Dr hab. n. med. Wojciech Makarewicz
Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Gdańsk, 28 czerwca 2019

Recenzja pracy doktorskiej lek. Macieja Stanka pt. "Zastosowanie technik małoinwazyjnych w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego"

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GISTs, gastrointestinal stromal tumors), choć stosunkowo rzadkie, są najczęstszymi nowotworami układu trawiennego pochodzenia mezenchymalnego.
Zostały one po raz pierwszy sklasyfikowane jako odrębny typ nowotworu w 1983 roku. Prawdopodobnie wywodzą się z prekursorów komórek rozrusznikowych Cajala, które są odpowiedzialne za ruchy perystaltyczne.
Brak jest dokładnych danych dotyczących częstości zachorowania na GIST w Polsce, jednak na podstawie zagranicznych danych literaturowych częstość występowania tego typu guzów szacuje się na 10 –20 nowych przypadków na milion mieszkańców na rok.
Odnosząc to do populacji polskiej należy spodziewać się ponad pół tysiąca nowych zachorowań na GIST rocznie . Pierwotne umiejscowienie tych guzów to przede wszystkim przewód pokarmowy. Szacuje się, że około 40 –70% tego typu zmian lokalizuje się w żołądku, w jelicie cienkim 20 –50%, rzadziej występują w jelicie grubym (około 5%) oraz w przełyku (<5%).

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego klinicznie cechuje duża różnorodność: od niewielkich zmian o powolnym, stacjonarnym przebiegu, rozpoznanych często przypadkowo w czasie badań endoskopowych lub zabiegów operacyjnych, do guzów o bardzo agresywnym obrazie klinicznym z masywnymi przerzutami w chwili rozpoznania [10]. Cztery podstawowe kryteria pozwalające ocenić stopień złośliwości GIST obejmują takie cechy jak rozmiar guza, wartość indeksu mitotycznego czy lokalizacja zmiany [11,12,13].

Leczeniem pierwotnie resekcyjnych nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego o zaawansowaniu miejscowym jest zabieg operacyjny polegający na radykalnym wycięciu zmiany w granicach makroskopowo zdrowych tkanek[14]. Takie

postępowanie umożliwia uzyskanie 5 –letniego przeżycia bez nawrotu choroby w 35 –65% przypadków [15]. Powszechnie akceptowane jest wycięcie guza z 1 –2 cm marginesem zdrowych tkanek. Wydaje się, że rozległość zabiegu nie ma istotnego znaczenia dla ryzyka nawrotu choroby. Ważną cechą kliniczną GIST jest rzadkie przerzutowanie do węzłów chłonnych (mniej niż 3% przypadków) [16]. W związku z tym rutynowe usuwanie regionalnego układu chłonnego wydaje się zbędne. Wyżej wymienione kliniczne cechy nowotworów podścieliskowych czynią je szczególnie atrakcyjnym wskazaniem do zastosowania metod małoinwazyjnych, zwłaszcza w odniesieniu do zmian zlokalizowanych w żołądku.

Technikę laparoskopową w leczeniu GIST żołądka zastosowano po raz pierwszy w 1992 roku. W ciągu następnego ćwierćwiecza operacje małoinwazyjne stały się uznanym sposobem usuwania niewielkich GIST'ów żołądka [17,18,19]. Nadal jednak pewne wątpliwości budzi zastosowanie techniki laparoskopowej w przypadku większych zmian tego typu. Jako główny argument przeciwko laparoskopowym operacjom dużych GIST'ów wymienia się ryzyko śródoperacyjnego pęknięcia guza, które w sposób znaczący pogarsza odległe wyniki leczenia. Rola technik małoinwazyjnych w leczeniu GIST choć powszechnie akceptowalna, nie jest w pełni ugruntowana, a ich zastosowanie w określonych sytuacjach może być wciąż uznane za dyskusyjne, zwłaszcza w ośrodkach o mniejszym doświadczeniu w chirurgii małoinwazyjne.

Prezentowana praca doktorska, której Autor poddał ocenie zastosowania technik małoinwazyjnych w leczeniu GIST, wyraźnie wpisuje się w nurt tego rodzaju wszechstronnych, kompleksowych inicjatyw poznawczych.
W niniejszym opracowaniu, składającym się z cyklu trzech spójnych tematycznie prac podjęto próbę oceny zastosowania technik małoinwazyjnych w leczeniu nowotworów typu GIST zlokalizowanych w żołądku.

