

Recenzja pracy
Wniosek o udzielenie
Prof. dr hab. Małgorzata Pawłowska
Prodziekan
Wydziału Lekarskiego
ds. Nauki

11.09.2022 r. Warszawa

dr hab. n. med. Roman Sosnowski, Prof. NIO-PIB
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy
ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

Recenzja pracy doktorskiej Pana Jacka Wilamowskiego „Laparoskopowa prostatektomia radykalna z zaopatrywaniem i bez zaopatrywania splotu Santoriniego – bezpieczeństwo i wyniki czynnościowe w obserwacji rocznej” przedstawionej mi do oceny przez Wysoką Radę Nauk Medycznych Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Wydział Lekarski Collegium Medicum w Bydgoszczy.

Przedstawiona mi praca liczy 95 stron i napisana jest w typowym układzie. Spis treści ma klasyczną, klarowną strukturę z podziałem na: wprowadzenie, teoretyczne podstawy pracy, cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim piśmiennictwo zawierające 139 pozycji oraz wykaz skrótów. Praca nie zwiera spisu 23 zamieszczonych tabel oraz 4 rycin, co mogłoby pomóc w szybkim odnalezieniu właściwych informacji. Na uwagę zasługuje staranna strona redakcyjna i edycyjna pracy. Ponadto wg recenzenta umieszczenie spisu skrótów na początku rozprawy ułatwia odnajdywanie właściwych haseł.

We wstępie pracy autor dokładnie przedstawia zagadnienia związane z rakiem gruczołu krokowego. Poruszane tematy dotyczą: epidemiologii, czynników ryzyka, oceny stopnia zaawansowania klinicznego i histopatologicznego, objawów, diagnostyki oraz leczenia. Z obowiązku recenzenta pragnę nadmienić, iż współcześnie biomarkerem z moczu zalecanym przez EAU jest także SelectMDX a w diagnostyce tkankowej ConfirmMDX, szczególnie stosowany przy ujemnym wyniku pierwszej biopsji. Ponadto zwracam uwagę na zapożyczone z angielskiego zwroty np. rehospitalizowani których powinniśmy unikać w polskim piśmiennictwie naukowym.

Bardzo dokładnie opracowanym podrozdziałem jest opis prostatektomii radykalnej techniką laparoskopową. Doktorant w sposób szczegółowy przedstawia anatomie splotu Santoriniego będącego istotnym elementem tematu rozprawy. Ciekawym wątkiem na które zwraca uwagę recenzent jest tło historyczne odkrycia przebiegu i funkcji splotu Santoriniego. W kolejnych etapach rozprawy autor przedstawia technikę operacji polegającą na zaopatrzeniu lub nie tego układu żylnego w czasie prostatektomii.

Recenzent zwraca uwagę na dostępność w literaturze nowszej (z 2018 roku) wersji nomogramu Brigantiego uwzględniającego wynik mpMRI (Gandaglia G, ... Briganti A. A Novel Nomogram to Identify Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection Among Patients with Clinically Localized Prostate Cancer Diagnosed with Magnetic Resonance Imaging-targeted and Systematic Biopsies. Eur Urol. 2019 Mar;75(3):506-514.)

Z obowiązku recenzenta zachęcam do poprawnego opisu procedur medycznych bez ich personalizacji np. „Laparoskopowa prostatektomia radykalna może pochwalić się dobrymi wynikami”.

Wnikliwie opracowanym podrozdziałem jest temat przedstawiający powikłania radykalnej prostatektomii. Recenzent zwraca uwagę na kilka innych metod oceny trzymania moczu po zabiegu np. pad-test 1 h a nie tylko 24h; kwestionariusze np. International Consultation on Urinary Incontinence Short Form series (ICIQ-UI SF) czy Male Lower Urinary Tract Symptoms Long Form (ICIQ-MLUTS LF).

