

Poznań, 14.07.2023

Dr hab. n. med. Łukasz Krokowicz

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Onkologii Gastroenterologicznej

Uniwersytetu Medycznego im K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Ocena rozprawy doktorskiej lek. med. Renaty Kędzi-Berut pt. „Czynniki ryzyka wczesnych powikłań pooperacyjnych w chirurgii raka odbytnicy”

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lekarza medycyny Renaty Kędzi-Berut pt. „**Czynniki ryzyka wczesnych powikłań pooperacyjnych w chirurgii raka odbytnicy**” dotyczy niezwykle istotnego problemu jakim jest rak jelita grubego. To najczęstszy nowotwór złośliwy przewodu pokarmowego, zgodnie z przewidywaniami w 2035 roku zachoruje na niego 1.3 miliona mężczyzn i 1.08 miliona kobiet, jest także trzecim najczęściej występującym na świecie nowotworem u mężczyzn (11.4%) i drugim u kobiet (9.7%). Nowotwory jelita grubego przez epidemiologów nie są rozgraniczane na choroby okrężnicy i odbytnicy, ale statystyki pozwalają jednak określić, że w odbytnicy lokalizuje ok 45-50% chorób nowotworowych tego narządu. Odmienność anatomiczna odbytnicy oraz stosunek do sąsiednich narządów wymaga innej diagnostyki radiologicznej a samo leczenie raka odbytnicy jest dużo bardziej zróżnicowane niż w raku okrężnicy. W terapii raka odbytnicy stosuje się wszystkie formy skojarzonego leczenia nowotworów, endoskopię, chirurgię, radioterapię oraz chemioterapię. Podstawą jednak jest leczenie chirurgiczne, które ze względu na anatomiczną lokalizację guza odbytnicy (szczególnie nisko położonych w wąskiej, męskiej miednicy) jest dużo trudniejsze technicznie i może też generować dużo więcej powikłań niż chirurgia okrężnicy. Powikłania są niestety nieodzownym elementem chirurgii, a ich częstotliwość, umiejętność zapobiegania ich wystąpieniu oraz sposób radzenia sobie z nimi świadczy o jakości ośrodka wykonującego dane operacje. Do najczęściej występujących powikłań w chirurgii odbytnicy należą: nieszczelność zespolenia, zakażenie

miejsca operowanego, niedrożność pooperacyjna, zatrzymanie moczu czy krwawienie. Każde z nich może być niebezpieczne dla pacjenta i zniwelować ogromny trud związany z wykonaną operacją.

Zaproponowany przez Doktorantkę temat pracy uważam za bardzo dobrze dobrany i interesujący z klinicznego punktu widzenia. Znajomość czynników zwiększających ryzyko wystąpienia powikłań w chirurgii raka odbytnicy może ułatwić zapobiegania ich wystąpieniu a także jest dobrą metodą oceny jakości leczenia w danym ośrodku. Uzasadnieniem wyboru tematu jest również fakt, iż lekarz medycyny Renata Kędzia-Berut pracuje w Ośrodku o olbrzymim doświadczeniu w leczeniu raka odbytnicy, tj. Klinice Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Rozprawa zawiera 123 strony wydruku komputerowego. Obejmuje ona 7 rozdziałów. Tekst pracy uzupełniony jest o 35 tabel i 22 ryciny.

Piśmiennictwo obejmuje 114 prawidłowo dobranych pozycji. Praca zredagowana jest w sposób typowy dla rozpraw doktorskich, z dbałością o przejrzysty układ pracy oraz właściwy dobór rycin i tabel, ułatwiających zapoznanie się z wynikami. Badania wykonano po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej (Uchwała nr RNN/120/05/KB) działającej przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi.

Badaniem o charakterze retrospektywnym objęto 930 pacjentów hospitalizowanych i leczonych operacyjnie w Klinice Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z rozpoznaniem rakiem odbytnicy w latach 2008-2017. W grupie pacjentów zakwalifikowanych do badania mężczyźni stanowili 59,46 % (553 osoby) a kobiety 40,54% (337 osób), w badaniu nie było potrzeby wyodrębnienia grupy kontrolnej. U wszystkich chorych włączonych do badania włączono zmienne dotyczące płci, wieku, początku wdrożenia terapii i wystąpienia dolegliwości. Pozyskano również dane dotyczące zabiegu operacyjnego, terapii neoadjuwantowej oraz wyróżniono podgrupy powikłań (powikłania pooperacyjne ogólnie, powikłania pooperacyjne wymagające operacji, nieszczelności zespolenia, zatrzymanie moczu w okresie pooperacyjnym, zakażenie miejsca operowanego).

