



WARSZAWSKI  
UNIwersYTET  
MEDYCZNY

KATEDRA I KLINIKA CHIRURGII OGÓLNEJ,  
NACZYNIOWEJ I TRANSPLANTACYJNEJ

Warszawa, 28 lutego 2023 r.

prof. dr hab. n. med. Sławomir Nazarewski  
kierownik Katedry i Kliniki Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantacyjnej  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

## RECENZJA ROZPRAWY

na stopień doktora nauk medycznych lekarz Oliwii Grząsiak

pt.: *„Wpływ zespolenia żołądkowo-jelitowego na gospodarkę węglowodanową  
u chorych z rakiem trzustki.”*

(Promotor: Prof. dr hab. n. med. Janusz Strzeliński)

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. Oliwii Grząsiak pt.: *„Wpływ zespolenia żołądkowo-jelitowego na gospodarkę węglowodanową u chorych z rakiem trzustki”* podejmuje ważne z praktycznego punktu widzenia zagadnienie kliniczne.

Przedmiotem pracy doktorskiej była analiza wpływu zespolenia żołądkowo-jelitowego poprzez ocenę zmian stężenia insuliny i glukozy w osoczu krwi żyłnej, a także wartości wybranych wskaźników insulinooporności u chorych z prawidłowym wskaźnikiem BMI, u których rozpoznano nieresekcyjny guz głowy trzustki.

Szacuje się, że rak trzustki stanowi tylko kilka procent wszystkich nowotworów złośliwych, ale jednocześnie jest jednym z nowotworów o największej śmiertelności. W Polsce notuje się blisko 3000 nowych zachorowań rocznie. Rak tego narządu jest 6. u mężczyzn, a 5. u kobiet przyczyną zgonów w grupie chorób nowotworowych. Wycięcie głowy trzustki z dwunastnicą, które uznano za radykalną metodę leczenia raka głowy trzustki, umożliwia 5-letnie przeżycie niespełna 8% chorych i jest obarczone ryzykiem szeregu powikłań, które występują u 20–50% chorych, a śmiertelność wśród tych chorych wynosi 2–12%.

Około 85% chorych na raka trzustki ma zaburzenia gospodarki węglowodanowej w postaci opóźnionej tolerancji glukozy lub cukrzycy typu 2. Wiadomo skądinąd również, że zabiegi metaboliczne prowadzą do poprawy kontroli glikemii u patologicznie otyłych chorych, a poprawę można zaobserwować już w początkowych dobach po operacji. Jednak wpływ takich operacji na osoby z prawidłową masą ciała nie jest do końca poznany. Jak zaznacza Doktorantka przeprowadzone do tej pory badania pozbawione są randomizacji, autorzy przeprowadzają różne rodzaje operacji, a wyniki dotyczą małych liczebnie grup chorych.

Między innymi dlatego podjęcie przez Doktorantkę badań oraz próbę oceny wpływu zespolenia żołądkowo-jelitowego na gospodarkę węglowodanową u chorych z nieresekcyjnym guzem trzustki i prawidłowym wskaźnikiem masy ciała uważam ze wszech miar za uzasadnione i potrzebne. Tym bardziej, że inne badania, przeprowadzone także w Polsce, wykazały, że u chorych z rakiem głowy trzustki, u których wykonano dwa zespolenia omijające, tzn. zespolenie omijające nie tylko drogi żółciowe, ale i niedrożną dwunastnicę, były obarczone takim samym ryzykiem, jak zabieg omijający same drogi żółciowe. Zagadnienie, o którym mowa, dotyczy szczególnych chorych i w ich przypadku, przypadku chorych znajdujących się w paliatywnym stadium choroby nowotworowej, łagodzenie objawów (w tym objawów zaburzeń gospodarki węglowodanowej) oraz poprawa jakości życia stanowią główny cel działań chirurgicznych i ogólnolekarskich.

Pragnę mocno podkreślić, że podjęcie tego tematu przez lek. Oliwię Grząsiak jest istotne nie tylko dla pogłębienia ciągle niepełnej i niedoskonałej wiedzy na ten temat, ale przede wszystkim dla implikacji praktycznych z nich wynikających.

Lekarz Oliwia Grząsiak, jako cel badania, przyjęła analizę wpływu zespolenia żołądkowo-jelitowego na gospodarkę węglowodanową u chorych z prawidłowym wskaźnikiem BMI, u

których rozpoznano nieresekcyjny guz głowy trzustki. Analizy tej dokonała na podstawie oceny zmiany stężenia insuliny oraz glukozy w osoczu krwi żyłnej zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej. Uwzględniła przy tym wyniki odległe. Dodatkowo oceniła wpływ zespolenia żołądkowo-jelitowego na zmiany wartości wskaźników insulinooporności HOMA-IR oraz QUICKI w obu grupach chorych.

