

Recenzja

osiągnięć naukowych, w tym cyklu publikacji „Przesuwanie granic niemożliwego: nowe narzędzia molekularne i kliniczne w diagnostyce i leczeniu chirurgicznych chorób trzustki”, oraz dorobku dydaktycznego i organizacyjnego dr n. med. Piotra Zelgi w postępowaniu habilitacyjnym w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki medyczne

Dr n. med. Piotr Zelga jest pracownikiem Kliniki Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Jest absolwentem Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, gdzie w 2009 roku ukończył studia medyczne na Wydziale Wojskowo-Lekarskim. W latach 2005-2006 w ramach programu Erasmus uzupełniał swoje wykształcenie na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu w Antwerpii, a także w 2009 roku na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Cambridge w ramach *University of Cambridge Electives*.

W 2017 roku na podstawie wyróżnionej rozprawy uzyskał w UM w Łodzi stopień naukowy doktora nauk medycznych. Tematem rozprawy doktorskiej było „Badanie polimorfizmów genów naprawy DNA systemu naprawy błędnie sparowanych zasad azotowych u pacjentów z sporadycznym rakiem jelita grubego”. Natomiast w 2022 roku uzyskał stopień „*Master of Philosophy in Medicine University of Cambridge*” w Wielkiej Brytanii.

Równolegle do rozwoju naukowego dr n. med. Piotr Zelga podnosił swoje kwalifikacje zawodowe. W 2017 roku został specjalistą w zakresie chirurgii ogólnej, a w 2022 roku ukończył studia podyplomowe w zakresie prowadzenia badań klinicznych uzyskując certyfikat „*Global Clinical Scholars Research Training*” w *Harvard Medical School* w Stanach Zjednoczonych. W latach 2010-2019 dr n. med. Piotr Zelga pracował jako nauczyciel akademicki w Klinice Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej UM w Łodzi. W latach 2019-2021 jako *Senior Clinical Fellow in HPB Surgery* był zatrudniony w jednej z klinik uniwersyteckich *Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust* w Cambridge, a następnie jako *Senior Clinical and Translational Research Fellow* w *Department of Surgery Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School* w Bostonie, USA. Odbił również miesięczny staż kliniczny w *Diploma Universitaire en Chirurgie Hepatobilaire and Pancreatique* w *Centre Hepatobilaire Paul Brousse*. Dr n. med. Piotr Zelga od 2022 roku jest zatrudniony na stanowisku starszego asystenta w Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Szpitala Klinicznego im. Heliodora Świącickiego w Poznaniu.

Ocena osiągnięcia naukowego

Jako osiągnięcie naukowe dr n. med. Piotr Zelga przedstawił cykl 4 powiązanych tematycznie publikacji pod wspólnym tytułem „Przesuwanie granic niemożliwego: nowe narzędzia molekularne i kliniczne w diagnostyce i leczeniu chirurgicznych chorób trzustki”. Sumaryczny współczynnik oddziaływania IF osiągnięcia naukowego wynosi 28,855 a łączna punktacja MNiSW – 480 punktów. Prace osiągnięcia naukowego były publikowane w następujących czasopismach z Listy Filadelfijskiej: *J Am Coll Surg*, IF 6,532 (2022), *Sci Adv*, IF