Analiza statystyczna w badaniu została przeprowadzona przy pomocy pakietu statystycznego Statistica 12.0 (Statsoft, Inc., Stany Zjednoczone). Ocenę normalności rozkładu badanych parametrów ilościowych wykonano za pomocą testu W Shapiro-Wilka. Wykonanie porównania wydzielonych grup pacjentów w badaniu zostały przeprowadzone w przypadku zmiennych ciągłych za pomocą test t-Studenta (lub nieparametrycznym testem Mann-Whitney'a, w zależności od rozkładu zmiennych) oraz w przypadku zmiennych kategoriowych przy pomocy testu χ^2 (lub dokładnego testu Fischera).

Autorka dokładnie przeanalizowała pacjentów pod względem istotnych cech anatomicznych – odległość guza od granicy odbytu, jego średnicy, najmniejszego marginesu chirurgicznego, morfometrycznych – wzrost, wagę, wskaźnik BMI, przeanalizowano także ryzyko operacyjne za pomocą skali Amerykańskiego Towarzystwa Anestezjologicznego (ASA). Doktorantka poddała analizie wystąpienie powikłań pooperacyjnych w zależności od płci pacjentów, skali ASA do której zostali zakwalifikowani, ich wieku, skali BMI, czynników anatomicznych guza, wpływu leczenia neoadjuwantowego oraz trybu przeprowadzenia operacji (planowy vs ostrodyżurowy).

Metodologia przeprowadzonych badań jest przedstawiona w sposób, który nie budzi wątpliwości o dużej wiedzy doktorantki związanej z omawianym zagadnieniem. Wyniki czytelnie przedstawiają efekty prowadzonych badań, jasno je prezentując i porównując je przy pomocy prawidłowo dobranych metod statystycznych.

Co najważniejsze klinicznie na podstawie obserwacji poczynionych przez Doktorantkę można stwierdzić, iż płeć męska pacjentów zwiększała ryzyko wystąpienia powikłań pooperacyjnych, zatrzymania moczu oraz zakażenia miejsca operowanego. Płeć pacjenta nie miała natomiast wpływu na ryzyko nieszczelności zespołań. Częstsze występowanie powikłań wymagających leczenia operacyjnego związane było ze starszym wiekiem pacjentów. Wyższa wartość wskaźnika BMI charakteryzowała się częstszym występowaniem powikłań pooperacyjnych ogólnie, powikłań wymagających leczenia operacyjnego oraz zakażeń miejsca operowanego. Pacjenci zakwalifikowani do grupy ASA III/IV posiadali większe ryzyko wystąpienia powikłań wymagających operacji oraz zakażenia miejsca operowanego. Większa średnica guza była czynnikiem anatomicznym, który powodował częstsze występowanie powikłań ogólnie, nieszczelności zespolenia oraz zakażenia miejsca



operowanego. Mniejsza odległość guza od krawędzi odbytu związana była z większym ryzykiem wystąpienia powikłania wymagającego leczenia operacyjnego. Leczenie neoadjuwantowe w badanej grupie związane było z rzadszym występowaniem nieszczelności zespolenia. Nie stwierdzono różnic w częstości występowania wczesnych powikłań pooperacyjnych w zależności od trybu operacji.

Dyskusja jest dla mnie ważnym potwierdzeniem praktycznej znajomości badanej tematyki przez Doktorantkę a także dużej znajomości aktualnego piśmiennictwa.

Autorka interpretując wyniki własne uzyskane w pracy - w odniesieniu do przytaczanego piśmiennictwa - stwierdziła, że nieszczelność zespolenia w badanej grupie pacjentów wystąpiła tylko w 2,2% pacjentów, co jest świetnym wynikiem jeśli porównamy to z wynikami z innych ośrodków, gdzie procent nieszczelności zespolień waha się od 3,9% Parthasarthy'ego do 6,4% u Kima czy nawet 8,1% u Hamabe. Autorka nie stwierdziła zależności pomiędzy radioterapią neoadjuwantową i ryzykiem wystąpienia nieszczelności zespolenia, argumentuje to faktem, iż w badanej grupie wykonywano resekcje odbytnicy przednie, niskie przednie oraz brzuszno-kroczone. Myślę, że wymaga to wyjaśnienia, bo trudno analizować brzuszno-kroczone resekcje odbytnicy pod kątem nieszczelności zespolenia. Jestem też ciekaw ilu pacjentów z przednią resekcją odbytnicy zostało poddanych radioterapii neoadjuwantowej, gdyż wysoka lokalizacja guza w odbytnicy jest często czynnikiem dyskwalifikującym pacjenta z naświetlania.

