Dziekanat
Wydziału Wojskowo-Lekarskiego
wpłynęło dn. 2016-11-21
podpis ..... l.dz. 2430

Poznań, 2016-11-13

Prof. dr hab. med. Piotr Krokowicz
Klinika Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej
Uniwersytetu Medycznego im K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Recenzja dorobku naukowego w postępowaniu habilitacyjnym dr n. med. Radzisława Trzcińskiego

I. Ocena osiągnięć i dorobku naukowego

Przedmiotem zainteresowań naukowych dr n. med. Radzisława Trzcińskiego są zagadnienia związane z chirurgią kolorektalną, a w szczególności z diagnostyką i leczeniem schorzeń proktologicznych z uwzględnieniem rzadkich i trudnych pod względem prawidłowego postępowania terapeutycznego jednostek chorobowych. Umiejętności zdobywał w ramach długoletniej praktyki w Klinice Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, jednym z czołowych ośrodków referencyjnych w Polsce, a także w ramach staży i stypendiów zagranicznych m.in. w St. Mark's Hospital w Londynie oraz The Cleveland Clinic Foundation w USA. Jedna z publikacji współautorstwa dr n. med. Radzisława Trzcińskiego oparta jest na grupie pacjentów operowanych w Klinice Chirurgii Kolorektalnej, The Cleveland Clinic Foundation i stanowi bardzo ciekawą analizę przyczyn niewydolności aparatu zwieraczowego i nawrotów po operacyjnym leczeniu szczeliny odbytu. Współpraca Pana Doktora z ośrodkami w kraju i za granicą, uwieńczona wspólnymi grantami naukowymi, projektami i publikacjami została wyróżniona Nagrodami Naukowymi Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Łączny dorobek naukowy dr n. med. Radzisława Trzcińskiego obejmuje 62 publikacje, w tym w najbardziej prestiżowych czasopismach z dziedziny chirurgii kolorektalnej: *Diseases of the Colon and Rectum*, *Colorectal Disease*, *International Journal of Colorectal Disease*.
Suma punktów MN i SW wynosi 512,5, a Impact Factor 28,538, Index Hirscha 8 (Scopus).

Uważam, że osiągnięcia naukowe dr n. med. Radzisława Trzcińskiego są znaczące a tematyka interesująca. Na uwagę zasługuje umiejętność organizowania warsztatu badawczego w zakresie badań doświadczalnych z wykorzystaniem obrazowania, manometrii i technik molekularnych. Tematyka poruszana w załączonych publikacjach świadczy o specjalistycznej

wiedzy w oparciu o podstawy patofizjologiczne w zakresie różnych technik leczenia przetok i szczelin odbytu, nieswoistych chorób zapalnych jelit a także rzadko spotykanych schorzeń, w tym czerniaka w lokalizacji odbytniczej. Na szczególną uwagę zwraca fakt dużej liczebności prezentowanych w publikacjach grup chorych, co jest możliwe jedynie w specjalistycznych ośrodkach referencyjnych. Wraz ze wzrostem liczby zachorowań na raka jelita grubego chirurg staje przed koniecznością trudnych decyzji terapeutycznych w grupie chorych w IV stopniu klinicznego zaawansowania choroby nowotworowej. W ostatnim czasie toczą się dyskusje na temat zasadności resekcji ogniska pierwotnego w jelicie grubym przy współistnieniu zmian przerzutowych poza okrężnicą. Onkolodzy często decydują o neoadjuwantowej chemioterapii i monitorowaniu ogniska pierwotnego i zmian przerzutowych. Jednak brak jednoznacznych algorytmów postępowania z uwagi na brak dużych liczebnie badań RCT w takich grupach pacjentów. Tym bardziej na uwagę zasługuje fakt, że jedna z publikacji współautorstwa dr n. med. Radzisława Trzcińskiego porusza zagadnienia kwalifikacji do leczenia operacyjnego - resekcyjnego bądź paliatywnego chorych z rakiem jelita grubego w zaawansowanym stadium na przykładzie 134 pacjentów.

