

In der Schornau 23-25
D-44892 Bochum
+49 (0)234 / 299-0
kontakt@kk-bochum.de
www.kk-bochum.de

Chirurgische Universitätsklinik
Stellv. Direktor: Prof. Dr. med. P. Mroczkowski
Tel: (0234) 299-3201
Fax: (0234) 299-3209
e-mail: pawel.mroczkowski@kk-bochum.de
homepage: www.kk-bochum.de
http://www.ruhr-uni-bochum.de/chirurgie-kk-bochum

**Kapituła Kolegium Nauk Medycznych
Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu**

Ihre Zeichen, Ihre Nachrichten vom

Unsere Zeichen

Datum

30.01.2024

**Allgemeine Sprechstunde
und Befundanforderungen:**
Chirurgische Ambulanz
Tel.: 0234/299-3210

Recenzja w postępowaniu habilitacyjnym

Dr. n. med. Piotra Zelgi

Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Uniwersytetu
Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**Privatsprechstunde
Organtransplantation
Hepatobiliäre und
Pankreaschirurgie
Zweitmeinungen**
Tel.: 0234/299-3201

Gefäßchirurgie
Tel.: 0234/299-3210

**Onkologische Chirurgie
Darmkrebszentrum**
Tel.: 0234/299-3210

Endokrine Chirurgie
Tel.: 0234/299-3210

**Minimalinvasive Chirurgie u.
Hernien**
Tel.: 0234/299-3210

Transplantationszentrum
Tel.: 0234/299-3260/-3261
Fax: 0234/299-3269

TX-Administration/Warteliste
Tel.: 0234/299-3260
Fax: 0234/299-3269

TX-Ambulanz/Nachsorge
Tel.: 0234/299-3205
Fax: 0234/299-3265

Dr Zelga uzyskał w 2009 dyplom lekarza Wydziale Wojskowo-Lekarskim Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Część programu studiów odbył na Uniwersytetach w Antwerpii i Cambridge. Osiem lat później na podstawie wyróżnionej rozprawy: „Badanie polimorfizmów genów naprawy DNA systemu naprawy błędnie sparowanych zasad azotowych u pacjentów z sporadycznym rakiem jelita grubego.” (Promotor: prof. dr hab. n. med. Adam Dziki) uzyskał stopień naukowy doktora nauk medycznych tego Wydziału. W tym samym roku uzyskał specjalizację z chirurgii ogólnej pod kierownictwem dr n. med. Marcina Tchórzewskiego. W 2022 Uniwersytet w Cambridge przyznał mu stopień Master of Philosophy in Medicine (Surgery). Także w 2022 r. dr Zelga uzyskał certyfikat ukończenia Global Clinical Scholars Research Training organizowanych przez Harvard Medical School.



Kariera zawodowa dr. Zelgi rozwijała się początkowo w Klinice
Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej Uniwersyteckiego Szpitala

Im Verbund der



Universitätsklinikum Knappschaftskrankenhaus Bochum GmbH
In der Schornau 23-25, D-44892 Bochum, Sitz: Bochum
Registergericht: Amtsgericht Bochum, HRB 14427
Geschäftsführer: Dipl.-Kfm. Hans-Peter Jochum
Aufsichtsratsvorsitzende: Bettina am Orde

Sparkasse Bochum
IBAN: DE 92 4305 0001 0007 3004 03
BIC: WELADED1BOC
IK: 260 591 608
USI-ID-Nr.: DE 815 447 053



Klinicznego im. WAM w Łodzi, następnie miały miejsce pobyty w Uniwersytetach Cambridge i Harvarda a od 2022 dr Zelga związany jest zawodowo z Uniwersytem Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Przedstawiane przez dr. Zelgę osiągnięcie naukowe spełniające kryteria ustawowe zatytuowane jest „Przesuwanie granic niemożliwego: nowe narzędzia molekularne i kliniczne w diagnostyce i leczeniu chorób trzustki”. Jest to cykl obejmujący 4 powiązane tematycznie publikacje z sumarycznym współczynnikiem Impact Factor (IF) 28,855 i sumaryczną punktacją Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW): 480 punktów. W jego zakres wchodzi następujące prace:

1) Zelga P, Hernandez-Barco YG, Qadan M, Ferrone CR, Kambadakone A, Horick N, Jah A, Warshaw AL, Lillemoe KD, Balakrishnan A, Fernández-Del Castillo C.J Number of Worrisome Features and Risk of Malignancy in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm. *Am Coll Surg.* 2022 Jun 1;234(6):1021-1030. doi: 10.1097/XCS.000000000000176. Epub 2022 Mar 22.PMID: 35703792

IF: 6.532

MNiSW: 140 pkt.

2) Zelga P, Hernández-Barco YG, Qadan M, Ferrone CR, Baba T, Bolm L, Jah A, Warshaw AL, Lillemoe KD, Balakrishnan A, Fernández-Del Castillo C.ABO blood group distribution and risk of malignancy in patients undergoing resection for intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN).*Pancreatology.* 2022 Mar;22(2):264- 269. doi: 10.1016/j.pan.2021.12.012. Epub 2021 Dec 28.PMID: 35000863

IF: 3.977

MEiN: 70 pkt.

3) Ferguson S, Yang KS, Zelga P, Liss AS, Carlson JCT, Del Castillo CF, Weissleder R.Single-EV analysis (sEVA) of mutated proteins allows detection of stage 1 pancreatic cancer.*Sci Adv.* 2022 Apr 22;8(16):eabm3453. doi: 10.1126/sciadv.abm3453. Epub 2022 Apr 22.PMID: 35452280

IF: 14.980

MEiN: 200 pkt.

4) Zelga P, Rees J, Iaculli E, Johnson C, Jah A.J Patient-reported outcomes after minimally invasive retroperitoneal pancreatic necrosectomy to treat acute pancreatitis: An exploratory study. Dig Dis. 2021 Oct;22(10):604-614. doi: 10.1111/1751-2980.13036. Epub 2021 Sep 21. PMID: 34331420

IF: 3.366

MEIN: 70 pkt.