Zwrócono szczególną uwagę na analizę czynników wpływających na okołooperacyjny przebieg leczenia oraz na wyniki odległe, jednocześnie nie unikając przedstawienia pewnych ograniczeń zastosowania technik małoinwazyjnych w określonych sytuacjach klinicznych.

Niniejsza rozprawa w założeniu ma stanowić głos w dyskusji na temat roli i celowości zastosowania laparoskopii w leczeniu GIST'ów żołądka. Założeniem tego opracowania było

dostarczenie argumentów opartych o naukowo opracowany materiał mających umożliwić lepsze określenie miejsca chirurgii małoinwazyjnej w schemacie postępowania terapeutycznego w odniesieniu do nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego, z nadzieją, że być może przyczyni się ono do szerszego upowszechnienia tej metody w leczeniu GIST.

Studium stanowią trzy oryginalne, spójne tematycznie publikacje, o istotnej wartości merytorycznej, przedstawione w cenionych czasopismach o zasięgu międzynarodowym i uznanej renomie Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques,Wideochirurgia i inne techniki małoinwazyjne, Polski Przegląd Chirurgiczny.

Kompozycja pracy nie budzi żadnych zastrzeżeń. Praca składa się z typowych dla tego typu opracowań rozdziałów. We WSTĘPIE autor przybliża zagadnienie guzów stromalnych opisując ich charakterystykę.

CELE pracy sformułowano jasno i zwięźle, jako:

1. Ocena charakterystyki klinicznej oraz morfologiczno–histopatologicznej nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego operowanych z intencją wyleczenia.
2.Analiza wczesnych oraz odległych wyników leczenia GIST z użyciem technik małoinwazyjnymi w odniesieniu do grupy chorych operowanych klasycznie.
3.Próba określenia charakterystyki chorych z nowotworami typu GIST, u których zastosowanie technik małoinwazyjnych ma szansę okazać się szczególnie korzystne.
4.Krytyczna ocena technicznych aspektów laparoskopowych zabiegów resekcyjnych u chorych z nowotworami podścieliskowymi żołądka.

Do retrospektywnej analizy włączono chorych operowanych w II Katedrze Chirurgii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie z powodu nowotworów podścieliskowych (GIST) żołądka w okresie od 2002 do 2017 roku.

Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską:

1. Stanek M, Pisarska M, Budzyńska D, Rzepa A, Pędziwiatr M, Major P, Budzyński, A.Gastric gastrointestinal stromaltumors: clinical features andshort-and long-term outcomes of

laparoscopic resection. Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques/Wideochirurgia i inne techniki małoinwazyjne. 2019. doi:10.5114/wiitm.2019.83868.

2. Stanek M, Pisarska M, Rzepa A, Radkowiak D, Major P, Budzyński A. (2018). Laparoscopic treatment of large gastrointestinal stromal tumors (> 5 cm). Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques/Wideochirurgia i inne techniki małoinwazyjne. 2018. doi:10.5114/wiitm.2018.78998.

3. Stanek M, Major P, Wierdak M, Pędziwiatr M, Radkowiak D, Zychowicz A, Budzyński A. Laparoscopic gastric resections with per oral specimen extraction in treatment of intramural gastric tumors. Pol Przegl Chir. 2017 Feb 28;89(1):16-21. doi:10.5604/01.3001.0009.6001.

OMÓWIENIE CYKLU PUBLIKACJI

Pierwsza z prac zatytułowana "Gastricgastrointestinalstromaltumors: clinicalfeatures andshort-and long-term outcomes of laparoscopicresection" stanowi pewnego rodzaju podsumowanie kilkunastoletnich doświadczeń ośrodka chirurgii małoinwazyjnej w leczeniu nowotworów podścieliskowych zlokalizowanych w żołądku. W publikacji tej zwrócono szczególną uwagę na wczesne i odległe wyniki leczenia GIST'ów żołądka techniką laparoskopową, odnosząc je do grupy chorych leczonych z dostępu klasycznego. Dokładnej analizie poddano również kliniczne oraz patomorfologiczne cechy usuniętych zmian, zwracając szczególną uwagę na najczęstsze objawy oraz profil immunohistochemiczny GIST. Podkreślono, że przedoperacyjna weryfikacja histopatologiczna w analizowanej grupie była możliwa u niespełna 1/3 operowanych chorych, zatem kwalifikacja do leczenia operacyjnego opierała się głównie na wynikach badań obrazowych i endoskopowych. W badanej grupie u żadnego z chorych nie doszło do śródoperacyjnego pęknięcia guza a badanie histopatologiczne w każdym przypadku potwierdziło radykalność zabiegu operacyjnego. Potwierdza to tym samym iż laparoskopia pod względem skuteczności i radykalności jest równie dobrą metodą jak techniki klasyczne. W omawianej publikacji chorych podzielono na dwie grupy: chorych leczonych techniką laparoskopową oraz chorych leczonych techniką klasyczną. Analizując parametry przebiegu okołooperacyjnego wykazano, ze leczenie małoinwazyjne wiązało się z mniejszą utratą śródoperacyjną krwi (25 vs 175 ml,p 0,0001)oraz krótszym czasem hospitalizacji (3 vs 9 dni, p<0,0001).Jednocześnie stwierdzono, że w grupie chorych leczonych laparoskopowo odsetek wszystkich powikłań był istotnie statystycznie mniejszy niż w 28 przypadku grupy chorych operowanych metodą klasyczną

(13% vs 41%, p=0,0034).Potwierdziło to tezę, że techniki małoinwazyjne w leczeniu GIST żołądka są bezpieczne.

Ponadto w pracy dokonano analizy wyników odległych, stwierdzając, że operacje laparoskopowe są skuteczną metodą leczenia GIST'ów żołądka. W blisko 5 -letnim okresie obserwacji (mediana czasu obserwacji wyniosła 57 miesięcy) nie odnotowano u żadnego z pacjentów operowanych laparoskopowo cech wznowy miejscowej, zaś trzy zgony w tej grupie nie były związane z chorobą nowotworową. W pracy tej zwrócono szczególna uwagę na zalety leczenia laparoskopowego w odniesieniu do grupy chorych leczonych technikami klasycznymi. Publikacja 2W drugiej pracy wchodzącej w cykl publikacji, zatytułowanej "Laparoscopictreatment of largegastrointestinalstromaltumors (>5 cm)"podjęto próbę oceny wyników leczenia techniką laparoskopową dużych nowotworów podścieliskowych zlokalizowanych w żołądku. Punktem wyjścia do napisania tej publikacji było powszechnie akceptowalne stwierdzenie, że obecnie techniki laparoskopowe są uznaną metodą leczenia niewielkich GIST'ów żołądka. W związku z tym podjęto kwestię leczenia GIST'ów żołądka o średnicy większej niż 5 cm z intencją oceny technicznej możliwości wykonania zabiegu, skuteczności i bezpieczeństwa. W tym celu grupę 46 chorych, którzy byli operowani z powodu GIST żołądka techniką laparoskopową podzielono na dwie podgrupy w zależności od średnicy usuniętego guza (za wartość graniczną uznano średnicę 5 cm) i porównano pod względem czynników określających przebieg okołooperacyjny, takich jak: czas operacji, śródoperacyjna utrata krwi, czas hospitalizacji, liczba i charakter powikłań pooperacyjnych.

Wykazano, że zarówno 29 w grupie chorych z guzem mniejszym lub równym 5 cm, jak i w grupie chorych z guzem o średnicy większej niż 5 cm wszystkie zabiegi miały charakter radykalny, a w żadnym wypadku nie zaszła konieczność konwersji do laparotomii.

Analiza statystyczna nie wykazała różnic pomiędzy obydwoma grupami w czasie trwania zabiegu. Wykazano jednak, że leczenie technikami małoinwazyjnymi GIST'ów żołądka o średnicy większej niż 5 cm wiąże się z nieco większą śródoperacyjną utratą krwi (p=0,0029) oraz dłuższym czasem hospitalizacji (p=0,0266) w porównaniu do grupy chorych z guzem mniejszym lub równym 5 cm. Kluczowe w omawianej pracy wydaje się udowodnienie iż zastosowanie techniki laparoskopowej w leczeniu dużych GIST'ów żołądka(>5 cm) nie wiąże się z większym odsetkiem powikłań okołooperacyjnych.

