

Poznań, 03.11.2024

Dr hab. Lukasz Krokowicz

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Onkologii Gastroenterologicznej

Uniwersytetu Medycznego im K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Ocena rozprawy doktorskiej lek. med. Anety Szmiel pt. „Nowoczesne metody diagnostyczno – terapeutyczne w raku i przewlekłym zapaleniu trzustki”.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lekarza medycyny Anety Szmiel pt. **„Nowoczesne metody diagnostyczno – terapeutyczne w raku i przewlekłym zapaleniu trzustki”** dotyczy niezwykle istotnych problemów jakimi są rak i przewlekłe zapalenie trzustki. Rak trzustki zajmuje szóste miejsce wśród przyczyny zgonów u pacjentów z nowotworami złośliwymi na świecie, przewiduje się, że do połowy XXI wieku liczba przypadków raków trzustki na świecie może wzrosnąć prawie dwukrotnie a śmiertelność w Europie może być wyższa o 42%. Niecharakterystyczne objawy raka trzustki powodują, że często są one mylnie interpretowane a sami pacjenci nie są odpowiednio diagnozowani i leczeni. Z tego powodu 80% pacjentów w momencie rozpoznania raka trzustki jest dyskwalifikowanych z radykalnego leczenia chirurgicznego z powodu zaawansowania choroby. Wczesne postacie raka trzustki są trudne, wręcz niemożliwe do zobrazowania w tomografii komputerowej, rezonansie magnetycznym, endoskopowej ultrasonografii czy pozytonowej tomografii emisyjnej (PET). Niespecyficzne objawy ze strony przewodu pokarmowego jak bóle brzucha, nudności, utrata masy ciała, brak apetytu mogą występować także w przewlekłym zapaleniu trzustki. Markery nowotworowe takie jak CEA, czy Ca 19-9 też mogą być podwyższone w tej jednostce chorobowej co powoduje, że postawienie



prawidłowego rozpoznaniu u pacjenta z wczesną postacią raka trzustki często przysparza problemów.

Z tego powodu istotne jest poszukiwanie nowych i skuteczniejszych markerów nowotworowych. Rozwiązaniem może być też oznaczanie markerów w krwi pobieranej z żyły wrotnej jako naczynia prowadzącego krew bezpośrednio z trzustki.

Przewlekłe zapalenie trzustki to choroba, w której z powodu toczącego się procesu zapalnego w trzustce dochodzi do stopniowego jej włóknienia co skutkuje zaburzeniem wydolności zewnątrz i wewnątrzwydzielniczej. W obrazie klinicznym przeważają silne dolegliwości bólowe, które znacząco obniżają jakość życia i często są przyczyną hospitalizacji. Boczna pancreaticojejunostomia (operacja sposobem Puestowa) to najczęściej wykonywana procedura w przewlekłym zapaleniu trzustki, powodująca usmierzanie dolegliwości bólowych u 66-91% pacjentów. Polega na podłużnym rozcięciu przewodu trzustkowego, usunięciu znajdujących się złośliwych guzów i zespoleniu jelita cienkiego na pętli Roux-Y bok do boku.

Leczenia chirurgiczne chorób trzustki jest obarczone dużym ryzykiem wczesnych powikłań związanych z ilością zespożeń wykonywanych podczas tych operacji, wyniki leczenia zależą od drożności zespożeń, które mogą być klinicznie trudne do oceny. Badaniem dobrze oceniającym drożność zespolenia trzustkowo-jelitowego jest rezonans magnetyczny.

Wyniki odległe leczenia często bazują na subiektywnych odczuciach pacjentów i dobrze odzwierciedlają się w zmianie jakości życia pacjentów ocenianych za pomocą dedykowanych ankiet i skal.

Praca doktorska składała się z trzech części, w każdej z nich Doktorantka zajmowała się różnymi zagadnieniami, które są jednak ściśle ze sobą powiązane. W pierwszej fazie rozprawy doktorskiej Autorka miała za zadanie ocenić możliwość wykorzystania parametrów krzepnięcia krwi wrotnej i obwodowej w różnicowaniu łagodnych i złośliwych guzów trzustki. Następnie ocenić przydatność badania rezonansu magnetycznego w ocenie drożności zespolenia trzustkowo-jelitowego u pacjentów po operacji sposobem Puestowa z powodu przewlekłego zapalenia trzustki, a na końcu dokonać analizy jakości życia u pacjentów po tej operacji.