14,980 (2022), *Pancreatology*, IF 3,977 (2022), *Dig Dis*, IF 3,366 (2021). W trzech publikacjach cyklu publikacji osiągnięcia naukowego dr n. med. Piotr Zelga jest pierwszym autorem, w czwartej publikacji jest na trzecim miejscu współautorów. Przedmiotem badań wszystkich publikacji osiągnięcia naukowego są choroby trzustki, w tym w 3 pracach rak trzustki, w jednej publikacji martwica zakażona trzustki w przebiegu jej ostrego zapalenia. Dr Zelga zwraca uwagę na niekorzystny trend stałego wzrostu ryzyka zachorowania na raka trzustki i jednocześnie stosunkowo długiego przebiegu choroby bez jakichkolwiek objawów klinicznych co generalnie skutkuje późnym rozpoznaniem raka trzustki, z reguły już na etapie dużego zaawansowania miejscowego lub nawet uogólnionego przebiegu choroby nowotworowej. Szansę na poprawę wyników leczenia raka trzustki autor osiągnięcia naukowego upatruje przede wszystkim we wczesnej diagnostyce molekularnej, na etapie choroby pozwalającej jeszcze na radykalne leczenie chirurgiczne. W swoich publikacjach stara się udowodnić hipotezę, że nie pojedyncze, ale panel wielu biomarkerów molekularnych i genetycznych może wpłynąć na poprawę wykrywalności i skutecznego leczenia raka trzustki, którego heterogeniczność jest zmienna zarówno w masie guza pierwotnego u konkretnego pacjenta, jak też pomiędzy pacjentami z rakiem trzustki.

Prognostycznych biomarkerów raka trzustki wg autora publikacji można poszukiwać bezpośrednio w badaniach morfologicznych z bioptatów guza, ale też z płynów ustrojowych (krew, ślina, sok trzustkowy). Monitorowanie różnego rodzaju markerów nowotworowych raka trzustki ma znaczenie nie tylko na etapie wczesnej diagnostyki, ale też podczas analizy efektywności stosowanego leczenia onkologicznego (chemioterapii, terapii celowanej). Szczególnym przedmiotem zainteresowania naukowego dr n. med. Piotra Zelgi były nowotworowe guzy torbielowate trzustki, przede wszystkim torbielogruczolaki surowicze oraz śluzowe nowotwory torbielowate i wewnątrzprzewodowe nowotwory śluzowe. Autor starał się między innymi zweryfikować przydatność panelu cech budzących niepokój (WF) oraz obecności cech dużego ryzyka (HRS) u pacjentów po zabiegach resekcyjnych trzustki z powodu IPNM (wewnątrzprzewodowych brodawkowatych nowotworów śluzowych). Ponadto badał zależności posiadanych grup krwi w zakresie ABO i Rh w kontekście ryzyka dysplazji lub raka trzustki, a także prognozowania przeżyć pacjentów z rakiem IPNM trzustki. Mając na uwadze tytuł osiągnięcia naukowego dr n. med. Piotra Zelgi bardzo interesującymi były publikacje analizujące częstość występowania zmutowanych białek supresorowych w pojedynczych pęcherzykach zewnątrzkomórkowych w osoczu krwi pacjentów z rakiem trzustki oraz przedstawiające wyniki leczenia pacjentów z zakażoną martwicą trzustki z wykorzystaniem technik minimalnie inwazyjnych z dostępu pozaotrzewnowego jako metody poprawy jakości życia pacjentów z ostrym zapaleniem trzustki.

W swoich badaniach w pierwszej publikacji Autor osiągnięcia naukowego posłużył się materiałem klinicznym 830 pacjentów operowanych z powodu guzów IPNM w dwóch dużych ośrodkach chirurgii trzustki w USA (Szpital Uniwersytecki Uniwersytetu Harvarda – MGH) oraz w Wielkiej Brytanii (Szpital Uniwersytecki Uniwersytetu Cambridge – CUH). W oparciu o zrewidowane wytyczne IAP (*International Association of Pancreatology*) z 2017 roku Autor badał współzależności cech WF i HRS z obecnością dysplazji i/lub raka trzustki. Warto