Celem cyklu wchodzącego w skład rozprawy habilitacyjnej jest kompleksowe poszerzenie wiedzy w kluczowych aspektach współczesnych kierunków badań nad wczesnym wykrywaniem raka trzustki, poprzez badania nad molekularnym i klinicznymi markerami nowotworzenia w raku trzustki, opracowanie klinicznych metod stratyfikacji ryzyka obecności raka trzustki w wewnątrzprzewodowych brodawkowatych nowotworach śluzowych trzustki będących zmianami prekursorowymi dla raka trzustki oraz ocenie jakości życia pacjentów po małoinwazyjnych operacjach trzustki.

W tym kontekście obecny cykl publikacji miał na celu udzielenie odpowiedzi na następujące szczegółowe pytania:

1. Jaka jest skuteczność „zrewidowanych” wytycznych Międzynarodowego Stowarzyszenia Pankreatologii z 2017 r. w wykrywaniu w IPMN na podstawie obecności cech dużego ryzyka i cech budzących niepokój u pacjentów po zabiegach resekcyjnych trzustki z powodu IPMN?
2. Jaka jest indywidualna wartość diagnostyczna poszczególnych cech budzących niepokój oraz wysokiego ryzyka i czy wraz z wzrostem liczby tych cech u poszczególnych pacjentów zwiększa się ryzyko posiadania dysplazji dużego stopnia lub raka w IPMN?
3. Jaka jest zależność pomiędzy posiadaną grupą krwi ABO i czynnikiem Rh, a obecnością dysplazji dużego stopnia lub raka w IPMN?
4. Jaki jest wpływ grupy krwi ABO i Rh na czas całkowitego przeżycia i przeżycia wolnego od nowotworu w przypadku obecności raka w IPMN?
5. Jaka jest częstość występowania zmutowanych białek supresorowych w pojedynczych pęcherzykach zewnątrzkomórkowych (EV) oznaczanych w próbce osocza

krwi pacjentów z rakiem trzustki i czy stosowanie analizy pojedynczych pęcherzyków zewnątrzkomórkowych wraz z analizą mutacji wybranych białek pozwala na wykrywanie wczesnego gruczolakoraka przewodowego trzustki?

6. Jaka jest jakość życia pacjentów po zabiegu małoinwazyjnej nekrozektomii z dostępu zaotrzewnowego wykonanej w przebiegu ostrego zapalenia trzustki o ciężkim przebiegu i jak otrzymane wyniki prezentują się w porównaniu z wartościami referencyjnymi jakości życia uzyskanymi z badań zdrowej populacji zachodnioeuropejskiej?

OPIS OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

Ad. 1. Number of Worrisome Features and Risk of Malignancy in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm. *Am Coll Surg*. 2022 Jun 1;234(6):1021-1030.

doi: 10.1097/XCS.000000000000176. Epub 2022 Mar 22. PMID: 35703792

Celem badania była ocena zależności pomiędzy liczbą cech budzących niepokój (WF - worrisome features) oraz cech dużego ryzyka (HRS - high-risk stigmata), a występowaniem dysplazji dużego stopnia lub raka u pacjentów, u których wykonano resekcję trzustki z powodu IPMN. Dodatkowo oceniono indywidualną wartość predykcyjną każdej cechy należącej do WF i HRS. Na podstawie dostępnej dokumentacji medycznej oraz wyników badań obrazowych, 830 pacjentów operowanych z powodu IPMN w latach 1999-2020 w dwóch dużych ośrodkach referencyjnych dla chirurgii trzustki w USA (Szpital Uniwersytecki Uniwersytetu Harvarda – MGH) oraz w Wielkiej Brytanii (Szpital Uniwersytecki Uniwersytetu Cambridge – CUH) zostało retrospektywnie sklasyfikowanych pod kątem obecności WF oraz HRS w oparciu o wytyczne IAP z 2017r. Otrzymane klasyfikacje zestawiono z wynikami badania histopatologicznego resekowanych preparatów. Z badania wyłączono 20 pacjentów z gruczłokarakiem trzustki nie wywodzącym się z IPMN, jak też pacjentów, u których oprócz IPMN wykryto obecność innych nowotworów złośliwych w analizowanym preparacie operacyjnym (np. rak brodawki Vatera, cholangiocarcinoma lub guz neuroendokryny). Należy nadmienić, że liczba pacjentów z IPMN analizowanych w tym badaniu jest jedną z największych na świecie i przekracza 3-4 krotnie typową liczbę pacjentów z IPMN analizowanych w badaniach klinicznych. Z pozostałych w badaniu 810 pacjentów, 405 (50%) miało dysplazję dużego stopnia (HGD) lub raka inwazyjnego (IC) (w tym 180 pacjentów z HGD i 225 pacjentów z IC).

