



WARSZAWSKI
UNIwersytet
MEDYCZNY

KATEDRA I ZAKŁAD MIKROBIOLOGII LEKARSKIEJ

Warszawa 19 lipca 2022 r.

Dr hab. n. med. Dariusz Kawecki
Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej
Warszawski Uniwersytet Medyczny

**Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza Marka Szpakowskiego
z tytułem „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”**

Najważniejsze problemy związane z leczeniem zabiegowym schorzeń onkologicznych to nadal zakażenia, powikłania zakrzepowo-zatorowe i walka z bólem. Oczekiwania związane ze stałym rozwojem medycyny, stosowaniem nowoczesnych metod leczenia chirurgicznego, poprawą warunków leczenia, długości i jakości życia pacjentów onkologicznych z jednej strony a narastaniem presji selekcyjnej i zakażeń szczepami wielolekoopornych drobnoustrojów z drugiej, to wyzwania onkologii w XXI wieku. Zakażenia to wiodąca przyczyna powikłań i zgonów w tej grupie chorych (to pacjenci bardzo wysokiego ryzyka). Liczne badania autopsyjne wykazują, że około 50% zgonów pacjentów z nowotworami litymi jest związanych z zakażeniem. Biologia samej choroby nowotworowej jak i agresywne metody jej leczenia mogą uszkadzać naturalne bariery ochronne organizmu (np. skóra, śluzówki), zaburzać fizjologiczne procesy immunologiczne (np. rodzaj nowotworu, leczenie skojarzone, chemio – radioterapia okołoperacyjna), promować „translokację” drobnoustrojów (np. zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego, niedrożność mechaniczna,

leczenie chirurgiczne), dlatego poszukiwanie nowych metod poprawy bezpieczeństwa leczenia, zmniejszenia ryzyka powikłań związanych z rozległymi zabiegami operacyjnymi w onkologii jest bardzo trudnym zadaniem. W przypadku „chirurgicznych” pacjentów onkologicznych problematyka zakażeń jest szczególnie istotna ponieważ dotyczy nie tylko zakażenia miejsca operowanego (ZMO), ale też innych powikłań infekcyjnych dotyczących najczęściej układu oddechowego, moczowego, łożyska naczyniowego, które mogą być przyczyną nieodwracalnych niepowodzeń terapeutycznych. Występują czynniki trudne do modyfikacji związane z pacjentem jak: wiek, nałogi, choroby współistniejące, przebyte zakażenia, stałe leki, zaniedbane źródła potencjalnej infekcji oraz zaawansowanie choroby nowotworowej. Wszystkie one mają wpływ na rozwój zakażenia nawet przy występowaniu niskiego *inoculum* drobnoustrojów.

Znanymi i ogólnie akceptowalnymi zasadami zmniejszania ryzyka, również zakażeń u pacjentów, jest odpowiednie przygotowanie czyli „prehabilitacja” pacjenta, stosowanie antybiotykowej profilaktyki okołoperacyjnej (APO), minimalizacja ryzyka w czasie zabiegu operacyjnego, racjonalne zasady polityki antybiotykowej w leczeniu empirycznym i celowanym.

Rak żołądka mimo trwającego kilka dekad spadku zachorowalności i umieralności nadal pozostaje globalnie czwartym najczęstszym nowotworem i drugą przyczyną zgonów nowotworowych. Różnice w częstości występowania raka żołądka między populacjami są znaczące. Zachorowalność jest szczególnie wysoka we wschodniej części Azji (ponad 40/100.000), Europie Wschodniej (około 25/100.000) oraz w Ameryce Środkowej (30/100.000) i Południowej (20/100.000). Dane KRN (Krajowego Rejestru Nowotworów) wskazują, że nowotwory złośliwe żołądka do początku lat siedemdziesiątych XX wieku były najczęstszym nowotworem u mężczyzn w Polsce. Malejący trend sprawił, że w końcu pierwszej dekady XXI wieku był czwartą co do częstości nowotworową przyczyną zgonu u mężczyzn. W populacji kobiet również notuje się systematyczny spadek zagrożenia. Zachorowalność na nowotwory złośliwe żołądka mierzona współczynnikiem standaryzowanym maleje systematycznie i w ciągu ostatnich trzech dekad zmniejszyła się dwukrotnie (u mężczyzn 26/100.000 w 1980 roku wobec 12/100.000 w 2010 roku; u kobiet odpowiednio

10/100.00 wobec 5/100.00). Częstość zgonów z powodu nowotworów żołądka w Polsce jest wyższa niż przeciętna dla krajów Unii Europejskiej.

