

## Streszczenie

### Wstęp:

Pomimo postępu zachodzącego w medycynie, choroby trzustki, zarówno przewlekłe zapalenie trzustki jak i rak trzustki pozostają wyzwaniem diagnostycznym i terapeutycznym. Zwiększa się zapadalnością zarówno na raka jak i przewlekłe zapalenie trzustki. Dlatego, w tej rozprawie, chciałam skupić uwagę na poszukiwaniu nowych markerów nowotworowych raka trzustki, następnie na ocenie skuteczności leczenia objawów przewlekłego zapalenia trzustki poprzez radiologiczną ocenę anatomii zespolenia trzustkowo – jelitowego oraz jakości życia po operacji sp. Puestowa.

### Cel:

Oceniając nowoczesne metody diagnostyczno – terapeutyczne u chorych z rakiem i przewlekłym zapaleniem trzustki postawiłam sobie trzy cele:

1. Możliwość wykorzystania parametrów krzepnięcia krwi wrotnej i obwodowej w różnicowaniu łagodnych i złośliwych guzów trzustki;
2. Ocena przydatności rezonansu magnetycznego w ocenie drożności zespolenia trzustkowo - jelitowego u pacjentów po operacji sp. Puestowa z powodu przewlekłego zapalenia tego narządu;
3. Analizy jakości życia u chorych z PZT po operacji sp. Puestowa z wykorzystaniem kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 v.3.0 oraz EORTC QLQ – PAN26 v2.2.

### Materiały i metody:

Badanie zostało przeprowadzone zgodnie ze standardami etycznymi Deklaracji Helsińskiej. Uzyskano zgodę Komisji Etycznej Okręgowej Izby Lekarskiej numer RNN/367/12/KB oraz RNN/32/19/KE.

Od każdego pacjenta, operowanego w Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego nr w Łodzi, uzyskano świadomą zgodę na udział w badaniu. Dokumentację medyczną (dane metryczne, badanie przedmiotowe i podmiotowe, opisy zabiegów, wyniki badań obrazowych, laboratoryjnych oraz histopatologicznych) uzyskano ze Zintegrowanego Systemu Informatycznego Szpitala Eskulap, Poznań 2018, Polska.

Analizę statystyczną przeprowadzono przy pomocy programu Statistica 13.1. Istotność statystyczną ustalono na poziomie  $\alpha=0.05$ .

Ad1. Analiza nowych markerów nowotworowych (profilu krzepnięcia: fibrynogen, aPTT, PT, TT, INR) we krwi wrotnej i obwodowej u chorych z rakiem trzustki:

Do analizy wybrano kolejnych 115 pacjentów operowych w latach 2011- 2014 z powodu guzów trzustki, bez wywiadu w kierunku choroby zatorowo – zakrzepowej oraz bez obecności przerzutów odległych. Chorzy zostali zakwalifikowani do zabiegu operacyjnego na podstawie badań laboratoryjnych oraz obrazowych (USG, TK, RM, EUS), po ocenie stanu klinicznego, zgodnie z aktualnymi wytycznymi.

Przed operacją pobrano próbki krwi obwodowej: rano, na czczo, z prawej lub lewej żyły odpromieniowej/odłokciowej/pośrodkowej łokcia. Śródoperacyjnie pobrano próbki krwi wrotnej, po uwidocznieniu żyły wrotnej. Badania laboratoryjne przeprowadzono w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej USK nr 1. Oznaczono następujące parametry krzepnięcia: stężenie fibrynogenu, czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT), czas protrombinowy (PT), wskaźnik INR i czas trombinowy (TT).

Ad2. Analiza przydatności rezonansu magnetycznego w ocenie drożności zespolenia trzustkowo – jelitowego z po operacji sp. Puestowa powodu przewlekłego zapalenia trzustki:

Do analizy wybrano 25 pacjentów operowych w Klinice w latach 2009-2018 z powodu przewlekłego zapalenia trzustki – po ocenie stanu klinicznego, przedoperacyjnych badań obrazowych i laboratoryjnych wykonano operację sp. Puestowa. W czasie kontroli pacjenci nie zgłaszali dolegliwości bólowych.

