

Streszczenie w języku polskim

Kolonizacja bakteryjna żółci jako potencjalnie modyfikowalny czynnik ryzyka powikłań po pankreatoduodenektomii u chorych na raka głowy trzustki

Wstęp

Gruczolakorak przewodowy trzustki (Pancreatic Ductal Adenocarcinoma – PDAC) jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów litych, charakteryzuje się skrajnie agresywnym przebiegiem klinicznym, wczesną skłonnością do uogólnienia choroby oraz ograniczoną odpowiedzią na leczenie systemowe. W przypadku PDAC zlokalizowanego w głowie trzustki jedyną metodą leczenia o potencjale radykalnym jest rozległa resekcja w polu trzustkowo–dwunastniczym (pankreatoduodenektomia – PD), stanowiąca zasadniczy element leczenia skojarzonego z chemioterapią uzupełniającą lub/i radioterapią. Jednocześnie przyjmuje się, że PD w przypadku PDAC jest jedną z najbardziej skomplikowanych operacji w chirurgii jamy brzusznej, a częstość powikłań pooperacyjnych – w tym pooperacyjnej przetoki trzustkowej (Postoperative Pancreatic Fistula – POPF), i ciężkich zakażeń wewnątrzbrzusznych – pozostaje znamienne wysoka. W tym kontekście identyfikacja modyfikowalnych czynników ryzyka powikłań może poprawić wyniki leczenia chirurgicznego, co umożliwi optymalizację terapii skojarzonej, a w konsekwencji wpływa na poprawę rokowania odległego.

Kolonizacja bakteryjna żółci stanowi częste zjawisko wśród chorych kwalifikowanych do pankreatoduodenektomii i może mieć istotne znaczenie kliniczne. Problem ten dotyczy szczególnie pacjentów, u których wykonano przedoperacyjny drenaż dróg żółciowych z wykorzystaniem endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej (Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography – ERCP). Przerwanie fizjologicznego mechanizmu antyrefluksowego brodawki dwunastniczej większej oraz obecność protezy w drogach żółciowych sprzyjają translokacji i przetrwałej obecności drobnoustrojów w układzie żółciowym. Dostępne dane wskazują, że bakteriobilia może być przyczyną pooperacyjnych powikłań septycznych, jednak jej znaczenie w odniesieniu do pooperacyjnej przetoki trzustkowej oraz przeżycia odległego nie zostało jednoznacznie określone w jednorodnej populacji chorych z PDAC. Równocześnie, obowiązujące schematy okołooperacyjnej profilaktyki antybiotykowej w chirurgii trzustki nie uwzględniają w pełni rzeczywistego spektrum drobnoustrojów izolowanych śródoperacyjnie z żółci. Niniejsza rozprawa doktorska obejmuje cykl dwóch prac oryginalnych opartych na retrospektywnej analizie jednolitej kohorty 138 pacjentów z histopatologicznie potwierdzonym PDAC głowy trzustki, u których wykonano PD w jednym ośrodku referencyjnym w latach 2017–2022.

Cele

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej była kompleksowa ocena znaczenia kolonizacji bakteryjnej żółci u chorych z PDAC zlokalizowanym w głowie trzustki, poddanych PD, ze szczególnym uwzględnieniem jej związku z występowaniem powikłań pooperacyjnych oraz przeżyciem odległym. Ponadto zakres pracy obejmował analizę mikrobiologiczną żółci wraz z rozważeniem możliwości modyfikacji strategii terapii antybiotykowej w okresie okołooperacyjnym.

Publikacja #1

Olszewska N, Guzel T, Śmigielska K, Paluszkiewicz P, Milner A, Podsiadły E, Słodkowski M. Bile Bacterial Colonization Increases Risk of Postoperative Pancreatic Fistula and Worsens Overall Survival Following Pancreatoduodenectomy. Journal of Clinical Medicine. 2026; 15(4):1566.

Pierwsza praca pt. „*Bile Bacterial Colonization Increases Risk of Postoperative Pancreatic Fistula and Worsens Overall Survival Following Pancreatoduodenectomy*” analizuje kliniczne znaczenie kolonizacji bakteryjnej żółci u pacjentów z gruczolakorakiem przewodowym głowy trzustki poddanych pankreatoduodenektomii, ze szczególnym uwzględnieniem jej związku z występowaniem POPF oraz przeżyciem całkowitym (Overall Survival – OS). W analizie wieloczynnikowej wykazano, że bakteriobilia stanowiła niezależny czynnik ryzyka klinicznie istotnej POPF (Odds Ratio (OR) 5,50; $p = 0,034$), w tym POPF stopnia B (OR 8,04; $p = 0,048$), natomiast obecność bakterii z mechanizmami oporności (Bacteria with Resistance Mechanisms – BRM) była niezależnie związana z występowaniem POPF stopnia C (OR 6,17; $p = 0,047$). Analiza przeżycia metodą Kaplana–Meiera wykazała istotnie krótsze przeżycie całkowite w grupie pacjentów z dodatnim posiewem żółci (mediana 26,7 vs. 54,7 miesiąca; $p = 0,009$), a w modelu regresji Coxa dodatni posiew pozostawał niezależnym czynnikiem prognostycznym pogarszającym rokowanie (HR 1,95; $p = 0,019$), niezależnie od zaawansowania nowotworu. Uzyskane wyniki wskazują, że kolonizacja bakteryjna żółci może stanowić istotny czynnik determinujący zarówno przebieg pooperacyjny, jak i odległe wyniki leczenia u chorych z PDAC poddanych PD.