U pozostałych 405 pacjentów (50%) stwierdzono dysplazję małego stopnia. Stosunek mężczyzn do kobiet wynosił 0,9, a mediana wieku wynosiła 69 lat (zakres od 30 do 92 lat). W przeciągu analizowanych 20 lat, obserwowano systematyczny wzrost odsetka pacjentów z dysplazją dużego stopnia lub rakiem inwazyjnym w wyciętym preparacie, który wynosi obecnie 56% i świadczy o coraz lepszej kwalifikacji pacjentów z IPMN do leczenia operacyjnego w oparciu o wytyczne IAP (38% w pierwszej połowie pierwszej dekady obecnego wieku do 56% obecnie). Po zastosowaniu wytycznych IAP 2017, trzystu siedemdziesięciu dziewięciu (47%) pacjentów miało HRS, a 370 pacjentów (46%) miało 1 lub więcej WF. U 61 pacjentów (7%) nie stwierdzono cech WF lub HRS i wskazaniami do operowania pacjentów w tej grupie był silny wywiad rodzinny w kierunku raka trzustki, inne objawy potencjalnie związane z obecnością torbieli lub niechęć pacjenta do regularnych badań. Tylko 3 pacjentów (5%) w tej grupie miało zmiany HGD/IC i wszyscy tylko pod postacią dysplazji dużego stopnia. W grupie pacjentów tylko z WF (370, 46%), zmiany HGD/IC były obecne u 127 pacjentów (30%), z czego u większości pacjentów były to zmiany pod postacią dysplazji dużego stopnia. Ryzyko wystąpienia występowania HGD/IC wzrastało skokowo wraz z liczbą WF do 22%, 34% i 59% odpowiednio przy 1, 2 i 3 WF ($p = 0,001$) i osiągnęło 100% u pacjentów z 4 lub więcej WF. W grupie pacjentów z cechami dużego ryzyka (HRS), zmiany HGD/IC były obecne aż u 267 pacjentów (70%) i w większości był to rak inwazyjny. Większość pacjentów z HRS, miała także obecną co najmniej jedną cechę WF (300 z 379 pacjentów, 79%). Podobną tendencję zaobserwowano w odniesieniu do liczby obserwowanych HRS i obecności zmian HGD/IC. U większości pacjentów z HRS, obserwowano tylko jeden HRS, a zmiany HGD/IC były obecne u 63% pacjentów. Gdy obecne były dwa HRS, HGD/IC stwierdzono u 84% pacjentów, a przy 3 ryzyko wystąpienia HGD/IC wynosiło 100%. Obecność jednego HRS (63%) wiązała się z ryzykiem wystąpienia HGD/IC podobnym do posiadania trzech cech WF (odpowiednio 63% i 59% dla HRS i WF). W dalszej części pracy, analizowano zależność i wartości predykcyjne poszczególnych cech HRS i WF. Choć obserwowano, że obecność cech HRS jest znacząco silniej związana z ryzykiem HGD/IC, nie wykazano znamiennej wyższej wartości predykcyjnej dla jakiegokolwiek z poszczególnych cech z grup HRS i WF. W związku z tym każda z cech HRS i WF może jednakowo zostać użyta do oceny ryzyka HGD/IC w IPMN. W oparciu o analizowany materiał, przygotowano graficzną interpretację HGD/IC dla każdej kombinacji HRS i WF. 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.

Ad. 2. ABO blood group distribution and risk of malignancy in patients undergoing resection for intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN). *Pancreatology*. 2022 Mar;22(2):264-269. doi: 10.1016/j.pan.2021.12.012. Epub 2021 Dec 28. PMID: 35000863

Związek pomiędzy układem grupowym krwi ABO, a zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowotworów złośliwych został po raz pierwszy opisany w 1953 roku przez Airda i wsp., który wykazał, że pacjenci z grupą krwi A mieli zwiększone ryzyko zachorowania na raka żołądka. Od tego czasu przeprowadzono liczne badania pomiędzy badającą związek grupy krwi ABO, a różnymi nowotworami złośliwymi. Ponadto, badano także wpływ grupy krwi ABO na przebieg kliniczny i rokowania odległe, w takich nowotworach jak rak płaskonabłonkowy przełyku, rak okrężnicy, rak jasnokomórkowy nerki i rak pęcherza moczowego. W przypadku raku trzustki, po wstępnych i sprzecznych wynikach badań obserwacyjnych, potwierdzono związek między grupą krwi ABO a ryzykiem raka trzustki w badaniu asocjacyjnym całego genomu (GWAS), w którym wykazano korelację między polimorfizmami pojedynczych nukleotydów w pierwszym intronie ABO z zwiększonym ryzykiem występowania raka trzustki. Kolejne badania, zarówno genetyczne, jak i serologiczne, wykazały również, że osoby z grupą krwi inną niż O mają większe ryzyko występowania raka trzustki w porównaniu z osobami z genotypem O. Niektóre badania sugerowały również, że grupa krwi O związana jest z korzystniejszym rokowaniem niż grupa krwi inna niż O u pacjentów z rakiem trzustki. Chociaż dokładne mechanizmy patogenetyczne łączące grupy krwi ABO z rozwojem raka trzustki nadal wymagają wyjaśnienia, najbardziej spójne dowody na prognostyczną rolę grupy krwi ABO dotyczą obecnie raka trzustki. Ostatnie doniesienia Capurso, Hamada oraz Poruk i sugerują, że taka zależność może również występować w odniesieniu do IPMN, ale prezentowane wyniki są sprzeczne. Badanie grupy krwi to niedroga i nieinwazyjna metoda, która zapewnia dokładne wyniki przy użyciu uniwersalnej metodologii, mogłoby więc stanowić cenny marker w stratyfikacji ryzyka obecności raka w IPMN. Zanim jednak badanie grupy krwi będzie można uznać za pełnoprawny biomarker, potrzebne są dalsze badania oparte na większej liczbie pacjentów, aby lepiej zrozumieć obserwowaną korelację antygenów grup krwi ABO jako czynników prognostycznych w raku trzustki i IPMN. Z tego powodu analizując potencjalne czynniki ryzyka obecności zmian złośliwych w IPMN, zbadano zależność pomiędzy grupami krwi układów ABO i Rh, a występowaniem dysplazji dużego stopnia lub raka w IPMN oraz dodatkowo oceniono wpływ grupy krwi na rokowania odległe po operacji z powodu IPMN, opierając się na stworzonej bazie