Badanie radiologiczne przeprowadzono w Zakładzie Radiologii USK nr 1. Badanie Rezonansu Magnetycznego przeprowadzono na urządzeniu Magentom Avanto, Siemens, 1,5 Tesla. Ocena została przeprowadzona przez dwóch niezależnych radiologów, ze szczególnym uwzględnieniem lokalizacji, średnicy przewodu trzustkowego, zaniku mięszu, obecności zwapnień, drożności zespolenia trzustkowo – jelitowego.

Ad3. Analiza jakości życia chorych po operacji sp. Puestowa z powodu przewlekłego zapalenia trzustki, z wykorzystaniem kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 v.3.0 oraz EORTC QLQ – PAN26 v2.2:

Do analizy wybrano 29 pacjentów operowych operowanych w Klinice w latach 2011-2018 z powodu przewlekłego zapalenia trzustki – po ocenie stanu klinicznego, przedoperacyjnych badań obrazowych i laboratoryjnych wykonano u nich operację sp. Puestowa. Ocenę jakości życia przeprowadzono w przeddzień zabiegu operacyjnego (1. punkt czasowy), w okresie 1-6 miesięcy od zabiegu (wczesna kontrola, 1. punkt czasowy), powyżej 12 miesięcy od zabiegu (późna kontrola, punkt czasowy).

Do oceny jakości życia we wszystkich punktach czasowych wykorzystano kwestionariusz QOL EORTC-QLQ-C30 wersja 3.0 i ECRTC-QLQ-PAN26 wersja 2.2. Zastosowano metodę punktacji podaną w instrukcji do ankiet.

Krew pobierano w ramach rutynowych badań kontrolnych. Oznaczono następujące parametry: morfologiczne (liczba białych krwinek, monocyty, limfocyty, neutrofile, płytki krwi), biochemiczne (poziom glukozy, HbA1c, lipazy, amylazy, bilirubiny, AST, ALT, ALP, GGTP) i markery nowotworowe (CEA, AFP, Ca 15-3, Ca 19-9, Ca 125).

Wyniki:

Ad1. owych markerów nowotworowych (profilu krzepnięcia: fibrynogen, aPTT, PT, TT, INR) we krwi wrotnej i obwodowej u chorych z rakiem trzustki:

Badanie histopatologiczne wycinków pooperacyjnych wykazało 75 raków gruczołowych (RT) trzustki (65.22%) i 40 zmian łagodnych w przebiegu przewlekłego zapalenia trzustki (PZT) (34.78%). Badana grupa składała się z 72 mężczyzn (62.61%) i 43 kobiet (37.39%), zarówno w podgrupie RT jak i PZT przeważali mężczyźni (odpowiednio: n = 44, 58.67%; n = 28, 70.00%, p = 0.232). Średnia wieku badanej populacji wynosiła 60.6 lat (odchylenie standardowe 10.3 lat). Średni wiek w grupie PZT był niższy niż w grupie RT ( $54.63 \pm 12.37$  vs.  $63.77 \pm 3.23$ , p < 0.001), co korelowało z rozkładem fibrynogenu u mężczyzn z PZT (wrotna r = 0.34; p = 0.07 ; obwodowy r = 0.39; 0.04).

Stężenie fibrynogenu obwodowego było wyższe, a wskaźnik aPTT skrócony we krwi obwodowej i wrotnej pacjentów z RT w porównaniu z pacjentami z PZT (odpowiednio mediany: fibrynogen obwodowy: 374.00 vs. 336.00; p = 0.29; obwodowe aPTT 30.50 vs. 32.05, p = 0.026; wrotne APTT: 31,10 vs. 33.85, p = 0,009). Co więcej,

wyniki te są zależne od płci. Zarówno wrotne, jak i obwodowe stężenia fibrynogenu wykazywało dobrą wartość różnicującą u kobiet (mediany; wrotne: RT: 339.00 vs. PZT 270.50,  $p = 0.006$ ; o b w o d o w e : R T : 3 6 6 . 0 0 v s . P Z T : 3 2 0 , 5 0 ,  $p = 0.01$ ), natomiast aPTT u mężczyzn (mediany; wrotne: RT: 31.70 vs. PZT: 34.20,  $p = 0.042$ ; obwodowe: RT: 30.50 vs. PZT: 32.50,  $p = 0.022$ ).