Dr n. med. Radzisław Trzciński jest nauczycielem akademickim z wieloletnim stażem, kierownikiem specjalizacji 4 lekarzy kształcących się w Klinice Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

II. Ocena rozprawy habilitacyjnej

Monografia autorstwa dr n. med. Radzisława Trzcińskiego pt.: „Patologia kliniczna przewlekłego popromiennego zapalenia odbytnicy" dotyczy ważnego zagadnienia klinicznego w aspekcie wzrostu liczby nowotworów, w szczególności raka szyjki macicy, endometrium i gruczołu krokowego leczonych radioterapią samodzielnie lub w skojarzeniu z metodami chirurgicznymi, chemioterapią i hormonoterapią. Jak słusznie zauważa Autor, mimo rozwoju nowych technik napromieniania, w tym modulacji intensywności wiązki *(Intensity Modulated Radiation Therapy - IMRT),* mającej na celu bardziej plastyczne rozłożenie dawki promieniowania i ochronę narządów krytycznych, problem zapalenia błony śluzowej przewodu pokarmowego dotyczy znacznej liczby pacjentów, a przewlekłe popromienne zapalenie odbytnicy *(PPZO)* około 20-30%.

Struktura pracy jest zgodna z przyjętymi wytycznymi. Składa się z 8 rozdziałów, bibliografii, spisu tabel i rycin. Wprowadzenie w sposób przejrzysty wyjaśnia definicję *PPZO*, odróżniając

tą jednostkę od ostrych objawów popromiennych, występujących w trakcie lub bezpośrednio po leczeniu z tendencją do ustępowania w późniejszym czasie. Szczególnie ciekawie dr n. med. Radzisław Trzciński przedstawia teorie wyjaśniające mechanizmy etiologiczne leżące u podstaw odległych odczynów popromiennych i włóknienia: zwiększenia ekspresji czynników zapalnych, aktywowania apoptozy i kluczowej roli zaburzeń mikrokrążenia ze zwiększoną ekspresją czynnika wzrostu śródbłonka naczyń *(VEGF)* w odpowiedzi na hipoksję.

Cele pracy zostały sformułowane prawidłowo i precyzyjnie w formie 6 podpunktów.

Praca ma charakter analizy pacjentów z grupy badanej, którą stanowiły osoby z rakiem prostaty, szyjki lub trzonu macicy, u których stosowano radioterapię i którzy zostali zdiagnozowani z *PPZO* i byli leczeni w Szpitalu im. M. Kopernika w Łodzi lub w Klinice Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej UM w Łodzi. Grupa była homogenna pod względem otrzymanej dawki promieniowania. Grupę porównawczą stanowili pacjenci hospitalizowani w Klinice Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej UM w Łodzi, którzy mieli wykonywane badania diagnostyczne w kierunku schorzeń jelita grubego, osoby z zespołem jelita drażliwego, zaparciami, chorobą hemoroidalną, przetokami okołoodbytniczymi. Analiza obejmowała stopień nasilenia dolegliwości ze strony odbytnicy, ocenę endoskopową zmian popromiennych wraz z badaniem histopatologicznym materiału biopsyjnego, ocenę ekspresji czynnika wzrostu śródbłonka naczyń *(VEGF)* w surowicy, oznaczenie ekspresji genów z rodziny REG, ocenę ekspresji Ki-67 jako markera proliferacji.

Przedstawiając wyniki swoich badań dr n. med. Radzisław Trzciński w sposób dokładny i konsekwentny realizuje schemat założony w celach pracy. W analizie porównawczej grupa badana została dodatkowo podzielona na trzy podgrupy w zależności od czasu jaki upłynął od zakończenia radioterapii do wystąpienia objawów.

Dyskusja stanowi bardzo dobrze udokumentowane aktualnym piśmiennictwem omówienie osiągniętych wyników. Dyskusja jest niewątpliwie najbardziej interesującym fragmentem pracy, w której dr n. med. Radzisław Trzciński uzasadnia jak istotny z punktu widzenia klinicysty jest podjęty przez niego temat badań. Niewielkim błędem literowym jest wyjaśnienie źródła skrótu antygenu Ki-67 od miejscowości, siedziby laboratorium – zamiast Kiel, Kolonia powinno być Kilonia.

