



Dr hab. n. med. Sławomir Poletajew, prof. CMKP

II Klinika Urologii

Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Jacka Wilamowskiego pod tytułem „Laparoskopowa prostatektomia radykalna z zaopatrywaniem i bez zaopatrywania splotu Santoriniego – bezpieczeństwo i wyniki czynnościowe w obserwacji rocznej”

Wstęp

Rak gruczołu krokowego jest aktualnie najczęstszym nowotworem złośliwym rozpoznawanym u mężczyzn w Polsce. Leczenie pacjentów dotkniętych chorobą stanowi dziś jeden z głównych obszarów działalności zawodowej urologów. Obok radioterapii, wycięcie gruczołu krokowego jest standardową metodą leczenia radykalnego. Technika operacyjna jest znana od lat i stopniowo poddawana ulepszeniom i modyfikacjom.

Jednym z krytycznych punktów radykalnej prostatektomii jest zaopatrzenie i przecięcie splotu Santoriniego, stanowiącego sieć naczyń żylnych przebiegających po przedniej powierzchni prostaty. Przebieg tego etapu operacji w znacznym stopniu determinuje śródoperacyjną utratę krwi. Zaopatrzenie splotu żylnego poprzez jego podkucie i/lub podwiązanie przed jego przecięciem ma na celu zapobiec krwawieniu. Zabieg jest jednak wymagający i czasochłonny.

Rozwój technik endoskopowych w urologii stworzył szereg nowych możliwości operacyjnych, poprawiających wyniki chirurgiczne, skracających czas operacji, umożliwiających nowe zabiegi. Pokłosiem wprowadzenia i rozwoju endoskopowej radykalnej prostatektomii jest między innymi koncepcja pominięcia etapu zaopatrywania splotu Santoriniego. Przeprowadzone wstępne obserwacje wskazują na bezpieczeństwo i skuteczność chirurgiczną takiego postępowania.

Uwagi ogólne i redakcyjne

Przekazana mi do oceny rozprawa doktorska lekarza Jacka Wilamowskiego pod tytułem „Laparoskopowa prostatektomia radykalna z zaopatrywaniem i bez zaopatrywania splotu Santoriniego – bezpieczeństwo i wyniki czynnościowe w obserwacji rocznej” jest napisana w układzie typowym dla tego typu opracowań. Druk komputerowy obejmuje 95 stron. Układ pracy jest właściwie i logicznie zaplanowany.

Zasadnicza część rozprawy została podzielona na następujące rozdziały: wstęp, cele, materiał i metody, wyniki, dyskusja oraz wnioski. W prezentacji wyników posłużono się dodatkowo 4 rycinami oraz 23 tabelami. O ile liczba tabel jest znaczna,

a niektóre z nich są skomplikowane, o tyle treść zawarta w większości z nich uzasadnia ich obecność i ułatwia odbiór prezentowanych danych. Trzeba jednak krytycznie zauważyć, że praktycznie wszystkie dane zawarte w tabelach są również przedstawione opisowo w tekście, przez co tabele stanowią nie tyle uzupełnienie tekstu, co jego powtórzenie.

W dalszej części rozprawy czytelnik odnajdzie streszczenia w języku polskim i angielskim, przy czym o ile przedstawiają one skrótowo wyniki badania, o tyle próżno szukać w nich wniosków. Dokument zamykają przejrzysty spis piśmiennictwa, pomocny wykaz stosowanych skrótów oraz kopia opinii Komisji Bioetycznej. Wśród cytowanych pozycji piśmiennictwa odnaleźć można 139 artykułów i opracowań, w dominującej większości opublikowanych w ostatnim dziesięcioleciu. Uwagę zwraca, iż jedynie dwa z nich stanowią dorobek polskich autorów.

Tekst jest napisany starannie, poprawną polszczyzną. O ile w tekście można znaleźć zapożyczenia językowe (np. symptomy, diagnozować, marker, transrektalny, kontynencja), konstrukcje z języka potocznego (np. „zakładać cewnik”, „przebyty follow-up”, „obchodzić się z kompleksem żyły”), o tyle występują one sporadycznie i nie zakłócają ogólnego dobrego odbioru staranności edytorskiej Doktoranta. Co więcej, nie umniejszają one w żadnym stopniu wartości merytorycznej przedstawionego badania.