Zaproponowany przez Doktorantkę temat pracy uważam za bardzo dobrze dobrany i interesujący z klinicznego punktu widzenia. Poznanie nowych markerów nowotworowych, ocena skuteczności chirurgicznego leczenia objawów przewlekłego zapalenia trzustki oraz jakości życia po operacji ma bardzo duże znaczenia dla lekarzy i pacjentów. Uzasadnieniem wyboru tematu jest również fakt, iż lekarz medycyny Aneta Szmiel pracuje w Ośrodku o olbrzymim doświadczeniu w leczeniu chirurgicznych chorób trzustki, tj. Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Rozprawa zawiera 143 strony wydruku komputerowego. Obejmuje ona 12 rozdziałów. Tekst pracy uzupełniony jest o 5 tabel, 4 ryciny i 1 obraz.

Piśmiennictwo obejmuje 128 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 Etycznej Okręgowej Izby Lekarskiej (Uchwała nr RNN/367/12/KB oraz RNN/32/19/KE).

W pierwszej części pracy badaniem o charakterze retrospektywnym objęto 115 pacjentów hospitalizowanych i leczonych operacyjnie w Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z powodu guza trzustki w latach 2011-2014. U pacjentów pobrano przed operacją krew z krwi obwodowej oraz śródoperacyjnie z żyły wrotnej, oznaczono w niej parametry krzepnięcia: stężenie fibrynogenu, czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT), czas protrombinowy (PT), wskaźnik INR i czas trombinowy. Badana grupa składała się z 72 mężczyzn (62,61%) oraz 43 kobiet (37,39%). Wyniki badań histopatologicznych wykazało 75 raków gruczołowych trzustki oraz 40 zmian łagodnych w przebiegu przewlekłego zapalenia trzustki.

W drugiej części pracy do analizy retrospektywnej wybrano 25 pacjentów hospitalizowanych i leczonych operacyjnie w Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z powodu przewlekłego zapalenia trzustki w latach 2009-2018, u których wykonano operację sposobem Puestowa. U pacjentów tych wykonano badanie rezonansu magnetycznego celem oceny zespolenia trzustkowo-jelitowego, które zostało ocenione przez dwóch niezależnych radiologów ze szczególnym uwzględnieniem

lokalizacji, średnicy przewodu trzustkowego, zaniku mięszu, obecności zwapnień i jego drożności. Badana grupa składała się z 14 mężczyzn (56%) oraz 11 kobiet (44%).

W trzeciej części pracy celem analizy jakości życia chorych po operacji sposobem Puestowa z powodu przewlekłego zapalenia trzustki u 29 pacjentów hospitalizowanych i leczonych operacyjnie w Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w latach 2011-2018 przeprowadzono badanie ankietowe przy wykorzystaniu kwestionariusza QOL EORTC-QLQ-C30 wersja 3.0 oraz ECRTC-QLQ-PAN26 wersja 2.2. Ocenę jakości życia przeprowadzono w przeddzień zabiegu operacyjnego (1 punkt czasowy), w okresie 1-6 miesięcy od zabiegu (wczesna kontrola), powyżej 12 miesięcy od zabiegu (późna kontrola). U pacjentów tych także pobrano krew w celu oceny parametrów morfologicznych, biochemicznych oraz markerów nowotworowych. Badana grupa składała się z 16 mężczyzn (55,2%) oraz 13 kobiet (44,8%).

Analiza statystyczna w badaniu została przeprowadzona przy pomocy programu statystycznego Statistica 13.1 (Statsoft, Inc., Stany Zjednoczone).

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 stężenie fibrynogenu było wyższe a wskaźnik aPTT skrócony we krwi obwodowej i wrotnej pacjentów z rakiem trzustki w porównaniu z pacjentami z przewlekłym zapaleniem trzustki. Wyniki te są zależne od płci, zarówno wrotne jak i obwodowe stężenie fibrynogenu wykazywało dobrą wartość różnicującą u kobiet a aPTT u mężczyzn.

W drugiej części pracy oceniając badania radiologiczne udało się wykazać miejsce zespolenia trzustkowo-jelitowego na pętli Roux-Y, na podstawie cech bezpośrednich i pośrednich udało się także potwierdzić drożność zespolenia.

W ocenie jakości życia pacjentów po operacji sposobem Puestowa wykazano trend poprawy stanu zdrowia i postrzegania własnego ciała przez chorych, nie wykazano jednak



istotności statystycznej. Pozostałe ocenianie parametry nie uległy poprawie.

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 krew wrotna może stanowić cenne źródło informacji dzięki temu, że drenażuje krew bezpośrednio z trzustki z ominięciem metabolizmu wątrobowego. Podwyższony poziom d-dimerów, wydłużenie współczynnika aPTT i czasu protrombinowego może wynikać z zaburzenia procesów krzepnięcia krwi w raku trzustki poprzez nadekspresję czynnika tkankowego. Niestety pobieranie krwi wrotnej w trakcie badania EUS jest trudne technicznie i związane z ryzykiem powikłań co powoduje, że liczba publikacji oceniającej jej zastosowanie jest niewystarczająca i wymaga dalszych badań.