Postępowaniem z wyboru w przeważającej większości chorych na raka żołądka jest resekcyjne leczenie chirurgiczne, jego zakres warunkują: wielkość, rodzaj i umiejscowienie guza. Zakres limfadenektomii regionalnej, usunięcie partii węzłów chłonnych wnęki śledziony, prowadzi w większości przypadków do splenektomii. Odtworzenie ciągłości przewodu pokarmowego jest kolejnym etapem jednoczasowego zabiegu operacyjnego. Jednocześnie coraz bardziej agresywne postępowanie w leczeniu nowotworów litych, rozległe zabiegi chirurgiczne, skojarzone leczenie okołoperacyjne (radioterapia/chemioterapia), zwiększają podatność na różnego rodzaju infekcje na każdym etapie leczenia pacjenta. Systematyczne poszukiwania doboru najwłaściwszego postępowania okołozabiegowego u chorych onkologicznych poddanych leczeniu chirurgicznemu dotyczą również zmniejszających występowanie powikłań infekcyjnych. Nowe metody profilaktyki, leczenia przeciwdrobnoustrojowego (ogólnego i miejscowego) są nadzieją do zaoferowania mniejszego ryzyka i większych korzyści.

Biorąc powyższe rozważania pod uwagę należy stwierdzić, że wybór tematu rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. Marka Szpakowskiego został dokonany nie tylko zgodnie z aktualnym stanem wiedzy dotyczącym znaczenia i wartości stosowania miejscowego preparatu gentamycyny w zapobieganiu i leczeniu zakażeń tkanek miękkich, ale również uzasadniony zarówno z punktu naukowego jak i praktycznego. Pomimo szerokiego stosowania od ponad 30 lat miejscowego preparatu gentamycyny (w postaci nasączonej gąbki kolagenowej) np. w ortopedii i chirurgii, i poddaniu w tym czasie leczeniu ponad 1 mln pacjentów (choć wydaje się być jednym z najlepiej przebadanych klinicznie nośników z konkretnym antybiotykiem), to nadal wyniki i koncepcje jego stosowania ulegają ciągłym modyfikacjom i są niejednoznaczne.

Przedstawiona do oceny recenzenta dysertacja lek. Marka Szpakowskiego pt. „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" jest oparta na badaniu eksperymentalnym randomizowanym, które uzyskało pozytywną opinię Komisji bioetycznej przy COI (zgoda 29/2003). Praca liczy łącznie 73 strony, składa się z sześciu głównych rozdziałów oraz spisu treści, wykazu skrótów, streszczenia w języku polskim i angielskim, piśmiennictwa, spisu tabel i rycin. Zastosowanie w głównych rozdziałach podrozdziałów czyni pracę przejrzystą. Piśmiennictwo zawiera 93 pozycje naukowe (w tym dziewięć z ostatnich 5 lat) wskazując autorów zarówno polskich jak i zagranicznych. W pracy zamieszczono dwie barwne i dwie czarno-białe ryciny dobrej jakości oraz szesnaście tabel. Układ pracy jest klasyczny zgodny z akademickimi tradycjami pisania i publikowania rozpraw doktorskich. Podstawowymi rozdziałami są: wstęp, cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja oraz wnioski. Niektóre z rozdziałów (materiał i metody, wyniki) zostały rozbudowane o podrozdziały pierwszego a wstęp pierwszego i drugiego rzędu, co czyni je klarownymi w czytaniu.