Podsumowanie projektu badawczego

Doktorant przeprowadził retrospektywną analizę wyników chirurgicznych, onkologicznych i czynnościowych leczenia operacyjnego pacjentów z rakiem prostaty z uwzględnieniem dwóch odmiennych metod postępowania względem żylnego splotu Santoriniego. Do analizy włączono łącznie 415 pacjentów operowanych metodą laparoskopową w dwóch ośrodkach akademickich przez 10 różnych urologów. Miejsce przeprowadzenia operacji determinowało sposób postępowania względem splotu Santoriniego. W jednym ośrodku u wszystkich pacjentów dokonywano jego podłączenia przed przecięciem. W drugim ośrodku splot Santoriniego był przecinany pod kątem 45 stopni bez uprzedniego zaopatrzenia, po czym uciskany do czasu zakończenia zespolenia pęcherzowo-cewkowego.

U pacjentów operowanych bez zaopatrzenia szwem chirurgicznym splotu Santoriniego zaobserwowano krótszy czas operacji, niższe ryzyko dodatniego marginesu chirurgicznego w obrębie szczytu stercza, szybszy powrót trzymania moczu oraz gorszą jakość wzwodów prącia. W aspekcie licznych pozostałych analizowanych zmiennych nie odnotowano istotnych różnic. Na podstawie badania wnioskować można, iż skuteczność i bezpieczeństwo radykalnej prostatektomii laparoskopowej, podczas której nie podkłuwa się splotu Santoriniego, nie ustępuje technice tradycyjnej.

Ocena merytoryczna pracy

Uzasadnienie podjęcia badań Doktorant czytelnie, choć dość pobieżnie i bez wartościowej złożoności, przedstawia w rozdziale „Dyskusja”.

Rozdział „Wstęp”

W rozdziale „Wstęp” Doktorant w kolejnych podrozdziałach szczegółowo przedstawia kliniczne aspekty raka gruczołu krokowego, zaczynając od danych epidemiologicznych, poprzez diagnostykę i omówienie opcji terapeutycznych, kończąc na szczegółowych danych dotyczących przebiegu i różnych jego modyfikacjach oraz możliwych powikłaniach radykalnej prostatektomii. Ze szczególnym zainteresowaniem i satysfakcją czyta się opis technik zaopatrywania splotu Santoriniego, który wprowadza czytelnika w istotę poruszanego problemu badawczego.

Rozdział „Wstęp” właściwie wprowadza w tematykę przeprowadzonego badania. Doktorant przedstawia wszystkie istotne wiadomości, a jednocześnie trafnie skraca lub pomija informacje, które z punktu widzenia rozprawy nie mają odpowiedniej wartości. Sprzyja to skupieniu na istocie problemu badawczego już od pierwszych stron lektury.

Rozdział „Cele”

Rozdział stanowią w istocie trzy równoważniki zdań przedstawiające najważniejsze cele przeprowadzonego badania. Przyjęte cele pracy uważam za uzasadnione naukowo i klinicznie.

Rozdział „Materiał i metody”

W trzech podrozdziałach przedstawiono kolejno kryteria włączenia, przebieg leczenia i oceniane parametry oraz metody statystyczne.