Inną ciekawą obserwacją poczynioną przez Doktorantkę było stwierdzenie, że pacjenci płci męskiej, z wyższym BMI, większą średnicą guza oraz przynależący do grupy w skali ASA III i IV mają większe ryzyko wystąpienia zakażenia miejsca operowanego. W literaturze takie powikłanie występuje od 5 do 30%, w badanym materiale Autorka stwierdziła to powikłanie u 8,2% pacjentów. To bardzo dobry wynik, szczególnie gdy weźmiemy pod uwagę to, że część pacjentów było operowanych w trybie ostrodyżurowym, kiedy to powikłanie występuje częściej. W badanym materiale nie ma informacji na temat tego jaka ilość pacjentów operowanych była metodą laparoskopową a jaka otwartą oraz jaki procent ZMO występował u pacjentów w zależności od rodzaju operacji. Myślę, że taka informacja byłaby cenna w odniesieniu do piśmiennictwa, które w sposób bardzo trafny Doktorantka cytuje w dyskusji.

Następnym powikłaniem oceniany przez Autorkę było zatrzymanie moczu, które podobnie jak w cytowanym piśmiennictwie było częstsze u mężczyzn, szczególnie po brzuszno-kroczowym odjęciu odbytnicy.

Powikłania wymagające reoperacji były także oceniane przez Doktorantkę. w badanym materiale częściej dochodzi do nich u pacjentów z wyższym BMI, niżej położonym guzem oraz u pacjentów zaawansowanych wiekowo. Obserwacje poczynione przez Autorkę korelują z doniesieniami z literatury.

Wyciągnięte przez Doktorantkę wnioski stanowią w pełni nawiązanie do kolejnych celów pracy, jednoznacznie odpowiadają na pytania stawiane w celach i mają ważne implikacje praktyczne.

Moją ciekawość, zarówno recenzenta jak i chirurga, budzi rodzaj operacji wykonanych w badanej grupie pacjentów – jaki odsetek pacjentów został poddany brzuszno-kroczowemu odjęciu odbytnicy oraz jaki procent z analizowanych pacjentów został poddany radioterapii neoadjuwantowej. Z obowiązku recenzenta pragnę zwrócić uwagę na drobny błąd w spisie treści – poczynając od rozdziału „Cele pracy” doszło do przesunięcia rozdziałów o 1 stronę odnosząc spis treści do faktycznych stron doktoratu.

Podsumowując chciałbym pogratulować Doktorantce poczynionych obserwacji i formy ich przedstawienia. Analizowane zagadnienia są bardzo istotne klinicznie w wybranej grupie pacjentów, gdyż powikłania pooperacyjne są bólem w codziennej pracy chirurgów. Autorka w sposób konsekwentny realizuje cele stawiane w pracy, a odpowiedni dobór metodologii powoduje, iż wyniki są jednoznaczne i jasną odpowiedzią na stawiane pytania i pozwalają na wyciągnięcie ważnych klinicznie wniosków. Wiedza o powikłaniach po operacjach raka odbytnicy może zmienić podejście do leczenia tych chorych, poczynając od przygotowania pacjentów do operacji, wyboru metody leczenia i podjęcia decyzji o przeciwdziałaniu niektórym powikłaniom, chociażby poprzez wyłonienie ileostomii protekcyjnej. Uważam, że obserwacje poczynione przez Doktorantkę mogą mieć istotne znaczenie w praktyce klinicznej, a przełożenie przeprowadzonych badań na wymierną korzyść dla pacjentów to najwyższa forma oceny ich przydatności.



Uważam, iż przedstawiona mi do oceny **rozprawa doktorska** spełnia warunki określone w art.13 ust.1 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.).

Wobec powyższego wnioskuję do wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. med. Renaty Kędzi-Berut do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Lukasz Krokowicz

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Onkologii Gastroenterologicznej Uniwersytetu Medycznego im K. Marcinkowskiego w Poznaniu

