

Recenzja pracy
Wurobel
Producent
Wydziału Lekarskiego
ds. Nauki
prof. dr hab. Małgorzata Pawłowska

Łódź, dnia 20.08.2022 r.

Recenzja pracy na stopień doktora nauk medycznych lek. Jacka Wilamowskiegopt.:

„Laparoskopowa prostatektomia radykalna z zaopatrywaniem i bez zaopatrywania splotu Santoriniego-bezpieczeństwo i wyniki czynnościowe w obserwacji rocznej”

Rak gruczołu krokowego to najczęstszy nowotwór dotyczący mężczyzn w całej Europie, również w Polsce. Według Krajowego Rejestru Nowotworów liczba zachorowań na raka stercza w 2018 roku (ostatnie dane prezentowane publicznie) wyniosła w naszym kraju 16 414 przypadków, co odpowiada prawie 20% wszystkich nowotworów u mężczyzn. W roku 2022 spodziewamy się przekroczyć liczbę 20 tysięcy nowych zachorowań. Polska na tle Europy cechowała się niskim wskaźnikiem zgonów z powodu raka prostaty w latach 70-tych XX wieku. Wskaźnik ten jednak szybko wzrastał do roku 2000, następnie na kilka lat ustabilizował się, a od roku 2015 ponownie dynamicznie rośnie. Odstajemy tym samym od średniej w Unii Europejskiej, gdzie liczba zgonów z powodu tego nowotworu spadła od 2015 r. o 7%.

Chirurgiczny zabieg usunięcia prostaty jest skuteczną i uznaną metodą leczenia raka ograniczonego do narządu pozwalający uzyskać 5 i 10 letnie całkowite przeżycie na poziomie 80% i 75%. Przeżycie wolne od wznowy biochemicznej wynosi odpowiednio 70-90% i 60-80%. Obecnie stosowane techniki operacyjne uważane są za równorzędne. Badania wskazują jedynie na mniejszą utratę krwi i krótszy okres hospitalizacji pacjentów poddanych prostatektomii z użyciem robota i techniką laparoskopową. Nie wykazano różnic w zakresie dodatnich marginesów chirurgicznych czy też konieczności leczenia adjuwantowego. Jednak efekt

czynnościowy a zwłaszcza zachowanie kontynencji moczu i funkcji seksualnych są najważniejszymi kryteriami wyboru sposobu leczenia raka stercza przez pacjentów.

Podjęty przez Autora temat badań w pracy doktorskiej polegający na analizie czynników wpływających na poprawę bezpieczeństwa zabiegu oraz wyników czynnościowych po laparoskopowej prostatektomii radykalnej uważam zaniezwykle interesujący i ważny dla urologii.

We wstępie swojej pracy autor przystępnie omówił epidemiologię i etiopatogenezę raka stercza jak również problemy związane z diagnostyką i leczeniem tego schorzenia.

Szczegółowo omówił znaczenie czynników ryzyka, w tym również genetyczne aspekty tej choroby. W części poświęconej rozpoznawaniu i ocenie stopnia zaawansowania nowotworu szczegółowo przedstawił dostępne obecnie metody diagnostyczne, w tym nowe testy, nazywane czasem „płynną biopsją”, takie jak test czterech kalikrein, indeks zdrowia prostaty czy test PCA3 w moczu. Zajął się również tematyką badań obrazowych, przede wszystkim zastosowania wieloparametrycznego rezonansu magnetycznego stercza.

Autor przejrzysto przedstawił technikę prostatektomii radykalnej przeprowadzanej laparoskopowo, szczególną uwagę zwracając na zagadnienie zaopatrywania naczyń splotu Santoriniego. Dodatkowo dokładnie opisał etapy operacji przeprowadzanej bez zaopatrywania tego splotu, zwracając uwagę na możliwości uzyskiwania hemostazy.

W przypadku laparoskopowej prostatektomii radykalnej standardowym postępowaniem jest zaopatrzenie splotu Santoriniego w początkowym etapie operacji. Autor podaje, że alternatywną strategią postępowania ze splotem naczyniowym stercza jest jego przecięcie bez wcześniejszego hemostatycznego zaopatrzenia. W takiej sytuacji przecięcie kompleksu żyły grzbietowej następuje w końcowym etapie operacji, po zaopatrzeniu pęczków naczyniowo-nerwowych i odpreparowaniu stercza od odbytnicy i od pęcherza moczowego. Takie postępowanie teoretycznie może

przyczynić się do bardziej precyzyjnego odpreparowania tkanek w okolicy szczytu stercza, wymaga jednak bardzo dobrze opanowanej techniki szycia laparoskopowego.

