

Dr hab. n. med. Ewa Nowakowska-Duńska
Klinika Gastroenterologii i Hepatologii
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Ocena rozprawy doktorskiej

lek. Jakuba Pietrzaka

pt. *Endoskopowe metody leczenia złośliwych guzów wnęki wątroby*

[Endoscopic Treatment of Malignant Hilar Biliary Obstruction]

Rozprawa doktorska lek. Jakuba Pietrzaka „*Endoskopowe metody leczenia złośliwych guzów wnęki wątroby [Endoscopic Treatment of Malignant Hilar Biliary Obstruction]*” powstała pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Adama Przybyłkowskiego jest powiązanym tematycznie cyklem 3 prac opublikowanych na łamach recenzowanych czasopism anglojęzycznych.

Rozprawa składa się z liczącego 20 stron manuskryptu, w skład którego wchodzi typowe elementy, jak wykaz słów kluczowych, nota informacyjna i wykaz publikacji stanowiących podstawę pracy doktorskiej, spis treści, wykaz stosowanych skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz opis cyklu zawierający wstęp, cele pracy, materiał i metody, wyniki, wnioski i piśmiennictwo. Do manuskryptu dołączono kopie opublikowanych prac oraz oświadczenia współautorów.

Podstawę rozprawy doktorskiej stanowią następujące publikacje:

1. Pietrzak J, Przybyłkowski A. Endoscopic Treatment of Malignant Hilar Biliary Obstruction. *Cancers (Basel)*. 2023 Dec 13;15(24):5819.

doi: 10.3390/cancers15245819. PMID: 38136363; PMCID: PMC10741735.

IF = 4.5, MEIN 200

2. Pietrzak J, Przybyłkowski A. Managing Occluded Uncovered Self-expanding Metal Stents in Patients with Malignant Hilar Biliary Obstruction: A Retrospective Cohort Study. *J Gastrointest Liver Dis*. 2025 Sep 26;34(3):339-342.

doi: 10.15403/jgld6215. PMID: 41004819.

IF = 2.0, MEIN 40

3. Pietrzak J, Pertkiewicz J, Kozieł S, Babski P, Ligocka J, Przybyłkowski A. Endoscopic treatment of malignant hilar biliary obstruction: A retrospective cohort study. *World J Gastrointest Endosc* 2025; 17(12): 110432 [PMID: 41479936

DOI: 10.4253/wjge.v17.i12.110432].

IF = 1.8, MEIN 40

Przedstawione prace zostały opublikowane w latach 2023-2025. We wszystkich z nich Doktorant jest pierwszym autorem, a dołączone oświadczenia określające indywidualny wkład każdego ze współautorów publikacji nie pozostawiają wątpliwości co do wiodącej roli Doktoranta w ich powstaniu. Łączny współczynnik oddziaływania IF cyklu wynosi 8.3, a sumaryczna punktacja MEIN - 280 pkt.

Cykl prac poświęcony jest ważnemu klinicznie problemowi, jakim jest endoskopowe leczenie złośliwych guzów wnęki wątroby. Guzy o tej lokalizacji, wśród których dominuje rak dróg żółciowych (chołangiocarcinoma) należą do nowotworów, w których pomimo postępów w diagnostyce obrazowej, chirurgii onkologicznej oraz chemio- i immunoterapii oraz terapii ukierunkowanej molekularnie - rozpoznanie zazwyczaj jest stawiane późno w zaawansowanym stadium choroby, rokowanie jest nadal niepomyślne, a radykalne leczenie resekcyjne jest możliwe u niewielkiego odsetka chorych.

Metody endoskopowe odgrywają nadal kluczową rolę w terapii paliatywnej guzów wnęki wątroby, choć w wybranych przypadkach – mogą stanowić element leczenia radykalnego. Rozwój technik endoskopowych – w tym endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej (ECPW) z zastosowaniem protez plastikowych lub samorozprężalnych metalowych, endoskopowej ultrasonografii (EUS), terapii fotodynamicznej czy ablacji RFA stworzył nowe możliwości, ale jednocześnie rodzi liczne pytania dotyczące optymalnej strategii, kolejności postępowania, wyboru rodzaju i liczby protez oraz minimalizacji ryzyka powikłań.

Rozprawa doktorska lek. Jakuba Pietrzaka pt. „Endoskopowe metody leczenia złośliwych guzów wnęki wątroby” wpisuje się w nurt badań nad tymi zagadnieniami, a temat jest bezsprzecznie aktualny i istotny z praktycznego punktu widzenia.

