

Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Lorenc

Sosnowiec 09.06.2023

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Katedra i Kliniczny Oddział Chirurgii Ogólnej,

Kolorektalnej i Urazów Wielonarządowych

WSS Nr 5 Św. Barbary w Sosnowcu

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	07-07-2023
L. dz. RN-BM/	1207

OCENA

rozprawy doktorskiej lek. AGATY DIAKUN

„Analiza możliwości zastosowania wewnątrztrzewnowej hipertermii wytworzonej gazem powyżej 43°C w badaniu in vivo”.

Nowotwory złośliwe otrzewnej należą do grupy schorzeń sprawiających spore problemy terapeutyczne. U wielu chorych stosowane rutynowe metody leczenia za pomocą klasycznej chemioterapii nie przynoszą zadowalających wyników w postaci wyzdrowienia bądź znaczącego wydłużenia czasu przeżycia pacjentów nim dotkniętych. W tej grupie są: międzybłoniak, śluzak rzekomy czy pierwotny rak otrzewnej, inne rzadsze nowotwory oraz raki dające przerzuty do otrzewnej mające punkt wyjścia w wyrostku robaczkowym, jelicie grubym, żołądku czy jajniku. Rokowania dla chorych na ten typ nowotworów są niestety złe, bowiem średni czas przeżycia w tej grupie pacjentów nie przekracza 6 miesięcy. Leczenie systemowe w postaci dożylniej chemioterapii cechuje się dość niską skutecznością, ze względu na ograniczoną penetrację leków cytostatycznych do zmienionej nowotworowo otrzewnej a stosowanie radioterapii wiąże się z różnymi efektami niepożądanymi.

VDI:  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE  
Przewodniczący  
prof. dr hab. Agnieszka Haloń

Z powodu ograniczeń związanych z aktualnie stosowanym leczeniem nowotworów otrzewnej konieczne jest poszukiwanie nowych form terapii, które mogłyby doprowadzić do wyleczenia, znaczącego wydłużenia czasu przeżycia chorych lub choćby polepszenia jakości ich życia. Największą skutecznością wśród metod stosowanych w leczeniu rozsiewu nowotworów do otrzewnej procesu ma operacja cytoredukcyjna połączona z HIPEC. Jednakże temperatura stosowana w procedurze HIPEC nie przekracza 43°C a podgrzanie roztworu chemioterapeutyku powyżej tej temperatury groziłoby choremu podniesieniem temperatury wewnętrznej ciała a konsekwencji groziłoby Jego życiu i zdrowiu.

Podjęcie więc przez Doktorantkę powyższej tematyki ze szczególnym uwzględnieniem możliwości bezpiecznego wytworzenia hipertermii o temperaturze przekraczającej 43°C z ominięciem działań niepożądanych towarzyszących temu zjawisku obserwowanych przy stosowaniu roztworów wodnych ma istotne znaczenie. W celu uzyskania powyższego efektu posłużono się różnicą w pojemności cieplnej cieczy i gazów. Znacznie mniejsza od cieczy pojemność cieplna gazu pozwoliła na zredukowanie ryzyka związanego z podniesieniem temperatury właściwej ciała pacjenta, redukując tym samym zagrożenie dla zdrowia i życia pacjenta.

W piśmiennictwie niewiele jest prac omawiających ten bardzo istotny ale trudny problem, dlatego uważam, że analizowanie jakże niełatwych zagadnień ma ogromne znaczenie dla lekarzy zajmujących się leczeniem chorych z rozsiewem nowotworów do otrzewnej.

