

Warszawa 10.11.2024

Prof. dr hab.n.med. Maciej Słodkowski
Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej,
Gastroenterologicznej i Onkologicznej
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Przemysława Kostro:
**„Ocena wybranych parametrów stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego u
chorych na raka trzustki poddanych okołooperacyjnemu
immunomodulującemu leczeniu żywieniowemu”**

Rak trzustki to jedno z najpoważniejszych wyzwań w onkologii, zarówno ze względu na jego epidemiologię, jak i ograniczone możliwości skutecznego leczenia. W Polsce, zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów, rak trzustki zajmuje siódme miejsce pod względem śmiertelności wśród nowotworów złośliwych, a jego zachorowalność stale rośnie. Na przestrzeni ostatnich dwóch dekad liczba przypadków raka trzustki w Polsce wzrosła, co jest związane z czynnikami takimi jak starzenie się populacji, wzrost liczby osób z nadwagą i otyłością oraz zwiększone narażenie na czynniki ryzyka, takie jak palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu, przewlekłe zapalenie trzustki oraz cukrzyca.

Leczenie raka trzustki zależy od stopnia zaawansowania choroby oraz ogólnego stanu zdrowia pacjenta. Złotym standardem w leczeniu miejscowo zaawansowanego, ale operacyjnego raka trzustki jest chirurgiczna resekcja guza. Pankreatoduodenektomia, jest najczęściej stosowaną metodą operacyjną, jednak może być wykonywana jedynie u około 15-20% pacjentów, u których choroba jest ograniczona do trzustki a chorzy są w odpowiednim stanie ogólnym. W przypadku nowotworów nieoperacyjnych stosuje się chemioterapię lub chemioradioterapię. W Polsce standardem leczenia w pierwszej linii jest gemcytabina, często stosowana w połączeniu z nab-paklitakselem lub w bardziej agresywnej terapii skojarzonej z reżimem FOLFIRINOX (5-fluorouracyl, leukoworyna, irinotekan i oksaliplatyna).

Immunoterapia, choć badana, nie jest jeszcze powszechnie stosowana w leczeniu raka trzustki, a wyniki dotychczasowych badań są mieszane. Terapie

celowane i podejścia immunologiczne stanowią jednak obiecujące kierunki rozwoju, które mogą w przyszłości poprawić rokowania u pacjentów z tym nowotworem.

Immunożywienie, czyli dostarczanie składników odżywczych o specyficznym wpływie na układ odpornościowy, jest coraz częściej stosowaną strategią wspierającą pacjentów onkologicznych w okresie przed- i pooperacyjnym. W szczególności u pacjentów z rakiem trzustki, który charakteryzuje się wysoką agresywnością i często wymaga intensywnych procedur chirurgicznych, immunożywienie może odegrać istotną rolę w poprawie wyników leczenia. Wczesna interwencja żywieniowa jest kluczowa, ponieważ wielu chorych z rakiem trzustki cierpi na niedożywienie, które wynika zarówno z samej choroby, jak i z zaburzeń metabolicznych związanych z upośledzeniem funkcji trzustki.

Głównym celem immunożywienia jest wzmocnienie odpowiedzi odpornościowej organizmu, co może ograniczyć ryzyko powikłań pooperacyjnych, przyspieszyć rekonwalescencję oraz poprawić rokowanie pacjentów.

Immunożywienie może przynieść korzyści pacjentom onkologicznym poprzez:

1. **Redukcję stanu zapalnego** – związki immunożywienia, takie jak kwasy tłuszczowe omega-3, działają przeciwzapalnie, co może ograniczyć stan zapalny związany z rozwojem nowotworu i operacją. W raku trzustki odpowiedni poziom tych kwasów tłuszczowych może redukować wyniszczenie organizmu i ograniczać wpływ zaburzeń metabolicznych.
2. **Wzmacnianie odpowiedzi odpornościowej** – składniki takie jak arginina i glutamina mogą wspierać funkcje immunologiczne, stymulując komórki odpornościowe, takie jak limfocyty i makrofagi, co jest szczególnie ważne u pacjentów narażonych na infekcje pooperacyjne. Glutamina wspiera również integralność bariery jelitowej, co zmniejsza ryzyko translokacji bakterii do krwiobiegu i sepsy.
3. **Poprawę bilansu azotowego i odbudowę masy mięśniowej** – immunożywienie może również przeciwdziałać katabolizmowi białek, wspierając odbudowę mięśni i zapobiegając wyniszczeniu organizmu, które jest częstym problemem u pacjentów z rakiem trzustki.

