

Warszawa 26.04.2019.

Prof. dr hab. n. med. Waldemar Patkowski  
Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

### Recenzja

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarza Mateusza Kamińskiego  
z Kliniki Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Uniwersytetu Medycznego  
w Łodzi pod tytułem:

***„Wpływ stężenia bilirubiny na stężenie markerów nowotworowych u chorych  
leczonych z powodu żółtaczki mechanicznej”***

Promotor : prof.dr hab.n.med. Janusz Strzelczyk

Żółtaczka cholestatyczna jest stanem, który wymaga szybkiej diagnostyki i właściwego postępowania zabiegowego – endoskopowego, radiologicznego lub chirurgicznego. U 30.0% chorych jest ona skutkiem choroby nowotworowej – najczęściej jest wynikiem raka głowy trzustki, raka brodawki Vatera, raka dróg żółciowych lub raka pęcherzyka żółciowego. W pozostałych przypadkach przyczyna żółtaczki mechanicznej ma łagodny charakter (np. kamica przewodowa, zapalenie trzustki, zwężania pozapalne dróg żółciowych i brodawki Vatera, zespół Mirizzi) lecz implikacje kliniczne tego stanu mogą być również bardzo poważne. Postawienie właściwego rozpoznania klinicznego bywa kluczowe dla podjęcia decyzji o wyborze odpowiedniej terapii i prognozowaniu wyników odległych. Markery nowotworowe, obok badań obrazowych i biochemicznych są w chwili obecnej standardem diagnostyki onkologicznej. Mają zastosowanie we wczesnej diagnostyce, są czynnikami prognostycznymi i predykcyjnymi, są użyteczne w ocenie skuteczności

prowadzonego leczenia oraz w monitorowaniu przebiegu choroby. Jednak w przypadku chorych, u których hyperbilirubinemia stwierdzana jest we wczesnej fazie choroby, interpretacja podwyższonego poziomu markerów nowotworowych w surowicy krwi jest często niejednoznaczna. Z tego względu uważam, że doktorant postanowił się zmierzyć z trudnym i odpowiedzialnym problemem klinicznym.

Rozprawa doktorska lekarza Mateusza Kamińskiego jest przygotowana starannie. Praca składa się z 86 kolejno ponumerowanych stron. Uzupelnieniem tekstu jest 25 tabel oraz 22 ryciny. Układ pracy jest typowy, podzielony na klasyczne rozdziały: wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, omówienie wyników i dyskusja, wnioski, streszczenie, wykaz tabel i rycin, piśmiennictwo. Pomocne w analizie rozprawy doktorskiej jest umieszczenie wykazu skrótów używanych w tekście. Praca jest napisana poprawną polszczyzną, przystępną w czytaniu.

We wstępie, liczącym 13 stron autor w sposób przejrzysty, skrótowy omówił zagadnienia anatomii wątroby, dróg żółciowych i trzustki, fizjologii i patofizjologii krążenia wątrobowo-jelitowego soli żółciowych, przypomniał kliniczny podział żółtaczek. Poddał analizie objawy kliniczne, metody diagnostyczne, a także opisał najczęściej stosowane w praktyce klinicznej markery nowotworowe oraz historię ich odkryć. Ta część pracy świadczy o wiedzy i szerokich zainteresowaniach autora dysertacji.

Cele pracy zawarte zastały w trzech punktach, które stanowią istotę omawianego problemu.

Analizowany materiał obejmował 61 chorych hospitalizowanych z powodu żółtaczki mechanicznej w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym nr 1 im. N. Barlickiego. W tej grupie było 24 chorych leczonych z powodu żółtaczki cholestatycznej spowodowanej chorobą nowotworową i 37 chorych leczonych z powodu nienowotworowej etiologii żółtaczki. Mediana wieku w badanych grupach wynosiła odpowiednio 68.5 lat i 58 lat, nieznacznie w obu grupach przeważały kobiety, tj. 54.2% i 51.4%. W grupie chorych o etiologii nowotworowej dominował rak trzustki (3/4 chorych), rak pęcherzyka żółciowego (12.5% chorych), guz Klatskina (4.2% chorych) oraz rak brodawki Vatera (4.2% chorych). W drugiej grupie badanej dominowała kamica przewodowa jako przyczyna żółtaczki mechanicznej (89.2% chorych), guz zapalny lub torbiel rzekoma trzustki (8.1% chorych) oraz uchyłek

dwunastnicy (2.7% badanych). Wszyscy chorzy mieli wykonane badanie ECPW i pobieraną krew żylną w 0, 1 i 7 dobie po zabiegu.

