

Bydgoszcz, 4.03.2021r.

Prof. zw. dr hab. med. Wojciech Zegarski  
Katedra Chirurgii Onkologicznej  
Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy  
Uniwersytetu im. Mikołaja Kopernika w Toruniu

**Recenzja rozprawy doktorskiej na stopień doktora nauk medycznych i  
nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne  
lek. Katarzyna Mech**

**„OCENA SKUTECZNOŚCI NASZYWANIA WIĘZADŁA OBŁEGO  
WĄTROBY W ZAPOBIEGANIU WYSTĘPOWANIA PRZETOKI PO  
OBWODOWEJ RESEKCJI TRZUSTKI ”**

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska stanowi interesujące badanie naukowe przeprowadzone w jednym ośrodku mającym duże doświadczenie i materiały dotyczące leczenia guzów trzustki. Praca została zawarta na 80 stronach wydruku komputerowego, wykorzystano w niej 86 pozycji piśmiennictwa krajowego i zagranicznego. Praca ponadto jest ilustrowana 23 rycinami, 17 tabelami i 8 załącznikami dokumentującymi badania. Przedmiot badania jest istotny i stanowiący często poważny problem kliniczny jakim przetoka trzustkowa pooperacyjna – wymagająca często przedłużonego leczenia nawet często o wiele tygodni. Dlatego dysertację doktorską lekarza medycyny Katarzyny Mech należy powitać z dużym uznaniem. Praca zaplanowana i wykonana została w sposób wzorowy. Wstęp i ilustracje wprowadzają czytelnika w problematykę będącą przedmiotem rozprawy.

Przetoka trzustkowa to wyciek soku trzustkowego z uszkodzonych przewodów trzustkowych, do którego dochodzi w przebiegu chorób zapalnych trzustki, urazów, chorób nowotworowych oraz w następstwie leczenia operacyjnego. Konsekwencją przetoki trzustkowej mogą być zagrażające życiu powikłania wtórne takie jak: krwotoki, ropnie wewnątrzbrzuszne czy sepsa, a samo leczenie jest bardzo trudne i długotrwałe. W ostatnich latach podejmowane są liczne próby znalezienia skutecznej metody chirurgicznego zapobiegania występowania przetoki po operacjach trzustki szczególnie po resekcji obwodowej. Jedną z nich jest naszywanie więzadła obłego wątroby oraz łat surowiczo- mięśniówkowych na kikut trzustki w celu uszczelniania miejsca przecieku oraz przyspieszenia gojenia się tkanki poprzez dostarczenie dodatkowego ukrwienia. Dotychczas przeprowadzono niewiele badań oceniających skuteczność powyższej techniki chirurgicznej. Ze względu na małą

ilość publikacji i niejednoznaczne wyniki, metoda ta została poddana ocenie w niniejszej rozprawie doktorskiej.

Celem przedstawionej pracy było porównanie skuteczności naszywania więzadła obłego wątroby na ręcznie zaopatrzony kikut trzustki po resekcji obwodowej z grupą kontrolną chorych, u których tylko ręcznie obszyto kikut trzustki po wcześniejszym podłączeniu przewodu Wirsunga. Dodatkowo oceniano wpływ wybranych czynników ryzyka na występowanie przetoki trzustkowej. Badanie miało charakter retrospektywny, obejmowało 80 chorych leczonych w Klinice Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Onkologicznej w okresie od 2011 do 2018 roku, z powodu łagodnych oraz złośliwych guzów nowotworowych trzonu/ogona trzustki i z wysokim ryzykiem wystąpienia pooperacyjnej przetoki trzustkowej (z tzw. miękką trzustką). Zostało to ocenione na podstawie przedoperacyjnych badań obrazowych oraz protokołów operacyjnych. Do kryteriów wykluczenia z badania zaliczono: leczenie immunosupresyjne oraz przyjmowanie glikokortykosteroidów, przebyte ostre, powikłane zapalenie trzustki, przewlekłe zapalenie trzustki, przebyte operacje w obrębie trzustki, przebyte leczenie endoskopowe ze sfinkterotomią oraz protezowaniem przewodu trzustkowego, niewystarczająca ilość danych w dokumentacji medycznej.

Statystyki opisowe prezentowane są dla dwóch rodzajów zmiennych: kategoriowych (jakościowych) jako liczebności i odsetki oraz ilościowych (liczbowych) jako średnia i odchylenie standardowe (SD) lub mediana i kwartyle rzędu 25 % i 75% w zależności normalności rozkładu badanej cechy. Istotność różnic pomiędzy grupą badaną i kontrolną oceniono dla zmiennych kategoriowych (jakościowych) przy pomocy Testu Fishera lub testu chi-kwadrat natomiast dla zmiennych ilościowych (liczbowych) użyto testu t-studenta lub Manna-Whitney'a. Ocenę wybranych parametrów na szansę wystąpienia przetoki trzustkowej przeprowadzono w oparciu o regresję

statystyczną, raportowano iloraz szans (OR) z 95% przedziałem ufności. Zdolności predykcyjne wybranych parametrów jako klasyfikatorów wystąpienia przetoki trzustkowej oceniono budując krzywe ROC. Za poziom istotności statystycznej przyjęto wartość  $p < 0,05$ . Obliczenia zostały przeprowadzone w pakiecie statystycznym R 3.4.0. (R Core Team 2017).