Oceniając ogólnie pierwszy rozdział wprowadza on w sposób zrozumiały i przekrojowy w problematykę diagnostyki i leczenia małoinwazyjnego raka stercza i uwypukla zagadnienie doboru właściwej techniki operacyjnej. Należy podkreślić, że rozdział ten opracowany został niezwykle starannie, przejrzysto i czyta się go z łatwością i przyjemnością.

Jedyna uwaga dotyczy niedostatecznego moim zdaniem uwypuklenia powodów wyboru trudnej techniki postępowania ze splotem Santoriniego, czyli decyzji o niezaopatrywaniu splotu naczyniowego w początkowym etapie operacji. Dość jasne wydaje się, że intencją operatorów jest uzyskanie lepszego efektu onkologicznego, czynnościowego oraz skrócenie czasu operacji, jednak we wstępie dysertacji takie stwierdzenie nie pada.

Autor za cel swojego projektu postawił porównanie wyników czynnościowych oraz ocenę bezpieczeństwa zabiegu u pacjentów poddanych laparoskopowej prostatektomii radykalnej z zaopatrzeniem i bez zaopatrywania splotu Santoriniego. Ocena wyników czynnościowych dotyczyła najistotniejszych z punktu widzenia pacjenta problemów, czyli trzymania moczu oraz zachowania potencji po zabiegu.

Cele zostały sprecyzowane przejrzysto, a ich charakterystyka świadczy o klinicznych zainteresowaniach i dociekliwości Doktoranta.

Analizą objęto 415 chorych, u których w roku 2017 wykonano laparoskopową prostatektomię radykalną z powodu raka stercza. Pacjentów operowano w Klinice Urologii Ogólnej i Onkologicznej Collegium Medicum Uniwersytetu im. Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy oraz w Klinice Urologii i Onkologii Urologicznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Chorzy leczeni zabiegowo w Bydgoszczy operowani byli bez zaopatrywania splotu Santoriniego, a pacjenci poddani operacjom w Szczecinie mieli zaopatrywany splot Santoriniego przez podkłucie. Oceniane grupy pacjentów były porównywalne liczebnie. Przed operacją

nie stwierdzono też różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do skali Gleasona, stężenia PSA, zaawansowania miejscowego nowotworu ani objętości gruczołu krokowego.

Oceny wyników dokonywano retrospektywnie śledząc losy pacjentów do 12 miesięcy od zabiegu. Dane do przeprowadzenia badania pozyskano z historii chorób szpitalnych i ambulatoryjnych, z protokołów pooperacyjnych oraz w wyniku kontaktu bezpośredniego lub telefonicznego z pacjentem lub jego rodziną.

Stadium zaawansowania histopatologicznego nowotworu wśród pacjentów włączonych do badania zawierało w przedziale od stopnia 6 do 10 wg Gleasona. Stadium zaawansowania klinicznego choroby nowotworowej wynosiło od pT2a do pT3b N0-1. Z analizy wykluczono pacjentów z cechą guza pierwotnego cT4 oraz po przebytych zabiegach w obrębie szyi pęcherza moczowego i gruczołu krokowego.

Zgromadzony materiał badawczy poddano odpowiednim analizom statystycznym zachowując dbałość o rzetelność i dokładność wyników.

W rozdziale 4 Doktorant przedstawił wyniki swoich badań pod postacią szerokiego omówienia uzyskanego materiału, przejrzystych tabel oraz rycin.

Wyniki zaprezentowano w siedmiu podrozdziałach, zachowując klarownie kolejność realizowania celów badawczych.

