

Recenzja rozprawy doktorskiej Pana Marka Szpakowskiego „Ocena skuteczności miejscowego stosowania gentamycyny w profilaktyce powstawania ropni w łoży po usuniętej śledzionie w trakcie chirurgicznego leczenia raka żołądka i raka połączenia przełykowo-żołądkowego”

Przedstawiona do recenzji praca doktorska Pana Lekarza Marka Szpakowskiego zatytułowana „Ocena skuteczności miejscowego stosowania gentamycyny w profilaktyce powstawania ropni w łoży po usuniętej śledzionie w trakcie chirurgicznego leczenia raka żołądka i raka połączenia przełykowo-żołądkowego” obejmuje 73 strony i zawiera typowe rozdziały spotykane w pracach badawczych w obszarze nauk o życiu: „Spis treści”, „Wykaz skrótów”, „Streszczenie” w językach: polskim i angielskim, „Wstęp”. „Cele pracy”, „Materiał i metody”, „Wyniki”, „Dyskusję”. „Wnioski”, „Piśmiennictwo”, „Spis tabel” oraz „Spis rycin”. Celem rozprawy jest poszukiwanie nowej metody leczenia, która poprawiłaby wyniki leczenia chorych na raka żołądka i raka połączenia przełykowo-żołądkowego – nowotworów złośliwych o niepomyślnym rokowaniu, gdyż oba te nowotwory klasyfikowane łącznie stanowią według danych Krajowego Rejestru Nowotworów z 2022 r. prezentującego dane za 2019 rok szóstą przyczynę zachorowalności na nowotwory złośliwe w populacji mężczyzn i trzynastą w populacji kobiet oraz piątą przyczynę umieralności na nowotwory złośliwe w populacji mężczyzn oraz ósmą w populacji kobiet. We „Wstępie” Doktorant przedstawił zagadnienia z zakresu epidemiologii i etiologii raka żołądka, klasyfikacje histopatologiczne raka żołądka: WHO, Laurena, Goseki, UICC oraz zasady chirurgicznego leczenia raka żołądka (zakres resekcji, metody rekonstrukcji przewodu pokarmowego po całkowitym usunięciu żołądka, następstwa całkowitego wycięcia żołądka oraz powikłania septyczne związane z leczeniem chirurgicznym raka żołądka i splenektomią). Na podkreślenie zasługuje umieszczony w tym podrozdziale bardzo interesujący krótki rys historyczny dotyczący leczenia chirurgicznego raka żołądka wraz z zamieszczoną ryciną (Rycina 2) Ludwika Rydygiera – jednego z pionierów leczenia raka żołądka. W podrozdziale 4.4.5. zatytułowanym „Powikłania septyczne związane z leczeniem chirurgicznym raka żołądka i splenektomią” Autor wskazuje, że powikłania septyczne są jednym z częściej występujących, potencjalnie zagrażających życiu, powikłań u chorych leczonych z powodu nowotworów, a u chorych leczonych chirurgicznie z powodu raka żołądka, u których wykonano splenektomię ropicień w łoży po śledzionie jest jednym z wczesnych powikłań septycznych. Podrozdział ten wprowadza czytelnika do części badawczej pracy, gdzie w rozdziale „Cele pracy” Autor sformułował 5 problemów badawczych sprowadzających się do oceny miejscowego działania gentamycyny pod postacią gąbki gentamycynowej w profilaktyce ropni w łoży po usuniętej śledzionie u chorych po przebytej splenektomii wykonanej z powodu raka żołądka i raka połączenia przełykowo-żołądkowego, analizie patogenów

mikrobiologicznych ropni powstających w loży po usuniętej śledzionie i ocenie prawdopodobieństwa przeżyć 5-letnich u chorych, u których zastosowano gąbkę gentamycynową i u chorych, u których jej nie zastosowano.

