

Prof. dr hab. med. Barbara Skrzydło-Radomańska
Katedra i Klinika Gastroenterologii
Uniwersytet Medyczny
w Lublinie

Lublin 22.07.2020

Ocena rozprawy doktorskiej
lekarz medycyny Agnieszki Chreptowicz zatytułowanej:
„Wartość predykcyjna skali endoskopowej DICA (Diverticular
Inflammation and Complication Assesment) w przewidywaniu
przebiegu klinicznego uchyłkowatości – jednoośrodkowe
prospektywne badanie obserwacyjne nieinterwencyjne”

Chorobę uchyłkową jelita grubego zalicza się do chorób cywilizacyjnych. Jest ona obecnie coraz częściej rozpoznawana i występuje przede wszystkim w krajach rozwiniętych, wysoko uprzemysłowionych, w populacjach zachodnich. Pomimo, że występowanie uchyłkowatości jest zależne od wieku i po 60. roku życia dotyczy już ponad połowy populacji, obecnie obserwuje się ją coraz częściej u osób młodszych. Nie wszystkie osoby z uchyłkowatością doświadczają dolegliwości, objawy kliniczne występują bowiem u około 20 - 25%. Zwiększa się jednak częstość hospitalizacji z powodu przypadków powikłanych, a szczególnie duży wzrost zaobserwowano wśród pacjentów poniżej 45. roku życia. Opisane tendencje skłaniają do poszukiwania narzędzi, które pomocne byłyby w przewidywaniu przebiegu choroby oraz odpowiednio wczesnego wdrożenia leczenia, gdyż pozostające dotychczas w użyciu klasyfikacje choroby dotyczą już istniejącego zapalenia uchyłków lub jego powikłań nie zaś przyszłego pewniejszego prognozowania.

Dlatego podjęcie przez Panią lek. med. Agnieszkę Chreptowicz tematu badań zmierzających do prospektywnej walidacji skali endoskopowej DICA i określenia jej wartości predykcyjnej

jest dążeniem nie tylko uzasadnionym, ale i oczekiwanym, ze świadomością, że odbywa się pod skrzydłami Promotorów (Głównego i Pomocniczego), wymagających i perfekcyjnych, w znakomitym Ośrodku. Jest to Klinika Gastroenterologii Onkologicznej Centrum Onkologii, a badania stanowią część wieloośrodkowego międzynarodowego projektu badawczego (14 krajów, 77 ośrodków).

Uważam, że przedstawiona mi do recenzji dysertacja stanowi bardzo istotny krok w dążeniu do optymalizacji postępowania w chorobie uchyłkowej, uzupełniając poszukiwania praktycznego i wiarygodnego narzędzia użytecznego w praktyce dla prognozowania przebiegu choroby uchyłkowej i wyodrębnienia grupy ryzyka dla wystąpienia zapalenia uchyłków, gdzie wczesne leczenie byłoby szczególnie uzasadnione.

Pani lek. med. Agnieszka Chreptowicz sformułowała cele swojej pracy jako pierwszo- i drugoplanowe określając:

- **cel pierwszoplanowy** : ocena korelacji częstości występowania zapalenia uchyłków po roku od przeprowadzenia badania kolonoskopowego niezależnie od wskazania z nasileniem zmian w skali DICA, czyli krótkoterminowa walidacja skali w polskiej kohorcie pacjentów, poszerzonej o pacjentów badanych w ramach Programu Badań Przesiewowych (PBP).
oraz

- **cele drugoplanowe** : dokładna charakterystyka grupy badanej, ocena przebiegu choroby uchyłkowej (w tym odsetek zapalenia uchyłków), poszukiwanie czynników ryzyka zapalenia innych niż punktacja w skali DICA ze szczególnym uwzględnieniem różnic u pacjentów badanych ze wskazań innych niż profilaktyka, w porównaniu do osób bezobjawowych badanych w PBP.

Końcowym punktem badania była prospektywna ocena wartości predykcyjnej skali DICA dotycząca korelacji między nasileniem zmian endoskopowych a rokowaniem, z założeniem w hipotezie badawczej, że skala ta koreluje z objawami brzuszными oraz częstością wystąpienia zapalenia uchyłków.

W wyniku powyższej inspiracji Autorka przeprowadziła bardzo interesujące prospektywne badanie, którego rezultatem jest oceniana dziś przeze mnie rozprawa doktorska.

Praca zawarta na 60 stronach wydruku komputerowego składa się z 5 rozdziałów i ich podrozdziałów obejmujących: wstęp, cele pracy, materiał i metody badań, ich wyniki oraz

wnioski z dyskusją, dwa załączniki (ankieta przed kolonoskopią i ankieta do rozmowy z pacjentem rok po kolonoskopii w COI) oraz bibliografię obejmującą 76 pozycji. Streszczenie w języku polskim i angielskim przedstawione zostało na początku opracowania. W tekst wkomponowanych jest wiele rycin (13 według numeracji, która jeden numer przeoczyła, więc naprawdę 12) i tabel (17).

