

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Andrzeja Krajewskiego
pt.: "Ocena wyników rozpoznawania i leczenia operacyjnego chorych z nowotworami
torbielowatymi trzustki".**

Zabiegi operacyjne w zakresie trzustki są obciążone wysokim ryzykiem pooperacyjnych powikłań chirurgicznych, a 2 – 6,6% śmiertelnością. Najczęstszym powikłaniem w zabiegach resekcyjnych jest pooperacyjna przetoka trzustkowa. Zakres i rodzaj zabiegu na trzustce zależy od charakteru, lokalizacji i wielkości nowotworu. Nowotwory torbielowate trzustki wskutek wdrożenia nowoczesnych technik diagnostyki takich jak: tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny oraz endoskopowa ultrasonografia są coraz częściej rozpoznawane jako zmiany ogniskowe trzustki. Stąd też podstawowym celem diagnostycznym jest ustalenie charakteru guza i wdrożenie odpowiedniego leczenia chirurgicznego lub obserwacji. Pomimo postępu w diagnostyce w wielu przypadkach tych nowotworów nie można jednoznacznie określić kierunku leczenia. Z tego powodu podjęty w rozprawie doktorskiej przez lek. Andrzeja Krajewskiego temat oceny wyników rozpoznawania i leczenia operacyjnego chorych z nowotworami torbielowatymi trzustki jest bardzo aktualny i niezwykle ważny, co może mieć wpływ na poprawę wyników leczenia w tej grupie chorych.

Przedstawiona do oceny rozprawa jest jednostronnym wydrukiem komputerowym zawartym na 130 stronach, podzielona na 8 rozdziałów z zachowaniem odpowiednich rozdziałów. Dodatkowo rozprawa zawiera spis rycin, tabel i wykaz stosowanych skrótów.

We wstępie Autor w oparciu o dane z piśmiennictwa szczegółowo wprowadza czytelnika w zagadnienia dotyczące klasyfikacji zmian torbielowatych trzustki, charakterystyki tych zmian, diagnostyki klinicznej i obrazowej nowotworów torbielowatych trzustki, sposobów i taktyki leczenia zachowawczego i operacyjnego tych chorych.

Należy zauważyć, że na początku wstępu Autor przedstawia rys historyczny obejmujący początki diagnostyki guzów torbielowatych trzustki oraz rozwój chirurgii trzustki w zakresie regionu trzustkowo – dwunastniczego od Halsteda w 1899 roku do operacji Whipple'a z jej modyfikacjami. Bardzo szczegółowy wstęp zawarty na 59 stronach, według mojej oceny doskonale wprowadza czytelnika do problemów zawartych w rozdziale „Założenia i cele pracy”.

Założenia i cele pracy sprecyzowane są jasno. Autor w oparciu o dane z piśmiennictwa, które stwierdzają, że ogniskowe nowotwory torbielowate trzustki wciąż stanowią trudny problem diagnostyczny i leczniczy; precyzuje cele podjętej rozprawy doktorskiej w 6 punktach.

1. Analiza wybranych parametrów klinicznych, obrazowych i patomorfologicznych u chorych z nowotworami torbielowatymi trzustki przed leczeniem operacyjnym.

2. Ocena wartości określonych czynników klinicznych i patologicznych w różnicowaniu inwazyjnego charakteru śluzowych nowotworów torbielowatych trzustki (MCN) oraz wewnątrzprzewodowych brodawkowatych nowotworów śluzowych (IPMN) przed leczeniem operacyjnym.
3. Analiza rodzaju i zakresu operacji, analiza rozpoznań histopatologicznych w tej grupie chorych.
4. Analiza wyników leczenia chirurgicznego chorych z nowotworami torbielowatymi trzustki (wewnątrzprzewodowy brodawkowaty nowotwór śluzowy - IPMN typ centralny i obwodowy, śluzowy nowotwór torbielowaty - MCN, surowiczy nowotwór torbielowaty- SCN, rzekomobrodawkowato-lity nowotwór trzustki - SPN).
5. Ocena powikłań pooperacyjnych w zależności od rozpoznania wstępnego, rodzaju operacji i wyników badań histopatologicznych.
6. Ocena częstości występowania i wyników leczenia chorych z pooperacyjną przetoką trzustkową, operowanych z powodu nowotworu torbielowatego trzustki