Zgodnie z wynikami uzyskanymi przez Autora, co jest zgodne z danymi literaturowymi, średni czas od zakończenia radioterapii do wystąpienia objawów *PPZO* wynosi 15,65 miesięcy, przy czym najdłuższy był w grupie pacjentek po napromienianiu z powodu raka szyjki macicy – 21,3 miesiące. Faktycznie objawy *PPZO* występują w ciągu pierwszych 2-5 lat ale za bardzo istotny uważam fakt, podkreślany w pracy, że okres ten może być dłuższy. U jednej pacjentki wyniósł 11 lat. Należy o tym pamiętać szczególnie w trakcie zbierania wywiadu od pacjenta przyjmowanego w trybie pilnym z masywnym krwawieniem z dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Jak pokazuje doświadczenie część pacjentów nie pamięta albo nie uważa, żeby fakt przebytej przed laty radioterapii miał znaczenie w odniesieniu do aktualnie zgłaszanych dolegliwości. Najczęstszym zgłaszanym objawem *PPZO* jest krwawienie, często dynamiczne, wymagające resuscytacji płynowej i transfuzji. Warto jednak podkreślić, na co Autor słusznie zwraca uwagę w dyskusji, że zasadnym jest, aby w odniesieniu do wszelkich zaburzeń w następstwie radioterapii używać określenia choroba popromienna miednicy *(PRD, Pelvic Radiation Disease).* Określenie to obejmuje całe spektrum objawów i zmian zachodzących w innych niż odbytnica narządach – esicy, jelicie cienkim, moczowodach, narządach płciowych. Problem samego *PPZO* objawiającego się głównie krwawieniem, bolesnym parciem, bólem odbytu, zmianą rytmu wypróżnień jest jedną z manifestacji choroby. W analizowanej grupie pacjentów najwięcej chorych było w pierwszym stopniu nasilenia objawów klinicznych ale były też chore z przetokami odbytniczo-pochwowymi co jest odrębnym problemem, wymagającym innego podejścia terapeutycznego. Autor porusza w dyskusji także problem zmian włóknisto - _szkliwiejących prowadzących do obrazu tzw. frozen pelvis mimo, że bezpośrednio nie jest on przedmiotem analizy w tej pracy, ale kaskada zdarzeń prowadząca do powstania *PPZO* jest podobna w odniesieniu do genezy włóknienia wewnątrzotrzewnowego.

Wnioski uzyskane na podstawie wyników badań zostały sformułowane bardzo precyzyjnie i konsekwentnie odnoszą się do najważniejszych założeń pracy. Praktyczna próba wykorzystania wyników badań bardzo podnosi poziom prezentowanej rozprawy. Szczególnie interesujący z punktu widzenia klinicysty jest wynik dotyczący zaobserwowanej zwiększonej ekspresji *VEGF* w grupie pacjentów z *PPZO* i jego roli w powstawaniu teleangiektazji z następczym krwawieniem. Poziom ekspresji czynnika wzrostu komórek śródbłonka wzrasta pomiędzy 2-5 rokiem od zakończonej radioterapii, co pokrywa się ze stopniem intensywności zmian popromiennych w odbytnicy. W konsekwencji leki hamujące receptor dla *VEGF* mogą okazać się skuteczne w terapii *PPZO*. Kolejnym istotnym wnioskiem jest fakt, że zmiany

popromienne nie mają szczególnych cech odróżniających w badaniu histopatologicznym i nie ma wskazań do rutynowej biopsji endoskopowej przy braku makroskopowych zmian podejrzanych o proces rozrostowy. Autor przedstawia też dane literaturowe dotyczące leczenia *PPZO* jednak najcenniejsze wydają się być doświadczenia własne prezentowane także w oddzielnej publikacji, opisujące dość dobre wyniki leczenia krwawienia na tle *PPZO* za pomocą doodbytniczych wlewów 4% formaliny.

III. Wniosek końcowy

Biorąc pod uwagę całokształt dorobku, działalności zawodowej, naukowej i dydaktycznej stwierdzam, że dr n. med. Radzisław Trzciński spełnia wymogi określone w ustawie o stopniach i tytułach naukowych z 14.03.2003r i wnoszę o dopuszczenie dr n. med. Radzisława Trzcińskiego do dalszych etapów związanych z postępowaniem habilitacyjnym.

Prof. dr hab. med. Piotr Krokowicz
Klinika Chirurgii Ogólnej, Kolorektalnej Uniwersytetu Medycznego im K. Marcinkowskiego w Poznaniu

KIEROWNIK
KATEDRY I KLINIKI CHIRURGII OGÓLNEJ
I KOLOREKTALNEJ
Prof. dr hab. med. Piotr Krokowicz