W kolejnym rozdziale pracy „Materiał i metody” Autor bardzo szczegółowo przedstawił protokół badania, kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania, charakterystykę zastosowanego w badaniu preparatu gąbki gentamycynowej (preparat GARAMYCIN® SCHWAMM). Doktorant omówił zasady leczenia chirurgicznego obowiązujące w oddziale zabiegowym, w którym przeprowadzono badanie, zakres przeprowadzonych badań stosowanych do kwalifikacji chorego do zabiegu operacyjnego, zasady postępowania w przypadku wystąpienia powikłań oraz ocenę kliniczno-patologiczną stopnia zaawansowania raka żołądka. W badaniu zastosowaniu randomizację prostą, a kod i lista randomizacyjna ustalone były przez Pracownię Biostatystyki ówczesnego Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Badanie uzyskało pozytywną opinię Komisji Bioetycznej przy ówczesnym Centrum Onkologii – Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie (zgoda 29/2003) oraz dodatkową opinię Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie dodatkowych analiz pierwotnie nie objętych protokołem badania, w której stwierdzono, że nie ma konieczności wydawania kolejnej opinii traktując analizę danych jako kontynuację badania (25.04.2018 r.).

W siódmym rozdziale pracy („Wyniki”) Autor przedstawił charakterystykę badanej populacji oraz analizy: czasu trwania zabiegu operacyjnego, powikłań pooperacyjnych u chorych przydzielonych losowo do dwóch grup badawczych, powikłań operacyjnych w zależności od operatora, wpływu zastosowanej gąbki gentamycynowej na spodziewaną długość przeżycia, a także ocenę mikrobiologiczną wyhodowanych drobnoustrojów. Autor wykazał, że zarówno w zabiegach trwających poniżej jak i powyżej 180 minut zastosowanie gąbki kolagenowej z gentamycyną nie miało wpływu na częstość występowania powikłań. Stwierdzono podobny odsetek powikłań pooperacyjnych w obu grupach badawczych i wynosił on łącznie około 25%. W dalszej części Doktorant scharakteryzował dokładnie powikłania operacyjne występujące u chorych. Bardzo interesująco wygląda analiza powikłań pooperacyjnych w zależności od operatora ocenianych do 30 dni od operacji. W zależności od operatora odsetek powikłań wynosił od 16% do 45,55%. W kolejnym podrozdziale Doktorant przedstawił rodzaje mikroorganizmów izolowanych ze zbiorników płynowych. Dalej Autor przedstawił analizę wpływu zastosowanej śródoperacyjnie gąbki gentamycynowej na spodziewaną długość przeżycia chorych. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia w grupie chorych leczonych bez gąbki gentamycynowej wyniosło 20%, a w grupie pacjentów leczonych z gąbką gentamycynową 40%. Zastosowanie gąbki gentamycynowej stanowiło samodzielny czynnik rokowniczy. Prawdopodobieństwo przeżyć 5-letnich w grupie chorych, którym nie implantowano gąbki gentamycynowej koreluje z wynikami opisanymi w publikacji Allemani i wsp. (cytacja 33) będącej konsekwencją badania CONCORD-3, gdzie prawdopodobieństwo przeżyć 5-letnich w populacji polskiej w latach 2010-2014 wynosiło 20.9%.

Bardzo pozytywnie oceniam zamieszczony w „Dyskusji” podrozdział „Krytyczna ocena wiarygodności wyników”, który świadczy o dojrzałości naukowej Doktoranta, gdyż Autor samokrytycznie odniósł się do wyników badań i sam zwrócił uwagę na czynniki, które mogą ewentualnie mieć wpływ na wyniki badania. Autor zwrócił uwagę na problem dotychczas nie dostrzegany lub mało dostrzegany, a mianowicie na wpływ umiejętności operatora na ostateczne wyniki badania. Dobrze odzwierciedla to zwłaszcza Tabela 13. Autor przywołał tutaj pracę wybitnego polskiego chirurga Profesora Krzysztofa Bieleckiego (cytacja 93), który zwrócił uwagę, że wyniki prac badawczych w chirurgii zależą nie tyle od randomizacji, co od czynników związanych z: pacjentem, nowotworem, chirurgiem, czynników technicznych oraz możliwości leczenia skojarzonego.

Sformułowane przez Doktoranta wnioski w rozdziale 9 stanowią odpowiedź na postawione cele pracy. Choć zastosowanie gąbki gentamycynowej nie wpłynęło na zmniejszenie liczby miejscowych i ogólnych powikłań septycznych, to dwukrotnie zwiększyło prawdopodobieństwo 5-letnich przeżyć chorych.