Recenzent zwraca także uwagę, iż obecnie dzięki ultraczułym, powszechnie stosowanym metodom oznaczania stężenia PSA za wartość nieoznaczalną określa się wartość na poziomie tysięcznym np. 0,008 ng/mL. Wartość 0,1 ng/mL w aspekcie nadiru powinna być uznana za przetrwałą wartość po zabiegu (ale nie „zerowe” stężenie). Wg najnowszych wytycznych EAU stężeniem PSA uznawanym za wznowę biochemiczna jest wartość 0,4 ng/mL (cyt: *After RP, the threshold that best predicts further metastases is a PSA > 0.4 ng/mL and rising*), choć zgadzam się z doktorantem, iż powszechnie stosowaną wartością PSA jest 0,2 ng/mL.

Zdefiniowane postępowanie przez autora w zakresie przerzutów do węzłów chłonnych wg najnowszych wytycznych towarzystw naukowych jest zindywidualizowane i przy niewielkiej liczbie zajętych węzłów chłonnych i braku innych czynników ryzyka postępowanie polegające na obserwacji jest uzasadnioną opcją.

Cele pracy zostały prawidłowo sformułowane. Do najważniejszych zalicza się ocenę wpływu sposobu postępowania ze splotem Santoriniego na powrót funkcji trzymania moczu i potencji u pacjentów po laparoskopowej prostatektomii radykalnej oraz ocenę czynników mogących mieć wpływ na powrót funkcji trzymania moczu u pacjentów po laparoskopowej prostatektomii radykalnej.

Metody i narzędzia statystyczne zostały dobrane we właściwy sposób a przedstawienie danych jest zgodne z obowiązującymi standardami. Autor poddał analizie pacjentów, u których wykonano laparoskopową prostatektomię radykalną w dwóch ośrodkach. W pierwszym oddziale w trakcie operacji zaopatrywano splot Santoriniego poprzez podkucie, które poprzedzało jego odcięcie od stercza. W drugim oddziale splot Santoriniego nie był zaopatrywany u wszystkich pacjentów.

Doktorant w bardzo dokładny sposób przedstawił schemat wykonywanych operacji w poszczególnych ośrodkach. Recenzent zwraca się z zapytaniem o referencje do zakładania 3-4 szwów pojedynczych na tylną część zespolenia i szwu ciągłego na jego część przednią – sposób ten jest rzadko obecnie stosowany. Ponadto zwraca uwagę brak stosowania rehabilitacji w okresie przed i po operacyjnym – z jakich powodów protokół taki nie był stosowany w obu ośrodkach.

Metody oceny funkcji trzymania moczu jak i oceny potencji zostały właściwie dobrane i przeprowadzone zgodnie z aktualną wiedzą badawczą.

Wyniki pracy zostały przedstawione w sposób przejrzysty i uporządkowany. Ich zilustrowanie za pomocą tabel ułatwia lekturę pracy.

Doktorant w bardzo skrupulatny sposób ocenił badane grupy pod względem wielu czynników m.in. histopatologicznych, masy ciała, ilości wykonywanych biopsji, chorób współistniejących itp.

Recenzent zwraca się z zapytaniem jaka była przyczyna istotnej różnicy w obu grupach pod względem ryzyka znieczulenia? (częściej operowano chorych z ryzykiem ASA I i ASA II ($p < 0,001$) w grupie z zapotrzeźnieniem splotu, natomiast w metodzie bez zaopatrywania splotu Santoriniego znamienne częściej poddawano pacjentów z ryzykiem ASA III ($p < 0,001$)).

Podobne pytanie o wy tłumaczenie przyczyny dotyczącej różnic w sferze seksualnej - wszyscy pacjenci przed operacją pytani byli o aktywność seksualną, którą potwierdziło 345 (83,1%) pacjentów, w tym 159 (77,6%) i 186 (88,6%) chorych odpowiednio w grupach z zaopatrywanym i niezaopatrywanym splotem Santoriniego – różnica w zakresie potwierdzonej aktywności seksualnej była istotna pomiędzy populacjami ($p=0,004$). Ta ostatnia różnica mogła mieć istotny wpływ na uzyskane wyniki w zakresie sfery seksualnej.

Kolejna analiza dotyczyła parametrów okołoperacyjnych i przeprowadzona została w sposób rzetelny. Wśród wielu analizowanych czynników istotnym parametrem był czas zabiegu. W grupie pacjentów z niezaopatrywanym splotem Santoriniego zabieg trwał przeciętnie 98 minut i był to czas krótszym o 42 minuty w porównaniu do grupy z zaopatrywanym splotem. Różnica ta okazała się istotną ($p<0,001$). Recenzent zwraca uwagę, iż na czas trwania zabiegu, zaopatrywanie splotu Santoriniego czy preparowanie w sytuacji bez jego zaopatrzenia mógł mieć wpływ staż i doświadczenie operatora. Urolodzy pochodzili z dwóch różnych ośrodków i mieli różne doświadczenie w wykonywaniu tej operacji.

Kolejnym ważnym analizowanym parametrem co do którego czytający rozprawę mógł spodziewać się różnic w obu podgrupach było krwawienie śródoperacyjne. Grupa pacjentów z niezaopatrywanym splotem Santoriniego traciła średnio o 85 ml krwi więcej w porównaniu do grupy z zaopatrywanym splotem Santoriniego i różnica ta była znamienna ($p<0,001$), natomiast średni spadek hemoglobiny i erytrocytów były nieistotne pomiędzy grupami ($p=0,945$; $p=0,970$).

Badacz w rzetelny sposób przeanalizował i inne parametry jak czas hospitalizacji, zakres operacji, czas utrzymywania drenów itp.

Bardzo ważnym i dokładnie opracowanym tematem są powikłania poopercyjne które m.in. były jednym z głównych wątków doktoratu. Autor w dokładny sposób przedstawił te dane uwzględniając obowiązujące skale i zasady klasyfikowania. Recenzent zwraca się z zapytaniem w jakim mechanizmie następowało krwawienie z pęcherza moczowego po zabiegu operacyjnym? W badanych grupach odsetek tego typu powikłań jest istotny i wynosił około 3-4%.

Kolejny rozdział podsumowującym wyniki dotyczy danych histopatologicznych poopercyjnych. Ważną uzyskaną daną jest fakt ogólnego braku istotnego wpływu sposobu zaopatrywania kompleksu żyły grzbietowej na ogólne ryzyko dodatniego marginesu ($p=0,052$) (różnica na granicy istotności statystycznej. Ponadto w dodatkowym opracowaniu statystycznym dotyczącym pacjentów o lokalizacji raka w szczycie prostaty, ustalono, że dodatni margines chirurgiczny w tej okolicy występował istotnie częściej w populacji z zaopatrywanym splotem Santoriniego ($p=0,005$).

Kolejny podrozdział dotyczył wyników onkologicznych i leczenia uzupełniającego w okresie po zabiegu. W aspekcie wznowy biochemicznej określono, że wzrost $PSA \geq 0,2 \text{ ng/ml}$ w 6 miesiącu obserwacji w grupach chorych z zaopatrywanym i niezaopatrywanym splotem Santoriniego był u 18 (8,8%) i 22 (10,5%), a w 12 miesiącu u 22 (10,7%) i 21 (10%) pacjentów. Przeprowadzone analizy wykazały, że pacjenci z zaopatrywanym i niezaopatrywanym splotem Santoriniego nie różnili się statystycznie pod tym względem ($p=0,558$; $p=0,807$ dla odpowiednio 6, 12 miesiąca). W konsekwencji różnego odsetka dodatniego marginesu chirurgicznego w analizowanych podgrupach podobna zależność obserwowana była w zastosowanej uzupełniającej radioterapii.

Istotnym tematem opracowania była ocena wyników czynnościowych w aspekcie trzymania moczu i potencji, czemu poświęcono dwa kolejne rozległe podrozdziały. W 3 miesiącu od operacji 142 (69,3%) i 106 (50,5%) pacjentów z grup odpowiednio z zaopatrywanym

i niezaopatrywanym spłotem Santoriniego trzymało zadowalająco mocz, a różnice te były istotne ($p < 0,001$). Podobne zależności stwierdzono w 6 miesiącu od operacji ($p < 0,001$). Inne wyniki uzyskano po 12 miesiącach od zabiegu. U 173 (84,4%) i 164 (78,1%) pacjentów z grup odpowiednio z zaopatrywanym i niezaopatrywanym spłotem Santoriniego uzyskało zadowalające trzymanie moczu i grupy te nie różniły się między sobą istotnie ($p = 0,102$). Autor przedstawił ww. wyniki na zbiorczej rycinie 3 (dynamika powrotu zadowalającego trzymanie moczu u pacjentów z zaopatrywanym i niezaopatrywanym kompleksem żyły grzbietowej w okresach obserwacji 3, 6 i 12 miesięcznych) co bardzo ułatwia zrozumienie wyników. Przeprowadzona dodatkowa analiza wykazała, że istotnym predyktorem nietrzymania moczu były: wiek, śródoperacyjna utrata krwi, stopień zaawansowania miejscowego po zabiegu oraz radioterapia pooperacyjna (w postaci monoterapii lub w skojarzeniu z hormonoterapią) w okresie pomiędzy 6 a 12 miesiącem od zabiegu. Analiza dotycząca sfery seksualnej wykazała, iż w 3 miesiącu obserwacji aktywność seksualną potwierdziło 11 pacjentów, odpowiednio 8 (5%) i 3 (1,6%) mężczyzn z grupy z zaopatrywanym i niezaopatrywanym spłotem Santoriniego i różnica ta nie była istotna statystycznie ($p > 0,05$). W 6 miesiącu potencję umożliwiającą odbycie stosunku seksualnego potwierdziło 60 chorych, odpowiednio 28 (17,6%) i 32 (17,2) pacjentów operowanych w ośrodku 1 i ośrodku 2 ($p > 0,05$). W okresie 12 miesięcy wyniki były odpowiednio 39 (24,5%) i 44 (23,7%) chorych ($p = 0,850$). W ocenie jakościowej zaburzeń erekcji w 12 miesiącu obserwacji stwierdzono istotnie częstsze zaburzenia łagodne do umiarkowanych, w grupie chorych z zaopatrywanym spłotem Santoriniego ($p = 0,007$) oraz znamienne częstsze umiarkowane zaburzenia u pacjentów bez zaopatrzonego spłotu ($p < 0,001$). Podobnie jak w ocenie nietrzymania moczu autor uzupełnił analizę przejrzystym rysunkiem odzwierciedlającym dynamikę powrotu potencji umożliwiającej współżycie seksualne (rys. 4).

W dyskusji autor we właściwy sposób przedstawia uzyskane wyniki, komentuje je i analizuje w aspekcie dostępnej, współczesnej wiedzy urologicznej.

