

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Matyja
I Klinika Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej
I Onkologicznej Collegium Medicum,
Uniwersytet Jagielloński

Kraków, 2015.11.10

OCENA

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. **Macieja Pawlaka** pt.:

„Zastosowanie nowoczesnych implantów i technik operacyjnych w leczeniu przepuklin brzusznych. Prospektywne, randomizowane badanie porównujące zastosowanie dwóch różnych koncepcji siatki i staplera w laparoskopowym leczeniu pierwotnych i wtórnych przepuklin brzusznych (Phisiomesh & Securestrap vs. Ventralight ST & Sorbafix) ”.

Przepukliny pooperacyjne a ściślej pooperacyjne deformacje przedniej ściany jamy brzusznej są schorzeniem coraz bardziej rozpowszechnionym w populacjach krajów wysokorozwiniętych. Łączy się to z faktem postępu medycyny i doskonalenia metod leczenia schorzeń nowotworowych oraz przewlekłych. Chorzy w zaawansowanych stadiach choroby dzięki doskonalszym metodom leczenia przeżywają znacznie dłużej po zastosowaniu terapii stąd szansa na powstanie patologii blizny pooperacyjnej zdecydowanie wzrasta. Epidemiologia przepuklin pooperacyjnych w Polsce wynosi obecnie ok. 25 tys. przypadków rocznie i systematycznie wzrasta. W krajach takich jak Francja, Niemcy czy kraje skandynawskie ilość rozpoznawanych przepuklin brzusznych jest podobna jak ilość pierwotnych przepuklin pachwiny, co wskazuje, że w ciągu najbliższej dekady liczba chorych w Polsce może również ulec znacznemu wzrostowi. Takie wyzwanie nakazuje też stałe doskonalenie technik operacyjnych i implantów używanych w zaopatrzeniu przepuklin. Dokonujący się postęp metod zaopatrzenia przepuklin doprowadził do upowszechniania się metody laparoskopowej i stosowania implantów separacyjnych, mogących kontaktować się z powierzchnią trzewi, w tym jelit. Wszystkie korporacje medyczne produkujące implanty i urządzenie mocujące (tzw. takery) wprowadzają na rynek bardzo szeroką gamę implantów o różnych właściwościach. Różnice dotyczą nie tylko polimeru i jego splotu, ale także właściwości implantów w zakresie ich elastyczności i pokrycia powłokami tworzącymi barierę antyadhezyjną. Co ważniejsze implanty te wprowadzane są na rynek bez konieczności prowadzenia badań klinicznych na ludziach, a czas ich półtrwania na rynku jest ograniczony,

Dziekanat Wydziału Nauk o Zdrowiu

Wpł. dnia..... 2015 11. 18

Nr-DNZ/..... 658/2015

co prowadzi do braku efektywnej oceny ich zastosowania. Ponadto jak dotąd nie opublikowano prac randomizowanych porównujących implanty i systemy mocowania z wartościowym okresem obserwacji odległej dokumentującej skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zaproponowanych systemów.

W tym świetle, jak również na podstawie aktualnych, niepełnych danych z piśmiennictwa, każde nowe opracowanie, jest bardzo cenne i wnosi szereg istotnych wartości.

Przedstawiona mi do oceny praca zawarta jest na 137 stronach, i jest podzielona na 11 rozdziałów. Doktorant przedstawił obszerny wstęp oraz dokładnie opisał projekt badania.

Rozdział *Dyskusja* jest nieco za krótki ale dr Pawlak w swoich rozważaniach często powołuje się na dane z piśmiennictwa w innych rozdziałach, dyskutując na bieżąco omawiane zagadnienia co można uznać za element równoważny.

We *Wstępie* Autor opisał szeroko problematykę leczenia przepuklin brzusznych z uwzględnieniem krótkiego, wyczerpującego rysu historycznego oraz w oparciu o aktualny stan wiedzy medycznej i dane z publikacji naukowych. Doktorant krótko zobrazował anatomie oraz topografię przedniej ściany jamy brzusznej opisując i ilustrując jej poszczególne warstwy, a szczególnie powięziowo – mięśniową, z uwzględnieniem unerwienia. W dalszej części wstępu Doktorant omówił anatomię patologiczną przepuklin przedniej ściany jamy brzusznej, z uwzględnieniem opublikowanych przez Europejskie Towarzystwo Przepuklinowe klasyfikacji topograficznej i opisem rozległości defektów. Kolejno Autor przedstawił zagadnienie epidemiologii i etiologii przepuklin przedniej ściany jamy brzusznej wskazując na rolę kolagenu, czynników genetycznych oraz biochemicznych i enzymatycznych. Ciekawie i treściwie napisany wstęp, który wskazuje na dobrą znajomość omawianego zagadnienia i danych literaturowych.