zaznaczyć, że analizowana grupa pacjentów jest największą w dostępnej literaturze na ten temat. Dr Zeldze i współautorom udało się udowodnić stopniowo, istotnie narastające ryzyko rozwoju dysplazji i /lub raka trzustki wraz ze wzrastającą liczbą cech budzących niepokój (WF) do 22%, 34% i 59% odpowiednio przy 1, 2, 3 WF. Odsetek cech dużego ryzyka (HRS) w grupie chorych z dysplazją dużego stopnia i/lub rakiem trzustki był jeszcze wyższy. Co więcej większość przypadków z HRS miała również co najmniej jedną cechę WF. Biorąc pod uwagę wszystkie potencjalne cechy WF i HRS autorzy wykazali ich podobną wartość predykcyjną, bez istotnych różnic co do ich wartości prognostycznych. Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, że jak sami autorzy tej publikacji wskazują „jest to pierwsze takie badanie, które w prosty i wygodny sposób pozwala na określenie ryzyka obecności dysplazji dużego stopnia lub raka w IPMN, opierając się tylko i wyłącznie na znajomości WF, HRS oraz ich liczbie. Wnioski z tego badania zostały od razu włączone do praktyki klinicznej w szpitalu MGH i służą podczas konsultacji z pacjentem i jego kwalifikacji do leczenia operacyjnego, pozwalając na lepsze przedstawienie ryzyka HGD/IC w IPMN i w związku tym konieczności resekcji zmiany”.

W drugiej publikacji osiągnięcia naukowego analizowano związki pomiędzy układem grupowym krwi ABO i Rh występowaniem raka lub dysplazji dużego stopnia w guzach trzustki. Analizą objęto grupę 720 pacjentów operowanych z powodu IPNM. Ponownie należy zauważyć, że badaniami objęto olbrzymią grupę pacjentów z dwóch dużych ośrodków akademickich USA i Wielkiej Brytanii. Procentowy rozkład grup krwi u pacjentów z rakiem IPNM trzustki był nieco inny niż rozkład grup krwi w zdrowej populacji społeczeństwa. Zauważono istotnie częstsze, przeważające występowanie dysplazji / raka IPNM u pacjentów z grupą krwi inną niż grupa „O”. Autorzy tej publikacji jednoznacznie potwierdzili na dużej grupie pacjentów wcześniejsze hipotezy sugerujące częstsze występowanie raka trzustki w grupach A, B, AB niż w grupie O.

W opinii recenzenta najwyższą oryginalną wartość poznawczą ma publikacja z osiągnięcia naukowego, dotycząca analizy białek z tzw. płynnej biopsji, która zamiast analizy morfologicznej, molekularnej, genetycznej bioptatów z guza trzustki posługuje się materiałem cytologicznym i cząsteczkami uzyskanymi z krwi obwodowej pacjentów z guzem trzustki, zawierającymi krążące komórki nowotworowe, DNA guza (ctDNA), pozakomórkowe DNA (cfDNA), pęcherzyki zewnątrzkomórkowe (EV) oraz molekuly biorące udział w procesach metabolicznych (cukrzycy, zaniku mięśni). Dr Zelga był członkiem zespołu badaczy z *Center for Systems Biology* w Szpitalu MGH w Bostonie, który skupił się przede wszystkim na analizie pęcherzyków zewnątrzkomórkowych (*single-EV analysis* – sEVA). Autorzy tej publikacji zamiast ilościowego oznaczania stężenia mikropęcherzyków skupili się przede wszystkim na ocenie składu pęcherzyków, w tym na wykryciu mutacji KRAS i P53 ściśle związanych z procesem karcinogenezy w gruczolakoraku IPNM trzustki. Autorzy wykorzystali w tym celu nowatorską metodę sEVA, która pozwala na kompleksową ocenę białek pojedynczych mikropęcherzyków. Skupiono się na ocenie wrodzonej heterogeniczności zmutowanych białek supresorowych potencjalnie związanych z komórkami nowotworowymi w EV. W oparciu o autorską bazę danych z analizy molekularnej, przede wszystkim w zakresie KRAS i P53 oraz z badań bioptatów cytologicznych lub preparatów histopatologicznych dokonano analizy