Piśmiennictwo liczące 93 pozycje jest dobrze dobrane i poza publikacjami merytorycznymi dotyczącymi zagadnień nowotworów układu pokarmowego obejmuje także publikację z zakresu etyki (publikacja nr 65) i trzy publikacje z zakresu metodologii i organizacji badań klinicznych (publikacje 91-93).

Praca charakteryzuje się wysokim poziomem merytorycznym i nowatorskim charakterem, gdyż dotyczy oceny skuteczności nowej metody, która jak wykazał Doktorant przekłada się spektakularne, w dwukrotne zwiększenie prawdopodobieństwa przeżyć chorych, co w onkologii jest raczej rzadko spotykane. Doktorant na stronie 57 pracy stwierdził, że badanie jest prawdopodobnie pierwszym tego typu doświadczeniem, gdyż w dostępnej literaturze nie udało się odnaleźć prac randomizowanych oceniających wpływ gąbki kolagenowej z gentamycyną implantowanej wewnątrz jamy otrzewnej na ilość miejscowych powikłań pooperacyjnych po wycięciu śledziony. Ocena skuteczności leczenia w onkologii opiera się głównie na ocenie: 1) odpowiedzi na leczenie np. znanej w leczeniu systemowym jako: całkowita regresja, częściowa regresja, stabilizacja czy progresja choroby, 2) ocenie przeżyć chorych, 3) jakości życia. Ocena jakości życia nie była przedmiotem rozprawy doktorskiej. Mimo braku wpływu zastosowania gąbki gentamycynowej na zmniejszenie powikłań, to wpłynęło na wydłużenie przeżyć. Autor w „Dyskusji” podjął próbę wyjaśnienia korzystnego wpływu gąbki gentamycynowej na poprawę przeżyć wskazując na prawdopodobnie kluczową rolę kolagenu, który wpływając na różne receptory domeny diskoidynowej oddziałuje na proliferację, inwazyjność komórek nowotworowych, ich przerzutowanie, oporność na obumieranie komórek nowotworowych, regulację czynników wpływających na hipoksję, regulację ukrwienia guza nowotworowego, oraz regulację odporności przeciwnowotworowej.

W związku z tym mam dwa pytania do Doktoranta: 1) czy metoda ta jest obecnie stosowana w standardowym postępowaniu u chorych operowanych z powodu raka żołądka i raka połączenia przełykowo-żołądkowego, a jeśli tak to czy jest refundowana przez NFZ, 2) czy planowane jest przez Autora podjęcie badań interdyscyplinarnych

mających na celu wyjaśnienie korzystnego wpływ gąbki gentamycynowej na wydłużenie przeżyć chorych.

Podsumowując, przedstawiona rozprawa doktorska w pełni spełnia wymogi dotyczące rozpraw doktorskich zawarte w artykule 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. (ze zm.) o stopniach naukowych i tytule naukowych oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki, gdyż stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego oraz wskazuje na wysoką wiedzę Kandydata oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Wnoszę zatem do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie – Państwowego Instytutu Badawczego o dopuszczenie Pana Lekarza Marka Szpakowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie wnoszę o wyróżnienie rozprawy Pana Lekarza Marka Szpakowskiego. Uzasadniam to:

1. wysokim poziomem merytorycznym pracy
2. nowatorskim charakterem pracy
3. klinicznymi implikacjami pracy prowadzącymi do poprawy wyników leczenia raka żołądka i raka połączenia przełykowo-żołądkowego.
4. interdyscyplinarnym charakterem pracy łączącym badania z mikrobiologii z chirurgią onkologiczną
5. holistycznym podejściem Doktoranta do zagadnień onkologicznych. Jestem pod dużym wrażeniem zajmowania się przez Niego zagadnieniami zakażeń szpitalnych i chirurgią onkologiczną

KIEROWNIK
Zakład Gerontologii, Zdrowia Publicznego i Dydaktyki
Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii
i Rehabilitacji w Warszawie
Dr hab. n. med. Robert Olszewski, prof. NIGRIIR

10.06.2022