Jednym z najważniejszych wyników dysertacji jest fakt, iż powrót zadowalającego stopnia trzymanie moczu zdefiniowany jako brak konieczności stosowania wkładek lub używanie jednej wkładki zabezpieczającej, (3 oraz 6 miesiący od zabiegu) u chorych poddanych prostatektomii z zaopatrywaniem i bez zaopatrywania spłotu odpowiednio wyniósł u 69,3% i 50,5% oraz 80,5% i 59,5%. Różnica między analizowanymi grupami jest znamienna. W 12 miesiącu od zabiegu odsetek ten wynosił 84,4% i 78,1%, a różnica ta była nieistotna statystycznie. Doktorant w podsumowaniu tego wyniku słusznie stwierdza, że powrót zadowalającego stopnia trzymanie moczu u mężczyzn poddanych procedurze bez zaopatrywania spłotu trwał dłużej. Analizując współczesną literaturę autor w czytelny sposób odnosi się do własnych wyników, porównując je z danymi światowymi oraz tłumaczy uzyskane wyniki m.in. zakresem preparowania szczytu prostaty w poszczególnych technikach. Zgadzam się z doktorantem, iż pozostawienie niezaopatrzonego kompleksu żyły grzbietowej, sprzyja bardziej rozległemu preparowaniu gruczołu krokowego, co za tym idzie wzrastają możliwości poprawienia radykalności onkologicznej w okolicy szczytu, kosztem unerwienia zwieracza zewnętrznego. Szerszy obszar resekcji w tej okolicy powoduje także większemu uszkodzeniu włókien poprzecznie prążkowanego zwieracza, co dodatkowo może pogarszać kontynencję. Niezmiernie cennym faktem jest w tym wątku, ale także w wielu innych, odwoływanie się w dyskusji i porównywanie własnych wyników do wyników polskich badań - m.in. Piotra Jarzemeskiego z Bydgoszczy oceniającym wpływ opatrunku hemostatycznego Tachosil pozostawionego na odciętych spłocie Santoriniego na m.in. parametry czynnościowe, patologiczne, odległe onkologiczne. W sposób zgodny z współczesną wiedzą doktorant podał

analizie uzyskane wyniki dotyczące wpływu dodatkowych czynników na kontynencję, m.in. stosowanie narzędzi zamykających naczynia (koagulacja), umiejscowienie i stopień zaawansowania nowotworu, masę ciała czy radioterapię.

Zgadzam się z doktorantem, iż dalszy rozwój metod prostatektomii powinien być ukierunkowany na zwiększanie radykalności zabiegu w okolicy szczytu prostaty oraz dokładnego obrazowania szczytu prostaty, przy użyciu np. rezonansu magnetycznego.

Dokładna analiza doktoranta zagadnienia dotyczącego zaburzeń potencji, odniesienia się do współczesnej literatury, patofizjologii tego obszaru, analizy różnych dostępnych technik zaopatrywania splotu Santoriniego świadczy o dużej wiedzy i umiejętności analitycznej badacza.

Całość pracy doktorskiej podsumowują czytelnie sformułowane wnioski. Recenzent zachęca do preredagowania wniosku nr 5 – wykorzystanie diatermii nie było tematem analiz i ocen w pracy doktorskiej, a jedynie pewnym założeniem czy przypuszczeniem, że jej stosowanie w może pogorszyć wyniki kontynencji. W związku z tym nie można sformułować wniosku w oparciu o uzyskane dane, że wykorzystanie diatermii celem minimalizacji utraty krwi nadmiernie może pogarszać wyniki kontynencji.

Zachęcam doktoranta do kontynuowania badań w temacie analizy metod obrazowania prostaty przed prostatektomią radykalną celem poprawy wyników marginesów chirurgicznych i uzyskania dobrych wyników w obszarze trzymania moczu i erekcji.

Recenzent gratuluje podjętego tematu, rzetelnie przygotowanego i wykonanego badania naukowego, wnikliwej dyskusji. Praca doktorska odzwierciedla ogrom pracy jaką wykonał doktorant. W szczególności w rozprawie doktorskiej zwróciłem uwagę na staranną analizę uzyskanych wyników w odniesieniu do światowej literatury naukowej, szczerze gratuluje. Jestem przekonany, że dokładnie opracowany materiał stanie się istotnym elementem w dyskusji dotyczącej powikłań czynnościowych po radykalnej prostatektomii. Gorąco zachęcam doktoranta do publikacji w piśmiennictwie naukowym uzyskanych wyników.

Przedstawiona mi rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. Art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2018 poz. 1668) i z całym przekonaniem wnioskuję do Wysokiej Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Wydział Lekarski Collegium Medicum w Bydgoszcy o dopuszczenie do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto wnioskuję o przyznanie wyróżnienia lekarzowi Jackowi Wilamowskiemu za przygotowanie rozprawy doktorskiej.

Z poważaniem

dr hab. n. med. Roman Sosnowski


dr hab. n. med. Roman Sosnowski
prof. FEBU, chirurg
ZUS 4473763