porównawczej wyników osocza i próbek morfologicznych pacjentów z gruczolakorakiem trzustki w stadium IA i IB. Wydaje się, że wykorzystując metodykę analizy sEVA z nowoczesnymi technikami obrazowania całego ciała będzie można znacząco poprawić skuteczność wczesnego wykrywania raka trzustki do poziomu, który do tej pory był nieosiągalny. Wykrycie co najmniej jednej mutacji w osoczu i mutacji w diagnostyce molekularnej ogniska pierwotnego wg szacunków autorów tej publikacji pozwoli na wykrycie małego guza o objętości mniejszej niż 1 cm³ z około 92% prawdopodobieństwem, a przy guzie o objętości 0,1 cm³ już u 2/3 pacjentów ze swoistością na poziomie 80%. Wydaje się, że wyniki badań autorów mogą być przełomem we wczesnym wykrywaniu raka trzustki, co może mieć istotny wpływ na zasadniczą poprawę wyników leczenia tego nowotworu.

Praca czwarta osiągnięcia naukowego wskazuje nieco inny obszar przesuwania granic tego co jeszcze parę lat temu było niemożliwe a często i niewyobrażalne do osiągnięcia w kontekście chirurgicznego leczenia powikłań ostrego zapalenia trzustki. W tym przypadku chodzi o potencjalne nowe, wręcz nieograniczone możliwości wykorzystywania technik minimalnie inwazyjnych chirurgicznych (laparoskopowych) i zabiegowych (endoskopowych lub pod kontrolą badań USG z dostępu zaotrzewnowego lub wewnątrz żołądkowego) w leczeniu powikłań septycznych ostrego zapalenia trzustki. Autor osiągnięcia naukowego skupił się w tej publikacji na analizie wyników jakości życia pacjentów po minimalnie inwazyjnej nekrozektomii trzustki i martwiczych tkanek okołotrzustkowych z dostępu zaotrzewnowego. Jakość życia oceniano w oparciu o standardowy i specjalnie opracowany kwestionariusz w określonych przedziałach czasowych (<3 i >3 lat od zakończenia procedur nekrozektomii) i porównywano ją do jakości życia zdrowej populacji, a nie do jakości życia pacjentów operowanych klasycznie z nekrozektomią na otwarty. Uzyskane wyniki mają przede wszystkim wartość poznawczą w odniesieniu do stosunkowo złożonego problemu jakości życia w kontekście dolegliwości fizycznych, ograniczeń społecznych, zgłaszanych dolegliwości ogólnych i w zakresie układu pokarmowego, które wraz z czasem kontroli mogą ulec pogorszeniu / nasileniu w związku z przejściem choroby w stan przewlekłego zapalenia trzustki.

W podsumowaniu wszystkich publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe dr n. med. Piotra Zelgi, Autor przedstawił 6 wniosków, które podsumowują uzyskane wyniki własnych badań. Wnioski logicznie wypływają z przeprowadzonych badań, analiz wyników i dobrze dobranych opracowań statystycznych. Jednocześnie mogą one być potencjalnie przydatne w codziennej praktyce klinicznej. W mojej opinii publikacje osiągnięcia naukowego stanowią ważny element postępu w zakresie wczesnej diagnostyki, prognozowania i monitorowania procesu leczenia pacjentów z nowotworami czy chorobami zapalnymi trzustki. Oceniane publikacje mają charakter nowatorski i zdecydowanie mogą być zaliczone jako oryginalny, indywidualny dorobek naukowy dr Zelgi.

Ocena dorobku naukowego dr n. med. Piotra Zelgi poza publikacjami stanowiącymi osiągnięcie naukowe Kandydata.

