

Warszawa, 06.04.2017 r.

OCENA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lek. med. Katarzyny Budrewicz-Czapskiej

pt. „Ocena zmian chorobowych w przełyku u chorych kierowanych do Pracowni Endoskopowej Katedry i Kliniki Chirurgii Przewodu Pokarmowego i Chirurgii Ogólnej z rozpoznaniem choroby refluksowej przełyku w latach 2008-2013”.

Choroba refluksowa przełyku (GERD) według danych epidemiologicznych jest jedną z najczęściej rozpoznawanych chorób przewodu pokarmowego, zwłaszcza w krajach wysoko uprzemysłowionych, gdzie jej częstość występowania sięga nawet 40%. Jest to zatem duży problem społeczny tym bardziej, że rozpoznane zbyt późno i leczone niewłaściwie powikłania tej choroby – zwłaszcza takie jak owrzodzenia, zwężenie przełyku, przełyk Barretta czy też rak gruczołowy przełyku – mogą powodować bardzo poważne konsekwencje zdrowotne ze zgonem włącznie. Jednocześnie wiele problemów diagnostyczno-terapeutycznych związanych z tym schorzeniem pozostaje nadal niewyjaśnionych, a teorie dotyczące jego patogenezы zmieniają się na przestrzeni lat wraz z postępem nauk medycznych, w tym biologii molekularnej. Z kolei wiadomo, że zachorowanie na gruczolakoraka przełyku, który jest najpoważniejszą konsekwencją nieleczonego GERD, obarczone jest bardzo poważnym rokowaniem, gdzie odsetek 5-letnich przeżyć wynosi ok. 20%, a terapia skojarzona zaawansowanej postaci tego nowotworu niesie ze sobą wiele możliwych powikłań.

Te przesłanki znalazły się u podłoża przedstawionej mi do oceny pracy doktorskiej lek.med. Katarzyny Budrewicz-Czapskiej, która reprezentuje znany w kraju jeden z wiodących ośrodków klinicznych specjalizujących się m.in. w leczeniu schorzeń przełyku.

Praca posiada układ typowy dla rozpraw doktorskich, liczy łącznie 126 stron i podzielona jest na 9 rozdziałów.

W obszernym wstępie Doktorantka przedstawiła najważniejsze dane dotyczące anatomii i fizjologii przełyku, wsparte oprócz przejrzystego tekstu również kolorowymi rycinami ułatwiającymi czytelnikowi łatwe zrozumienie tych zagadnień, ze wskazaniem kluczowej roli dolnego zwieracza przełyku (LES) wchodzącego w skład tzw. bariery antyrefluksowej.

W podrozdziale I.1. krótko omówiona została symptomatologia i różne klasyfikacje GERD oraz przedstawione zostały zasadnicze teorie dotyczące patogenezy tego schorzenia. Sposób prezentacji wielu informacji w syntetycznej formie wskazuje na głęboką znajomość tematu u Doktorantki z dobrą orientacją w bieżącym piśmiennictwie z tego zakresu. Omówione zostały również typowe powikłania GERD oraz czynniki ryzyka występujące w tej chorobie ze szczególnym uwzględnieniem przełyku Barretta oraz gruczolakoraka przełyku.

Zasadniczym celem pracy postawionym przez Doktorantkę była ocena przekroju zmian chorobowych w zakresie przełyku w badanej przez nią endoskopowo grupie 122 chorych w okresie 5 lat z rozpoznaniem choroby refluksowej. Jako cele szczegółowe wymieniona została ocena nasilenia choroby refluksowej w odniesieniu do płci i wieku pacjentów, ocena ryzyka wystąpienia poszczególnych powikłań przełykowych oraz ocena zbieżności badań histopatologicznych i endoskopowych.

W mojej ocenie wybór celów pracy można uznać za trafiony w kontekście częstości choroby, jej potencjalnych powikłań oraz wielu niewyjaśnionych dotąd pytań z nią związanych. Ponadto warsztat badawczy zarówno samej Doktorantki, jak również zaplecze kliniczne dla badań dawało rękojmię wiarygodnych wyników badań.

W kolejnym rozdziale Doktorantka przedstawiła materiał badawczy i metody statystyczne zastosowane przez nią do analizy uzyskanych wyników. Zarówno liczbę pacjentów, jak i dobór testów statystycznych należy uznać za adekwatne w odniesieniu do realizacji założonych celów pracy, choć w mojej ocenie byłoby z korzyścią dodanie choćby krótkiego uzasadnienia, dlaczego takie właśnie, a nie inne metody statystyczne zostały wykorzystane w analizie.