Inną ciekawą obserwacją poczynioną przez Doktorantkę było wykazanie skuteczności zastosowania badania rezonansu magnetycznego do oceny zespolenia trzustkowo-jelitowego. Wiedza ta ma charakter czysto praktyczny i może przyczynić się do częstszego zastosowania tego badania przy ocenie pacjentów po zabiegach resekcyjnych z powodu raka trzustki, u których wykonuje się zespolenie trzustkowo-jelitowe (tj. operacji sp. Whipple'a). Omawiane piśmiennictwo dowodzi, że w związku z postępem informatyki i coraz powszechniejszym zastosowaniem sztucznej inteligencji, możliwe będzie zarówno jakościowe, jak i ilościowe obrazowanie narządów, które może nawet pozwolić na prognozowanie skuteczności leczenia u pacjentów onkologicznych.

Następnym parametrem ocenianym przez Autorkę była jakość życia pacjentów po operacji Puestowa. Co ciekawe, podobne badanie, na podobnej grupie i w tym samym regionie zostało wykonane 10 lat temu i pacjenci zgłaszali wyjściowo gorszą jakość życia. Może to świadczyć o tym, że w badaniu wykonanym przez lekarza medycyny Anetę Szmiel pacjenci byli kwalifikowani do zabiegu na wcześniejszym etapie choroby. Rozwój chirurgii laparoskopowej i robotowej wiąże się z licznymi korzyściami dla pacjentów, z krótszym pobytem w szpitalu, mniejszymi dolegliwościami bólowymi. Doktorantka zwraca też uwagę na rozwój alternatywnych terapii skierowanych na uśmierzanie bólu w przebiegu przewlekłego zapalenia trzustki.

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 kwestia kwalifikacji pacjentów do operacji resekcji trzustki w pierwszej części doktoratu – prawie 35% zmian okazało się zmianami łagodnymi. Czy pacjenci z tej grupy byli kwalifikowani do resekcji trzustki w przebiegu przewlekłego zapalenia, czy z powodu trudności diagnostycznych i niejasnych wyników badań histopatologicznych i obrazowych, które dawały duże prawdopodobieństwo raka trzustki? Jeśli chodzi o drugą i trzecią część rozprawy doktorskiej i analizowanych zagadnień uważam, że mała grupa badana utrudnia wyciągnięcie bardziej obiektywnych wniosków, szczególnie jeśli chodzi o jakość życia pacjentów po operacji sposobem Puestowa.

Z obowiązku recenzenta pragnę zwrócić uwagę na drobne błędy literowe oraz to, że cytowania lepiej wyglądają graficznie gdy przed nawiasem jest użyta spacja. Oczywiście nie ma to żadnego wpływu na moją ocenę merytorycznej strony pracy doktorskiej.

Podsumowując chciałbym pogratulować Doktorantce poczynionych obserwacji i formy ich przedstawienia. Analizowane zagadnienia są bardzo istotne klinicznie w wybranej grupie pacjentów, gdyż rak i przewlekłe zapalenie trzustki to jednostki chorobowe trudne w diagnostyce i leczeniu a wnioski wyciągnięte przez Autorkę mogą mieć zastosowanie praktyczne. Autorka w sposób konsekwentny realizuje cele stawiane w pracy, a odpowiedni dobór metodologii powoduje, iż wyniki są jednoznaczna i jasną odpowiedzią na stawiane pytania i pozwalają na wyciągnięcie ważnych klinicznie wniosków. Poszukiwanie nowych markerów nowotworowych może ułatwić diagnostykę raka trzustki i ułatwić w sytuacjach niejasnych kwalifikację pacjentów do leczenia chirurgicznego. Podobnie istotna jest dobra ocena pooperacyjna u pacjentów po rozległych zabiegach na trzustce, gdzie zastosowanie badania rezonansu magnetycznego może mieć bardzo duże znaczenie. Dobra jakość życia u chorych po operacjach w obrębie trzustki jest dla pacjentów z przewlekłym jej zapaleniem głównym celem leczenia. 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 stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, dowodzi posiadanej wiedzy w dyscyplinie nauki medycznej oraz umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, spełniając w pełni formalne i merytoryczne warunki stawiane rozprawom doktorskim **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. z 2017 r. poz.1789 ze zm.) w związku z art. 179 ust. 1 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 roku przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz 1669 ze zm.)**.

Wobec powyższego wnioskuję do wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. med. Anety Szmiel do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n med. Lukasz Krowicz

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