Autor w rozdziale „**Materiały i Metody**” poddał analizie retrospektywnej dokumentację 84 chorych leczonych operacyjnie w Klinice Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Warszawie w latach 1999-2016 z powodu nowotworu torbielowatego trzustki. Projekt badania uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Do badań zakwalifikowano chorych, którzy byli poddani leczeniu resekcijnemu z powodu nowotworu torbielowatego trzustki. U każdego chorego przed planową operacją określano wiek i płeć, utratę masy ciała, dolegliwości bólowe i żółtaczkę. W badaniach diagnostycznych wykonano USG, TK, NMR, EUS. Oceniano: morfologię nowotworu, wielkość, lokalizację, stężenie markerów Ca 19,9, CEA w surowicy krwi i treści z biopsji, stężenie amylazy w treści z drenów w 3 dobie po operacji. W związku z operacją oceniano lokalizację nowotworu w obrębie trzustki, rodzaj resekcji trzustki i typ histopatologiczny w badaniu pooperacyjnym. W przebiegu pooperacyjnym oceniano występowanie przetoki trzustkowej, zaburzeń pasażu żołądkowo-jelitowego, występowanie zbiorników wewnątrztrzewnowych, konieczność reoperacji i zgony.

Uzyskana dokumentacja medyczna z obrazu klinicznego chorych z nowotworem torbielowatym trzustki, wykorzystanych metod diagnostycznych, zastosowanego leczenia i jego wyników została poddana przez Autora ocenie porównawczej i analizie statystycznej. Analizy statystycznej dokonano przy użyciu oprogramowania Statistica 13.1 PL dla Windows (StatSoft Polska). Za granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość współczynnika $p < 0,05$. Do analizy statystycznej wykorzystano również test T-studenta, Cochran-Coxa, test U Manna-Whitneya oraz do oceny zmiennych ilościowych i poszukiwania optymalnego punktu odcięcia stosowano wyznaczenie krzywych ROC i obliczanie pola powierzchni pod nimi (AUC).

Rozdział piąty obejmuje wyniki badań, które zostały opisane i uporządkowane w 29 tabelach oraz przedstawione graficznie na 17 rycinach zawierających wykresy. W rozdziale tym Autor dąży do określenia czynników prognostycznych, które mogłyby pomóc w dokładniejszym określeniu ryzyka transformacji złośliwej guza torbielowatego trzustki. Ocenia wielkość guzów nieinwazyjnych i inwazyjnych. Średnia wielkość nieinwazyjnego nowotworu torbielowatego wyniosła $45,1 \pm 24,52$ mm natomiast nowotworu inwazyjnego $75,4 \pm 47,16$ mm. Obserwowana różnica była istotna statycznie. Ponadto średnia wielkość nieinwazyjnego guza typu MCN $45,1 \pm 24,52$ mm, natomiast nowotworu MCV inwazyjnego $120,75 \pm 61,01$. Tutaj też różnica była istotna statycznie. Nie obserwowano statycznie różnicy pomiędzy średnią wielkością nieinwazyjnych i inwazyjnych guzów typ IPMN. Retrospektywna analiza poziomu markera nowotworowego Ca 19,9 w surowicy krwi wskazała na przydatność tego badania, a średnia wartość przedoperacyjnego stężenia antygenu Ca19,9 w surowicy krwi chorych z nieinwazyjnymi nowotworami torbielowatymi mieściła się w zakresie prawidłowym i wynosiła $15,28 \pm 19,29$ U/ml, natomiast u chorych z nowotworami inwazyjnymi wynosiła $463,79 \pm 1351$ U/ml i różnica była istotna statycznie. Podobnie średnia wartość przedoperacyjnego stężenia antygenu Ca19,9 w surowicy krwi chorych z MCP inwazyjnymi była istotnie wyższa w grupie chorych z guzami nieinwazyjnymi ($179,65 \pm 230,95$ vs $10,78 \pm 10,77$ U/ml). Nie obserwowano natomiast istotnych statycznie różnic w średniej wartości przedoperacyjnego stężenia Ca 19,9 w surowicy krwi chorych z IPMN nieinwazyjnymi oraz inwazyjnymi.