Przeprowadzone badanie stanowi retrospektywną analizę porównawczą wyników leczenia operacyjnego z powodu raka prostaty w dwóch grupach pacjentów, operowanych w dwóch różnych ośrodkach urologicznych z zastosowaniem dwóch odmiennych opcji postępowania względem splotu Santoriniego przed jego przecięciem. W grupie 237 pacjentów operowanych w uniwersyteckiej Klinice Urologii w Szczecinie splot Santoriniego był podkłuwany. Takie postępowanie uznano za standard, przez co ta grupa pacjentów została przedstawiona jako kontrolna. W grupie 222 pacjentów operowanych w uniwersyteckiej Klinice Urologii w Bydgoszczy splot Santoriniego był przecinany bez uprzedniego zaopatrzenia. Ocena bezpieczeństwa i wpływu na wyniki czynnościowe takiego postępowania była głównym przedmiotem projektu naukowego, przez co ta grupa pacjentów została przedstawiona jako badana. Trzeba jednak zauważyć, iż o ile w grupie badanej splot nie był podkłuwany lub podwiązywany przed przecięciem, o tyle był on przecinany w odmienny sposób pod kątem 45 stopni oraz był uciskany ssakiem i/lub zgłębnikiem Benique do czasu zakończenia zespolenia pęcherzowo-cewkowego. O tych ważnych aspektach Doktorant nie wspomina na etapie opisu metody, poświęcając im uwagę dopiero w

rozdziale „Dyskusja”. Poza powyższą uwagę, opis metody uważam za wyczerpujący. Z kolei charakterystykę pacjentów w większej części przeniesiono do rozdziału „Wyniki”.

Identyfikuję trzy fakty o potencjalnym wpływie na obserwowane wyniki, których Doktorant nie dyskutuje w sposób satysfakcjonujący w przedstawionej dysertacji.

1. Poza kwestią postępowania względem splotu Santoriniego, badane grupy różniła również technika wykonywania zespolenia pęcherzowo-cewkowego. Poświęcono temu krótki akapit w rozdziale „Dyskusja”, odnosząc się jednak wyłącznie do kwestii trzymania moczu po operacji oraz czasu trwania operacji z pominięciem innych analizowanych punktów końcowych.
2. Retrospektywny charakter pracy jest prawdopodobnie najważniejszym ograniczeniem przedstawionego badania. Badanie prospektywne mogłoby stworzyć szansę na dokładniejszą i bardziej wiarygodną ocenę szeregu parametrów klinicznych.
3. Pacjenci byli operowani przez łącznie 10 urologów w dwóch ośrodkach akademickich. Zakładając zróżnicowane doświadczenie i zróżnicowany temperament chirurgiczny operatorów i zespołów operacyjnych, należy brać pod uwagę, iż fakt ten generuje dodatkowy czynnik o udowodnionym i silnym wpływie na przyjęte punkty końcowe badania.

Rozdział „Wyniki”

Rozdział „Wyniki” otwiera przedstawienie charakterystyki onkologicznej pacjentów z obu grup badania wraz z ich porównaniem. Pacjenci z obu grup różnili się pod kątem odsetka przypadków raka wysokiego ryzyka oraz ryzyka okołoperacyjnego ocenianego skalą ASA na niekorzyść grupy kontrolnej oraz odsetka pacjentów obciążonych chorobą wieńcową na niekorzyść grupy badanej. Na tym etapie uwagę zwraca fakt, iż analiza statystyczna obejmująca zmienne jakościowe o charakterze porządkowym (np. interpretacja kliniczna wyniku kwestionariusza IIEF-5, ryzyko okołoperacyjne według skali ASA) dostarcza kilku wartości parametru p porównujących osobno każdy wynik pomiędzy grupami. W moim przekonaniu należałoby spodziewać się jednej wartości p, analizującej całość danych i dającej jasną informację o statystycznej istotności różnic w badanym parametrze klinicznym.

W kolejnym podrozdziale Doktorant przedstawia parametry i wyniki okołoperacyjne. Stwierdza, iż w grupie badanej operacje były średnio o 42 minuty krótsze w porównaniu z grupą kontrolną. O ile jest to bardzo cenna informacja, o tyle nie wiadomo z czego wynika obserwowana różnica. Być może jest to zysk z pominięcia etapu zaopatrzenia splotu Santoriniego, być może efekt odmiennej techniki zespolenia pęcherzowo-cewkowego, być może efekt działania innego lub kilku innych czynników. Z praktycznego punktu widzenia trudno zakładać aby doświadczonemu operatorowi podkucie splotu Santoriniego zajmowało średnio aż 42 minuty. Kolejna obserwowana różnica dotyczy mniejszej utraty krwi u pacjentów operowanych z zaopatrzeniem splotu Santoriniego w subiektywnej ocenie operatora po operacji, co nie odnalazło

potwierdzenia w ocenie na podstawie wyników badań laboratoryjnych. Rozdźwięk obserwowany pomiędzy dwiema metodami oceny tego samego punktu końcowego wymaga komentarza, którego brakuje tak w rozdziale „Wyniki”, jak i „Dyskusja”.