Autor ustalił, że czas zabiegu w przypadku niezaopatrywania splotu Santoriniego był o 42 minuty krótszy, co okazało się różnicą istotną statystycznie. Analizowane grupy nie różniły się między sobą w odniesieniu do zaopatrywania pęczków naczyniowo-nerwowych. W grupie pacjentów z niezaopatrywanym splotem Santoriniego utrata krwi okazała się być istotnie statystycznie większa, chociaż wynosiła jedynie 85 ml. Co więcej średni spadek hemoglobiny i krwinek czerwonych nie wykazały różnic istotnych statystycznie. Przetoczenia preparatów krwiopochodnych wymagało odpowiednio 5,6% oraz 6,7% pacjentów z grupy z zaopatrywaniem i bez zaopatrywania splotu Santoriniego i nie była to różnica istotna statystycznie. Podobne, nieistotne statystycznie różnice dotyczyły czasu utrzymania

drenu w miejscu zespolenia. Średni czas pooperacyjnej hospitalizacji był taki sam i wynosił 2,7 doby.

Nieistotne statystycznie w odniesieniu do obu ocenianych grup okazało się także ryzyko wystąpienia powikłań pooperacyjnych. Nie dotyczyło to zakażeń układu moczowo-płciowego, które istotnie częściej wystąpiły u pacjentów, u których nie zaopatrywano splotu Santoriniego. Z kolei u 3 chorych, u których splot zaopatrzone wystąpiło zwężenie połączenia pęcherzowo-cewkowego, z koniecznością wykonania uretrotomii w późniejszym czasie.

Istotnym elementem oceny skuteczności leczenia było oszacowanie częstości występowania dodatnich marginesów chirurgicznych. Obecność takich marginesów stwierdzano nieco częściej w grupie pacjentów, u których dokonano zaopatrzenia splotu Santoriniego i była to różnica na granicy istotności statystycznej ($p=0,052$). Co więcej wśród pacjentów, u których nowotwór zajmował szczyt gruczołu krokowego rzadziej wykrywano obecność dodatniego marginesu w grupie operowanej bez zaopatrzenia splotu naczyniowego stercza. Świadczyć to może o nieznacznie większej dokładności preparowania w trudnej okolicy szczytu prostaty w sytuacji, kiedy nie są zakładane podkłucia w tym regionie.

Wyniki trzymania moczu nie różniły się pomiędzy metodami w 12 miesiącu obserwacji. Doktorant wykazał jednak, że powrót funkcji trzymania moczu był dłuższy w przypadku metody, w której splot Santoriniego nie był zaopatrywany. Może to wynikać z częstszego występowania raka gruczołu krokowego w obrębie szczytu narządu i konieczności bardziej rozległej resekcji w tej okolicy.

Po 12 miesiącach obserwacji zaburzenia potencji okazały się mniejsze w grupie pacjentów, u których zaopatrywano splot naczyniowy stercza, co być może należy tłumaczyć ponownie zaawansowaniem nowotworu w obrębie szczytu prostaty w grupie alternatywnej.

Doktorant stwierdził ponadto, że wzrastający wiek i zaawansowanie miejscowe raka jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym trzymania moczu u pacjentów

poddanych laparoskopowej prostatektomii radykalnej niezależnie od sposobu postępowania ze splotem Santoriniego.

W następnym, 5-tym rozdziale zatytułowanym: Dyskusja, Autor na 20 stronach odnosi się do wyników swoich badań porównując je z najnowszymi danymi z literatury tematu. Oceniając ten rozdział należy podkreślić głęboką znajomość tematyki poruszanych zagadnień.

W dyskusji Autor szczegółowo i przystępnie omawia problematykę leczenia radykalnego raka gruczołu krokowego.

Podkreśla, że trzymanie moczu oraz zachowanie potencji mają wymierny wpływ na codzienne życie pacjenta. Pojawienie się nietrzymania moczu po prostatektomii wpływa na obniżenie nastroju oraz zniechęca pacjentów do powrotu do przedoperacyjnego stylu życia. Dotychczas zidentyfikowano wiele czynników mogących wpływać na efekt czynnościowy po operacji. Jednym z bardziej istotnych pozostaje doświadczenie operatora, a także dostępność specjalistycznego instrumentarium chirurgicznego oraz opieka okołoperacyjna. Ważnym elementem poprawy wyników pooperacyjnych jest oczywiście rozwój i poprawa technik zabiegowych. Zmiany wprowadzane przez różnych autorów podlegają najczęściej jednoosobkowej, mniej wiarygodnej, czasem subiektywnej ocenie. Projekt badania zrealizowany przez Doktoranta zakładający porównanie wyników leczenia pacjentów w dwóch ośrodkach stosujących rutynowo odmienną technikę zaopatrzenia splotu Santoriniego jest z tego powodu niezwykle interesujący. Szczególne znaczenie wydaje się mieć obserwacja dotycząca konsekwencji preparowania okolicy szczytu stercza w obu porównywanych grupach pacjentów. W Dyskusji autor sugeruje, że mała odległość między pseudotorebką stercza a miejscem założenia szwu hemostatycznego może zwiększać ryzyko dodatniego marginesu w tej okolicy. Z drugiej strony manewr ten może sprzyjać zaoszczędzeniu przebiegających w tej okolicy włókien nerwowych, co być może przekłada się na szybszy powrót funkcji trzymanie moczu. Autor podkreśla, że u mężczyzn z niezaopatrzonym splotem Santoriniego rzadziej występowały dodatnie marginesy chirurgiczne w okolicy szczytu stercza, jednak zwiększony obszar generowania urazu okolicy zwieracza skutkowałam dłuższym