W kolejnym 4 rozdziale zostały omówione wyniki badań w formie 20 tabel i wykresów, częściowo barwnych. Zmiany patologiczne przełyku obserwowane przez Doktorantkę u badanych pacjentów zostały podzielone liczbowo i procentowo według poszczególnych rodzajów. Mam w tym punkcie pewną wątpliwość, do jakiej grupy zmian byli kwalifikowani pacjenci, u których współistniały 2 lub więcej zmiany w przełyku (gdyż statystycznie rzecz biorąc mogli tacy pacjenci się zgłosić) – czyli może nieraz współistnieć np. zapalenie przełyku z przepukliną rozworu przełykowego albo np. owrzodzenie ze zwężeniem przełyku itp.

Moim zdaniem niezbyt czytelne są dane przedstawione w tabelach 7 i 9 oraz 15 i 19, gdyż brakuje w części z nich tytułu tabeli, jak również brak jest omówienia ich zawartości lub jest ono lakoniczne. Ponadto w niektórych tabelach (np. 6,8,14,18 i 20) za niezbyt zręczne uważam nazwanie rubryk w tabeli „% wiersza” lub „ogół grp” (?).

Jeśli chodzi o drobne uwagi edytorskie to w niektórych miejscach są z niejasnych powodów zastosowane różne wielkości czcionki w poszczególnych zdaniach czy też w całych fragmentach tekstu (np. tytuły tabel 10-13 i 16-17 lub tekst na stronie 28-30 ma wyraźnie większą czcionkę niż dalej od strony 31). Te drobne niekonsekwencje można oczywiście skorygować przy wysyłaniu pracy do druku. Nie jest też wystarczająco zrozumiałe, dlaczego zastosowano kolor czerwony w niektórych pozycjach tabeli 7 i 8 .

W części tabel omawiających wyniki badania endoskopowego zawarte jest rozpoznanie „rak”. Jako chirurg-onkolog jestem zdania, że takie jednoznaczne sformułowanie można postawić dopiero na podstawie potwierdzonego badania histopatologicznego, a nie samego badania endoskopowego, choćby nie wiadomo jak bardzo obraz był podejrzany o raka (może bardziej właściwe zatem byłoby sformułowanie: „podejrzenie raka” ?).

Przy edycji pracy wkradły się też drobne usterki stylistyczne np. na str. 38 w 4 pierwszych wierszach zdania są niepełne, a powinny logicznie się łączyć.

Ogólnie jednak oceniam rozdział pt. „Wyniki” jako wartościowy ze względu na bogaty materiał tam zawarty oraz analizę statystyczną na tym materiale przeprowadzoną.

Najwyżej oceniam rozdział nr 5 pt. „Dyskusja”, w którym Doktorantka wszechstronnie odniosła się do wyników badań zaczerpniętych z najnowszego światowego piśmiennictwa i porównała je z wynikami własnymi.

Za szczególnie interesujące należy uznać rozważania dotyczące wieloczynnikowej etiologii GERD, licznych możliwych powikłań tej choroby oraz wpływu leczenia inhibitorami pompy protonowej na ocenę endoskopową zmian w przełyku. Interesujące byłoby zapewne porównanie wyników badań endoskopowych w tej samej grupie 122 pacjentów analizowanych przez Doktorantkę uwzględniając wyjściowe (pierwsze) badania endoskopowe oraz kolejne – a więc ewentualną ewolucję obrazu endoskopowego (i histopatologicznego) w kolejnych fazach leczenia, co pozwoliłoby np. na ocenę jego skuteczności. Warto to rozważyć w przyszłych badaniach.

Z innych drobnych uwag i pytań, które pojawiły się podczas lektury tego rozdziału mogę podać, że nie jest dla mnie do końca jasne, dlaczego – jak podaje Doktorantka na s.50 – w materiale własnym rozpoznawała owrzodzenie dopiero w badaniu histopatologicznym (w 9%), natomiast ani razu w badaniu endoskopowym. Interesujący byłby komentarz do tego zjawiska.

Za niewielką niekonsekwencję należy również uznać stwierdzenie na s. 51, że otyłość typu brzuszego jest bezpośrednio powiązana z rozwojem przełyku Barretta oraz gruczolakorakiem przełyku, natomiast już na stronie następnej (s.52) zawarto stwierdzenie, że otyłość raczej nie należy do czynników rozwoju raka (?). Zapewne, jak przypuszczam, te rozbieżności wynikają z różnych danych piśmiennictwa w tym zakresie .