W analizie powikłań pooperacyjnych odnotowano wyższy odsetek zakażeń układu moczowo-płciowego w grupie pacjentów operowanych bez zaopatrywania splotu Santoriniego. Ponadto, odnotowano odmienną częstość występowania powikłań stopnia III według klasyfikacji Clavien-Dindo pomiędzy grupami. Dane w zakresie powikłań pooperacyjnych przedstawione są bardzo wnikliwie i rzetelnie. Do tej części nie wnoszę żadnych uwag.

W dalszej części tekstu przedstawiono dość szczegółowo wyniki onkologiczne. Odnotowano, iż w grupie pacjentów, u których zaopatrywano splot Santoriniego, nowotwór istotnie częściej zajmował szczyt stercza. Jednocześnie w tej grupie pacjentów częściej obserwowano dodatni margines chirurgiczny. Doktorant błyskotliwie łączy te dwa fakty, sugerując możliwą zależność pomiędzy nimi. Warto jednak zauważyć, iż ryzyko dodatniego marginesu chirurgicznego przynajmniej teoretycznie może być wynikiem postępowania względem splotu Santoriniego. W dwóch grupach pacjentów włączonych do analizy porównawczej, przecięcie splotu Santoriniego następowało w biegunowo odmiennych fazach operacji. W przypadku pacjentów z grupy badanej stanowiło w zasadzie ostatni etap resekcji. W przypadku pacjentów z grupy kontrolnej podkucie i przecięcie splotu Santoriniego było jednym z pierwszych etapów części resekcyjnej operacji. Można tym samym brać pod uwagę krwawienie ze splotu Santoriniego po jego przecięciu utrudniające precyzyjne przeprowadzenie dalszych etapów operacji w grupie kontrolnej, jak i większą mobilność oraz brak szwu hemostatycznego ułatwiający operowanie w grupie badanej. Doktorant częściowo omawia te aspekty w rozdziale „Dyskusja”. Odsetek pacjentów z obecnością nowotworu przekraczającego torebkę prostaty lub naciekającego pęcherzyki nasienne nie różnił się pomiędzy grupami. Rozważania w temacie dodatniego marginesu chirurgicznego są nie tylko ciekawe, ale i bardzo ważne z praktycznego punktu widzenia przy ocenie modyfikacji techniki operacyjnej. Z pewnością wnioskowanie byłoby łatwiejsze i bardziej wiarygodne gdyby Doktorant bardziej szczegółowo opisał umiejscowienie dodatnich marginesów chirurgicznych oraz przedstawił dłuższy okres obserwacji. Przy aktualnej długości obserwacji ocena w kierunku wznowy biochemicznej ograniczona jest małą liczbą zdarzeń.

Ostatnią część rozdziału „Wyniki” stanowi przedstawienie wyników czynnościowych w zakresie trzymania moczu oraz zaburzeń wzrodu prącia. Zaobserwowano, iż w obserwacji rocznej pacjenci z obu grup osiągnęli podobne wyniki w zakresie trzymania moczu, przy czym w grupie pacjentów z grupy badanej trzymanie moczu było wyjściowo zachowane u większego odsetka pacjentów lub szybciej ulegało poprawie. Jednocześnie we wczesnym okresie pooperacyjnym większość pacjentów z grupy badanej wymagała stosowania co najmniej czterech wkładek chłonnych na dobę, podczas gdy w grupie kontrolnej większość pacjentów potrzebowała 1 lub 2 wkładek. Odnotowane różnice są bardzo ważne i wskazują na nowe aspekty w

spojrzeniu na proces utrzymania lub powrotu trzymania moczu po prostatektomii. Wartość wyników mogłaby dodatkowo zostać podniesiona poprzez analizę wieloczynnikową biorącą pod uwagę inne czynniki wpływające na ryzyko nietrzymania moczu po operacji, w tym jakość trzymania moczu przed operacją, długość cewki błonistej w obrazie rezonansu magnetycznego, możliwość zaoszczędzenia szyi pęcherza moczowego i inne.

