

Szczecin, 23.03.2024

Dr hab.n.med. Andrzej Białek

Katedra i Klinika Gastroenterologii

Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Ocena rozprawy doktorskiej lekarza Artura Raitera

pt. "Autorska technika hybrydowej dyssekcji endoskopowej i szycia endoluminalnego w leczeniu guzów stromalnych żołądka".

Niniejsza rozprawa doktorska przygotowana została na podstawie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych zgodnie z Art. 13.2 Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki, Dz. U. z dnia 27 września 2017 r. poz 1789

1. Raiter A, Pawlak KM, Kozłowska-Petriczko K, Petriczko J, Szelemej J, Wiechowska-Kozłowska A. On the Track of New Endoscopic Alternatives for the Treatment of Selected Gastric GISTs-A Pilot Study. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Jun 16;57(6):625 IF = 2,948 MEiN 40
2. Pawlak KM, Raiter A, Kozłowska-Petriczko K, Szelemej J, Petriczko J, Wojciechowska K, Wiechowska-Kozłowska A. Optimal Endoscopic Resection Technique for Selected Gastric GISTs. The Endoscopic Suturing System Combined with ESD-a New Alternative? *J Clin Med*. 2020 Jun 8;9(6):1776. IF = 4,242 MEiN 140
3. Raiter A, Pawlak KM, Wiechowska-Kozłowska A. Metody endoskopowego leczenia guzów stromalnych żołądka. *Gastroenterologia Kliniczna* 2020; 12(2):61-69 MEiN 70

4. Raiter A, Pawlak KM, Wiechowska-Kozłowska A. Technika hybrydowej endoskopowej resekcji pełnościennej guza stromalnego żołądka – opis przypadku. Gastroenterologia Praktyczna 2020; 3: MEiN 5

Sumaryczny Impact Factor powyższych prac wynosi 7,19 Sumaryczna punktacja MEiN powyższych prac wynosi 255

Ponadto należy podkreślić, że Doktorant jest współautorem innych 6 prac, opublikowanych w prestiżowych czasopismach polskich i zagranicznych a Sumaryczny Impact Factor całego dorobku naukowego wynosi 39,54. Sumaryczna punktacja MEiN całego dorobku naukowego wynosi 762.

Guzy podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) są najczęstszymi zmianami podśluzówkowymi przewodu pokarmowego. Stanowią blisko 80 % tego typu zmian w przewodzie pokarmowym i średnio 0,3% (w zależności od źródła 0,1-3%) wszystkich nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego.

Histologicznie GIST wywodzą się ze śródmiąższowych komórek Cajala, czyli komórek rozrusznikowych. Komórki te zlokalizowane są pomiędzy komórkami błony mięśniowej właściwej. Większość GIST to guzy wrzcionowatokomórkowe, rzadziej nabłonkowe lub mieszane. Diagnostyka histologiczna różnicowa opiera się o badania immunohistochemiczne. Uwzględnia się aktywność kinazy tyrozynowej oraz przezłonowego białka kanału chlorkowego aktywowanego jonami wapnia. Ważne jest również określenie indeksu proliferacyjnego w oparciu o aktywność antygenu jądrowego Ki-67, jako wskaźnika proliferacji komórek, uważanego za predyktor wznowy w przypadku jego wysokich wartości.

Jako zmiany najczęściej nieme klinicznie, nie powodujące żadnych objawów są zwykle wykrywane przypadkowo w trakcie badań endoskopowych lub obrazowych jamy brzusznej, takich jak tomografia komputerowa (TK), rzadziej rezonans magnetyczny (MRI). Kluczowym badaniem w diagnostyce guzów podnabłonkowych jest endoskopowa ultrasonografia (EUS). Badanie to pozwala zarówno na dokładną ocenę morfologiczną z oceną jej wielkości i różnicowanie typu

zmiany z ustaleniem ostatecznego rozpoznania na podstawie oceny histopatologicznej materiału z biopsji guza.

Klasyfikacja GIST wyróżnia typy guzów w zależności od ryzyka złośliwości według klasyfikacji Fletchera: zmiany bardzo małego ryzyka, małego ryzyka, pośredniego ryzyka oraz dużego ryzyka

Zgodnie z najnowszymi zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO – European Society for Medical Oncology) w zakresie leczenia GIST szerokie wycięcie wraz z potwierdzeniem wolnych marginesów, czyli resekcja R0 jest głównym i obowiązującym celem leczenia, minimalizującym częstość nawrotów. Wytyczne NCCN (National Comprehensive Cancer Network) zalecają usuwanie wszystkich zmian GIST o średnicy powyżej 2 cm. Obecnie standardem leczenia GIST jest zabieg chirurgiczny, najczęściej klinowa resekcja techniką laparoskopową. Nowe, małoinwazyjne metody endoskopowej resekcji tych zmian w wybranych przypadkach pozwalają na resekcje R0 bez obciążającego zabiegu chirurgicznego.

Do małoinwazyjnych endoskopowych zabiegów resekcyjnych w leczeniu GIST zalicza się endoskopową mukozektomię z ligacją (EMR-L), endoskopową dyssekcję podśluzówkową (ESD), podśluzówkową resekcję tunelową (STER), endoskopową resekcję pełnościenną (EFTR), a także modyfikacje tych metod. Alternatywą dla przedstawionych dotychczasowych technik resekcyjnych jest autorska technika hybrydowa powstała z połączenia ESD oraz szycia endoluminalnego z użyciem zestawu Apollo OverStitch.

Doktorant w swojej pracy sformułował jasno i wyraźnie cele badawcze:

1. Ocena techniki hybrydowej pod kątem bezpieczeństwa, czasu trwania i radykalności zabiegu czyli uzyskania endoskopowej resekcji R0 w leczeniu guzów podnabłonkowych żołądka,
2. Porównanie ESD i techniki hybrydowej w leczeniu zmian GIST II i III typu według klasyfikacji Kima.

Powyższe cele badawcze realizowane były w oparciu o retrospektywną analizę prospektywnie zbieranej bazy danych pacjentów leczonych endoskopowo w latach 2017 – 2019 z

powodu GIST żołądka typu II i III, jedną z dwóch technik, ESD lub endoskopową resekcją hybrydową. Badanie zostało zaakceptowane przez komisję bioetyczną (IRB KB/0012/78/11/2020/Z) w Szczecinie.

Pod względem redakcyjnym praca składa się z 27 stron tekstu, pogrupowanego w 12 rozdziałach i ich podrozdziałach, obejmujących: streszczenie w języku polskim i angielskim, wstęp, cele badawcze, materiał i metody, wyniki, wnioski i piśmiennictwo złożone z 44 pozycji. W tekst wkomponowane są ryciny (2) i tabele (4).

W celu zbadania postawionych hipotez i celów badawczych Doktorant przeprowadził retrospektywną analizę danych pacjentów leczonych endoskopowo w latach 2017 – 2019 z powodu GIST żołądka typu II i III, jedną z dwóch technik, ESD lub endoskopową resekcją hybrydową. Wszyscy pacjenci z typem III zmiany, kwalifikowani byli pierwotnie do leczenia operacyjnego, a ostatecznie zdyskwalifikowani z tego leczenia z powodu chorób współistniejących lub braku zgody na leczenie operacyjne.

W pierwszym etapie przeanalizowano wyłącznie technikę hybrydową wykonaną u 4 chorych. Mała grupa pacjentów wynika z faktu, iż standardowo GIST typu III wielkości powyżej 20mm leczone są chirurgicznie. Grupę leczoną metodą hybrydową stanowili pacjenci zdyskwalifikowani z zabiegu chirurgicznego z powodu obciążającego wywiadu chorobowego lub pacjenci pierwotnie niewyrażający zgody na leczenie operacyjne. We wszystkich przypadkach uzyskano resekcję R0 potwierdzoną histologicznie, nie obserwowano jakichkolwiek powikłań śród i pozabiegowych.

W drugim etapie postanowiono porównać obie metody (technikę hybrydową z ESD). Łącznie przeanalizowano 21 zabiegów endoskopowych (17 ESD i 4 techniką hybrydową). Porównując technikę ESD z techniką wycięcia hybrydowego uzyskano resekcję R0 (makro i mikroskopowy margines wolny od obecności komórek GIST), definiującą sukces terapeutyczny u wszystkich pacjentów (100%) leczonych techniką hybrydową i tylko u 53% pacjentów leczonych ESD ($p=0.08$). Ani jedna ze zmian typu III nie została pierwotnie wycięta w pełni radykalnie (R0) za pomocą ESD.

Wszystkim pacjentom wykonano po 12 miesiącach od zabiegu kontrolną gastroscopię oraz EUS nie stwierdzając nawrotu choroby.

Określono dwa zasadnicze czynniki związane z niepowodzeniem ESD i były to wielkość zmiany i jej szeroki związek z MP.

Dyskusja w pracy prowadzona została rzeczowo i zwięźle. Autor w sposób kompetentny porównał uzyskane przez siebie wyniki badań z danymi literaturowymi. Odniósł się także krytycznie do ograniczeń pracy jakimi jest mała grupa leczonych chorych.

Przedstawione wyniki poparte rzeczową dyskusją pozwoliły Doktorantowi na sformułowanie wniosków, z których najważniejszy jest odpowiedzią na pierwszoplanowy cel pracy: zmiany podnabłonkowe ponad 20 mm, typu III powinny być usuwane techniką resekcji pełnościennej, którą reprezentuje technika hybrydowa ze względu na swoją wysoką skuteczność i profil bezpieczeństwa.

Tylko z obowiązku recenzenta przedstawiam drobne uwagi redakcyjne:

1. W rozdziale 4. Objasnienia stosowanych skrótów: brak tłumaczenia polskiego wszystkich skrótów, np. STER – submucosal tunneling endoscopic resection.
2. W rozdziale 9. Wyniki: przedstawiono wyniki razem z dyskusją. Nie wszystkie wyniki są konsekwencją opisaney metody, Np. follow -up lub dane statystyczne. Są jednak ujęte w dołączonych do rozprawy pracach opublikowanych w czasopismach medycznych.

Chciałbym jednak podkreślić, że powyższe uwagi w żadnej mierze nie wpływają na moją bardzo wysoką ocenę pracy.

Bez wątpienia, oceniana przeze mnie praca jest świetnie przeprowadzoną analizą retrospektywną. Jest to bardzo ciekawe badanie, z praktycznymi wnioskami w bardzo ważnej dziedzinie endoskopowego leczenia małoinwazyjnego. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668) . Wnoszę więc do Wysockiej Rady Dyscyplin y Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie jej Autora do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Na podkreślenie zasługuje opublikowanie uzyskanych wyników w prestiżowych czasopismach medycznych o zasięgu ogólnoświatowym z wysokim wskaźnikiem IF. W związku z tym, uwzględniając nowatorski charakter pracy, ogromne doświadczenie zawodowe Doktoranta i praktyczne korzyści, mające istotny wpływ na wprowadzenie metod małoinwazyjnych do standardu postępowania leczniczego guzów podnabłonkowych żołądka w Polsce i na świecie, wnoszę także o wyróżnienie niniejszej dysertacji.

Szczecin, 23 marca 2024