danych 720 pacjentów operowanych z powodu IPMN w dwóch dużych centrach akademickich w Europie i w USA. Rozkład grup krwi w grupie pacjentów z IPMN porównywano z rozkładem grup krwi u pacjentów hospitalizowanych na oddziałach o profilu chirurgicznym MGH w latach 2017-2021 (11 467 pacjentów) oraz pacjentów zarejestrowanych w Bazie Krwiodawców NHS Wschodnia Anglia w latach 2019-2021 (130 163 pacjentów), zgodnie z sugestią recenzentów wniosku grantowego oceniających ten projekt, przed jego realizacją. Rozkład grup krwi A, B, AB i O wynosił odpowiednio 384 (47%), 92 (11%), 44 (5%) i 299 (37%). Dystrybucja grup krwi w grupie pacjentów z IPMN była inna niż w populacji referencyjnej MGH i CUH, która wynosiła 39% dla grupy A, 12% dla grupy B, 4% dla AB i 45% dla grupy O. Pacjenci z grupą krwi inną niż O występowały znamienne statystycznie częściej w grupie pacjentów z IPMN niż w grupie kontrolnej (63% vs 55%, OR 1.41 95%CI: 1.23 -1.63, $p < 0.001$). Wystąpiła znacząca przewaga grup krwi innej niż O w porównaniu z grupą krwi O u pacjentów ze złośliwym IPMN (tj. pacjentów z dysplazją dużego stopnia i rakiem inwazyjnym) (67% vs 33%, OR 1.31 95%CI: 0.98 - 1.75, $p = 0.069$). Związek był silniejszy dla IPMN z obecnym rakiem (69% vs 31%, OR 1.43 95% CI: 1,01-2,02, $p = 0,039$). Porównując dane kliniczne w podgrupie pacjentów z rakiem w IPMN, obserwowano, że pacjenci z rakiem z grupą krwi inną niż O, znamienne częściej byli płci żeńskiej (52% vs 48%, $p = 0.03$), mieli mniejsze BMI (27 vs 25, $p < 0.001$) oraz IPMN był częściej zlokalizowany w proksymalnej części trzustki (67% vs 49%, $p < 0.002$) niż u pacjentów z grupą krwi O. Podobnych zależności nie obserwowano w przypadku czynnika Rh. W dalszej części pracy analizowano wpływ grupy krwi na wznowę raka po resekcji IPMN z rakiem oraz przeżycia całkowite i wolne od choroby. Nie obserwowano zależności pomiędzy poszczególnymi grupami krwi lub grupami krwi inna niż O i O, a obserwowanymi częstościami wznów i przeżyciami w analizowanych grupach i podgrupach. Chociaż niniejsze badanie ma mocne strony w postaci analizy największej grupy pacjentów po resekcji IPMN na świecie, a także poddanie szczegółowej analizie także danych kliniczno- patomorfologicznych, należy je traktować jako eksploracyjne ze względu na retrospektywny charakter oraz ograniczenie do pacjentów, którzy zostali poddani resekcji trzustki z powodu IPMN. Aby lepiej zrozumieć związek pomiędzy grupą krwi a IPMN, przyszłe badania powinny również obejmować grupę pacjentów z IPMN poddanych tylko obserwacji. Podsumowując, badanie to pokazało, że pacjenci po resekcji trzustki z powodu IPMN, mają większą częstość występowania grupy krwi innej niż O w porównaniu do populacji ogólnej, oraz że wśród tych pacjentów prawdopodobieństwo wykrycia raka inwazyjnego jest znacznie wyższe, jeśli dana osoba ma grupa krwi inna niż O.

pancreatic cancer.Sci Adv. 2022 Apr 22;8(16):eabm3453. doi: 10.1126/sciadv.abm3453. Epub 2022 Apr 22.PMID: 35452280

Rzeczywiście, rozwój wiedzy na temat molekularnych patomechanizmów stojących za rozwojem i progresją raka trzustki wymusza regularne wykonywanie coraz większej ilości analiz liczby i rodzaju zmian genetycznych na poziomie DNA i RNA komórek nowotworowych w celu właściwego określenia profilu genetycznego guza i związanej z tym kwalifikacji pacjentów do terapii celowanych. Badania te można jednak wykonać wyłącznie w przypadku dostępności materiału histopatologicznego pobranego podczas biopsji guza. W przypadku raka trzustki możliwość diagnostyki opartej na biopsji tkankowej jest znacznie ograniczona z uwagi na lokalizację guza, rozmiar próbki pobieranej do badania oraz ryzyko powikłań związanych z samą procedurą biopsji. Dlatego też poszukiwane są alternatywne metody diagnostyczne. Rozwiązaniem może okazać się zastosowanie tzw. „płynnej biopsji”, która

zamiast analizy tkanki nowotworowej pobranej z ogniska pierwotnego, opiera się na analizie cząsteczek uzyskanych z krwi obwodowej pacjenta obejmujących wolno krążące komórki nowotworowe, krążące DNA guza (ctDNA), pozakomórkowe DNA (cfDNA), pęcherzyki zewnątrzkomórkowe (EV) oraz molekuly biorące udział w procesach metabolicznych (np. przy nowo powstałej cukrzycy oraz zaniku mięśni w przebiegu nowotworu). W ostatnich latach, postęp technologiczny znacznie poprawił zdolność wykrywania takich cząsteczek, stwarzając możliwość ich realnego wykorzystania jako biomarkerów choroby i postępu terapii. Markery takie jak EV, cfDNA i substraty metabolizmu są już testowane pod kątem ich użycia w diagnostyce raka trzustki, ale ich obecna czułość jest jeszcze zbyt mała, aby mogły być one w pełni użyteczne w warunkach klinicznych. Jednym z ograniczeń płynnej biopsji, szczególnie na wczesnych etapach rozwoju nowotworu, jest jednak to, że cząsteczki DNA nowotworu mogą być niewykrywalne, albo ich stężenie w krwi jest zbyt małe, aby przeprowadzić analizę molekularną. Ponadto, nie ustalono jeszcze, który z biomarkerów cechuje się najlepszą czułością i specyficznością i jakiego z nich użyć w konkretnej sytuacji klinicznej. W Center for Systems Biology, szpitala MGH, skupiono się na dalszych badaniach i doskonaleniu techniki analizy pęcherzyków zewnątrzkomórkowych w celu wczesnego wykrywania i różnicowania różnych nowotworów trzustki. W chwili obecnej najwięcej uwagi poświęca się analizie pojedynczych pęcherzyków zewnątrzkomórkowych (single-EV analysis - sEVA), która zamiast skupiania się na ilościowym oznaczeniu stężenia mikropęcherzyków, pozwala na dokładną ocenę składu pęcherzyka, w tym na wykryciu mutacji KRAS i P53, ściśle związanych z procesem nowotworzenia w gruczolakoraku