W sumie dr n. med. Piotr Zelga jest autorem lub współautorem 27 publikacji, w tym 20 publikacji z *Impact Factor* (IF), w czasopismach z listy *Journal Citation Reports* (Lista Filadelfijska). Zgodnie z raportem bibliometrycznym z 28 czerwca 2023 roku z Biblioteki Głównej UM w Poznaniu łączny IF prac autorstwa dr Zelgi wynosi 130,917, a punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego – 2013 pkt, w tym za osiągnięcie naukowe IF 28,855 i punktacja MNIŚzW – 480 pkt. Liczba cytowań wg bazy *Web of Science* – 166, a indeks Hirscha – 7. Dorobek naukowy kandydata po uzyskaniu stopnia dr n. med. został wielokrotnie pomnożony. Dr Zelga jest w 11 publikacjach pierwszym autorem. Jest także autorem lub współautorem 7 zjazdowych doniesień krajowych i 22 abstraktów z kongresów zagranicznych. Większość prac tematycznie związana jest z głównym nurtem zainteresowań naukowych Kandydata, przede wszystkim dotyczy różnych aspektów chorób trzustki, głównie raka trzustki. Poza publikacjami na temat chorób, głównie raka trzustki, duża część publikacji autorstwa dr Zelgi związana jest z wcześniejszym etapem pracy Kandydata w Klinice Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej UM w Łodzi (prace z zakresu chirurgii jelita grubego, patologia ran, endoskopia zabiegowa).

Dr n. med. Piotr Zelga był głównym wykonawcą w dwóch międzynarodowych projektach badawczych, które stanowią podstawę Jego osiągnięcia naukowego:

1. *Projekt: Non-alcoholic fatty liver disease (NALFD) after pancreatic resection - first US based analysis of prevalence* (USA – Department of Surgery, Massachusetts General Hospital, nr MGH 2002P000 154)
2. *Quantum Project: Patient Reported Outcomes (PROs) after Minimal Access Retroperitoneal Pancreatic Necrosectomy to Treat Acute Pancreatitis – An Exploratory Study* (Wielka Brytania – Department of Surgery, Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust and University Cambridge, Surgery Division A nr IRAS 196044)

Dr Zelga jest członkiem *American Pancreatic Association*, *Panreatis Society of Great Britain and Ireland*, *General Medical Council UK* i Towarzystwa Chirurgów Polskich.

Jest członkiem komitetu redakcyjnego *British Journal of Surgery / BJS Open Associate Editorial Board* od 2023 roku i dalej. Ponadto wielokrotnie był recenzentem prac w renomowanych czasopismach medycznych, między innymi w:

- *Scandinavian Journal of Gastroenterology*
- *Langenbecks Archives of Surgery*
- *Journal of Wound Care*
- *Tumor Biology*
- *Turkish Journal of Gastroenterology*,
- *Journal of Advanced Nursing*
- *Journal of Nanostructure in Chemistry*
- *World Journal of Surgical Oncology*

Reasumując, z pełnym przekonaniem uważam, że dr n. med. Piotr Zelga spełnia określone ustawą o tytule i stopniach naukowych warunki i kwalifikuje się do nadania mu stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych, w dyscyplinie nauki medyczne – chirurgia.

Podstawą mojej pozytywnej opinii jako recenzenta w tym zakresie jest wystarczający dorobek naukowy i cykl publikacji składający się na osiągnięcie naukowe Kandydata. Potwierdzają to również dane bibliometryczne: z osiągnięcia naukowego dr n. med. Piotra Zelgi – IF 28,855, indeks Hirscha – 5, 480 pkt MNiSzW, oraz z całości dorobku naukowego – IF 130,917, punktacja MNiSzW – 2013 pkt. Kandydat odbył wielomiesięczne staże naukowe w renomowanych ośrodkach uniwersyteckich (*Cambridge University*, Wielka Brytania i *Harvard Medical School*, USA), gdzie realizował granty badawcze zakończone publikacjami z Jego udziałem. Między innymi jest pierwszym w 3 z czterech publikacji osiągnięcia naukowego, które były realizowane w zespołach badawczych w USA i Wielkiej Brytanii. Jest więc doskonale przygotowany do prowadzenia badań naukowych i koordynowania prac zespołów badawczych, co perspektywicznie stwarza nadzieję na Jego dalszy rozwój naukowy. Rekomenduję Kapitułę Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu dalsze procedowanie w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych dr Piotrowi Zeldze z Kliniki Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Prof. zw. dr hab. n. med. Grzegorz Wallner

II Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej
i Nowotworów Układu Pokarmowego,
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Lublin 21. styczeń 2024r.