„Wstęp” pracy rozpoczyna autor od przedstawienia ogólnych wiadomości o leczeniu nowotworów górnego odcinka przewodu pokarmowego oraz powikłaniach septycznych związanych z ich leczeniem. Następnie dość szeroko opisuje epidemiologię i etiologię raka żołądka porównując światowe dane zachorowalności/śmiertelności z populacją w Polsce. Doktorant szczegółowo w tym rozdziale przedstawił aktualny stan wiedzy w dziedzinie nowotworów żołądka, histopatologii, klasyfikacji z uwzględnieniem diagnostyki i kwalifikacji przedoperacyjnej. Nie ulega wątpliwości, że zawarte ryciny i tabele są trafnie dobrane. Należy odnotować drobiazgowy opis chirurgicznego leczenia raka żołądka, rozpoczynając od rysu historycznego, aktualnych rekomendacji z zakresu resekcji oraz metod rekonstrukcji przewodu pokarmowego po całkowitym usunięciu narządu. Przy Rycine 2 na stronie 25 w opisie nie wskazano autora przywołanego obrazu, tytułu ani zbioru, w którym jest przechowywany (to obraz Leona Wyczółkowskiego „Portret L. Rydygiera z asystentami” z 1897 r. – znajdujący się w zbiorach Muzeum Narodowego w Warszawie). Rycina 4 na stronie 30 nie posiada również przypisu dotyczącego autorstwa rysunków schematu rekonstrukcji przewodu pokarmowego po całkowitym usunięciu żołądka. Zakończenie „Wstępu” to szczegółowy opis

zagadnień powikłań septycznych i ich zapobieganiu, związane z leczeniem chirurgicznym raka żołądka i splenektomii. Wyjaśnione zostały jasno czynniki leżące po stronie pacjenta (prehabilitacja), chirurga (zabieg operacyjny/operator) i środowiska szpitalnego (zakażenia szpitalne/powikłania septyczne) oraz konieczność prawidłowej polityki antybiotykowej w oddziałach zabiegowych. Treść „Wstępu” stanowi właściwe wprowadzenie do istoty i celu badań Doktoranta.

Cele pracy oparte na wiedzy przedstawionej we wstępie oraz wynikające z aktualnych potrzeb (poszukiwania efektywnych metod profilaktyki i leczenia powikłań septycznych pacjentów z wysokim ryzykiem zakażeń pooperacyjnych) zostały przedstawione w pracy jasno w pięciu punktach:

1. Ocena skuteczności miejscowego stosowania gentamycyny pod postacią gąbki kolagenowej w profilaktyce ropni w łoży po usuniętej śledzionie u pacjentów po splenektomii wykonanej z powodu raka żołądka i raka połączenia przełykowo-żołądkowego
2. Ocena wpływu miejscowego stosowania gentamycyny pod postacią gąbki kolagenowej na liczbę ogólnych powikłań septycznych we wczesnym okresie pooperacyjnym (do 30 doby pooperacyjnej) u pacjentów po splenektomii wykonanej z powodu raka żołądka i raka połączenia przełykowo-żołądkowego
3. Ocena wpływu stosowania gąbki kolagenowej z gentamycyną na częstość występowania powikłań pooperacyjnych w zależności od czasu trwania zabiegu operacyjnego.
4. Analiza patogenów mikrobiologicznych ropni powstających w łoży po chirurgicznym leczeniu raka żołądka i raka połączenia przełykowo-żołądkowego wraz ze splenektomią
5. Porównanie prawdopodobieństwa przeżyć 5-letnich u chorych, u których zastosowano gąbkę gentamycynową z grupą chorych, u których nie zastosowano gąbki gentamycynowej

Rozdział „Materiał i metody” to szczegółowe opis Autora o sposobie prowadzenia badania opartego na analizie 100 pacjentów z klinicznie rozpoznany rakiem gruczołowym żołądka i rakiem gruczołowym połączenia przełykowo-żołądkowego poddanych leczeniu resekcijnemu z limfadenektomią metodą

klasyczną w latach 2003 – 2006 w Oddziale Zabiegowym Kliniki Gastroenterologii (COI) Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie (obecnie Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy). Wyczerpująco przedstawione zostały kryteria włączenia do i wyłączenia z badania, kwalifikacja i przebieg leczenia zabiegowego oraz procedury opieki pooperacyjnej. Wykaz metod statycznych wraz z metodologią obliczeń (dobrany został prawidłowo), a informacja o pozytywnej opinii Komisji Bioetycznej przy COI zamyka ten rozdział. Ta część rozprawy udowadnia, że Doktorant niewątpliwie dobrze opanował zasady i technikę przeprowadzania badań eksperymentalnych i jest również „fachowcem” chirurgiem onkologiem, który szeroko rozumie konieczność poszukiwania a następnie stosowanie w praktyce klinicznej metod poprawiających bezpieczeństwo i skuteczność leczenia chorych.