Ad2. Wyniki analizy przydatności rezonansu magnetycznego w ocenie drożności zespolenia trzustkowo – jelitowego z po operacji sp. Puestowa powodu przewlekłego zapalenia trzustki:

Analizie zostało poddanych 14 mężczyzn (56%) i 11 kobiet (44%) po bocznej pancreaticojejunostomii – operacji sp. Puestowa, z powodu dolegliwości bólowych w przebiegu przewlekłego zapalenia trzustki, z poszerzeniem przewodu Wirsunga  $>7$  mm, bez obecności złożeń w przewodzie trzustkowym przed zabiegiem operacyjnym. Wiek osób objętych badaniem wahał się między 20 a 72 lat, ze średnią 51 lat (SD 13,1 lat). U siedmiorga (28%) z nich badanie obrazowe wykonano w ciągu 1 roku od zabiegu, u pozostałych 18 (72%) do 10 lat od operacji.

We wszystkich badaniach radiologicznych udało się wykazać miejsce zespolenia trzustkowo- jelitowe na pętli Roux-en-Y. We wszystkich przypadkach jelito było drożne, tworząc wybrzuszenie na przedniej części trzustki. U dziesięciorga pacjentów bezpośrednio stwierdzono drożność zespolenia, u 11 pacjentów drożność ustalono na podstawie cech pośrednich, a u pozostałych pacjentów ( $n=4$ ) z grupy pierwsze rozpoznanie drożności było niepewne i wymagało ponownej analizy radiologicznej. W trakcie kolejnej oceny, przez drugiego niezależnego radiologa, biorąc pod uwagę obraz kliniczny (tj. brak objawów klinicznych), potwierdzono drożność wszystkich zespolień. U większości pacjentów średnica przewodu Wirsunga mieściła się w granicach normy (3 mm) w głowie trzustki ( $n=16$ ). Natomiast w trzonie ( $n=20$ ) i ogonie ( $n=23$ ) szerokość przewodu trzustkowego była znacznie częściej nieprawidłowa ze współistniejącym zanikiem mięszu.

Ad3. Wyniki analizy jakości życia chorych po operacji sp. Puestowa z powodu przewlekłego zapalenia trzustki, z wykorzystaniem kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 v.3.0 oraz EORTC QLQ – PAN26 v2.2:

Dokonano analizy 29 pacjentów (16 (55.2%) mężczyzn, 13(44.8%) kobiet), u których wykonano boczną pankreaticojejunostomię – operację sp. Puestowa –

z powodu objawowego przewlekłego zapalenia trzustki, z przedoperacyjnym poszerzeniem przewodu trzustkowego powyżej 7 mm, bez obecności złożeń w przewodzie trzustkowym.

U czternastu z nich pierwszą ankietę wypełniono przed operacją (1. punkt czasowy), a u 13 w ciągu 6 miesięcy po operacji (2. punkt czasowy; 7 z nich oceniano w obu punktach czasowych), z grupy tych pacjentów – 6 z nich zostało ponownie ocenionych w długoterminowej obserwacji (po 1 rok od operacji, 3. punkt czasowy) w tym 4 z nich w każdym punkcie czasowym. Dodatkowo przepytano 16 pacjentów w długoterminowej obserwacji (operowanych w latach 2011–2018), ze średnim czasem po operacji sp. Puestowa wynoszącym 3 lata (odchylenie standardowe 2 lata), a maksymalnym czasem od operacji 7 lat. Zebrano łącznie 47 kwestionariuszy wypełnionych w całości.

Wiek badanych wahał się od 19 do 71 lat, a średnia wartość wynosiła 48 lat (odchylenie standardowe 13,7 lat). Nie zaobserwowano znaczących zmian w markerach nowotworowych (CEA, AFP, Ca 15-3, Ca 19-9, Ca 125), parametrach biochemicznych (poziom glukozy, HbA<sub>1c</sub>, lipazy, amylazy, bilirubiny, AST, ALT, ALP, GGTP) ani w morfologii.