W analizie częstości powikłań po resekcji trzustki z powodu nowotworów torbielowatych Autor stwierdził, że najczęściej występującym powikłaniem pooperacyjnym była przetoka trzustkowa, a miejscowe usunięcie guza jest operacją obciążoną ryzykiem wystąpienia przetoki trzustkowej. Badanie nie wykazało wpływu inwazyjności guza na częstość powstania przetoki trzustkowej. Natomiast stężenie amylazy w płynie z drenu w 3 dobie po operacji koreluje z ciężkością przebiegu u chorych z pooperacyjną przetoką trzustkową.

Niezwykle ważną informacją jest stwierdzenie, że ocena przedoperacyjnego stężenia antygenu Ca19,9 w surowicy krwi chorych z MCN pomaga różnicować postaci inwazyjne od postaci łagodnych. Ryzyko to jest istotnie większe dla stężenia Ca 19,9 w surowicy powyżej 197 U/ml. Autor na podstawie przeprowadzonych badań wykazał, że przedoperacyjna ocena wielkości nowotworu MCN oraz ocena stężenia Ca 19,9 w surowicy krwi wskazuje na chorych z wysokim ryzykiem transformacji złośliwej.

W rozdziale szóstym „Dyskusja” Doktorant w oparciu o dane z piśmiennictwa omawia i poddaje krytycznej ocenie uzyskane wyniki badania. Zauważa jednocześnie, że wiek chorego nie jest czynnikiem prognostycznym wystąpienia inwazyjnych postaci IPMN i MCN, a objawy kliniczne w postaci bólów brzucha, utraty masy ciała a zwłaszcza żółtaczki u chorego z guzem typu

IPMN są czynnikami ryzyka wystąpienia postaci inwazyjnej. Doktorant podkreśla jednocześnie, że częstość wystąpienia pooperacyjnej przetoki trzustkowej nie zależy od typu histologicznego nowotworu torbielowatego ani od jego złośliwości, a zależy od rodzaju resekcji trzustki i jest największa po miejscowym wycięciu nowotworu trzustki.

Wyniki przeprowadzonych badań w tej rozprawie w oparciu o dyskusję zostały podsumowane w siedmiu wnioskach. Wnioski są odpowiedzią na postawione cele pracy. Streszczenie pracy w języku polskim i angielskim przedstawia zwięźle przedmiot badania, cele badania, wyniki własne i wnioski. Piśmiennictwo w rozprawie zawiera 168 pozycji trafnie cytowanych.


Praca przygotowana jest starannie napisana poprawnym językiem. W podsumowaniu stwierdzam, że Doktorant lek. Andrzej Krajewski zrealizował cele postawione w pracy i dogłębnie poznał zagadnienia związane z rozpoznaniem i leczeniem chorych z nowotworami torbielowatymi trzustki. Jestem przekonany, że uzyskane wyniki badań przedstawione w tej rozprawie mogą być wykorzystane do poprawy diagnostyki i leczenia chorych z tymi nowotworami.

Biorąc pod uwagę powyższe fakty, stwierdzam, że Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r 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 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r poz.1669 z późn.zm.)

Stawiam więc wniosek do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Andrzeja Krajewskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. Krzysztof Grabowski

Specjalista chirurg

Z-CIA KIEROWNIKA KLINIKI
CHIRURGII OGÓLNEJ I CHIRURGII ONKOLOGICZNEJ
Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego
Im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu

prof. dr hab. Krzysztof Grabowski