Podkreślić należy bardzo dobre teoretyczne przygotowanie i głębokie zaangażowanie w działania kliniczne i badawczo-naukowe Pani lek. med. Agnieszki Chreptowicz w celu realizacji zaplanowanych zadań.

We wstępie Autorka, poza wartościowymi aktualnymi informacjami dotyczącymi epidemiologii, patogenezy, diagnostyki choroby i opisem skali DICA uzasadnia potrzebę poszukiwania korelującej z obrazem klinicznym klasyfikacji zaawansowania choroby uchyłkowej. W cytowanych badaniach retrospektywnych wartość predykcyjna tej skali w sposób istotny statystycznie korelowała z przebiegiem klinicznym (zapalenie uchyłka, nawrót, konieczność interwencji chirurgicznej), Autorka podkreśla jednak brak badań prospektywnych oceniających wartość predykcyjną endoskopowej skali DICA.

Rozdziały dalszej części pracy zawierają informacje na temat grupy badanej i zastosowanych metod badawczych.

Przeprowadzone badanie jest prospektywnie, obserwacyjne, zrealizowane w jednym polskim ośrodku zgodnie z wytycznymi międzynarodowymi STROBE.

Z wielotysięcznej grupy pacjentów skierowanych na kolonoskopię z różnych wskazań w okresie półrocznym wyodrębniono tych z obecnością uchyłków - w liczbie 1167, z których do ostatecznej analizy pozostało 1059. W opisie badania u tych chorych uwzględniano skalę DICA. Przed badaniem kolonoskopowym oraz po roku (wtedy telefonicznie) Doktorantka przeprowadzała wywiady dotyczące objawów, powikłań zapalnych, ewentualnych operacji i stosowanych leków. Z obserwacji wypadło 108 osób, lecz grupa badana jest reprezentatywna i prawidłowo dobrana oraz poddana prawidłowej ocenie statystycznej. Najczęstszą kategorią w skali DICA w badanej grupie był stopień 1 (83% pacjentów), stopień 2 występował w 14,5%, a stopień 3 u 4,8%. Najczęściej zgłaszanym objawem było wzdęcie (41,5%), a następnie w kolejności występowania – ból brzucha. Dolegliwości te występowały jednakowo często we wszystkich grupach pacjentów niezależnie od kategoryzacji w skali DICA. Nasilenie zmian ocenionych w skali nie korelowało z częstością wystąpienia zapalenia uchyłków czy też koniecznością hospitalizacji z tego powodu (czy jego powikłań). Widocznym w badaniach było, że jednak nieco częściej zapalenie występowało w grupie 2 i 3 w skali DICA, a brak istotności statystycznej może być skutkiem różnic w liczebności

badanych grup. Podczas lektury pracy zwraca uwagę dbałość Autorki o przejrzystą ale i zwartą formę prezentacji własnych wyników z komentarzem słownym do tabel i rycin.

W omawianym badaniu wykazano więc, że skala DICA nie okazała się narzędziem prognostycznym do przewidywania częstości ani nasilenia zapalenia uchyłków. Może natomiast wyniki uzyskane w większych grupach pacjentów i w dłuższej obserwacji pozwolą uzyskać istotności statystyczne, gdyż skala jest przydatna i powtarzalna oraz przystępna w stosowaniu. Z pracy wynika, że czynnikami ryzyka zapalenia były silne dolegliwości bólowe, przebyte zabiegi operacyjne – w tym appendektomia (co ciekawe, stan po apendektomii jest także czynnikiem sprzyjającym występowaniu SIBO) oraz ...leczenie choroby uchyłkowej. Autorka omawia szeroko uzyskane wyniki we wnikliwej, rzeczowej i bardzo dojrzałej dyskusji, nie waha się także z rezerwą omówić ograniczeń pracy, co w połączeniu jest inspiracją do dalszych badań. Wnioski podsumowujące wyniki i realizację celów przedstawione są w formie narracji nie zaś w punktach i są wartościowym rezultatem przeprowadzonych badań.

W świetle wszystkich informacji omawiana dysertacja przedstawia się jako jedyne na chwilę obecną prospektywne w pełni opracowane badanie oceniające przydatność skali DICA w codziennej pracy klinicznej.

Uważam, że lekarz medycyny Agnieszka Chreptowicz w swojej pracy na stopień doktora nauk medycznych zrealizowała wyznaczone sobie cele badawcze uzyskując odpowiedzi na postawione pytania i potwierdzając umiejętność samodzielnego kreowania i wykorzystania warsztatu badawczego dla potrzeb naukowych i implikacji klinicznej.

Podsumowanie

Przedstawioną mi do recenzji, bardzo wartościową z punktu widzenia praktycznego i stymulującą do kontynuacji badań w tym aspekcie pracę lek. med. Agnieszki Chreptowicz wysoko oceniam. Rozprawa ta spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz. 595, z późn.zm.), wnoszę więc do Wysokiej Rady Naukowej Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie o dopuszczenie jej Autorki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Barbara Skrzydło-Radomańska

