

Streszczenie rozprawy doktorskiej lek. Michała Natkańca pt.: „Czynniki wpływające na trudności, bezpieczeństwo i wyniki krótkoterminowe laparoskopowej adrenalektomii z dostępu przezotrzewnowego bocznego”

Rozprawę doktorską stanowi spójny tematycznie zbiór pięciu artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych. Łączny Impact Factor cyklu wynosi 6,302; a punktacja MNiSW 104.

Od czasów Roux i Mayo, którzy jako pierwsi usunęli nadnercze osiemdziesiąt lat temu, adrenalektomia zmieniła się znacząco. Pionierzy chirurgii nadnerczy nie do końca znali patofizjologię gruczołów które operowali. Przekładało się to na stosunkowo wysoki odsetek powikłań oraz wysoką śmiertelność. W miarę upływu czasu, zmienił się sposób przygotowania do zabiegu, opieka okołoperacyjna oraz technika chirurgiczna. Obecnie laparoskopowa adrenalektomia jest złotym standardem w przypadkach łagodnych guzów nadnerczy. Lepszy dostęp do obszaru operacyjnego, mniejszy uraz, ból pooperacyjny oraz odsetek powikłań, znacznie krótszy pobyt w szpitalu i szybszy powrót do zdrowia są dobrze udokumentowanymi zaletami laparoskopii. Mimo że małoinwazyjne operacje nadnerczy stają się coraz powszechniejsze, wciąż toczy się dyskusja nad pewnymi ich aspektami. Kwalifikacja do zabiegu łagodnych guzów nie budzi wątpliwości. Nie do końca wyjaśnionym zagadnieniem jest wpływ histologicznego typu zmiany na trudność i bezpieczeństwo zabiegu. Sprawa dotyczy szczególnie guzów chromochłonnych, które z uwagi na swoją biologię mogą sprawiać trudność operatorowi. Wciąż dyskutowany jest problem maksymalnego rozmiaru guza, który można bezpiecznie zoperować laparoskopowo. Z drugiej strony, nie jest jasne czy powinniśmy kwalifikować do zabiegu małe guzy nadnerczy, które nie wykazują czynności hormonalnej. Ryzyko złośliwości w przypadku takich guzów jest niewielkie, ale niemożliwe do pominięcia. Pojawia się natomiast wątpliwość czy ryzyko okołoperacyjne nie jest większe, niż ryzyko złośliwego charakteru guza. Problemy te starano się rozwiązać w niniejszej rozprawie, na którą składa się cykl pięciu publikacji.

Istotnym, diskutowanym w literaturze czynnikiem mogącym mieć wpływ na bezpieczeństwo i wyniki laparoskopowej adrenalektomii, jest rozmiar operowanego guza. Wielkość guza może wpływać na decyzję odnośnie zastosowania dostępu laparoskopowego. W literaturze podnoszony jest problem dłuższego czasu zabiegu, większej utraty krwi, trudności w preparowaniu oraz ryzyko niedopełnienia zasad tzw. czystości onkologicznej. Analiza tego problemu przedstawiona jest w pierwszej pracy z cyklu (*Laparoscopic transperitoneal lateral adrenalectomy for large adrenal tumors*, Urol Int, 2016 Mar 11 [Epub

ahead of print], Impact Factor 1,426; punktacja MNiSW 20 pkt.). Przeanalizowane zostały dwie grupy chorych: w pierwszej znalazło się 441 chorych z guzem o średnicy mniejszej niż 6cm, w drugiej - 89 chorych, u których średnica guza wynosiła 6cm i więcej. Obie grupy zostały porównane pod względem czasu trwania zabiegu, śródoperacyjnej utraty krwi, konieczności przetoczeń krwi oraz odsetka konwersji i powikłań. Mediana czasu zabiegu w grupie pierwszej wyniosła 86,6min, a w grupie drugiej – 111,9min ($p < 0,0001$). Mediana śródoperacyjnej utraty krwi w grupie pierwszej i drugiej wyniosła odpowiednio: 56,5ml i 172,8ml ($p < 0,0001$). Zaobserwowano liniową zależność między rozmiarem guza a czasem trwania zabiegu oraz śródoperacyjną utratą krwi ($p < 0,0001$). W grupie pierwszej doszło do 2 (0,5%), a w grupie drugiej do 6 (6,7%) konwersji ($p = 0,0021$). Odsetek powikłań w grupie małych guzów wyniósł 9,3%, a w grupie guzów o średnicy równej bądź większej 6cm - 15,7% ($p = 0,0692$). Na podstawie powyższych wyników wyciągnięto wniosek, że laparoskopowe adrenalektomie guzów o średnicy równej lub przekraczającej 6cm są trudniejsze niż adrenalektomie mniejszych zmian. Wskazuje na to dłuższy czas zabiegu, większa śródoperacyjna utrata krwi i większy odsetek powikłań. Zarówno czas zabiegu jak i utrata krwi korelowały z wielkością guza. Równocześnie z badania wynika, różnica w odsetku powikłań śród- i pooperacyjnych nie nosi znamion istotności statystycznej, co może wskazywać na bezpieczeństwo tego zabiegu.

