Ocena pracy doktorskiej lekarza Michała Natkańca pt.
„Czynniki wpływające na trudności, bezpieczeństwo i wyniki któtkoterminowe laparoskopowej adrenalektomii z dostępu przezotrzewnowego bocznego".

Złotym standardem zabiegu, wykonywanego z powodu guzów nadnercza o średnicy nie przekraczającej 6cm, jest adrenalektomia laparoskopowa. Jej przewaga nad operacjami klasycznymi polega na mniejszych dolegliwościach pooperacyjnych, mniejszej utracie krwi, krótszej hospitalizacji i szybszym powrocie do pełnej aktywności. Adrenalektomia laparoskopowa należy do zaawansowanych operacji małoinwazyjnych. Jest wykonywana w wyspecjalizowanych ośrodkach, współpracujących blisko z Oddziałami Endokrynologii. Klinika Chirurgii Endoskopowej, Metabolicznej i Nowotworów Tkanek Miękkich Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego jest przodującym ośrodkiem chirurgii laparoskopowej, także w zakresie chirurgii nadnerczy.

Najczęściej stosowane metody dostępu małoinwazyjnego do nadnerczy to: dostęp przezotrzewnowy boczny oraz zaotrzewnowy tylny. Pierwsza z wymienionych metod jest bardziej popularna. Może to wynikać z kilku powodów. Po pierwsze była to metoda wcześniej opisana w literaturze, a zatem starsza. Po drugie przeprowadza się ją w obrębie jamy otrzewnej, dobrze znanej chirurgom z doświadczeniem laparoskopowym. Po trzecie można tą metodą usuwać większe guzy nadnerczy, niż podczas operacji z dostępu zaotrzewnwowego tylnego, a zatem jest bardziej uniwersalna. Mimo, że w doświadczeniu recenzenta dostęp zaotrzewnowy tylny ma przewagę w pewnych sytuacjach klinicznych (np. u chorych z masywnymi zrostami wewnątrzotrzewnowymi po przebytych operacjach) i wiąże się z mniejszymi dolegliwościami bólowymi oraz krótszym czasem hospitalizacji, dostęp przezotrzewnowy boczny jest w pełni poprawnym wyborem techniki operacji.

Wątpliwości wzbudza wybór dostępu operacyjnego w przypadku dużych guzów nadnerczy (>10cm średnicy) oraz nowotworów złośliwych. Wciąż toczy się dyskusja co do granicznego rozmiaru guzów nieczynnych hormonalnie, które należy usuwać operacyjnie. Z kolei guzy czynne hormonalnie, zwłaszcza chromochłonne, można kwalifikować do operacji laparoskopowych niezależnie od rozmiaru. Sprawiają one jednak trudności innego rodzaju, związane z koniecznością szczególnie atraumatycznego operowania ze względu na ryzyko wyrzutu katecholamin oraz z patologicznym unaczynieniem guzów chromochłonnych. Dlatego uważam wybór tematu pracy doktorskiej za trafny, ważny i aktualny. Tytuł rozprawy jest jasno określony oraz adekwatny do założeń, metodyki i wyników pracy doktorskiej.

Rozprawa doktorska lek. Michała Natkańca jest starannie przygotowanym wydrukiem komputerowym o typowej formie i układzie. Zawiera opis pracy, publikacje składające się na niniejszą pracę, oświadczenia współautorów oraz streszczenie w języku angielskim. Opis pracy stanowi jednocześnie wstęp do niniejszej pracy doktorskiej oraz omówienie kluczowych elementów składających się na nią publikacji. Jest on dobrym wprowadzeniem do pracy, uwzględniającym przesłanki do sformułowania celów poszczególnych prac.

Spośród pięciu publikacji, na których opiera się praca doktorska lek. Michała Natkańca, w dwóch pierwszych doktorant jest pierwszym, w trzeciej – trzecim, w kolejnej – drugim, a w ostatniej – czwartym autorem. Moim zdaniem jakość oraz dobór cytowanych prac nie tylko spełnia warunki, stawiane tego typu rozprawom, lecz stanowi wzór do naśladowania i jest zasadniczą przesłanką do wyróżnienia ocenianej przeze mnie pracy doktorskiej.