W ocenianej grupie chorych po operacji sp. Puestowa wykazano trend poprawy ogólnego stanu zdrowia (średnia(SD): 54,17(17,53) vs. 56,41(24,09) vs. 59,52(27,42) i postrzegania własnego ciała przez chorych (średnia(SD): 34,52(23,08) vs. 42,31(35,1) vs. 50(30,73) jednak nie wykazano istotności statystycznej. W przypadku pozostałych parametrów wyniki nie uległy poprawie, jednak miały tendencję do stabilizacji w czasie.

#### Wnioski:

1. Przeprowadzone badanie wskazuje na różnice w profilu parametrów krzepnięcia we krwi wrotnej i obwodowej u pacjentów z rakiem i przewlekłym zapaleniem trzustki, które mogą zostać wykorzystane w różnicowaniu łagodnych i złośliwych guzów trzustki. Różnice w profilu krzepnięcia między rakiem a zmianami łagodnymi dodatkowo są zależne od płci. Badanie daje solidne podstawy do szukania nowych markerów nowotworowych we krwi wrotnej, która do tej pory nie jest jeszcze szczegółowo poznana.

(Wyniki mojego badania zostały opublikowane jako *Gender-Specific Coagulation Profiles of Peripheral and Portal Blood May Help to Differentiate Malignant from Benign Pancreatic Tumour-Pilot Study*, A. Szmiel, A. Majos, W. Ciesielski, A. Kumor,

J. Strzelczyk, K. Szwedziak, P. Hogendorf, A. Durczyński w piśmie *Journal of Clinical Medicine, Impact Factor: 4.964*, punktacja Ministerstwa Edukacji i Nauki: 140 punktów)

2. Przeprowadzone badanie wskazuje, że rezonans magnetyczny jest przydatnym badaniem w ocenie drożności zespolenia trzustkowo – jelitowego u pacjentów po operacji sposobem Puestowa z powodu PZT. W badaniu wykazano jednak, że radiolodzy mogą mieć problemy z właściwą oceną narządów o zmienionej chirurgicznie anatomii. Wskazuje to na konieczność spotkań wielodyscyplinarnych, analizujących obrazy radiologiczne po operacjach trzustki.

(Wyniki stanowią przedmiot publikacji w trakcie recenzji pt. *Usefulness of magnetic resonance imaging (MRI) in the assessment of pancreaticojejunostomy after modified Puestow procedure - one centre study*, A. Szmiel, O. Grząsiak, J. Hołyński, P. Mlik, N. Hejduk, A. Antosik-Biernacka, L. Stefańczyk, P. Hogendorf, A. Durczyński, J. Strzelczyk w piśmie *Polski Przegląd Chirurgiczny*, 0.6 *Impact Factor*, punktacja Ministerstwa Edukacji i Nauki: 100 punktów)

3. Przeprowadzone badanie z wykorzystaniem kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 v.3.0 oraz EORTC QLQ – PAN26 v2.2 wykazało trend w kierunku poprawy ogólnego stanu zdrowia oraz poprawy postrzegania własnego ciała chorych z PZT po operacji sp. Puestowa, przy jednoczesnej stabilizacji pozostałych parametrów oceniających jakość życia. Potwierdza to zatem zasadność wykonywania takich operacji w wyselekcjonowanej grupie chorych, nieodpowiadających na inne metody leczenia.

(Wyniki stanowią przedmiot publikacji w trakcie recenzji pt. *Modified Puestow procedure – a follow-up study, quality of life assessment*, A. Szmiel, A. Majos, O. Grząsiak, K. Słowiński, J. Hołyński, N. Hejduk, P. Hogendorf, A. Durczyński, J. Strzelczyk w piśmie *Polski Przegląd Chirurgiczny*, 0.6 *Impact Factor*, punktacja Ministerstwa Edukacji i Nauki: 100 punktów)