Kolejnym pytaniem jest czy typ histologiczny guza wpływa na trudności, bezpieczeństwo i wyniki krótkoterminowe laparoskopowej adrenalektomii z dostępu przezotrzewnowego bocznego. Temu zagadnieniu poświęcona została druga (*Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma is more difficult compared to other adrenal tumors*, Videosurgery Miniinv, 2015; 10: 466-71, punktacja MNiSW 14 pkt.) i trzecia (*Laparoscopic transperitoneal lateral adrenalectomy for malignant and potentially malignant adrenal tumours*, BMC Surg, 2015; 28: 15-101, Impact Factor 1,397; punktacja MNiSW 25 pkt.) publikacja z cyklu. Przyjrzano się guzom chromochłonnym oraz guzom złośliwym.

W przypadku guza chromochłonnego, wytworzenie odmy otrzewnowej i preparowanie zmiany podczas zabiegu może spowodować nadmierny wyrzut katecholamin. Ponadto bogata siatka naczyń krwionośnych oplatająca guz zwiększa ryzyko krwawienia. Grupę 437 chorych podzielono na dwie podgrupy: chorych z guzem chromochłonnym ($n = 124$) oraz pozostałych chorych ($n = 313$). Obie podgrupy zostały porównane pod względem czasu trwania zabiegu, śródoperacyjnej utraty krwi, odsetka konwersji i powikłań. Średni

czas zabiegu w grupie guzów chromochłonnych (91 ± 21 min) był istotnie dłuższy niż w grupie pozostałych guzów (82 ± 23 min, $p=0,016$). Podobnie średnia śródoperacyjna utrata krwi była istotnie większa w przypadku guzów chromochłonnych (117ml vs 54ml, $p=0,0011$). Przetoczenia krwi w grupie pheochromocytoma były konieczne w 4 (3,2%) przypadkach, w porównaniu do 7 (2,2%) w drugiej grupie ($p<0.0001$). W grupie guzów chromochłonnych powikłania miały miejsce w przypadku 5 (4%) chorych. W grupie pozostałych guzów – w 13 (4,2%) przypadkach ($p=0,9542$). Biorąc pod uwagę dłuższy czas zabiegu oraz większą śródoperacyjną utratę krwi w trakcie adrenalektomii guzów chromochłonnych można wnioskować, że jest to zabieg trudniejszy w porównaniu z adrenalektomią wykonywaną z pozostałych wskazań. Brak istotnych różnic w odsetku powikłań nasuwa wniosek, że mimo trudności jest to zabieg bezpieczny.

W trzeciej publikacji z cyklu analizie poddawane były wyniki leczenia złośliwych guzów nadnerczy. Laparoskopowa adrenalektomia jest nadal kontrowersyjna w przypadku guzów podejrzewanych o złośliwość. Jednym z dyskutowanych problemów jest trudność w zachowaniu tzw. czystości onkologicznej w porównaniu do zabiegu z dostępu klasycznego. Wiązać się to może ze zwiększonym ryzykiem uszkodzenia torebki guza prowadzącym do rozsiewu. Jednakże w literaturze znaleźć można wielu zwolenników metody laparoskopowej, którzy twierdzą, że w rękach doświadczonego chirurga zabieg z dostępu laparoskopowego może być wykonany z zachowaniem wszystkich pryncypiów chirurgii onkologicznej. W omawianej pracy analizą objęto 52 chorych operowanych z powodu złośliwego lub potencjalnie złośliwego guza nadnercza (guzy pierwotnie złośliwe, przerzuty oraz guzy chromochłonne w przypadku których wskaźnik PASS był większy od 6) z dostępu laparoskopowego przezotrzewnowego bocznego. Przeanalizowano odsetki konwersji i powikłań, ilość krwi utraconej śródoperacyjnie oraz odsetek resekcji R0. Ponadto, przeanalizowano długość przeżycia po zabiegu. Odsetek konwersji wyniósł 9,7%, a powikłań 11,5%. Resekcja R0 dotyczyła 78,8% chorych, R1 i R2 odpowiednio 17,3% i 3,9% chorych. Średni czas nadzoru pooperacyjnego wyniósł 32.9 miesięcy. Przeżycie było zależne od typu nowotworu i było porównywalne z przeżyciami chorych przechodzących adrenalektomię z dostępu klasycznego zaprezentowanych w innych badaniach. Na podstawie powyższych danych można wyciągnąć wnioski, że adrenalektomia z dostępu przezotrzewnowego bocznego w przypadku zmian złośliwych jest równorzędną alternatywą dla zabiegu z dostępu klasycznego. Co więcej, rozpoczęcie zabiegu z dostępu laparoskopowego pozwala na

dokładną ocenę jamy otrzewnej. Kluczem do sukcesu w chirurgii onkologicznej nie jest dostęp operacyjny, ale prawidłowa technika chirurgiczna.

