nauk medycznych.



Szczecin, 12 czerwca 2016r.