Zwróciłem też uwagę na istotną rozbieżność w określeniu głównej przyczyny GERD wg. obecnych poglądów. Dla przykładu we wstępie na s.14 podano, że jest nią przejściowe rozluźnienie LES czyli dolnego zwieracza przełyku oraz brak prawidłowej reakcji LES na wzrost ciśnienia śródbrzusznego, a obecność przepukliny rozworu przełykowego może towarzyszyć temu zjawisku zwiększając ryzyko GERD. Natomiast w dyskusji na ten temat na s.47 znajdujemy stwierdzenie, że obecność przepukliny rozworu przełykowego uznawana jest za główny czynnik wystąpienia GERD. Warto zatem poznać osobisty pogląd Doktorantki, która z tych hipotez jest jej bliższa i dlaczego.

Do dyskusji pozostaje moim zdaniem kwestia, czy NERD (negatywny wynik w badaniu endoskopowym przy podejrzeniu choroby refluksowej) można nazwać i zaliczyć do „zmian łagodnych” czy też „powikłań łagodnych”, jeśli po prostu tych zmian w badaniu brak.

Ponadto zastanawia fakt tak wielkiej rozbieżności(na co zwraca uwagę sama Doktorantka) w występowaniu tak znacznej rozbieżności w częstości NERD w piśmiennictwie – od kilku % aż do 70% (u Doktorantki 8%). Z pewnością interpretacja tego zjawiska byłaby dla czytelnika interesująca. Autorka słusznie zatem zwraca uwagę na s.49, że NERD jest nadal „zagadkowym problemem”.

Niezależnie od tych drobnych uwag zamieszczonych powyżej oceniam ten rozdział jako interesujący, dobrze napisany i świadczący o szerokiej wiedzy Doktorantki swobodnie poruszającej się w temacie pracy. Doktorantka wykazuje umiejętność krytycznego odniesienia się do uzyskanych przez siebie wyników prezentując niektóre doniesienia nie do

końca zbieżne z obserwacjami własnymi, co pozytywnie świadczy o dojrzałości naukowej autorki i jej umiejętnościach analitycznych.

Może nieco zabrakło mi stwierdzenia, że z uwagi na sprzeczne i niepełne dane w zakresie omawianego tematu wskazane byłyby dalsze badania w oparciu o analizy dużych grup pacjentów (np. wielośrodkowe) dla pełnego potwierdzenia obserwacji wstępnych w mniejszych grupach chorych.

Podsumowaniem całej pracy doktorskiej są zawarte w rozdziale VI wnioski w liczbie 7-miu, z których wynika m.in. że powikłania GERD (w tym najpoważniejsze tj. rak przełyku) występują częściej u mężczyzn w grupie wiekowej 46-65 lat, podczas gdy zmiany łagodne w badaniu endoskopowym jak i histopatologicznym dotyczą przeważnie kobiet w analogicznej grupie wiekowej. Natomiast zbieżność wyników badań endoskopowych i histopatologicznych była zmienna (64% do 100%) i zależała od charakteru zmian w błonie śluzowej przełyku. Jeśli chodzi o moje uwagi w odniesieniu do wniosków, to nie jest dla mnie jasne, czy fakt, że w badanej grupie GERD było więcej mężczyzn, można uogólnić na podobne proporcje w całej populacji. Ponadto można uznać, że wniosek 3 pokrywa się częściowo z wnioskiem 4 (w aspekcie częstego występowania powikłań łagodnych w badaniu endoskopowym u kobiet). Pomijając te niewielkie usterki oceniam, że wnioski zostały sformułowane poprawnie i zgodnie z celami pracy, a niektóre zawarte w nich dane wnoszą istotny nowatorski wkład Doktorantki.

Pracę uzupełnia streszczenie w języku polskim i angielskim, spis piśmiennictwa (258 pozycji w większości bardzo aktualnych i prawidłowo wykorzystanych) oraz baza danych – do tych części nie mam uwag.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska spełnia wymogi ustawy, a interesujące i oryginalnie opracowane wyniki oraz wpływające z nich wnioski mogą mieć potencjalnie istotne znaczenie i zastosowanie w praktyce klinicznej.

Mam zatem zaszczyt i przyjemność złożyć do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. med. Katarzyny Budrewicz-Czapskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KLINIKA ONKOLOGICZNA
Centrum Onkologii-Instytutu
im. Marii Skłodowskiej-Curie
02-034 Warszawa, ul. Wawelska 15
tel. (22) 570 93 46 fax: (22) 570 91 28
NIP: 5250008057, REGON: 00028836600074
ks rej. 000000018613, cz.k.res. V-08

KIEROWNIK
KLINIKI ONKOLOGICZNEJ
Centrum Onkologii-Instytutu
im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie

Prof. nzw. dr hab. n. med. Michał Tenderenda

Tenderenda