„Wyniki” są najważniejszym rozdziałem całego opracowania podzielonym na osiem podrozdziałów, w którym Autor przedstawia oraz ocenia skrupulatnie i wyczerpująco wyniki swoich badań przedstawiając je w 10 tabelach. Grupy pacjentów przedstawione metodami statystyki opisowej są bardzo szczegółowe, zawierają informację nie tylko o wieku, płci lecz również o klinicznym stopniu zaawansowania choroby podstawowej (prawie 50% włączonych do badania pacjentów to III lub IV stopień), metodach leczenia zabiegowego i współistniejących chorobach.

Bardzo ciekawe analizy wyników dotyczą powikłań pooperacyjnych w zależności od rodzaju przeprowadzanego zabiegu, czasu trwania operacji, głównego „operatora” oraz zastosowania miejscowego gąbki kolagenowej z gentamycyną. Należy podkreślić, że w okresie obserwacji wczesnego okresu okołozabiegowego (30 dni) nie odnotowano żadnego przypadku zgonu, co świadczy o wysokiej jakości pracy ośrodka – kwalifikacji chorych do leczenia, sposobu wykonywania zabiegów i opieki pooperacyjnej. Dodatkowo Doktorant przedstawił i przeanalizował wyhodowania szczepów drobnoustrojów z próbek materiału klinicznego pobranego z okolicy operowanej. Na stronie 54 pracy przedstawiona została szczegółowa analiza wyhodowań szczepów drobnoustrojów, a ich rodzaje obrazuje tabela 16. W kolumnie pierwszej tej tabeli Autor przedstawił rodzaje szczepów i liczbę drobnoustrojów w grupie pacjentów

G(-) bez zastosowania „gąbki gentamycynowej”, zaś w drugiej G(+) z zastosowaniem GG.

W kolumnie 1 wyhodowania w grupie G(-): dodatnie wyhodowania to 6 gatunków bakterii (11 szczepów) i dwa gatunki grzybów (4 szczepy *Candida albicans* i jeden szczep *Candida glabrata*, razem n= 5 szczepów). Dane zawarte w tabeli i tekście dla grupy G(-) są zgodne.

W kolumnie 2 wyhodowania w grupie G(+): jeden wyhodowany szczep *Enterococcus faecium* i jeden drożdżak *Candida albicans* (5 szczepów). Pojawiła się jednak niespójność ponieważ liczba wyhodowań drobnoustrojów wykazana w tabeli 16 w kolumnie 2 i opisana w tekście w grupie G(+) jest niezgodna.

Wyniki analizy statystycznej wpływu zastosowania śródoperacyjnego GG na spodziewaną długość życia kończą ten rozdział.

W dyskusji przedstawionej na siedmiu stronach dysertacji, Doktorant dokonuje porównania własnych wyników badań z wynikami innych autorów. Na szczególne podkreślenie zasługuje temat zastosowania miejscowego GG w operacjach resekcyjnych raka żołądka i raka połączenia przełykowo-żołądkowego ze splenektomią, do momentu rozpoczęcia swoich badań (w 2003 roku) bardzo nowatorski. Nie ulega wątpliwości, że pomimo upływu czasu nadal aktualny i budzący kontrowersje, tak dla badaczy *in-virto* jak i *in-vivo* oraz chirurgów praktyków. Rozdział ten stanowi logiczne i spójne powiązanie z przedstawionymi wcześniej wynikami badań i ich metodologią. Dobrze dobrane piśmiennictwo, również krytyczna ocena własnych wyników i ograniczenia badania jednoznacznie wskazuje, że lek. Marek Szpakowski opanował warsztat naukowy i jest dobrze zorientowany w tematyce stanowiącej treść Jego rozprawy doktorskiej. Bardzo szczegółowo omówiona została zarówno standardowa APO (Antybiotykowa Profilaktyka Okołooperacyjna) jak i zastosowanie GG - metod profilaktyki i leczenia powikłań septycznych pacjentów z wysokim ryzykiem zakażeń pooperacyjnych. Dyskusja w mojej opinii jest kompetentna i spójna, świadczy o umiejętności Doktoranta dojrzałego konfrontowania z wynikami i wnioskami innych autorów. To bardzo wartościowa część rozprawy dokumentuje intelektualną „czujność badawczą”, fachowość i wiedzę.