W ocenie funkcji erekcyjnej prącia nie odnotowano istotnych różnic w odniesieniu do ogólnego odsetka pacjentów podejmujących aktywność płciową w obserwacji rocznej. Jednocześnie jakość wzrodu oceniana w kwestionariuszu IIEF-5 była ogólnie lepsza w grupie pacjentów, u których zaopatrywano splot Santoriniego. Warto przy tym zwrócić uwagę, że możliwość uzyskania i podtrzymania wzrodu prącia nie jest jedynym czynnikiem wpływającym na decyzję o kontynuacji życia intymnego. Istotny wpływ na aktywność seksualną pacjentów leczonych przeciwnowotworowo mają czynniki psychologiczne. Co więcej, w przedmiotowej analizie, u pacjentów z zaopatrzonym splotem Santoriniego można rozpatrywać niższą samoocenę i strach przed sferą seksualną wobec wyższego odsetka pacjentów z nietrzymaniem moczu w początkowej obserwacji, większe nasilenie czynników psychologicznych wobec wyższego odsetka pacjentów z nowotworem wysokiego ryzyka, jak i gorszą sprawność fizyczną wobec wyższego ryzyka okołoperacyjnego ocenionego w skali ASA. Takie rozważania byłyby cennym uzupełnieniem rozdziału „Dyskusja”.

Rozdział „Dyskusja”

Rozdział „Dyskusja” stanowi dojrzałe i szerokie omówienie wyników wraz z rozważaniami praktycznymi procesów leżących u podstaw lub wynikających z obserwowanych zjawisk oraz odniesieniem do wyników literaturowych w dostępnym zakresie. Lektura ma dużą wartość poznawczą.

W zakresie oceny rozdziału „Dyskusja” zgłaszam dwie uwagi krytyczne.

1. Można odnieść wrażenie, że rozdział jest napisany do pewnego stopnia chaotycznie. Dyskusja wyników onkologicznych miesza się z wynikami czynnościowymi i chirurgicznymi. Być może dobrym rozwiązaniem dla Doktoranta, jak i czytelnika byłoby podzielenie stosunkowo długiego tekstu na podrozdziały, tak jak z dobrym efektem uczyniono to we wcześniejszych rozdziałach.
2. Doktorant nie przedstawia słabych stron i ograniczeń przeprowadzonego badania. Umiejętność i gotowość do krytycznej oceny własnego materiału naukowego jest bez wątpienia jednym z najtrudniejszych etapów prowadzenia badań.

Rozdział „Wnioski”

Wnioski z przeprowadzonego badania przedstawione są w siedmiu punktach. Wszystkie uważam za klinicznie istotne. Wszystkie wynikają bezpośrednio z przedstawionej pracy, choć sposób prezentacji wniosku numer 6 może błędnie sugerować, iż opiera się na danych literaturowych.

Podsumowanie i wnioski końcowe

Praca doktorska lekarza Jacka Wilamowskiego przedstawia wartościowe i oryginalne badanie naukowe. Podjęto w nim klinicznie ważny problem optymalizacji techniki chirurgicznej w aspekcie postępowania względem splotu naczyniowego Santoriniego u mężczyzn poddawanych radykalnej prostatektomii z powodu raka gruczołu krokowego. Problem naukowy i założenia badawcze zostały właściwie określone oraz satysfakcjonująco wyczerpane. Uzyskane wyniki są cenne, przedstawiają istotną wartość zarówno dla nauki, jak i dla codziennej praktyki urologicznej. Sformułowane wnioski są trafne i wynikają bezpośrednio z uzyskanych wyników. Poprawność edytorska rozprawy, w tym układ pracy i poprawność językową, jest satysfakcjonująca.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.). Wnioskuje do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu o dopuszczenie lekarza Jacka Wilamowskiego do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora.



Warszawa, 20 lipca 2022