Badania przeprowadziła u 43 chorych ze wskaźnikiem masy ciała BMI w granicach 17,5-24,99 kg/m<sup>2</sup>, leczonych w Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, u których w czasie laparotomii stwierdzono nieresekcyjność guza głowy trzustki i którzy mieli paliatywnie wykonany jeden z trzech typów zespolenia omijającego oraz u 11 chorych będących w grupie kontrolnej, którzy poza laparotomią potwierdzającą zasadnicze rozpoznanie choroby nowotworowej nie mieli wykonanego zespolenia omijającego.

Oznaczenia stężeń wybranych parametrów dokonywała przed operacją, w dobie 1. oraz 3., a następnie 4 tygodnie po operacji.

Na końcu tej części dysertacji Doktorantka szczegółowo opisała zastosowane przez siebie techniki statystyczne do opracowania uzyskanych danych. Lekarz Oliwia Grząsiak zastosował powszechnie znane i używane metody analizy danych używając programu statystycznego STATISTICA 13.0 PL (StatSoft, Kraków, Polska). Rozkład badanych zmiennych ciągłych sprawdzała testem Shapiro-Wilka. Ponieważ we wszystkich przypadkach był on inny od rozkładu normalnego, dalsze porównania przeprowadziła wykorzystując testy nieparametryczne (U Manna-Whitneya, ANOVA Friedmana). Siłę korelacji pomiędzy dwiema zmiennymi oceniła za pomocą klasyfikacji Guilforda.

Cała praca została napisana zwięźle, bardzo jasno, a jej układ jest bardzo przejrzysty, co należy traktować jako niezwykle pozytywną stronę ocenianej pracy. Tekst rozprawy zajmuje 93 strony i został podzielony na osiem zasadniczych rozdziałów, typowych dla tego rodzaju monografii – streszczenie w języku polskim i angielskim, wstęp, będący jednocześnie rzetelnym przeglądem piśmiennictwa, następnie cel pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski oraz piśmiennictwo. Tekst został wzbogacony poprzez wprowadzenie ośmiu tabel oraz siedemnastu rycin, przy czym umieszczenie ich w odrębnej, samodzielnej części rozprawy, a nie w tekście wpływa co prawda na uporządkowanie dysertacji, ale nie jest przyjazne dla czytającego. Umieszczenie tabel i rycin w tekście spowodowałoby, że ich interpretacja w czasie lektury byłaby znacznie łatwiejsza i nie zmuszałaby do częstego zaglądania do innego rozdziału.

Doktorantka przytoczyła w swojej pracy 110 pozycji piśmiennictwa, prawie wyłącznie angielskojęzycznego. Zwraca uwagę fakt, że 84 pozycje cytowanej bibliografii ma ponad pięć lat, a 43 publikacje pochodzą sprzed ponad 10 lat. Oznacza to, że 76% przywołanych w rozprawie publikacji to materiał co najmniej 5-letni. Wprawdzie użycie wszystkich wymienionych pozycji piśmiennictwa jest logiczne i w pełni uzasadnione, to uważam jednak, że powinno być ono uzupełnione o większą liczbę nowszych publikacji.

Osiemnaście początkowych stron rozprawy to wyselekcjonowany i przemyślany przegląd piśmiennictwa, dotyczącego problematyki związanej rakiem trzustki, zabiegów paliatywnych w nieresekcyjnych guzach trzustki, wpływu operacji bariatrycznych na cukrzycę typu 2 oraz powiązań patogenetycznych raka trzustki i cukrzycy. W tej części swojej rozprawy Doktorantka z dużą wnikliwością dokonała analizy wymienionych zagadnień. Rozdział ten stanowi dobitne świadectwo bardzo dobrej znajomości tematu przez lek. Oliwię Grząsiak. Z dużą swobodą porusza się ona zarówno wśród zagadnień typowo chirurgicznych, jak i wśród problemów dotyczących onkologii, diabetologii i bariatrii, czy chorób metabolicznych w ogóle, a także nauk podstawowych.

Kolejnymi rozdziałami szczegółowo przedstawionymi, a następnie omówionymi przez Doktorantkę w kontekście dostępnego piśmiennictwa, jednocześnie wnoszącymi wiele cennych danych są rozdziały *Wyniki* oraz *Dyskusja*.

Autorka wykazała bezsprzecznie, że wartości stężenia insuliny oraz glukozy w osoczu krwi żyłnej obniżają się wyraźnie już pierwszego dnia po operacji w grupie badanej, a następnie ulegają dalszemu stopniowemu obniżeniu w kolejnych oznaczeniach w czasie trwania badania. Takiego spadku nie zaobserwowała w grupie kontrolnej w odniesieniu zarówno do insuliny, jak i glukozy. Bardzo ciekawym spostrzeżeniem Doktorantki było to, że w sposób istotny statystycznie zmniejszyła się insulinooporność wyrażona poprzez spadek wartości wskaźnika HOMA-IR oraz wzrost wskaźnika QUICKI w grupie badanej. Zaobserwowane zmiany ulegały dalszemu stopniowemu pogłębieniu wraz z czasem trwania badania. Takich zależności Doktorantka nie stwierdziła w grupie kontrolnej.