Rozprawę stanowi cykl trzech prac naukowych jednorodnych tematycznie o całkowitym współczynniku oddziaływania IF: 17,218 punktów i liczbie punktów MEN wynoszącej 300. We wszystkich tych pracach Dr Agata Diakun jest pierwszym autorem o większościowym udziale w ich powstawaniu a polegającym nastworzeniu

hipotez naukowych, przeprowadzeniu badań in vitro, weryfikacji i interpretacji zgromadzonych danych, analizie statystycznej oraz opracowaniu wyników, wniosków a także przygotowaniu publikacji do druku. Są to następujące prace:

1. „In-vivo thermodynamic exploration of gas-based intraperitoneal hyperthermia” *Front Oncol.* 2022 Aug 20;12:925724

2. „The Onset of In-Vivo Dehydration in Gas-Based Intraperitoneal Hyperthermia and Its Cytotoxic Effects on Colon Cancer Cells”

*Front Oncol.* 2022 Jun 29;12:927714

3. „Safety, feasibility, and application of intraperitoneal gas-based hyperthermia beyond 43°C in the treatment of peritoneal metastasis: An in-vivo pilot study”

*Front Oncol.* 2022 Oct 11;12:953920

Publikacje powyższe dotyczyły problemu zastosowania hipertermii przy aplikacji dootrzewnowej powietrza, jej wpływu na komórki raka jelita grubego oraz bezpieczeństwa i możliwości zastosowania tej terapii w temperaturze przekraczającej 43°C w leczeniu przerzutów do otrzewnej. Na przeprowadzenie projektu badawczego uzyskano zgodę Komisji Etycznej do spraw doświadczeń na zwierzętach we Wrocławiu (uchwała nr 029/2021/P1 z dnia 19.05.2021)

Pierwsza z prac dotyczyła oceny transferu energii termodynamicznej podczas laparoskopowej aplikacji powietrza dootrzewnowo o temperaturze 48-50°C. W badaniu tym trzy świnię poddano hipertermii (przy temperaturze 48°C, 49°C oraz 50°C) w warunkach laparoskopii diagnostycznej przy użyciu strumienia powietrza o dużym przepływie. Dokonano pomiaru strumienia powietrza wlotowego i wylotowego przy trokarze oraz obliczono termodynamiczny transfer energii. Próbkę tkanek do badań histopatologicznych pobrano w siódmym dniu po operacji. Temperatury w jamie brzusznej i w miejscu odpływu utrzymywały się na stabilnym poziomie (<40°C).

Obserwowano wzrost transferu energii termodynamicznej wraz ze wzrostem stosowanych w badaniu temperatur. Zaobserwowano koagulację naczyń włosowatych i naciek białych krwinek w warstwach otrzewnej. We wniosku podano że hipertermia umożliwia dostarczanie określonych ilości energii termodynamicznej do tkanek.

Kolejny artykuł dotyczył wpływu hipertermii wewnątrztrzewnowej na komórki raka jelita grubego. Stosowane obecnie możliwości terapeutyczne (chemioterapia dożylna i dootrzewnowa), mają ograniczoną skuteczność kliniczną, co przekłada się na złe rokowanie u pacjentów z chorobą rozsianą do otrzewnej. Hipertermia połączona z odwodnieniem komórek może być nowym sposobem leczenia przerzutów wewnątrztrzewnowych. W badaniu tym zwierzęta poddano laparoskopii diagnostycznej pod strumieniem powietrza o dużym przepływie w temperaturze 48°C, 49°C i 50°C. Zmierzono wilgotność strumienia powietrza wlotowego oraz wylotowego w celu obliczenia powierzchniowego parowania i odwodnienia komórek. Cytotoksyczność i żywotność komórek mierzono w różnych odstępach czasu. Dodatkowo przeanalizowano zmiany strukturalne odwodnionych komórek za pomocą skaningowej mikroskopii elektronowej. Autorka zwróciła uwagę, że zarówno odwodnienie jak i hipertermia były cytotoksyczne dla komórek nowotworowych ale podczas gdy odwodnienie zmniejszało żywotność komórek to hipertermia nie miała takiego wpływu. Jednak oddziaływanie odwodnienia na żywotność komórek było znacząco większe w połączeniu z hipertermią. We wniosku stwierdzono że zmiany w środowisku fizjologicznym jamy otrzewnej mogłyby znacząco zmniejszyć przerzuty wewnątrztrzewnowe i dlatego ograniczone odwodnienie jamy brzusznej może być dodatkowym narzędziem w ich leczeniu.