przewodowym trzustki. W tym celu opracowano nowatorską metodą sEVA, która pozwala na kompleksową ocenę białek obecnych w pojedynczym mikropęcherzyku. Celem obecnego badania było ocena jaka jest wrodzona heterogeniczność przypuszczalnych białek związanych z komórkami nowotworowymi w EV, jaka jest częstość występowania zmutowanych białek supresorowych w pojedynczych EV i jakie są poziomy ekspresji dwóch lub więcej białek związanych z procesem nowotworzenia w poszczególnych EV. W tym celu stworzyłem autorską bazę danych, w której zawarłem wyniki analizy molekularnej guza (szczególnie ocena rodzaju mutacji w obrębie KRAS i P53) po jego biopsji lub badaniu histopatologicznym (1000 pacjentów). Następnie, otrzymane wyniki zestawilem z dostępnymi w biobanku próbkami osocza i z grupy około 2000 dostępnych próbek wybrałem 20 próbek osocza należących do pacjentów z gruczolakorakiem trzustki w stadium IA i IB. Liczba dostępnych próbek ograniczona była rzadką możliwością zdiagnozowania i podjęcia leczenia raka trzustki w tak wczesnym stadium zaawansowania klinicznego. W badaniu wykorzystano także do analizy 11 dostępnych linii komórkowych gruczolakoraka trzustki. Wybrane próbki analizowano opierając się na metodzie znakowania EV za pomocą estrów TFP oraz fluorescencyjnym znakowaniu przeciwciał. W pierwszym etapie badania charakteryzowano zawartość EV w 11 liniach komórkowych gruczolakoraka trzustki. Oprócz KRAS i P53 oznaczono także trzy dodatkowe markery (MUC1, EGFR i FG-P4OH) powiązane z obecnością gruczolakoraka trzustki, które wybrano z opracowanego wcześniej panelu analizy obejmującego pięć biomarkerów późnego stadium raka trzustki (EGFR, MUC1, EPCAM, GPC1 i WNT2). Obserwowano duże zróżnicowanie w zakresie wykrywanych mutacji KRAS i P53 (od 3% do 30%) w EV poszczególnych linii komórkowych, a w około 38% EV (zakres 12.7% - 37.5%) wykrywano zarówno mutacje w KRAS i P53, jak i trzech dodatkowych markerach raka trzustki. Z drugiej strony około 48% EV w poszczególnych liniach komórkowych nie zawierały żadnych z analizowanych mutacji. W drugim etapie badania, analizowano linie klonalne wywodzące się z wybranych dwóch analizowanych wcześniej linii komórkowych. Linia AsPC-1 cechowała się największą ekspresją KRAS/P53 w komórkach raka ze wszystkich linii, a najwięcej EV z wykrytą mutacją co najmniej jednego z analizowanych markerów zawierała linia PANC-1. W przypadku PANC-1, EV w trzech wytworzonych liniach klonalnych cechowały się jednakową zawartością procentową EV z mutacją KRAS/P53 oraz mutacją w obrębie MUC. Odwrotną sytuację obserwowano w przypadkach linii klonalnych, gdzie obserwowano zmienną ekspresję mutacji KRAS i MUC1 w EV w zależności od linii klonalnej. Dane te wzmacniają hipotezę, że heterogeniczność linii komórkowych, podobnie jak heterogeniczność guza, może zmieniać się w czasie pod wpływem presji selekcyjnej, oraz że ta heterogeniczność znajduje odzwierciedlenie w wykrywanych mutacjach w EV. Na tym etapie także

potwierdzono zalety metody sEVA w wykrywaniu niskich zawartości EV z dodatnim wynikiem biomarkera w osoczu, gdzie obficie występują też EV niewydzielane przez raka. W kolejnym etapie badania, analizowano stężenie EV w wczesnym raku trzustki (T1-T2, N0, M0). Rak trzustki jest rzadko wykrywany na takim wczesnym stadium zaawansowania, dlatego też użycie jego wykrywanie za pomocą EV miałyby charakter przełomowy z istotnym wpływem na wyniki leczenia tego nowotworu. Próbkę osocza pacjentów z wczesnym rakiem trzustki (n=16) uzyskane z biobanku, porównywano z grupą kontrolną (n=5,) przyjmując za wynik pozytywny stężenie EV z mutacjami co najmniej dwa razy większe niż w grupie kontrolnej, gdzie rzadko, ale EV z obecnymi mutacjami KRAS lub P53 także występują w minimalnej ilości. Mniej niż 0.03% EV posiadało mutację KRAS albo P53, a mniej niż 1% analizowanych EV posiadało mutacje w obrębie MUC1, EGFR i FG-P4OH. Niemniej, w 15 na 16 próbek osocza pacjenta z rakiem trzustki w stadium I stwierdzano obecność co najmniej jednej z analizowanych mutacji, a otrzymane wyniki pokrywały się z mutacjami stwierdzonymi podczas analizy molekularnej ogniska pierwotnego. Na podstawie wyników otrzymanych na każdym etapie badania, przeprowadzono symulację wykrywalności guza nowotworowego, szacując, że ~ 92% pacjentów z gruczolakorakiem trzustki o wielkości ~ 1 cm³ (~ 2 mm × 2 mm × 2 mm) będzie wykrywalnych za pomocą sEVA. Przy tym rozmiarze guza, w połowie przypadków może on być jeszcze niewykrywalny w badaniach obrazowych. Co więcej, u 68% pacjentów można by wykrywać guza objętości 0.1cm³ z swoistością 80%. Podobną swoistość mogła by zostać uzyskana, jeśli w dalszych etapach doskonalenia metody sEVA mogłaby ona ocenić 100% wszystkich EV wydzielanych przez guza i wówczas pozwoliłoby to na wykrywanie guza o wielkości około 0.03cm³, a więc daleko poza możliwościami detekcji w obecnie dostępnych badaniach radiologicznych. Podsumowując, wykazano, że sEVA jest obecnie bardzo obiecującą małoinwazyjną metodą, pozwalającą na wykrywanie białek bezpośrednio związanych z progresją nowotworową w pęcherzykach zewnątrzkomórkowych wskazując na obecność procesu złośliwego. Wydaje się, że stosując analizę sEVA połączoną z nowoczesną diagnostyką obrazową całego ciała, można znacząco poprawić dokładność diagnostyczną wykrywania raka trzustki już w chwili obecnej. Dalsze badania nad sEVA będą się skupiać nad doskonaleniem metody analizy sEV mającej na celu minimalizowanie utraty EV podczas procesu ich otrzymywania z osocza oraz analizę EV z płynu trzustkowego, gdzie stężenie EV wydzielanych przez guza pierwotnego może być znacznie większe niż w osoczu i bardziej miarodajne. Wszystko to wskazuje na duży potencjał sEVA szczególnie w wykrywaniu wczesnego raka trzustki.