Pierwsza z omawianych publikacji ocenia porównawczo wyniki adrenalektomii laparoskopowej z powodu guzów o średnicy <6 cm oraz ≥6 cm. Liczebność grup poddanych analizie wynosi odpowiednio 441 oraz 89. Michał Natkaniec i współautorzy wykazali, że operacje dużych guzów trwały średnio o 25 minut dłużej, a utrata krwi była zależna od rozmiaru guza. Liczba konwersji w grupie dużych guzów była 13-krotnie większa, a liczba powikłań 1,7 x większa, pozostając jednak w akceptowalnym zakresie. Pracę wzbogacono 5 tabelami, opisującymi dane demograficzne pacjentów, wskazania do operacji w poszczególnych grupach, wyniki leczenia, szczegółową klasyfikację powikłań oraz ocenę histopatologiczną wyciętych guzów. Spośród 4 rycin, 2 obrazują różnice pomiędzy grupami w zakresie czasu trwania operacji oraz śródoperacyjnej utraty krwi, 2 pozostałe przedstawiają zależność powyższych parametrów od wielkości guza. Uważam, że jest to doskonały materiał dydaktyczny dla wszystkich chirurgów, chcących wykonywać operacje laparoskopowe. Szczegółowa analiza powikłań jest doskonałym materiałem szkoleniowym, pozwalającym na zapoznanie się z potencjalnymi zagrożeniami i pozwalającym zaplanować własny sposób postępowania w razie wystąpienia powikłań. Szczegółowe omówienie problemów technicznych świadczy o rzetelności i dużej wiedzy praktycznej, nabytej przez doktoranta.

Drugi przedstawiony artykuł porównuje wyniki 124 operacji laparoskopowych wykonanych z powodu guza chromochłonnego z 313 adrenalektomiami z powodu innych guzów nadnerczy. Obie grupy zostały szczegółowo opisane pod względem charakterystyki pacjentów, morfologii oraz patologii nadnerczy, a także wyników operacji. Michał Natkaniec

wraz z zespołem stwierdzili, że grupy różniły się w zakresie czasu trwania operacji oraz śródoperacyjnej utraty krwi – wyższe wartości charakteryzowały grupę pacjentów z guzami chromochłonnymi. Nie odnotowano istotnych różnic w zakresie odsetka konwersji, ani liczby powikłań. W obydwu grupach czas trwania operacji zależny był od wielkości guza. Pracę zilustrowano dwoma rycinami, przedstawiającymi czas operacji i utratę krwi w poszczególnych grupach oraz 4 tabelami, opisującymi charakterystykę grup, wskazania do operacji w grupie 2, przyczyny konwersji oraz analizę powikłań według skali Clavien-Dindo. Uważam, że najważniejszym wydźwiękiem publikacji jest wykazanie, że pomimo większych trudności, napotkanych podczas adrenalektomii laparoskopowej z powodu guzów chromochłonnych, wyniki pooperacyjne w obu grupach były porównywalne. Jest to kolejny argument, przemawiający za bezpieczeństwem operacji guzów chromochłonnych techniką laparoskopową. Nie mam wątpliwości, że bardzo dobre wyniki analizowanych operacji są odzwierciedleniem profesjonalizmu i wysokich umiejętności chirurgów z Ośrodka Krakowskiego. Z kolei rzetelne przedstawienie powikłań jest dowodem na bezstronność i obiektywizm doktoranta.

Trzecie z badań jest logiczną konsekwencją i kontynuacją wcześniej omówionych publikacji. Kolejnym elementem utrudniającym adrenalektomię, po guzach dużych rozmiarów oraz guzach chromochłonnych jest złośliwość zmiany zdiagnozowanej w nadnerczu. Praca ta odbiega warsztatem od dwóch poprzednich publikacji, ponieważ nie zawiera elementu analizy porównawczej. Oceniono wyniki 52 pacjentów poddanych adrenalektmii laparoskopowej z powodu guzów złośliwych pierwotnych lub przerzutowych, a także guzów chromochłonnych o punktacji PASS >6. Odsetek konwersji wyniósł 9,7% przypadków. Powikłania wystąpiły u 6 pacjentów, co stanowi 11,5% analizowanych adrenalektomii laparoskopowych. 78,8% operacji było radykalnych w ocenie patologa, a 17,3% jedynie w ocenie chirurga. W 2 przypadkach resekcja była z założenia niekompletna. Co istotne, badacze ocenili również przeżycia pacjentów po operacji. Średni okres kontroli pooperacyjnej wynosił 32,9 miesiąca i pozwolił na uzyskanie wyników przeżyć podobnych do danych literaturowych dotyczących adrenalektomii klasycznych. Autorzy pracy wyliczyli, że spośród 60 guzów nadnerczy, w przypadku których podejrzewano charakter złośliwy, potwierdzono go u 58%, natomiast 42% z nich okazało się być guzami łagodnymi. Natomiast wśród 435 operacji guzów bez podejrzenia złośliwości, prawie 4% okazało się nowotworami złośliwymi. Biorąc pod uwagę wszystkie poddane wstępnej analizie adrenalektomie laparoskopowe, ponad 10% usuniętych guzów nadnerczy miało charakter złośliwy. Dla

chirurga specjalizującego się w operacjach nadnerczy z powyższych danych wynika jasny przekaz, że każdy guz, niezależnie od jego wielkości, może się okazać guzem złośliwym i należy zachować w stosunku do wszystkich technikę onkologiczną. Z drugiej strony, obserwacja, że niecałe 60% guzów z podejrzeniem złośliwości jest rzeczywiście złośliwych, może zachęcać do laparoskopowej operacji wszystkich guzów nadnerczy. Autorzy omawianej publikacji podają, że laparoskopia jest ich standardowym podejściem do wszystkich nowotworów nadnerczy. Nie jest to powszechny pogląd. Jednak wraz ze zdobywanym doświadczeniem w zakresie chirurgii laparoskopowej, operacje tą metodą stają się bezpieczniejsze i zyskują przewagę nad operacjami klasycznymi. Należy jednak zamienić zabieg na klasyczny przy najmniejszych wątpliwościach co do radykalności zabiegu. Taką strategię udowodnili autorzy pracy, podając odsetek konwersji zbliżony do 10%.