W rozdziale *Leczenie* Doktorant wyczerpująco przedstawił problematykę sposobów zaopatrywania przepuklin brzusznych ze szczególnym uwzględnieniem technik laparoskopowych w operacjach naprawczych przepuklin brzusznych pierwotnych i pooperacyjnych z umieszczeniem siatki w pozycji IPOM. Zostały poruszone zagadnienia związane ze wskazaniami do operacji, jak również z kryteriami oceny skuteczności zabiegu z uwzględnieniem czynnika bólowego oraz nawrotów, które są tożsame z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Przepuklinowego. W tej części pracy Autor wskazał na najbardziej istotne elementy związane z leczeniem przepuklin brzusznych, przedstawił możliwości zastosowania różnych technik operacyjnych w oparciu o najnowsze wytyczne IEHS (International Endoscopic Hernia Society) oraz trafnie zacytował najnowsze dane z piśmiennictwa.

W rozdziale *Cele pracy* Doktorant w sposób zrozumiały ujął założony cel swojego prospektywnego, randomizowanego badania sprowadzający się do porównania skuteczności oraz bezpieczeństwa użycia dwóch rodzajów współcześnie używanych siatek przepuklinowych, z uwzględnieniem sposobu ich mocowania, w laparoskopowych operacjach naprawczych pierwotnych i nawrotowych przepuklin brzusznych metodą IPOM (intraperitoneal on-line mesh) w grupach równoległych. W tym rozdziale tym wydaje się, że uszczegółowienie celów pracy poprzez podanie metodologii ich opisu pozwoliłoby na większą klarowność układu pracy. Co prawda hipotezy te są zawarte w rozdziale 4.8 w postaci punktów końcowych badania a opisane w rozdziale 4.9 metody statystyczne opisują ich istotność kliniczną, to podanie celów szczegółowych pozwoliłoby na możliwość oceny na ile przeprowadzone badanie zostało zrealizowane w zakresie odpowiedzi na postawione hipotezy badawcze.

Teoretyczne założenia badania klinicznego oparte zostały o wcześniej przeprowadzone badania eksperymentalne, przez interdyscyplinarną grupę badaczy z Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku i Politechniki Gdańskiej, zrealizowane w ramach projektu „Optymalizacja leczenia przepuklin brzusznych za pomocą implantów syntetycznych” HAL2010.

W rozdziale *Materiał i metoda* Autor początkowo szczegółowo wyjaśnił i uzasadnił teoretyczne założenia badania powołując się i cytując wyniki eksperymentalne w/w projektu. Konkluzje tych rozległych, wcześniejszych badań eksperymentalnych stanowiły wiarygodną bazę dla opisanego projektu jako prospektywnego, randomizowanego i jednoośrodkowego badania klinicznego, zatwierdzonego przez Komisję Bioetyczną przy Okręgowej Izbie Lekarskiej w Gdańsku. Należy zauważyć, że badania eksperymentalne opisane w powyższym rozdziale same w sobie mogły stać się podstawą dysertacji, tu jednak autor używa ich jedynie do uzasadnienia założeń do programu klinicznego. Jest to nieczęsto spotykane podejście do podejmowanego problemu w badaniach klinicznych i zasługuje na szczególne podkreślenie.

Przedstawiając projekt badania Autor wskazał kryteria włączające oraz wykluczające dla uczestników projektu, scharakteryzował właściwości wybranych i ocenianych siatek przepuklinowych, jak również urządzeń mocujących. Zilustrował i opisał doświadczalne modele mocowania użytych siatek przytaczając dotychczasowe wyniki badań *in vitro*. Dokumentacja graficzna jest obszerna i opatrzona trafnymi komentarzami.

Ze względu na konieczność zachowania standardów bezpieczeństwa, po okresowej analizie wyników i stwierdzeniu 5 nawrotów w grupie chorych, u których użyto siatki physiomesh, zredukowano liczebność grup badawczych do 25 chorych w każdej z nich. To

podejście świadczy o wysokiej jakości badania i zastosowaniu wysokich standardów etycznych. Wprowadzenie do badania niezależnej komisji na bieżąco monitorującej przebieg badania jest rzadko spotykane w polskich pracach naukowych i świadczy o zrozumieniu współczesnych standardów nauki przez autora. W badaniu zastosowano schematy standaryzacji dla jak najlepszego wyodrębnienia czynników poddanych ocenie i uniknięcia błędów I-go stopnia (błąd na wejściu): standaryzację zastosowano do kwalifikacji, diagnostyki a także do opisu algorytmu operacji i opisu badań kontrolnych. Zaplanowanie badań kontrolnych w zdefiniowanych punktach czasowych i użycie opisowych skali oceny bólu i satysfakcji chorego umożliwiło jasne opisanie wyników. Precyzyjnie opisano również zastosowane testy statystyczne i uzasadniono ich wybór. Choć autor nie podaje w dysertacji ośrodka gdzie przeprowadzono te testy, z późniejszej publikacji w *Surgical Endoscopy* można domniemywać, że przeprowadzono je w Zakładzie Biostatystyki Uniwersytetu w Aachen. Osobiście uważam, że należało wspomnieć o tym fakcie w dysertacji i byłoby to jeszcze bardziej czytelne.

W rozdziale *Wyniki* Doktorant przedstawia dane demograficzną i charakteryzuje badane grupy. Załączone wykresy obrazują trend intensywności bólu w zależności od kolejnych wizyt, analizę zależności natężenia bólu w jednostce czasu oraz porównanie natężenia dolegliwości bólowych w skali opisowej podczas kolejnych wizyt kontrolnych. W dodatkowych podrozdziałach przedstawiono średnie czasy trwania zabiegów operacyjnych i czas hospitalizacji w obu badanych grupach. Autor opisał odnotowane powikłania i obserwację związaną z wystąpieniem nawrotów oraz surowiczaków w okresie pooperacyjnym, a także ilość koniecznych reoperacji. Dokumentacja fotograficzna z reoperacji chorego wykonanej z powodu nawrotu przepukliny oraz zrostów sieci większej i jelit z powierzchnią siatki Physiomesh stanowi przekonujące uzasadnienie decyzji komitetu monitorującego wstrzymując dalszą rekrutację chorych do badania. Dokumentacja wyników jest precyzyjna, pozwalająca na czytelne porównanie analizowanych danych zawartych w badanych grupach. Doktorant wykazał szereg zależności, które są istotne statystycznie.

W rozdziale *Dyskusja* Autor w sposób ciekawy, świadczący o pełnej znajomości przedstawianych zagadnień oraz aktualnego piśmiennictwa, omawia wyniki swych badań porównując je z innymi ośrodkami oraz z danymi literaturowymi. Dyskusja jest podzielona na podrozdziały zgodnie z założeniami propagowanymi przez wiodące pisma naukowe (np. *Annals of Surgery*). Zastosowanie tych wytycznych powoduje, że dyskusja jest zwięzła i bardzo ciekawa. Dyskusja mieści się na 7 stronach tekstu, syntetycznie opisuje zarówno

generalne zastosowanie wyników, ich interpretację, jak i ograniczenia. Doktorant zwraca uwagę na trudności przed jakimi staje autor w randomizowanym badaniu w przypadku procedur chirurgicznych. Podkreśla również i wylicza metody jakie zastosowano dla uniknięcia błędów wynikających z personalnej interpretacji zebranych danych i dla właściwego zaślepienia badania. Ustosunkowuje się tu również do konieczności przerwania badania i uzasadnia brane pod uwagę względy bezpieczeństwa. Autor określa mimo ograniczeń wyniki jako imponujące, co pokrywa się z przedstawionymi danymi. Błąd literowy: „grupy były heterogenne” prowadzi jednak w końcowym akapicie do konfuzji, ponieważ istota przedstawionego wniosku faworyzującego siatkę elastyczną podkreślona jest przez nie heterogenność grup co pokazano w sekcji *wyniki*.

Ograniczeniem rozległości dyskusji jest brak piśmiennictwa (tzn. innych randomizowanych prac dotyczących grup chorych), co zmusza Doktoranta do prowadzenia dyskusji jedynie z pracami eksperymentalnymi i ewentualnie nielicznymi opisanymi kohortami. Wartością dyskusji są również końcowe przemyślenia na temat ewentualnych możliwych zmian techniki operacyjnej dla minimalizowania bólu opierające się o jego etiologię. Wnioski te z powodzeniem mogą być rozszerzone dla zabiegów z zastosowaniem innych implantów i urządzeń mocujących i stanowią o wartości tej pracy.

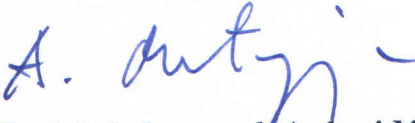
W rozdziale *Wnioski* Doktorant zastosował formę opisową. Ostatnie zdanie tego rozdziału jest wnioskiem odpowiadającym założeniu pracy. W mojej opinii można było uszczegółowić cele pracy, a wówczas wnioski czytelnie i jasno odnosiłyby się do postawionych celów. Jakkolwiek dla uważnego czytelnika wyniki pracy są całkowicie jasne i wynikają z zaprezentowanego materiału. Uszczegółowienie mogłoby pomóc w ich ekspozycji. Wydaje się, że jest to szczególnie ważne w pracach skierowanych do chirurgów ceniących sobie jasny i konkretny przekaz.

Pracę uzupełnia aktualne piśmiennictwo zawierające 89 pozycji. Dobór piśmiennictwa jest trafny, obszerny, obejmuje pozycje zarówno rodzime, jak i przede wszystkim anglojęzyczne. Autor wykazał się jego dobrą znajomością i umiejętnie wykorzystał w swojej pracy. Układ rozprawy jest logiczny a jej strona graficzna przejrzysta. Umieszczone w tekście tabele, wykresy oraz ryciny i barwne fotografie ułatwiają zapoznanie się z pracą jak również trafnie ją ilustrują. Praca napisana jest poprawną polszczyzną i oprócz nielicznych błędów literowych nie dostrzegłem istotnych błędów stylistycznych czy gramatycznych.

Podsumowując, pracę lek. Macieja Pawlaka oceniam wysoko. Doktorant zaplanował i starannie wykonał pracę naukową o wysokiej złożoności i dobrym poziomie naukowym.

Stworzenie badania o charakterze prospektywnej i randomizowanej próby klinicznej wymaga dużego nakładu pracy i zastosowania nowoczesnych narzędzi badawczych. Lek. Maciej Pawlak oparł swoje badania o współpracę z renomowanymi zespołami badawczymi Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, Politechniki Gdańskiej i Uniwersytetu w Aachen. Dowodzi to rozeznania w temacie pracy, ale również wskazuje na umiejętność zjednywania sobie partnerów dla realizowanych zamierzeń klinicznych i naukowych, co stanowi dobry prognostyk na przyszłość. Również wybór tematu pracy jest bardzo aktualny i odpowiada na zapotrzebowanie środowiska chirurgicznego. Wynikiem, choć nieopisanym wprost w pracy jest zastosowanie badań eksperymentalnych do konstrukcji protokołu, użycie nowoczesnych klasyfikacji, standardów towarzystw naukowych, wykorzystanie europejskich wytycznych i baz danych do opisanego okresu pooperacyjnego, czy wreszcie implementacji standardów pisania prac naukowych. To niewątpliwie duże osiągnięcie autora. Opublikowane wyniki mogą przyczynić się nie tylko do poprawy wyników leczenia, ale są także wzorem dla innych badaczy tego problemu. Konkluzje ogólne mogą służyć jako wytyczne przy projektowaniu następnych generacji implantów, ponieważ udokumentowały kliniczne zastosowanie wcześniej wypracowanych modeli matematycznych.

Uważam, że rozprawa doktorska lek. Macieja Pawlaka pt.: „Zastosowanie nowoczesnych implantów i technik operacyjnych w leczeniu przepuklin brzusznych. Prospektywne, randomizowane badanie porównujące zastosowanie dwóch różnych koncepcji siatki i staplera w laparoskopowym leczeniu pierwotnych i wtórnych przepuklin brzusznych (Phisiomesh & Securestrap vs. Ventralight ST & Sorbafix)” jest dorobkiem oryginalnym, prezentuje wartość naukową i przede wszystkim praktyczną oraz spełnia wymogi stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych. Dlatego też stawiam Wysokiej Radzie Wydziału Nauk o Zdrowiu Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lekarza Macieja Pawlaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


Prof. dr hab. n. med. Andrzej Matyja