Ad.4. Patient-reported outcomes after minimally invasive retroperitoneal pancreatic

necrosectomy to treat acute pancreatitis: An exploratory study. Dig Dis. 2021 Oct;22(10):604-614. doi: 10.1111/1751-2980.13036. Epub 2021 Sep 21.PMID: 34331420

Ostre zapalenie trzustki o ciężkim przebiegu (SAP) jest wciąż obarczone wysokim ryzykiem powikłań oraz śmiertelnością, częściowo z powodu uogólnionej reakcji zapalnej, a także z powodu zakażonej martwicy trzustki, która niewłaściwie kontrolowana prowadzi do wstrząsu septycznego i dysfunkcji wielonarządowej. Całkowite usunięcie wszystkich martwiczych tkanek podczas otwartej nekrozektomii jest wciąż tradycyjnym postępowaniem z wyboru u pacjentów z zakażoną martwicą trzustki w wielu ośrodkach na świecie. Istnieje jednak coraz więcej dowodów (np. badanie PANTHER, TENSION oraz MISER), że etapowo wykonywane zabiegi o zwiększającym się stopniu inwazyjności określane akronimem SUAP (step-up approach) w przypadku martwiczego zapalenia trzustki wiążą się z znacząco

mniej liczbą poważnych powikłań oraz śmiertelnością związaną z SAP. W tych metodach dostęp do martwiczej tkanki uzyskuje się przez dostęp zaotrzewnowy lub przezżołądkowy, a do usunięcia martwiczego materiału z okolic trzustki stosuje się techniki laparoskopowe, endoskopowe lub przezskórne, odwołując się do operacji otwartej tylko w razie wyraźnej potrzeby klinicznej. Chociaż trwają jeszcze kolejne wieloośrodkowe badania, aby jednoznacznie wykazać korzyści z podejścia o zwiększającym się stopniu inwazyjności w porównaniu z leczeniem metodą klasyczną, techniki te stają się coraz bardziej popularne w leczeniu martwiczego zapalenia trzustki i będąc stopniowo ulepszane w wyniku doświadczeń stosujących je ośrodków. Celem obecnego badania była ocena jakości życia pacjentów po minimalnie inwazyjnej nekrozektomii z dostępu zaotrzewnowego (minimally invasive retroperitoneal pancreatic necrosectomy – MIRPN) analizowanej w przedziałach czasowych do 3 lat i powyżej 3 lat od zakończenia hospitalizacji oraz porównanie otrzymanych wartości z wynikami normatywnymi uzyskanymi dla stosowanego kwestionariusza dla populacji zachodniej Europy, uwzględniających 16561 pacjentów z czterech krajów zachodniej Europy. Do badania użyto kwestionariusza EORTC QLQ- C30 (wersja 3.0) oraz kwestionariusza EORTC QLQ-PAN28(CP), stworzonego specjalnie dla pacjentów z chorobami trzustki przez profesora Colina Johnsona z Uniwersytetu w Southampton, który jest także współautorem badania. Wyniki porównywano zarówno pod kątem istotności statystycznej, jak i różnicy klinicznej (clinical difference – CD), rozumianej jako 15 punktowa różnica pomiędzy porównywanymi domenami w ankiecie. Należy podkreślić, że nowatorskość tego badania polega także na fakcie, że jakość życia po MIRPN nie porównywano z pacjentami po nekrozektomii operowanymi w sposób