Praca pt. *“Endoscopic Treatment of Malignant Hilar Biliary Obstruction”* wchodząca w skład cyklu, pomimo że Redakcja czasopisma *Cancers*, na łamach którego została opublikowana zakwalifikowała ją jako *Open Access Review*, to *de facto* jest to artykuł przeglądowy

z elementami przeglądu systematycznego. Doktorant spośród 671 artykułów wyszukanych na podstawie słów kluczowych „*malignant hilar biliary obstruction*” znajdujących się w bazie Pubmed dokonał wyboru 48 prac (opublikowane w języku angielskim badania z randomizacją z grupą kontrolną, serie przypadków, badania retrospektywne i metaanalizy dotyczące drenażu endoskopowego lub przezskórnego u pacjentów z niedrożnością dróg żółciowych w okolicy wnęki wątroby o etiologii nowotworowej), co prezentuje zamieszczony w publikacji schemat PRISMA. W artykule - po przedstawieniu wariantów anatomii dróg żółciowych, których znajomość jest niezbędna dla technicznego sukcesu zabiegu – znajduje się omówienie metod dostępu do dróg żółciowych (endoskopowy vs przezskórny przezwątrobowy), zasad wyboru rodzaju protezy (plastikowa vs pokrywana lub niepokrywana metalowa samorozprężalna), strategii protezowania (do jednego vs obu płatów lub trójsegmentalna) oraz ewentualnych komplementarnych metod leczenia paliatywnego (metalowe protezy emitujące promieniowanie z zastosowaniem ¹²⁵I, ablacja falami o częstotliwości radiowej - RFA). W każdej z tych części Doktorant dokonał bardzo wnikliwej analizy danych z piśmiennictwa konfrontując je z aktualnymi, różniącymi się siłą zaleceń i jakością dowodów wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Endoskopii Przewodu Pokarmowego (ESGE), Amerykańskiego Towarzystwa Endoskopii Przewodu Pokarmowego (ASGE) czy zaleceniami zawartymi w zaktualizowanym konsensusie azjatyckim. W podsumowaniu Doktorant podkreśla, że każda z metod ma swoje zalety, ale i ograniczenia i decyzja o sposobie postępowania powinna zależeć od lokalizacji zwężenia dróg żółciowych, stanu klinicznego pacjenta, stopnia zaawansowania choroby pierwotnej (m.in. obecność wodobrzusza czy zwężenia przewodu pokarmowego) oraz doświadczenia danego ośrodka.

We wnioskach Doktorant podkreśla, że wyniki przeglądu systematycznego wskazują na przewagę niepowlekanych protez metalowych oraz strategii zapewniających drenaż $\geq 50\%$ miąższu wątroby w leczeniu endoskopowym zwężeń nowotworowych dróg żółciowych okolicy wnęki wątroby, gdyż strategia taka wiąże się z lepszą skutecznością kliniczną i mniejszym ryzykiem zapalenia dróg żółciowych

Biorąc pod uwagę wartość merytoryczną i omówione praktyczne aspekty uważam, że powyższa praca stanowi świetne kompendium wiedzy i powinna stać się zalecaną lekturą, zarówno dla osób wykonujących zabiegi endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej, jak i przystępujących do egzaminu na Dyplom Umiejętności z zakresu ECPW.

W kolejnych dwu pracach stanowiących elementy recenzowanego cyklu, czyli „*Endoscopic treatment of malignant hilar biliary obstruction: A retrospective cohort study*” oraz „*Managing Occluded Uncovered Self-expanding Metal Stents in Patients with Malignant Hilar Biliary Obstruction: A Retrospective Cohort*” Doktorant dokonał retrospektywnej analizy kohorty 164 chorych hospitalizowanych w latach 2016-2024 na Klinice Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Warszawie, u których z powodu nowotworowego zwężenia dróg żółciowych w stopniu 3 i 4 w klasyfikacji Bismuth-Corlette’a przeprowadzono zabiegi endoskopowego drenażu dróg żółciowych. Ponadto u 49 pacjentów leczonych pierwotnie implantacją niepokrywanej protezy samorozprężalnej oceniono skuteczność różnych metod postępowania po wystąpieniu dysfunkcji protezy.

Cele prac zostały przez Doktoranta dokładnie sprecyzowane i wynikały z aktualnego stanu wiedzy. Było to:

1. Porównanie czasu całkowitego przeżycia (*overall survival*, OS), czasu do nawrotu niedrożności dróg żółciowych (*recurrent biliary obstruction*, RBO), liczby reinterwencji oraz częstości powikłań u pacjentów leczonych protezami plastikowymi, pokrywanymi i niepokrywanymi protezami metalowymi samorozprężalnymi oraz pacjentów, u których wykonywano jednostronny lub obustronny drenaż dróg żółciowych.
2. Ocena wpływu RFA oraz chemioterapii na czas drożności protez (RBO) oraz ogólne przeżycie chorych (OS).
3. Analiza metod postępowania w przypadku wystąpienia wtórnej niedrożności UCSEMS oraz porównanie ich skuteczności.