Metodyka pracy była dobrana w taki sposób, by uzyskać odpowiedzi na postawione problemy kliniczne stanowiące cel rozprawy doktorskiej. Dobór metod analizy statystycznej oceniam jako właściwy i pozwalający na uzyskanie wiarygodnej oceny znaczenia uzyskanych wyników badań.

Wyniki pracy opisane zostały na 32 stronach starannie i profesjonalnie z uwzględnieniem licznych tabel i rycin, które stanowią niewątpliwy atut dysertacji. Doktorant omówił zmiany stężeń bilirubiny i poszczególnych, badanych przez niego markerów nowotworowych w poszczególnych dobach obserwacji. Dodatkowo autor przedstawił korelację pomiędzy zmianą stężeń badanych parametrów po skutecznym zabiegu odbarczenia dróg żółciowych a przyczyną żółtaczki cholestatycznej. Na koniec doktorant zajął się porównaniem dynamiki zmian poziomu poszczególnych markerów nowotworowych oraz stężenia bilirubiny w surowicy krwi w całej grupie badanej.

Omówienie wyników i dyskusja opisane zostały na 7 stronach w sposób rzeczowy, logiczny i systematyczny. Autor odniósł uzyskane wyniki do pozycji piśmiennictwa światowego, podkreślił znaczenie kliniczne markerów CEA i CA 19-9 w grupie chorych o etiologii nowotworowej żółtaczki mechanicznej.

Trzy wnioski końcowe zostały sformułowane prawidłowo i wynikają one z uzyskanych wyników badań i przeprowadzonych korelacji.

Piśmiennictwo zawierało 108 pozycji, które uszeregowano w kolejności cytowania. Na podkreślenie zasługuje fakt, że wśród cytowanych prac były również prace polskich autorów, w tym prace z kliniki w której pracuje doktorant.

Mam kilka uwag i pytań.

Według mnie we „Wstępie”, autor omawiając (co prawda zwięźle) zagadnienia anatomiczne, fizjologiczne i patofizjologiczne dotyczące wątroby i trzustki, objawy kliniczne i diagnostykę obrazową u chorych z żółtaczką cholestatyczną niewątpliwie podnosi wartość rozprawy doktorskiej i przykuwa uwagę czytelnika, lecz zbyt daleko

odbiega od tematu dysertacji. Z kolei w podrozdziale dotyczącym markerów nowotworowych, szczególnie w części historycznej, zabrakło mi informacji o wybitnym polskim lekarzu, naukowcu – wirusologu i immunologu Hilarym Koprowskim, co prawda pracującym od 1944 roku aż do śmierci w 2013 roku w Filadelfii. Ten absolwent warszawskiej uczelni medycznej znany jest przede wszystkim z opracowania szczepionki przeciwko wirusowi polio (1950 r.), ale również jako pierwszy w 1979 roku opublikował dane o klinicznym znaczeniu markera wodorowęglanowego CA 19-9.

W rozdziale „Materiał i metody”, w opisie grupy chorych zakwalifikowanych do badania użyto sformułowania, że „chorzy byli przyjmowani na Oddziały Chirurgii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego”. Czy to oznacza, że chorzy byli hospitalizowani również poza Kliniką Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej UM w Łodzi ?

Poza tym zabrakło mi dokładniejszej charakterystyki badania ECPW, np. jakich protez używano ? Czy zabiegi były powtarzane? Czy wszyscy chorzy mieli założoną wyłącznie jedną protezę czy może kilka protez ? Kiedy wykonywano ECPW – w dobie przyjęcia chorego do szpitala czy w kolejnych dobach hospitalizacji ? Czy była to pierwsza interwencja endoskopowa czy kolejna ? Czy uprzednio wykonywano drenaż przezskórny przezwątrobowy ? Jakie było przygotowanie chorego do zabiegu? Czy wystąpiły powikłania po zabiegach endoskopowych ?