Pacjenci z rakiem trzustki są szczególnie narażeni na niedożywienie, co wpływa na pogorszenie funkcji odpornościowych i osłabienie zdolności regeneracyjnych organizmu. Badania sugerują, że zastosowanie immunożywienia u

pacjentów przedoperacyjnych może przyczynić się do poprawy wyników pooperacyjnych, zmniejszając ryzyko infekcji oraz innych powikłań.

Immunożywienie wprowadza się zwykle na kilka dni przed planowaną operacją, a w przypadkach wysokiego ryzyka niedożywienia można je kontynuować również w okresie pooperacyjnym. Takie podejście może zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań infekcyjnych i poprawić gojenie się ran pooperacyjnych.

Wprowadzenie immunożywienia jako elementu wsparcia okołoperacyjnego u pacjentów z rakiem trzustki i innymi nowotworami może mieć korzystny wpływ na ich wyniki leczenia. Odpowiednia suplementacja składników immunomodulujących, takich jak kwasy omega-3, arginina, glutamina i nukleotydy, wspiera procesy odpornościowe i regeneracyjne, zmniejszając ryzyko powikłań pooperacyjnych. Z uwagi na agresywność raka trzustki oraz wyzwania związane z jego leczeniem chirurgicznym, włączenie immunożywienia może stanowić istotny element opieki nad pacjentem, przyczyniając się do poprawy jego jakości życia oraz potencjalnie wydłużając czas przeżycia.

Stres oksydacyjny, spowodowany nadmiarem reaktywnych form tlenu (RFT) oraz nierównowagą między ich produkcją a mechanizmami obronnymi, odgrywa istotną rolę w patogenezie nowotworów. RFT powodują uszkodzenia DNA, lipidów oraz białek, co może prowadzić do niekontrolowanego wzrostu komórek nowotworowych. W zdrowych komórkach nadmiar RFT jest neutralizowany przez antyoksydanty enzymatyczne (np. dysmutazę ponadtlenkową, katalazę) oraz nieenzymatyczne (np. witaminę C i E), jednak w organizmach nowotworowych te mechanizmy bywają osłabione.

Równocześnie, cytokiny – małe białka regulacyjne układu immunologicznego – pełnią kluczową funkcję w procesach zapalnych związanych z nowotworzeniem. Cytokiny prozapalne, takie jak interleukina-6 (IL-6), czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- α) i interleukina-1 beta (IL-1 β), stymulują reakcje zapalne, które sprzyjają wzrostowi guzów i ich zdolności do przerzutowania. W nowotworach cytokiny te mogą wzmacniać sygnalizację komórkową odpowiedzialną za przeżycie komórek rakowych, odporność na apoptozę oraz promować angiogenezę, co dostarcza tlen i składniki odżywcze guzowi. Z kolei cytokiny przeciwzapalne, jak IL-10, mogą osłabiać odpowiedź przeciwnowotworową układu odpornościowego, umożliwiając dalszy rozwój nowotworu.

Interakcje między stresem oksydacyjnym a cytokinami tworzą środowisko sprzyjające rozwojowi i progresji raka. Badania nad modyfikowaniem odpowiedzi immunologicznej oraz kontrolą poziomu RFT mogą stanowić podstawę przyszłych strategii terapeutycznych, zmierzających do zahamowania wzrostu nowotworów poprzez redukcję stresu oksydacyjnego oraz regulację aktywności cytokin.

Przedmiotem badań lek. Przemysława Kostro był wpływ immunomodulującego leczenia żywieniowego na poziom stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego oraz przebieg pooperacyjny chorych operowanych z powodu raka trzustki.

Przedstawiona mi do recenzji praca, zawarta w 120 stronach praca ma układ klasyczny obejmujący : wstęp, cel pracy, materiał i metody , wyniki, dyskusję i wnioski. W pracy zawarto 16 tabel i 35 rycin, a przedstawiony mi do oceny egzemplarz jest bardzo dobrze przygotowany pod względem edytorskim – ma przejrzysty układ, szczegółowy spis treści, czytelne ryciny i tabele oraz prawidłowe odnośniki do piśmiennictwa.

Pracę poprzedza także wykaz skrótów, który stanowi użyteczny dla czytelnika odnośnik do tekstu. Podsumowaniem pracy jest streszczenie w języku polskim i angielskim, w którym zawarte są starannie dobrane dane z poszczególnych rozdziałów.

Wstęp pracy zawarty w 23 stronach druku został podzielony na 4 podrozdziały, w których Autor omawia zagadnienia związane z epidemiologią raka trzustki , epidemiologią, klasyfikacją obrazem klinicznym i metodami oraz leczeniem chirurgicznym i jego powikłaniami. W dalszej części wstępu Doktorant zajmuje się głównym tematem rozprawy czyli stresem oksydacyjnym i immunomodulującym leczeniem żywieniowym. zagadnieniami dotyczącymi metod leczenia skojarzonego, metod rekonstrukcji przełyku i powikłań pooperacyjnych. We wstępie dość obszernie omówiono występowanie zmian nowotworowych innych niż gruczolakorak co wydaje mi się nieuzasadnione, że nie są one przedmiotem badań. Natomiast w rozważaniach dotyczących klasyfikacji raka trzustki zabrakło mi podziału na guzy pierwotnie resekcyjne, granicznie resekcyjne i nieresekcyjne zaawansowane miejscowo. Doktorant słusznie wskazuje na możliwości leczenia neoadiuwantowego w raku trzustki jednakże nie wspomina, że staje się to obecnie standardem w guzach granicznie resekcyjnych, a także o roli chemioterapii w guzach nieresekcyjnych zaawansowanych miejscowo gdzie także możemy uzyskać korzystny efekt pod

postacią regresji zmiany co w dalszej kolejności umożliwi zabieg radykalny. Zabrakło także wzmianki na temat leczenia operacyjnego raka trzustki oligometastatycznego co ma coraz szersze zastosowanie w praktyce klinicznej w ośrodkach referencyjnych. W podrozdziale 1.7 dotyczącym powikłań pooperacyjnych Doktorant podaje klasyfikację przetok trzustkowych co wymaga korekty i uwzględnienia w tekście zarówno w tej części pracy jak i dalszych, jako że w aktualnie w zaleceniach towarzystw naukowych i obowiązującej nomenklaturze „przetokę w stopniu A” zastąpiono terminem: „przeciek trzustkowy”.

Cel pracy jest jasno sformułowany i dotyczy oceny parametrów stresu oksydacyjnego i wpływu okołooperacyjnego immunomodulującego leczenia żywieniowego na wybrane parametry i na wczesne powikłania pooperacyjne.

Materiał i metoda obejmuje analizę prospektywną 42 chorych operowanych z powodu raka trzustki, których podzielono losowo na grupę otrzymującą żywienie immunomodulujące oraz grupę bez takowego żywienia. Wyniki badań odniesiono do grupy kontrolnej, którą stanowiło 40 osób zdrowych.

Zastosowana metodyka jest właściwie dobrana do wytyczonego celu i nie budzi zastrzeżeń. Opracowany materiał jest wystarczająco obszerny dla wyciągnięcia wniosków. Zastosowano właściwie dobrane metody statystyczne.

Forma przedstawienia wyników w postaci omawianych kolejno tabel i rycin jest przejrzysta i czytelna. Tabele i ryciny zamieszczono w tekście pracy co ułatwia śledzenie poszczególnych danych. Kolejny rozdział pracy stanowi dyskusja. Sposób prowadzenia dyskusji świadczy o znajomości zagadnień dotyczących chirurgii trzustki jak i postępowania okołooperacyjnego w tym żywienia immunomodulującego. Doktorant swobodnie operuje danymi z piśmiennictwa konfrontując je z uzyskanymi przez siebie wynikami i w sposób właściwy interpretuje napotkane zgodności lub różnice. Należy dodać, że praca napisana jest poprawną, ładną polszczyzną – czyta się ją bardzo dobrze. Pod względem stylistycznym nie mam zastrzeżeń. Piśmiennictwo zawiera 126 pozycji bibliograficznych i ma w pełni odnośniki w tekście pracy ze starannym doбором pod względem proporcji prac oryginalnych, poglądowych i przeglądowych. Wykorzystano najnowsze dostępne publikacje.

Pracę doktorską lek. Przemysława Kostro oceniam jako kompleksową i profesjonalnie przygotowaną. Analiza zawarta w mojej recenzji odzwierciedla wysoką jakość przeprowadzonych badań i solidność ich opracowania. Starannie przyjrzałem się każdemu z elementów rozprawy, zaczynając od jasnego sformułowania celów

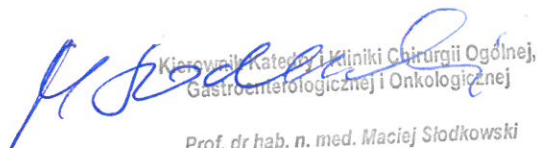
pracy, przez przemyślany dobór metod badawczych, aż po rzetelność w prezentacji wyników. Szczególne uznanie budzi precyzyjne podejście Autora do dyskusji, co świadczy o jego dojrzałości naukowej i zdolności do krytycznej analizy.

Autor przedstawił sześć głównych wniosków odpowiadających założonym celom i zgodnych z uzyskanymi wynikami, co potwierdza spójność i logikę wyводу naukowego. Uważam, że te wnioski zostały sformułowane w sposób klarowny i obiektywny, co nadaje dodatkowej wartości całej pracy.

Jako recenzent dostrzegam jednak pewną lukę w zakończeniu, która mogłaby być uzupełniona wnioskiem dotyczącym braku wpływu immunomodulującego leczenia żywieniowego na częstość występowania powikłań. W mojej ocenie, dodanie tego wniosku uczyniłoby końcowe podsumowanie bardziej kompleksowym i pełnym. Autor wspomina o tym aspekcie w dyskusji, niemniej jednak, uwzględnienie tego punktu w części wniosków końcowych byłoby zasadne, zwłaszcza że wniosek ten dotyczy jednego z głównych celów pracy.

Podsumowując, bardzo wysoko oceniam rozprawę doktorską lek. Przemysława Kostro. Praca ma istotne znaczenie naukowe, charakteryzuje się solidnością metodologiczną i wysokim poziomem merytorycznym. Moja ocena pozostaje w pełni pozytywna, a sugestia dodania jednego wniosku ma charakter wyłącznie konstruktywny i nie wpływa na ogólną ocenę. Wyrażam uznanie dla Autora za jego pracowitość, rzetelność i umiejętność krytycznej analizy – cechy, które w pełni spełniają wymagania stawiane pracom doktorskich. Uważam, że praca w obecnej formie zasługuje na publikację, a drobne uwagi mogą jedynie pomóc w dalszym jej udoskonaleniu.

Uważam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska w pełni spełnia wymagania określone w Art. 187 ust. 1–4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz.U. z 2023 r., poz. 742). W związku z tym przedkładam Wysokiemu Senatowi Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie lek. Przemysława Kostro do kolejnych etapów przewodu doktorskiego.


Kierownik Katedry i Kliniki Chirurgii Ogólnej,
Gastroenterologicznej i Onkologicznej
Prof. dr hab. n. med. Maciej Słodkowski