Na podstawie przeprowadzonej analizy Doktorant wykazał, że:

- leczenie z zastosowaniem niepowlekanych protez metalowych wiązało się z dłuższym przeżyciem oraz dłuższym czasem drożności protez w porównaniu z protezami plastikowymi i całkowicie powlekаныmi protezami metalowymi,
- zastosowanie drenażu obustronnego w porównaniu z drenażem jednostronnym nie wiązało się z jednoznacznym wpływem na przeżycie całkowite,
- ablacja prądem o częstotliwości radiowej (RFA), jak i chemioterapia wpływały korzystnie na przeżycie oraz czas drożności protez,
- u pacjentów z dysfunkcją niepokrywanej protezy samorozprężalnej udrożnienie balonem, implantacja protezy plastikowej, implantacja pokrywanej samorozprężalnej protezy

metalowej, ablacja prądem o częstotliwości radiowej (RFA) z jednoczesnym założeniem protezy plastikowej oraz ponowna implantacja niepowlekanej samorozprężalnej protezy metalowej skutkowały podobnym, wysokim (>90%) odsetkiem sukcesu technicznego.

Uwagi recenzenta

Biorąc pod uwagę fakt, że prace stanowiące podstawę rozprawy doktorskiej lek. Jakuba Pietrzaka były już poddane wnikliwej analizie i uzyskały akceptację recenzentów czasopism znajdujących się na liście JCR (tzw. lista filadelfijska) na tym etapie można by zakończyć recenzję i przejść do wniosku końcowego.

Warto podkreślić, że ograniczeniem prac oryginalnych wchodzących w skład dysertacji jest ich retrospektywny charakter, co może się wiązać z błędem selekcji (np. w aspekcie wyboru metody i rodzaju protezowania), długi okres rekrutacji oraz heterogeny charakter grupy. Doktorant w sposób rzetelny omawia powyższe ograniczenia w dyskusji, co świadczy o Jego dojrzałym podejściu naukowym, niemniej jednak wnioski powinny być formułowane ostrożnie. Co więcej, ograniczenia te nie umniejszają wartości rozprawy, ale wskazują na potrzebę kontynuacji badań. Należy podkreślić, że w bazie Pubmed znajduje się jedynie 15 prac sklasyfikowanych jako kontrolowane badanie z randomizacją ze słowami kluczowymi „malignant hilar biliary obstruction” i „endoscopic stenting”, co pokazuje konieczność ich prowadzenia.

W przedstawionych w tabeli 2. wynikach zastanowił mnie wysoki, bo sięgający 24.4% odsetek ostrego jatrogennego zapalenia trzustki nie wykazujący zależności od typu zastosowanej protezy. Oczywiście zabiegi endoskopowego protezowania zwężeń wnęki wątroby obarczone są ponadstandardowym ryzykiem powikłań wynikającym z trudności technicznych, ale nasuwa się pytanie, czy ostre zapalenie trzustki było np. częstsze w grupie chorych leczonych RFA?

Na podstawie jakich badań obrazowych była oceniana progresja do kolejnego stopnia zaawansowania choroby wg Bismutha-Corlette’a (zwłaszcza, jeśli *a priori* dotyczyła chorych w 4 stopniu)?

Jak uzyskiwano informacje pozwalające na ocenę czasu przeżycia? I jaki był odzysk informacji?

Pozwolę sobie też z formalnego punktu widzenia zwrócić uwagę na rozwinięcie skrótów - ESGE European Society of Gastrointestinal Endoscopy to Europejskie Towarzystwo Endoskopii Przewodu Pokarmowego, podobnie jak ASGE American Society for Gastrointestinal Endoscopy to Amerykańskie Towarzystwo Endoskopii Przewodu Pokarmowego.

Podsumowanie i wniosek końcowy

Po zapoznaniu się z rozprawą doktorską lek. Jakuba Pietrzaka i oświadczeniami współautorów publikacji, określającymi udział każdego z nich w pracach stwierdzam, że Doktorant wykazał się niezbędną wiedzą oraz umiejętnością samodzielnego planowania i prowadzenia badań.

Rozprawa doktorska pt. „Endoskopowe metody leczenia złośliwych guzów wątroby” przygotowana pod kierunkiem prof. Adama Przybytkowskiego spełnia wszystkie wymagania określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018 r. poz. 1669).

Mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie **wniosek o dopuszczenie lek. Jakuba Pietrzaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Dr hab. n. med. Ewa Nowakowska-Duńska

Katowice, 20 kwietnia 2026