okresem powrotu kontynencji. Doktorant zwraca też uwagę, że włókna nerwowe zaopatrujące kompleks zwieracza nie stanowią wyodrębnionej struktury anatomicznej, lecz tworzą sieć, która w okolicy szczytu może obejmować całą przednią powierzchnię stercza. Taka konfiguracja czyni ją podatną na niskoenergetyczne uszkodzenia mechaniczne i termiczne.

Autor na koniec postuluje zaplanowanie kolejnych badań z wykorzystaniem obrazowania szczytu stercza za pomocą rezonansu magnetycznego w celu dalszego poszukiwania techniki najbardziej odpowiedniej dla danego pacjenta. Mogłoby to, jak słusznie Autor zauważa, umożliwić personalizację zabiegu i zoptymalizować wynik onkologiczny i czynnościowy.

Wyniki przeprowadzanych badań pozwoliły Autorowi uzyskać interesujący materiał naukowy, na podstawie którego zrealizował postawione cele i wysnuł interesujące wnioski.

Recenzowana praca liczy 95 stron komputerowego maszynopisu i zawiera oprócz wstępu i celów badań, 3 rozdziały oraz wnioski i 139 cytowanych w pracy pozycji piśmiennictwa. Należy podkreślić, że większość pozycji piśmiennictwa omawianych w tekście pochodzi z ostatnich kilku lat.

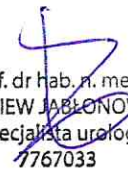
W pracy Autor zamieścił 23 tabele i 4 ryciny, które dokumentują w przejrzysty sposób szczegóły stosowanych metod i wyników badań.

Poza publikacjami wchodzącymi w skład rozprawy doktorskiej autor zamieścił obszernie streszczenia w języku polskim i angielskim doskonale przybliżające założenia pracy badawczej jak również opisujące w zwięzły sposób uzyskane wyniki oraz dalsze zamierzenia naukowe.

Wartość merytoryczną przeprowadzonych badań oceniam bardzo wysoko. Opracowanie doktoranta jest bardzo wnikliwe, przekrojowe i nowatorskie, a liczebność omawianych grup, ich jednorodność i kompletność materiału pozwala na równorzędną dyskusję z autorami zagranicznymi.

Oceniana praca lek. Jacka Wilamowskiego pt.: „*Laparoskopowa prostatektomia radykalna z zaopatrywaniem i bez zaopatrywania splotu Santoriniego-bezpieczeństwo i wyniki czynnościowe w obserwacji rocznej*” jest samodzielnym dorobkiem naukowym Autora i wykazuje jego dużą ogólną wiedzę w tematach związanych z epidemiologią, patogenezą, diagnostyką i leczeniem chorych na raka gruczołu krokowego. Praca dowodzi także sprawności i umiejętności w prowadzeniu badania naukowego. Uważam, że Doktorant zrealizował cele swojej pracy, a sama dysertacja odpowiada wymogom stawianym rozprawom doktorskim i odpowiada warunkom określonym w art.13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym.

Stawiam przeto wniosek Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy o jej przyjęcie i dopuszczenie lek. Jacka Wilamowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Dodatkowo, ze względu na dużą wartość naukową ocenianego projektu wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.


Prof. dr hab. n. med.
ZBIGNIEW JABŁONOWSKI
specjalista urolog
7767033

Prof. dr hab.n. med. Zbigniew Jabłonowski

I Klinika Urologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi