Warszawa, dnia 11 grudnia 2020 roku

RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ LEK. PIOTRA SPYCHALSKIEGO PT. *„EPIDEMIOLOGY AND DIAGNOSTICS OF COLORECTAL CANCER AND ITS PRECURSOR LESIONS BASED ON DATA FROM POLISH SCREENING COLONOSCOPY PROGRAM"* (POL. „EPIDEMIOLOGIA I DIAGNOSTYKA RAKA JELITA GRUBEGO ORAZ ZMIAN PREKURSOROWYCH RAKA JELITA GRUBEGO NA PODSTAWIE DANYCH Z PROGRAMU BADAŃ PRZESIEWOWYCH RAKA JELITA GRUBEGO")

Rak jelita grubego pozostaje niezwykle istotnym problemem klinicznym w chirurgii onkologicznej, z uwagi na dużą zapadalność i agresywność biologiczną tego nowotworu. Dostępność badania przesiewowego, jakim jest kolonoskopia, stwarza szansę nie tylko na wykrycie nowotworu we wczesnym stopniu zaawansowania, ale również na uniknięcie samego rozwoju raka jelita grubego. Zdecydowana większość raków jelita grubego rozwija się na podłożu wcześniej istniejących zmian o typie gruczolaka, wobec czego usunięcie gruczolaków podczas badania endoskopowego przerywa dobrze poznaną sekwencję gruczolak-rak i zabezpiecza chorego przed rozwojem choroby nowotworowej. Polski program badań przesiewowych w kierunku raka jelita grubego, którego analiza jest podstawą przedstawionej mi do oceny rozprawy doktorskiej, stanowi niewątpliwe osiągnięcie w zakresie zapobiegania i wczesnego wykrywania raka jelita grubego w naszym kraju oraz niezwykle wartościowy materiał do prowadzenia badań naukowych.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Piotra Spychalskiego pt. „Epidemiologia i diagnostyka raka jelita grubego oraz zmian prekursorowych raka jelita grubego na podstawie danych z programu badań przesiewowych raka jelita grubego" składa się z cyklu 2 artykułów opublikowanych w renomowanych czasopismach międzynarodowych: *Clinical Gastroenterology and Hepatology* (*Impact Factor* 8,549, punktacja MNiSW 140) oraz *United European Gastroenterology Journal* (*Impact Factor* 3,549, punktacja MNiSW 100). Doktorant jest jednym z dwóch pierwszych autorów (*shared co-first authorship)* pierwszej publikacji oraz pierwszym autorem drugiej publikacji. W obu artykułach lek. Piotr Spychalski jest autorem korespondencyjnym.

Praca doktorska została mi przedstawiona do oceny w formie oprawionej i składa się ze streszczeń w językach polskim i angielskim, krótkiego omówienia przeprowadzonych badań w języku angielskim, informacji bibliometrycznych oraz kopii obu publikacji naukowych. Dodatkowo Doktorant zawarł w swojej pracy listy skrótów i słów kluczowych oraz spis piśmiennictwa.

Pierwsza publikacja pt. „*Mortality and Rate of Hospitalization in a Colonoscopy Screening Program From a Randomized Health Services Study*" (*Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(7):1501-1508*) dotyczy bezpieczeństwa populacyjnych badań kolonoskopowych w aspekcie śmiertelności i konieczności leczenia wewnątrzszpitalnego. W tym celu Doktorant poddał analizie grupę blisko 680 tysięcy osób, które zostały losowo podzielone na grupę zaproszonych na endoskopię w czasie prowadzenia badania oraz grupę, w której zaplanowano zaproszenie na kolonoskopię w terminie o 5 lat późniejszym. Przeprowadzone analizy nie wykazały istotnego związku pomiędzy grupami w zakresie śmiertelności (0,09% i 0,1%), jednak zaobserwowano istotnie większą częstość niezaplanowanych przyjęć do szpitala w grupie osób zaproszonych do programu przesiewowego. Należy jednak zaznaczyć, że spośród 338 477 osób zaproszonych na kolonoskopię, badanie endoskopowe wykonano u 55 390 pacjentów. Wobec tego Doktorant słusznie wykonał dodatkowe analizy (*per protocol*), porównujące śmiertelność i konieczność leczenia wewnątrzszpitalnego pomiędzy grupami osób, u których faktycznie wykonano kolonoskopię, z odpowiednio dobraną, podobnie liczną grupą kontrolną. Wykazały one paradoksalnie niższą śmiertelność w okresie bezpośrednio po badaniu endoskopowym w grupie osób poddanych kolonoskopii, co zostało słusznie zinterpretowane jako związane z profilem osób zgłaszających się na badania przesiewowe. Najprawdopodobniej z tego względu artykuł przedstawiał głównie wyniki analizy ITT (obejmujących wszystkich chorych zaproszonych na badanie endoskopowe), a szczegóły analizy per protocol (obejmującej tylko chorych, u których wykonano kolonoskopię) zostały przedstawione w materiałach dodatkowych. Przeprowadzone badanie dowodzące bezpieczeństwa programu przesiewowego opartego na kolonoskopii uważam za niezwykle wartościowe z punktu widzenia zdrowia publicznego, odpowiednio zaplanowane i wykonane. Pośrednim dowodem tego stwierdzenia jest publikacja jego wyników w prestiżowym czasopiśmie międzynarodowym. Jak każde badanie, ma ono jednak swoje ograniczenia. Na uwagę zasługują dane bardzo dużej liczby osób, które poddano analizie, co stanowi niewątpliwy atut przedstawionej publikacji. Należy jednak zaznaczyć, że faktyczny współczynnik zgonów pacjentów poddanych kolonoskopii jest bardzo niski i wynosi około

0,003% (ASGE review of adverse events in colonoscopy. Gastrointest Endosc. 2019;90(6):863-876.e33. doi: 10.1016/j.gie.2019.07.033). Przyjmując, zgodnie z wynikami badania, wskaźnik śmiertelności na poziomie 0,09% w grupie kontrolnej, liczebność grupy umożliwiającej wykrycie wzrostu śmiertelności nawet o 0,01% (ponad 3-krotnie więcej niż w piśmiennictwie) przy alokacji 1:1, mocy na poziomie 80% i istotności statystycznej na poziomie 0,05 wynosi 2 979 732. Obliczenie to jest właściwe przy założeniu, że wszystkie osoby z grupy badanej zostałyby poddane kolonoskopii. W mojej opinii stanowi to pewne ograniczenie badania w stosunku do oceny bezpieczeństwa programu przesiewowego w zakresie śmiertelności. Zdecydowano również o ocenie śmiertelności w 30-dniowym okresie po faktycznej lub wirtualnej dacie kolonoskopii. Uważam, że dodatkowa ocena w okresie 90 dni po zabiegu również byłaby wartościowa. Uwzględniając wszystkie trudności związane z przeprowadzeniem tak dużego badania populacyjnego i oceną wyników analiz ciekawi mnie również, czy w grupach kontrolnej i badanej były osoby, które zostały poddane kolonoskopii przesiewowej poza prowadzonym programem. Jeśli tak to można by oczekiwać większej liczby chorych poddawanych badaniu endoskopowemu poza programem w grupie kontrolnej, ze względu na brak informacji o planowanej kolonoskopii przesiewowej w okresie kolejnych 5 lat. Ponadto, ciekawym uzupełnieniem pracy byłaby ocena wyników odległych, co wydaje się już możliwe w związku z objęciem badaniem okresu do 2015 roku. Przedstawione uwagi wynikają z obowiązku i ciekawości naukowej recenzenta i nie umniejszają wartości publikacji, która stanowi niezwykle istotną pozycję piśmiennictwa z zakresu kolonoskopii przesiewowych. Przeprowadzenie omawianego badania było niewątpliwie związane z wieloma trudnościami natury organizacyjnej i naukowej, które zostały pokonane przez Autorów, w tym Doktoranta, czego im gratuluję.

Celem drugiej publikacji pt. „*Clinical stages of colorectal cancer diagnosed in obese and overweight individuals in the Polish Colonoscopy Screening Program*" (*United European Gastroenterol J. 2019;7:790-797*) była ocena zależności pomiędzy nadwagą i otyłością a stopniem klinicznego zaawansowania raków jelita grubego wykrywanych w programie przesiewowych kolonoskopii. To kolejne badanie o imponującej liczbie osób, których dane poddano analizie – ponad 163 tysiące. Po podziale według wskaźnika masy ciała na osoby o prawidłowej masie ciała, osoby z nadwagą i osoby z otyłością stwierdzono wzrost częstości rozpoznawania raka jelita grubego w badaniu endoskopowym w kolejnych podgrupach (odpowiednio 0.89%, 0.95% i 1.08%). Większa wykrywalność nowotworów u chorych z nadwagą i otyłością była w przeważającej mierze skutkiem większej liczby wykrytych

wczesnych raków jelita grubego (stopnie I i II), przy podobnych wskaźnikach wykrywania jego zaawansowanych postaci (stopnie III i IV). Dotyczyło to jednak względnie wybiórczo chorych płci męskiej, bez istotnych różnic statystycznych u kobiet. Analizy zostały uzupełnione o ocenę przeżycia chorych z rozpoznanym w badaniu przesiewowym rakiem jelita grubego w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu i BMI. Jakkolwiek nie znaleziono istotnego wpływu nadwagi i otyłości na przeżycie chorych to zwraca uwagę zróżnicowanie wartości 5-letniego przeżycia u chorych z rakiem jelita grubego w III stopniu zaawansowania, które wyniosło odpowiednio 72%, 69% i 58% w przypadku prawidłowej masy ciała, nadwagi i otyłości. Można przypuszczać, że brak istotności statystycznej był w tym przypadku związany z podziałem chorych na podgrupy, a w przypadku porównania krzywych przeżycia chorych z otyłością do chorych z nadwagą albo prawidłową masą ciała (łącznie) różnica byłaby istotna statystycznie. Stanowi to ciekawe zagadnienie dla dalszych badań Doktoranta ukierunkowanych na grupę chorych, w którym doszło do regionalnego zajęcia węzłów chłonnych przed ogólnoustrojowym rozsiewem choroby nowotworowej. Niezależnie od tej sugestii przedstawioną publikację oceniam bardzo wysoko, jako wartościowe, właściwie przeprowadzone badanie poszerzające aktualny stan wiedzy.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska, na którą składa się cykl dwóch wartościowych publikacji stanowiących oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wydanych w prestiżowych czasopismach naukowych bez wątpienia upoważnia lek. Piotra Spychalskiego do ubieganie się o nadanie stopnia naukowego doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu. W obu artykułach zwracają uwagę wartościowe wstępy, odpowiednio dobrana i opisana metodyka, przejrzyste przedstawienie wyników przeprowadzanych analiz oraz ciekawe dyskusje. Jako wiodący autor obu publikacji Doktorant udowodnił posiadanie odpowiedniej ogólnej wiedzy teoretycznej w dyscyplinie, znajomość warsztatu naukowego i umiejętność samodzielnego projektowania i prowadzenia badań naukowych oraz umiejętność właściwego wnioskowania i osadzenia wyników prowadzonych przez siebie badań w kontekście aktualnej wiedzy. Przedstawione w niniejszej recenzji uwagi mają posłużyć jedynie za sugestię w planowaniu dalszej aktywności naukowej lub wynikają z ciekawości naukowej recenzenta.

Podsumowując, przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. Piotra Spychalskiego spełnia wszystkie warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2020 r., poz. 85 z późn. zm.). Wnioskuję do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o

dopuszczenie lek. Piotra Spychalskiego do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia naukowego doktora. Z uwagi na dużą wartość merytoryczną pracy, wysoką jakość prowadzonych badań oraz uzyskanie ważnych z punktu widzenia klinicznego i poznawczego wniosków, co przełożyło się na publikację w prestiżowych czasopismach, składam wniosek o wyróżnienie rozprawy.

prof. dr hab. n. med. Michał Grąt
specjalista chirurgii ogólnej
PWZ 2863398