otwarty, ale z zdrową populacją zachodniej Europy. Zakłada się bowiem, że należy dążyć do wykonywania zabiegów otwartych tylko w przypadku braku możliwości wykonania zabiegu małoinwazyjnego lub obecności innych wskazań (np. powikłania zapalenia trzustki jak niedrożność), ponieważ będą się one wiązały z większą chorobowością i obniżeniem jakości życia. Dlatego w ośrodku CUH w analizowanym okresie wykonano tylko 10 otwartych nekrozektomii, a powyższe badanie jest pierwszym, które dokładnie analizuje jakość życia po operacji MIRPN. Przed rozpoczęciem badania, zostało ono szeroko przedyskutowane zarówno pod kątem metodologii badania (analizowane przedziały czasowe, grupa kontrolna), jak i sposobu jego przeprowadzenia (włączenie do badania lekarzy GP, sposoby kontaktu z pacjentami i ich rodzinami). Badanie uzyskało zgodę zarówno szpitalnej komisji R&D, Centralnej Komisji Etycznej (Research Ethics Committee) oraz Health Research Authority UK na prowadzenie badań, które obejmują pacjentów z zależnością funkcjonalną. W ramach ustalonego planu badania, w pierwszej kolejności skontaktowano się z lekarzami pierwszego kontaktu pacjentów (GP) i zapytano ich opinie pod kątem obecności przeciwwskazań do włączenia pacjenta do badania. Następnie, po uzyskaniu zgody lekarza GP, kontaktowano się listownie z pacjentem, przedstawiając mu cel i metody badania. Po uzyskaniu pisemnej zgody, przysłanej zwrotnie przez pacjenta, wysłano do niego w kolejnym liście formularze ankiet. Na każdym etapie na prośbę pacjenta, kontaktowano się z nim telefonicznie celem wyjaśnienia niektórych zagadnień w zakresie badania lub pomocy przy wypełnianiu ankiet. Z 54 pacjentów, którzy przeszli zabieg MIRPN w latach 2010-2017 w Szpitalu Uniwersyteckim Cambridge (CUH), 49 pacjentów zostało zakwalifikowanych do udziału w badaniu. Po kontakcie z lekarzem GP, 2 pacjentów zostało wyłączonych z badania ze względu na ciężki stan ogólny lub ciążę, a w dalszym etapie badania jeden z pacjentów nie wyraził zgody na badanie. Łącznie uzyskano pełną odpowiedź zwrotną u 34 pacjentów (74%) z 46 pacjentów, którzy zostali ostatecznie włączeni do badania. Większość pacjentów stanowili mężczyźni (25, 74%), mediana wykonanych operacji MIRPN wynosiła 5, a mediana czas hospitalizacji wynosiła 56 dni. Średni czas, jaki upłynął od wykonania MIRPN do czasu badania wynosił 42 miesiące (zakres 4-62 mies.). Średnia ogólna ocena jakości życia i stanu zdrowia pacjentów wynosiła $68,5 \pm 21,0$. Respondenci odczuwali najniższą jakość życia w obszarze domeny relacji społecznych.

Najpoważniejszymi objawami wskazywanymi w kwestionariuszu QLQ-C30 były zmęczenie

($42,0 \pm 31,3$), bezsenność ($30,0 \pm 37,5$), ból ($27,0 \pm 29,9$) i duszność ($27,0 \pm 29,6$), natomiast zaburzenia funkcjonowania organizmu ($40,0 \pm 29,8$), nadmierne oddawanie

gazów ($38,0 \pm 30,4$), wzdęcia brzucha ($34,0 \pm 29,7$) oraz spadek siły mięśniowej ($30,0 \pm 31,6$) były najcięższymi objawami podawanymi w kwestionariuszu QLQ-PAN28(CP). Porównując otrzymane wyniki z wartościami normatywnymi dla zachodnioeuropejskiej populacji, obserwowano, że pacjenci po MIRPN wykazywali gorszą jakość życia i stanu zdrowia niż zdrowa populacja zachodnioeuropejska, a funkcje psychiczne, poznawcze i społeczne były najbardziej obniżone. Pacjenci zgłaszali większe nasilenie w wszystkich analizowanych objawach, czego zmęczenie (CD 24,8, $P < 0,0001$), duszność (CD 19,2, $P = 0,0001$), bezsenność (CD 17,6, $P = 0,0015$) i biegunka (CD 14,2, $P < 0,0001$) istotnie klinicznie i statystycznie różniły się od wyników porównywanej populacji. Warto zauważyć, że zakres zgłaszanych dolegliwości bólowych nie różnił się klinicznie od tych obserwowanych w populacji normatywnej (CD 10, $P = 0,0256$). Po porównaniu otrzymanych wyników w podgrupach pacjentów zestawionych pod kątem płci i wieku najniższą jakość życia obserwowano u mężczyzn powyżej 70 roku życia, ale największą różnicę pomiędzy otrzymanymi wynikami tj. znaczącą klinicznie i statystycznie gorszą jakość życia, obserwowano u pacjentów poniżej 50 roku życia bez względu na płeć. W kolejnym etapie badania, porównano jakość życia pacjentów do 3 lat i powyżej 3 lat od zakończenia hospitalizacji. Pacjenci <3 lata po MIRPN mieli podobne wyniki we wszystkich skalach funkcjonalnych i globalnej jakości życia związanej ze zdrowiem w porównaniu z populacją normatywną dobraną pod względem wieku i płci. Pacjenci <3 lat po MIRPN cechowali się natomiast słabszą jakością życia w porównaniu z dobraną grupą kontrolną, a różnica ta była widoczna w wielu aspektach ich życia obejmując funkcje emocjonalną, poznawczą i społeczną (CD 12) oraz trudności finansowe. Ponad 3 lata po MIRPN pacjenci wykazywali większą percepcję skutków ubocznych leczenia i obawę o przyszłość niż ci, u których minęło mniej niż 3 lata od MIRPN, natomiast zadowolenie z opieki zdrowotnej pozostało na takim samym poziomie. Obserwowano wysoki współczynnik korelacji oraz istotność statystyczną pomiędzy czasem od MIRPN, a rosnącym wpływem zmęczenia i bólu na ogólny stan zdrowia pacjentów. Wyniki tego badania sugerują, że MIRPN nie wpływa niekorzystnie na jakość życia pacjentów z ciężkim martwiczym zapaleniem trzustki po zakończeniu podstawowego leczenia. Wydaje się, że obserwowana korzyść utrzymuje się przez pierwsze 3 lata od operacji MIRPN, kiedy pacjenci określali, że mają stosunkowo dobrą ogólną jakość życia chociaż doświadczają większego zmęczenia niż populacja normatywna. W badaniu wykazano, że ból i zmęczenie stanowią najważniejsze czynniki, które niekorzystnie wpływają na jakość życia i stan zdrowia w tej grupie pacjentów. W dłuższej perspektywie (>5 lat po MIRPN) jakość życia pacjentów pogarsza się, co może odzwierciedlać rozwijanie się przewlekłego zapalenia trzustki. Właściwe jest więc skierowanie zasobów medycznych do właśnie tej grupy pacjentów, aby spróbować łagodzić obserwowane pogarszanie się