Na koniec pytanie o 7-dniowy okres obserwacji – czy wynikał on z tygodniowego okresu hospitalizacji chorych w ośrodku uniwersyteckim ? Czy jest grupa chorych o dłuższym follow-up ? Wiadomym jest, że u 12.0% chorych o łagodnej etiologii żółtaczki, u których stężenie CA 19-9 utrzymuje się podwyższone >37 IU/ml po upływie miesiąca od zabiegu ECPW (przy normalizacji stężenia bilirubiny) w efekcie znajduje się nowotworową przyczynę choroby.

W rozdziale „Wyniki” moją uwagę zwróciły odmienne dane liczbowe dotyczące chorych zakwalifikowanych do badania w poszczególnych grupach – na stronie 31 podane jest, że chorych o etiologii nowotworowej było 24, a na stronie 23, iż jest ich 27. Podobnie nie zgadzają się dane dotyczące chorych o nienowotworowej etiologii żółtaczki mechanicznej – na stronie 31 jest ich 37, zaś na stronie 23 zaledwie 34. Które dane są właściwe ? Mam również pytanie dotyczące formy graficznej pracy –

czy zastosowanie wykresów w formie rozkładu logarytmu naturalnego badanego parametru spowodowane było dużym rozrzutem wartości badanych czy były również inne przesłanki do wyboru takich wykresów ?

I jeszcze jedna uwaga - w moim odczuciu byłoby interesujące, gdyby udało się dodatkowo podzielić wymienione przez doktoranta dwie grupy badane, tj. chorych o etiologii nowotworowej i nienowotworowej żółtaczki mechanicznej na podgrupy, w zależności od rozpoznania klinicznego. W takich podgrupach należałoby ocenić zmiany stężenia parametrów badanych po zabiegach odbarczających żółtaczkę cholestatyczną. Może w przyszłości warto również skorelować stężenie markerów nowotworowych z oceną patomorfologiczną w grupie chorych z nowotworową etiologią żółtaczki – podkreśla się, że stężenie CA 19-9 powyżej 90 IU/ml związane jest z obecnością nacieku na włókna nerwowe oplatające drogi żółciowe. Warto też pamiętać, że w przypadku raka głowy trzustki o średnicy nie większej niż 2 cm, podwyższone stężenie CA 19-9 w surowicy krwi występuje zaledwie u 50.0% chorych, za to stężenie CA 19-9 > 178 IU/ml pozwala z 91.0% czułością (według doniesień niektórych ośrodków, Hospital of Dijon, Francja) ocenić nieresekcyjność guza trzustki. Warto by było wyrobić sobie własne zdanie na te tematy, ale w tym celu potrzebna jest większa liczebność grup i kontynuowanie badań, do czego gorąco zachęcam.

Na koniec drobna uwaga dotycząca przygotowania pracy do publikacji – proszę zwrócić uwagę na błędy językowe, np. rak pęcherzyka „żółtkowego” zamiast „żółciowego” (str. 20)

Przytoczone powyżej uwagi, wynikające z obowiązków recenzenta, w żaden sposób nie obniżają wartości naukowej pracy, która spełnia wszystkie kryteria stawiane dysertacjom doktorskim.

Doktorant zastosował krytyczną analizę własnych wyników i przeprowadził dojrzałą dyskusję. Omawiana praca doktorska stanowi przykład starannie przygotowanej dokumentacji naukowo-badawczej, a wnioski z niej wynikające mają istotne znaczenie w praktyce lekarskiej.

Z tego względu uważam, że rozprawa spełnia wymagania stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych określone art. 13 i 14 Ustawy

o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki  
z dn. 14.03.2003 r.

Na tej podstawie przedkładam Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lekarza Mateusza  
Kamińskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem

prof. dr hab. n. med. Waldemar Patkowski

*prof. dr hab. n. med.*  
Waldemar Patkowski  
specjalista chirurgii ogólnej, onkologicznej  
transplantologii klinicznej  
4710067