Wnioski w liczbie pięciu znajdują uzasadnienie w założonych celach pracy, przedstawionych badaniach i analizie ich wyników. Nie ulega wątpliwości,

że forma i treść wniosków jest prawidłowa, zawiera wszystkie ważne dla pracy stwierdzenia. W swojej rozprawie na stopień doktora nauk medycznych lek. Marek Szpakowski udowodnił, że zastosowanie miejscowe GG nie zmniejsza liczby powikłań septycznych we wczesnym okresie pooperacyjnym u pacjentów poddanych chirurgicznemu leczeniu raka żołądka i raka połączenia przełykowo-żołądkowego oraz powstawania „ropni” po splenektomii. Zdaniem Doktoranta miejscowa implantacja GG w loży po usuniętej śledzionie nie wpływała na zmniejszenie liczby miejscowych i ogólnych powikłań septycznych we wczesnym okresie pooperacyjnym. Ponadto, zastosowanie skojarzone GG nie potwierdziło pozytywnego jej wpływu na liczbę miejscowych powikłań w związku z przedłużonym czasem zabiegu operacyjnego i standardową antybiotykową profilaktyką okołozabiegową. Zwraca uwagę fakt, że implantacja GG nie miała wpływu na częstość występowania powikłań pooperacyjnych porównując czas trwania zabiegu. Dodatkowo, Doktorant wykazał znaczący jakościowy wpływ na izolację drobnoustrojów w próbkach materiału klinicznego pobranych z patologicznych zbiorników w loży po usuniętej śledzionie w grupie pacjentów z implantacją GG – prawie wszystkie wyhodowane szczepy to grzyby z rodzaju *Candida*. Istotne jest, że implantacja GG w loży po usuniętej śledzionie dwukrotnie zwiększyła prawdopodobieństwo 5-letnich przeżyć w tej grupie chorych.

Rozprawa doktorska Lek. Marka Szpakowskiego sporządzona jest poprawnie w formie i treści, a cel badawczy założony przez Doktoranta został osiągnięty. Niemniej jednak nie można pominąć kilku uwag dotyczących poszczególnych rozdziałów jak również błędów edytorskich np. niespójność numeracji i tytułów tabeli 5 i 6 cytowanych w tekście rozprawy, które są inne niż w spisie tabel lub brak w wykazie skrótów np. UICC (ang. Union for International Cancer Control) kilkakrotnie cytowanej w rozprawie. Błędy te nie są „krytyczne” i nie wpływają istotnie na całościową ocenę dysertacji.

Nie ulega wątpliwości, że rozprawa ta jest wartościowym opracowaniem dla wszystkich lekarzy specjalizacji zabiegowych, szczególnie chirurgów czy mikrobiologów klinicznych pracujących z chirurgami, stanowiącym głos w dyskusji dotyczącej problemu znalezienia najlepszych efektywnych metod profilaktyki i leczenia powikłań septycznych u pacjentów z wysokim ryzykiem

zakażeń pooperacyjnych. Należy podkreślić, że dysertacja oprócz walorów poznawczych, zawiera liczne wartości praktyczne.

W opinii recenzenta, rozprawa doktorska lekarza Marka Szpakowskiego jest samodzielnym, dojrzałym dorobkiem naukowym Doktoranta.

Praca spełnia kryteria wymagane warunkami określonymi w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2016 poz. 882 t.j.), zgodnie z którą prowadzony jest przewód doktorski i może stanowić podstawę do ubiegania się o stopień naukowy doktora nauk medycznych w dziedzinie medycyny.

Zwracam się do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie Państwowego Instytutu Badawczego o dopuszczenie lek. Marka Szpakowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Janusz Kowalski". The signature is written in a cursive, flowing style.