ich długoterminowej jakości życia. Strategie postępowania w tym przypadku obejmują opiekę multidyscyplinarną i terapię zastępczą enzymami trzustkowymi (PERT), badania przesiewowe w kierunku wtórnej cukrzycy trzustkowo-pochodnej (tj. cukrzycy typu 3), stosowanie inhibitorów pompy protonowej w celu optymalizacji skuteczności zastępczej terapii enzymami trzustkowymi oraz dobre praktyki żywieniowe wspierane przez dietetyków i konsultacje w poradni leczenia bólu, w przypadku takiej konieczności.

W przedstawionych pracach dr Zelga wykazał, że:

1. Stosowanie nowych „zrewidowanych” wytycznych IAP z 2017 r. pozwala na w oparciu o obecność cech wysokiego ryzyka i cech budzących niepokój przewidzieć obecność raka w IPMN w 56%. W ciągu ostatnich 15 lat obserwuje się systematyczne zwiększanie odsetka wykrywalności raka w IPMN zaczynając od 38% w pierwszej połowie pierwszej dekady obecnego wieku do 56% obecnie, co jest związane z ulepszeniem oraz coraz częstszym stosowaniem wytycznych IAP w praktyce klinicznej.
2. Obecność cech dużego ryzyka (HRS) wiąże się z bardzo dużym prawdopodobieństwem obecności dysplazji dużego stopnia lub raka w IPMN. W przypadku obecności pojedynczej cechy budzącej niepokój ryzyko HGD/IC wynosi 23%, a każda dodatkowa cecha znacznie zwiększa to ryzyko. Gdy obecne są 3 lub więcej cech budzące niepokój, ryzyko to jest podobne do posiadania jednej cechy dużego ryzyka. Nie wykazano przewagi poszczególnych cech budzących niepokój lub wysokiego ryzyka w ocenie ryzyka obecności HGD/IC w IPMN.
3. Pacjenci po resekcji trzustki z powodu IPMN, mają większą częstość występowania grupy krwi innej niż O w porównaniu do populacji ogólnej. W tej grupie pacjentów prawdopodobieństwo wykrycia raka inwazyjnego jest znacznie wyższe, jeśli dana osoba ma grupę krwi inną niż O. W przypadku czynnika Rh nie obserwowano takich zależności.
4. Nie obserwowano wpływu grupy krwi układu ABO i Rh na ogólną przeżywalność oraz przeżywalność wolną od choroby u pacjentów po resekcji trzustki z powodu IPMN.
5. Analiza i kompleksową ocenę białek obecnych w pojedynczym mikropęcherzyku zewnątrzkomórkowym pozwala na wykrywanie białek bezpośrednio związanych z progresją nowotworową w raku trzustki (m.in. KRAS i P53) w pęcherzykach zewnątrzkomórkowych, wskazując na obecność procesu złośliwego także w wczesnym

raku trzustki.

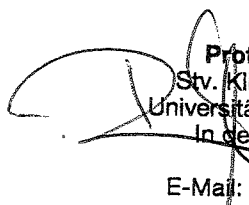
6. Przebyte ostre zapalenie trzustki o ciężkim przebiegu wpływa negatywnie na jakość życia także po zakończeniu leczenia, szczególnie w grupie pacjentów poniżej 50 roku życia. Pacjenci, u których wykonano minimalnie inwazyjną nekrozektomię w przebiegu ostrego martwiczo-krwotocznego zapalenia trzustki przez pierwsze 3 lata po zabiegu cechują się jakością życia podobną do zdrowej populacji w podobnym wieku. Po 3 latach od zabiegu następuje wyraźny spadek jakości życia związany prawdopodobnie z postępującą niewydolnością zewnątrz- i wewnątrzwydzielniczą trzustki i/lub rozwojem cech przewlekłego zapalenia trzustki.

Habilitant przedstawił szczegółową analizę bibliometryczną wykonaną przez Bibliotekę Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu na dzień 28.06.2023, wg której jest autorem bądź współautorem 27 publikacji w czasopismach naukowych, w tym 20 publikacji w czasopismach z listy Journal Citation Reports (JCR) z Impact Factor. Łączny Impact Factor: 130,917 (wg listy Journal Citation Reports wg roku opublikowania), punktacja MNiSW: 2013. Index Hirsha: 7 (wg bazy Web of Science z dn. 28.06.2023), 7 (wg bazy Scopus z dn. 28.06.2023). Liczba cytowań (bez autocytowań) 166 (wg bazy Web of Science z dn. 28.06.2023), 156 (wg bazy Scopus z dn. 28.06.2023)

Obszerny autoreferat zawiera także informacje o pozostałych publikacjach, działalności dydaktycznej, organizacyjnej, odbytych stażach zagranicznych i przeprowadzonych projektach.

Na podstawie przedstawionej dokumentacji jestem przekonany, że dr med. Piotr Zelga spełnia wszystkie wymogi prawne i zwyczajowe stawiane kandydatom ubiegającym się o tytuł naukowy doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki medyczne.

W związku z powyższym zwracam się do Kapituły Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie dr n. med. Piotra Zelgi do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.


Prof. Dr. med. Pawel Mroczkowski
Stv. Klinikdirektor der Chirurgischen Klinik
Universitätsklinikum Knappschafts-Krankenhaus
In der Schornau 23-25 44892 Bochum
Tel. 0234/299-80091
E-Mail: pawel.mroczkowski@kk-bochum.de