Kolejna publikacja koncentruje się nie na trudnościach technicznych, lecz na wątpliwościach dotyczących kwalifikacji do wycięcia guzów nieczynnych hormonalnie, a wykrytych przypadkowo podczas badań obrazowych. Guzy te, określane jako incydentaloma lub przypadkowiak, są kwalifikowane do leczenia chirurgicznego na podstawie arbitralnego kryterium wielkości, które według większości towarzystw lekarskich określa się obecnie na >4 cm średnicy. W omawianym artykule autorzy porównali odsetek guzów złośliwych oraz wyniki operacji u 55 chorych z guzami do 4cm i 77 >4 cm. Grupy nie różniły się statystycznie pod względem charakterystyki pacjentów, czasu operacji, utraty krwi, ani liczby powikłań. Spośród 55 guzów do 4 cm – jeden okazał się złośliwy (1,8%), wśród 77 guzów >4 cm – 6 (7,8%), przy czym różnica nie była istotna statystycznie. W porównaniu do częstości powikłań (3,6%), ryzyko złośliwości guzów <4 cm było dwukrotnie mniejsze. Słusznie zatem autorzy dokonali interpretacji wyników, określając swoje obserwacje jako argument przeciw operacji guzów nadnerczy <4cm. Świadczy to o krytycznym i dojrzałym podejściu do zagadnienia.

W ostatniej z pięciu prac, składających się na dysertację doktorską, dokonano retrospektywnej analizy 500 adrenalektomi laparoskopowych wykonanych w Klinice Chirurgii Endoskopowej, Metabolicznej i Nowotworów Tkanek Miękkich Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego. Cennym wnioskiem pracy jest zwrócenie uwagi, że na wyniki leczenia wpływa nie tylko praca pojedynczego chirurga, który wykonuje operację, lecz wysiłek całego zespołu zajmującego się diagnostyką, przygotowaniem do operacji oraz prowadzeniem pacjenta po zabiegu operacyjnym.

Omawiane publikacje zostały przygotowane w nienaganny sposób. Grupy porównywane w trzech z pięciu prac są dobrane właściwie. Technika operacyjna oraz metodyka badań zostały przedstawione w sposób klarowny i wyczerpujący. Metody statystycznego opracowania wyników dobrano właściwie, a same wyniki przedstawiono przejrzyście w postaci tabel i wykresów. Omówienie wyników jest dogłębne i uwzględnia współczesne piśmiennictwo. W przedstawionych pracach uwzględniono uwagi samokrytyczne, dowodząc rzetelności przygotowania prac do druku. Jakość merytoryczną przedstawionych prac oceniam bardzo wysoko.

Reasumując, jest to świetnie zaprojektowana i przeprowadzona analiza retrospektywna bogatego materiału klinicznego Kliniki Chirurgii Endoskopowej, Metabolicznej i Nowotworów Tkanek Miękkich Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego. Wysoka wartość punktacji Impact Factor przedstawionych publikacji – łącznie 6,302 oraz 104 punkty MNiSW najlepiej świadczą o wartości dysertacji. Charakteryzuje się ona dobrymi założeniami, rzetelnym wykonaniem na dużym materiale pacjentów, w oparciu o aktualną taktykę diagnostyczno-leczniczą oraz nowoczesną i rzetelną technikę chirurgiczną. Przedstawiona mi do oceny praca doktorska jest wzorowym opracowaniem, opisującym trudności związane z laparoskowymi operacjami dużych guzów nadnerczy, nowotworów złośliwych oraz guzów chromochłonnych. Lekarz Michał Natkaniec na podstawie szczegółowej analizy potwierdził bezpieczeństwo i skuteczność andrenalektomii laparoskopowej nie tylko w przypadku guzów łagodnych o średnicy nie przekraczającej 6 cm,, ale także w przypadku zmian większych i potencjalnie złośliwych. Opisywane w publikacjach doskonałe wyniki należy niewątpliwie przypisać świetnemu warsztatowi chirurgicznemu Kliniki Chirurgii Endoskopowej, Metabolicznej i Nowotworów Tkanek Miękkich Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego.

Dysertację doktorską lek. Michała Natkańca oceniam bardzo wysoko i uważam, że zasługuje na szczególne wyróżnienie. Stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny praca doktorska spełnia wszystkie wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych. Wnoszę do Pana Dziekana oraz Rady Wydziału Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie lek Michała Natkańca do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. Piotr Myśliwiec
specjalista chirurg
1170222