Ostatni z artykułów dotyczył bezpieczeństwa i możliwości zastosowania hipertermii wewnątrztrzewnowej o temperaturze przekraczającej 43°C w leczeniu przerzutów raka. Temperatura 43°C jest obecnie najwyższą stosowaną w leczeniu przerzutów raka do otrzewnej. Aktualnie brak jest informacji na temat hipertermii gazowej wykraczającej poza 43°C. To badanie jest pierwszym, które dostarcza danych in vivo o wpływie na narządy podczas, ale także po dootrzewnowej hipertermii gazowej przekraczającej 43°C. Celem tego badania było zbadanie in vivo bezpieczeństwa i skuteczności tej koncepcji postępowania z punktu widzenia biologii. W tym badaniu trzy świny poddano laparoskopii, a następnie hipertermii dootrzewnowej na bazie gazu w temperaturze 48°C, 49°C oraz 50°C w strumieniu powietrza o dużym przepływie. Przeanalizowano dane śródoperacyjne z wielu czujników pomiaru temperatury oraz śródoperacyjne dane anestezyjologiczne, w tym gazometryczne. Po operacji świny były monitorowane przez tydzień, a badania laboratoryjne przeprowadzono w dobach: 1, 3 i 7 po operacji. Podczas hipertermii dootrzewnowej nie obserwowano powikłań śród- i pooperacyjnych. Pomiar temperatury w skórze, w okolicy wątroby oraz przełyku nie wykazały wzrostu temperatury. Pooperacyjne badania laboratoryjne nie wykazały żadnych zmian w poziomie hemoglobiny, liczbie białych krwinek oraz płytek krwi jak również zaburzeń w czynności nerek. Na podstawie tych danych nie ma obaw dotyczących bezpieczeństwa stosowania hipertermii gazowej w zakresie 48°C do 50°C.

Zbiornym celem pracy było zbadanie wpływu hipertermii gazowej i dehydratacji na linię komórkową ludzkiego nowotworu jelita grubego HT-29 oraz możliwość bezpiecznego wytworzenia hipertermii gazowej powyżej 43°C w organizmie zwierzęcym.

Otrzymane wyniki Doktorantka odniosła do danych literaturowych, (które jednakże ze względu na trudną tematykę są raczej skąpe - 36 pozycji) i sformułowała bardzo wyważone wnioski wynikające z przeprowadzonych badań. W podsumowaniu Doktorantka zauważa, **że hipertermia gazowa przekraczająca 43°C potencjalnie może stać się podstawą do powstania alternatywnej metody leczenia nowotworów otrzewnej, ograniczającą rozsiew choroby nowotworowej w obrębie jamy brzusznej.**

Dwujęzyczne streszczenie odpowiada treści rozprawy i pozwala na szybką orientację w jej temacie. Zwraca uwagę duża staranność edytorska i umiejętność posługiwania się przez Doktorantkę metodami statystycznymi oraz prawidłowym doбором aktualnego piśmiennictwa. Nie dostrzegłem przy czytaniu pracy błędów, które zmniejszałyby jej wysoką ocenę.

Podsumowując, przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska oparta o zestaw trzech jednorodnych publikacji lekarki Agaty Diakun pt. **„Analiza możliwości zastosowania wewnątrzotrzewnowej hipertermii wytworzonej gazem powyżej 43°C w badaniu in vivo”** w pełni odpowiada wymaganiom stawianym rozprawom doktorskim określonym w art. 187 ust.1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668) a przedstawione drobne uwagi nie zmniejszają wysokiej oceny pracy. Zatem zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z wnioskiem o dopuszczenie lekarki Agaty Diakun do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Składam wniosek o wyróżnienie pracy.

**WIEHOWNIK**  
Oddziału Klinicznego Chirurgii Ogólnej,  
Kolorektalnej, Urazów Wielonarządowych  
Katedry Chirurgii Ogólnej,  
Kolorektalnej, Urazów Wielonarządowych  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach  
prof. dr hab. n. med. Zbigniew Lorenc