Na podstawie powyższych obserwacji Doktorantka wyciąga bardzo istotny klinicznie wniosek, że wytworzenie paliatywnego zespolenia żołądkowo-jelitowego u chorych bez możliwości wykonania resekcji guza głowy trzustki i z prawidłowym współczynnikiem BMI w

sposób istotny statystycznie odgrywa korzystną i znaczącą rolę w utrzymaniu równowagi węglowodanowej.

Niezwykle cenną i oryginalną konkluzją lekarz Oliwii Grząsiak jest stwierdzenie, że dane uzyskane w grupie badanej i kontrolnej pozwalają na wykluczenie guza trzustki jako jedyne go czynnika prowadzącego do zmian w metabolizmie glukozy, wskazując jednocześnie na gastro-entrostomię jako główny czynnik wpływający na poprawę kontroli glikemii i zmniejszenie insulinooporności.

Wynikające z obowiązku recenzenta uwagi krytyczne dotyczą głównie dostrzeżonych błędów natury językowej i redakcyjnej.

Dla przykładu:

- 1) powtórzenie słowa „guz” w jednym zdaniu w 7. linii od dołu na str. 14;
- 2) w tekście należy ujednolicić skrót dla wstecznej endoskopowej cholangiopankreatografii; w wykazie skrótów jest ERCP, ale w tekście rozprawy zamiennie używano ERCP lub ECPW, np. na stronie 18; podobnie należy ujednolicić pisownię hormonu „adrenomedulina” czy „adrenomedullina”, jak np. na stronie 22, gdzie obok siebie zostały użyte obie nazwy;
- 3) na stronie 20 użyto określenia „przezskórna splachnikektomia”, a poprawnie powinno być „przezskórna splachnicektomia”;
- 4) zdaniem recenzenta w polskim piśmiennictwie chirurgicznym powinno być używane określenie „niepełna niedrożność jelita” (w odróżnieniu od pełnej niedrożności) zamiast „podniedrożność jelita”, które jest dokładnym tłumaczeniem słowa „subileus” (może sugerować istnienie nadniedrożności), jak jest np. na stronie 14 i 17;
- 5) podobnie uważam, że należy unikać określenia „chory z rakiem trzustki” i w tym miejscu lepiej zastosować określenie „chory na raka trzustki”, albo „chory na cukrzycę”, zamiast „chory z cukrzycą” (jak np. na stronie 24);
- 6) przeprowadzone przez Doktorantkę badanie ma ograniczenie wynikające z relatywnie krótkiego czasu obserwacji, co praktycznie uniemożliwia ocenę skutków odległych; Doktorantka ma świadomość tego ograniczenia, ale jak słusznie zaznacza, kluczowym działaniem chirurga i lekarza w ogóle u chorych cierpiących z powodu bardzo zaawansowanego nowotworu jest łagodzenie najbardziej uciążliwych objawów choroby, a poprzez to poprawa jakości ich, zwykle już krótkiego, życia.

Wszystkie wymienione powyżej uwagi są bardzo łatwe do poprawienia lub uzupełnienia przed oddaniem pracy do druku i absolutnie w niczym nie umniejszają dużej merytorycznej wartości pracy.

Reasumując potwierdzam, że lekarz Oliwia Grząsiak w swojej rozprawie dokonała analizy bardzo ważnej, m.in. z praktycznego punktu widzenia, problematyki. Zagadnienia, których analizy podjęła się, opracowała bardzo dobrze. Należy docenić umiejętność Doktorantki starannego zaplanowania i wykonania pracy naukowej, jak i wszechstronność oraz poprawność metodyczną analizy, co zaowocowało wyciągnięciem wniosków o dużej wartości wynikających z prawidłowo przeprowadzonych badań.

Podkreślić należy Jej bardzo dobrą znajomością piśmiennictwa, a także głęboką wiedzę w zakresie tematu rozprawy. Styl pracy jest dobry, praca została napisana poprawnym językiem, nazewnictwo medyczne używane było właściwie.

Stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji praca lekarz Oliwii Grząsiak stanowi oryginalne, samodzielne i rzetelne opracowanie naukowe oraz w pełni spełnia warunki określone w art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r., poz. 1669 z późn. zm.), tzn. spełnia wszelkie wymagania stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych.

Na tej podstawie wnoszę do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lekarz Oliwii Grząsiak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Stawomir Nazarewski