Publikacja #2

Olszewska N, Guzel T, Milner A, Paluszkiewicz P, Podsiadły E, Słodkowski M. Should Preoperative Biliary Decontamination Be Considered to Minimize Morbidity and Mortality Following Pancreatoduodenectomy? Antibiotics. 2026; 15(2):134.

Druga praca pt. „*Should Preoperative Biliary Decontamination Be Considered to Minimize Morbidity and Mortality Following Pancreatoduodenectomy?*” jest dalszym etapem analiz mikrobiologicznych, koncentrującym się na ich przełożeniu na decyzje terapeutyczne oraz potencjalne modyfikacje postępowania w okresie okołoperacyjnym. Kolonizację bakteryjną żółci w badanej grupie stwierdzono u 76,8% chorych, przy czym jej częstość była istotnie wyższa u pacjentów po ERCP (93,1% vs. 32,4%). Obecność bakteriobalii wiązała się ze zwiększoną 5-letnią śmiertelnością (OR 3,01; $p = 0,007$), wyższą częstością POPF typu B (OR 5,11; $p = 0,088$) oraz zakażeń miejsca operowanego (OR 2,9; $p = 0,038$). Wyodrębnienie bakterii BRM identyfikowało podgrupę chorych o szczególnie wysokim ryzyku niekorzystnych zdarzeń, w tym zwiększonej śmiertelności wewnątrzszpitalnej (OR 8,43; $p = 0,004$), konieczności reoperacji (OR 4,17; $p = 0,017$) oraz POPF stopnia C (OR 4,97; $p = 0,026$). Analiza przeżycia metodą Kaplana–Meiera wykazała istotnie gorsze OS u pacjentów z bakteriobią (log-rank $p = 0,038$).

Kolonizacja żółci w większości przypadków była polimikrobowa. Wśród wyizolowanych 252 mikroorganizmów dominowały pałeczki Gram-ujemne (61,3%) oraz ziarenkowce Gram-dodatnie (30,6%), a szczepy BRM stanowiły 9,8%. Analiza wrażliwości bakterii na antybiotyki wykazała niską skuteczność schematów opartych na cefalosporynach w skojarzeniu z metronidazolem (pokrycie 30,2%), podczas gdy najwyższą skuteczność wykazano dla kombinacji amoksycylina/kwas klawulanowy z gentamycyną (93,6%).

Przedstawione wyniki wskazują na związek kolonizacji bakteryjnej żółci z wystąpieniem powikłań okresu pooperacyjnego u chorych z PDAC poddanych PD. Dodatkowo wykazano związek bakteriobalii ze skróceniem przeżycia całkowitego chorych z gruczolakorakiem przewodowym głowy trzustki leczonych operacyjnie. Uzyskane wyniki stanowią podstawę do rozważenia zastosowania empirycznej antybiotykoterapii w okresie okołoperacyjnym, dostosowanej do profilu bakterii najczęściej izolowanych z żółci, zamiast wyłącznie standardowej profilaktyki antybiotykowej. Proponowane podejście powinno uwzględniać schematy zapewniające szerokie spektrum działania przeciwbakteryjnego, na przykład oparte na połączeniu amoksycylina/kwas klawulanowy z gentamycyną.

Wnioski

Przedstawiony cykl prac dostarcza dane wskazujące na związek kolonizacji bakteryjnej żółci ze zwiększoną częstością powikłań pooperacyjnych oraz skróceniem przeżycia całkowitego u chorych z gruczolakorakiem przewodowym głowy trzustki poddanych pankreatoduodenektomii. Wysoki odsetek bakteriobalii u tych chorych oraz obecność szczepów

z mechanizmami oporności sugerują zasadność traktowania pankreatoduodenektomii w tej grupie pacjentów jako operacji „skażonej”, co może uzasadniać rozważenie zastosowania antybiotykoterapii okołoperacyjnej o szerszym spektrum działania, takiej jak skojarzenie amoksycyliny z kwasem klawulanowym oraz gentamycyny.

Uzyskane wyniki poszerzają aktualną wiedzę dotyczącą roli bakteriobalii w chirurgii trzustki oraz stanowią podstawę do dalszej weryfikacji tych obserwacji w interwencyjnych badaniach prospektywnych oraz badaniach randomizowanych.