W czwartej publikacji z cyklu (*Adrenal incidentalomas: should we operate on small tumors in the era of laparoscopy?*, Int J Endocrinol, 2014;2014:65848, Impact Factor 1,948; punktacja MNiSW 20 pkt.), starano się odpowiedzieć na pytanie, czy zasadne jest operowanie przypadkowiaków mniejszych niż 4 cm kontekście występowania w ich utkaniu ognisk raka oraz ewentualnego ryzyka powikłań pooperacyjnych. Kwalifikacja bezobjawowych guzów nadnerczy o średnicy większej niż 4cm nie budzi kontrowersji. Przedmiotem dyskusji jest czy ryzyko złośliwości jest większe niż ryzyko powikłań pooperacyjnych w przypadku adrenalektomii małych, poniżej 4cm średnicy, guzów nadnerczy. Badaniem objęto 132 chorych operowanych z powodu bezobjawowego guza nadnercza wykrytego w trakcie badań obrazowych wykonywanych z innego powodu. Chorych podzielono na dwie grupy: w pierwszej znaleźli się pacjenci z guzem mniejszym bądź równym 4cm (n=55). W drugiej grupie znaleźli się chorzy z guzem którego średnica przekraczała 4cm (n=77). Obie grupy porównano pod względem czasu trwania zabiegu, śródoperacyjnej utraty krwi, odsetka konwersji i powikłań a także przeanalizowano wynik histopatologiczny. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w demografii chorych, ani w czasie trwania zabiegu i ilości krwi utraconej śródoperacyjnie czy w odsetku konwersji. Odsetek powikłań w drugiej grupie był większy niż w pierwszej (5,2% vs 3,6%), lecz różnica ta nie była istotna statystycznie. Analiza histopatologiczna wykazała, że w grupie małych guzów była tylko jedna zmiana złośliwa (1,8%) oraz 4 (7,2%) zmiany potencjalnie złośliwe. W grupie guzów o średnicy 4cm i więcej u 6 (7,8%) chorych zostały zdiagnozowane zmiany złośliwe a w 4 (5,2%) przypadkach potencjalnie złośliwe. Wyniki pracy nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków dotyczących wskazań i bezpieczeństwa laparoskopowej adrenalektomii guzów mniejszych niż 4cm. Bezpieczeństwo laparoskopowej adrenalektomii oraz minimalne, ale niemożliwe do pominięcia ryzyko złośliwości przemawiają za kwalifikacją do zabiegu. Z drugiej strony fakt, że ryzyko złośliwości w naszym materiale było dwukrotnie mniejsze niż ryzyko powikłań stanowi istotny argument przeciw kwalifikowaniu do zabiegu pacjentów z małymi, nieczynnymi hormonalnie guzami.

Na wyniki leczenia może wpływać także doświadczenie ośrodka i liczba wykonywanych w nim zabiegów. W piątej publikacji z cyklu (*Single center outcomes of laparoscopic transperitoneal lateral adrenalectomy - Lessons learned after 500 cases: A retrospective*

cohort study, Int J Surg. 2015; 20: 88-94, Impact Factor 1,531; punktacja MNiSW 25 pkt.) przedstawione zostały wyniki leczenia 500 chorych, którzy byli operowani z powodu guza nadnercza z dostępu laparoskopowego przezotrzewnowego bocznego. Praca jest podsumowaniem długoterminowej obserwacji wyników leczenia operacyjnego chorych w ośrodku referencyjnym małoinwazyjnej chirurgii guzów nadnerczy. Badaniem objęto 175 (35%) mężczyzn i 325 (65%) kobiet. Grupa została podzielona na 4 kohorty po 125 kolejnych chorych każda. Przeanalizowano czas zabiegu, śródoperacyjną utratę krwi, odsetek konwersji i powikłań, stosowanie drenażu miejsca operowanego oraz czas pobytu po zabiegu. Mediana czasu zabiegu w poszczególnych grupach wynosiła odpowiednio 85,7; 83,7; 89,6; 104,6 min ($p < 0,001$). Nie było istotnie statystycznie różnic w odsetku konwersji ani w śródoperacyjnej utracie krwi. Zaobserwowano, że odsetek powikłań w poszczególnych grupach zmniejsza się, wynosząc odpowiednio: 14,4%; 11,2%; 8%; 5,6% ($p = 0,013$). Podobnie skracał się czas pobytu chorego w szpitalu, odpowiednio: 4,9; 3,9; 2,9; 2,4 dni ($p < 0,001$).

Laparoskopowa adrenalektomia jest obecnie złotym standardem w leczeniu nowotworów nadnerczy. Jest bezpieczną metodą i wiąże się z małym ryzykiem powikłań okołoperacyjnych i minimalną, bliską zeru śmiertelnością. Wyniki leczenia nie zależą od doświadczenia jednego chirurga, ale całego zespołu zaangażowanego w opiekę okołoperacyjną. W centrach dysponujących dużym doświadczeniem w chirurgii nadnerczy, dostęp laparoskopowy może stanowić alternatywę dla chirurgii otwartej, również w przypadku nowotworów złośliwych. Trzeba jednak pamiętać, że staranny dobór chorych oraz dobrze wyszkolony zespół jest kluczem do poprawy wyników.