Pomimo braku istotnej statystycznie różnicy pomiędzy obiema grupami w częstości występowania przetoki trzustkowej (15% vs 25,5 %,  $p=0,274$ ) oraz powikłań wtórnych (za wyjątkiem bezobjawowych zbiorników płynowych, które istotnie częściej występowały w grupie badanej- 17,9 % vs 2,5 %,  $p=0,029$ ) stwierdzono korzystny wpływ badanej metody na przebieg kliniczny w okresie pooperacyjnym - w grupie badanej nie stwierdzono przetoki w stopniu C, a czas hospitalizacji był istotnie krótszy (14 dni vs 17 dni,  $p=0,001$ ). W obu grupach nie stwierdzono zgonu.

W celu ograniczenia występowania pooperacyjnej przetoki trzustkowej oprócz techniki chirurgicznej ważna jest odpowiednia ocena czynników ryzyka jej wystąpienia. W przeprowadzonej analizie zaobserwowano istotny wpływ: rozpoznania histopatologicznego na wystąpienie przetoki (rozpoznanie guza neuroendokrynnego istotnie zwiększało ryzyko wystąpienia przetoki,  $p=0,047$ ) oraz BMI. Wraz ze wzrostem BMI wzrastało ryzyko wystąpienia przetoki trzustkowej ( $p=0,048$ ), natomiast punktem odcięcia powyżej, którego najlepiej różnicowano chorych u których wystąpi bądź nie wystąpi przetoka trzustkowa według krzywej ROC jest BMI o wartości 26,3.

W wyniku przeprowadzonych badań autorka sformułowała następujące wnioski:

1. Częstość występowania przetoki trzustkowej w grupie badanej była mniejsza w stosunku do grupy kontrolnej i dotyczyła 15% chorych (w grupie kontrolnej 25,5%). Nie uzyskano istotności statystycznej wyniku,

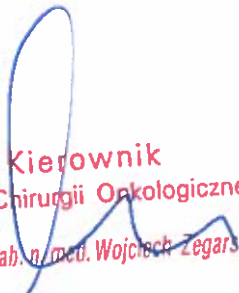
ewentualna ocena przydatności powyższej obserwacji wymaga kontynuacji badań na większej grupie chorych.

2. Wykazano istotnie częstsze statystycznie występowanie bezobjawowych zbiorników płynowych w grupie badanej. (17,9% vs 2,5%,  $p=0,029$ )
3. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w śmiertelności w grupie badanej i kontrolnej
4. Zwiększone BMI oraz guzy neuroendokryne są istotnymi statystycznie czynnikami ryzyka wystąpienia przetoki trzustkowej ( $p=0,048$ ,  $p=0,047$ )
5. Wykazano istotnie krótszy czas hospitalizacji w grupie badanej (14,00 vs 17,00,  $p=0,001$ )

Prawdopodobnie zbyt mała liczba włączonych do badania chorych nie pozwoliła na jednoznaczne potwierdzenie skuteczności naszywania więzadła obłego wątroby w prewencji przetoki trzustkowej. Jednak zarówno uzyskane wyniki przez lek. Katarzynę Mech, jak również dane z literatury wskazują na korzyści związane ze stosowaniem tej metody. Z analizowanych czynników ryzyka potwierdzono jedynie wpływ rozpoznania histopatologicznego oraz BMI na występowanie przetoki trzustkowej. Wydaje się zatem, że w kwestii skuteczności powyższej metody chirurgicznej w zapobieganiu przetoki trzustkowej, ale też czynników ryzyka jej wystąpienia celowa jest kontynuacja badań, najlepiej z randomizacją, obejmujących większe grupy chorych w różnych ośrodkach, co powinno zaowocować uzyskaniem niezbędnych danych do stworzenia wytycznych postępowania w tej grupie chorych. Świadczy to dojrzałości naukowej doktorantki i krytycznym spojrzeniu na wyniki badań. Przedstawiam zatem wniosek do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednoznacznie stwierdzam, że rozprawa doktorska 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.).

Stawiam również wniosek do Wysokiej Rady Dyscypliny o wyróżnienie rozprawy Nagrodą Rektorską z uwagi na wysoką wartość naukową i doskonałe opracowanie wartościowych danych.

  
Kierownik  
Kliniki Chirurgii Onkologicznej  
Prof. dr hab. n. med. Wojciech ZegarSKI