Pomimo braku istotnych statystycznie różnic zwrócono uwagę, że dwa powikłania wymagające ponownego leczenia operacyjnego dotyczyły grupy chorych z GIST'em o średnicy większej niż 5 cm (jedno z nich wystąpiło po jednym z pierwszych zabiegów i wraz z

rosnącym doświadczeniem zespołu udało się go uniknąć w trakcie operacji wykonywanych w następnych latach).

Wydaje się, że wyniki prezentowane w tej publikacji potwierdzają tezę, iż leczenie dużych GIST'ów żołądka techniką małoinwazyjną jest bezpieczne i może z powodzeniem być coraz szerzej stosowane.

Publikacja 3 w odróżnieniu od dwóch poprzednich, w trzeciej pracy wchodzącej w skład cyklu, która nosi tytuł "Laparoscopicgastricresections with per oralspecimenextraction in the treatment of intramuralgastrictumors" skupiono się na technicznych aspektach związanych z usuwaniem preparatu operacyjnego. W pracy tej przedstawiono doświadczenia ośrodka z metodą POSE (POSE -per oralspecimenextraction). Koncepcja tej metody zakłada możliwość 30 uniknięcia minilaparotomii, co w założeniach ma się przyczynić do obniżenia ryzyka powikłań pooperacyjnych związanych z raną powłok (infekcja, przepuklina w bliźnie pooperacyjnej), jak również zmniejszenia dolegliwości bólowych. W omawianym artykule analizie poddano grupę chorych kwalifikowanych do leczenia operacyjnego z powodu podejrzenia GIST żołądka. Próbę usunięcia preparatu przez usta podjęto u 16 chorych. U 12 (75%) z nich zakończyła się ona powodzeniem, a średnica usuniętych guzów nie przekroczyła 40 mm. Wszystkie cztery próby usunięcia większych zmian okazały się nieskuteczne bowiem ze względu na ryzyko perforacji przewodu pokarmowego w okolicy wpustu odstąpiono od kontynuowania procedury.

W pracy podkreślono, że zastosowanie tej metody w niczym nie zmienia zasad standardowego zabiegu laparoskopowego i różni się tylko sposobem usunięcia preparatu z jamy brzusznej. Nie udało się wykazać korzystniejszego przebiegu pooperacyjnego w grupie chorych, u których usunięto preparat przez usta, co może wynikać ze stosunkowo niewielkiej liczebności. Powikłania pooperacyjne, które stwierdzono u 2 chorych (16,6%) wydają się nie mieć bezpośredniego związku ze sposobem usuwania preparatu operacyjnego.

W pracy przedstawiono metodę POSE jako interesującą alternatywę dla minilaparotomii, jednocześnie odnosząc się do jej ograniczeń. Głównym z nich jest średnica usuwanego preparatu. Nie można także pominąć faktu, że metoda POSE wymaga zaangażowania większej liczby personelu oraz nabycia nowych umiejętności zbędnych w przypadku usuwania preparatu drogą klasycznej minilaparotomii.31

Na podstawie przeprowadzonych badań oraz dostępnych danych literaturowych wykazano, że techniki małoinwazyjne zajmują istotne miejsce w schemacie leczenia nowotworów podścieliskowych żołądka.

W oparciu o zgromadzone dane potwierdzono tezę o bezpieczeństwie i skuteczności operacji laparoskopowych wykonywanych z tych wskazań. Jednocześnie wykazano, że metody laparoskopowe mają szereg niepodważalnych zalet, głównie wiążących się z korzystnym przebiegiem pooperacyjnym. Przy tym zastosowanie technik małoinwazyjnych nie wiązało się z obniżeniem onkologicznej jakości leczenia, dzięki czemu można śmiało zarekomendować poszerzenie wskazań do ich wykorzystania. Pomimo, że laparoskopowe resekcje żołądka z powodu GIST zazwyczaj ograniczają się do miejscowego wycięcia zmiany, to jednak należą do zaawansowanych procedur wymagających odpowiedniego doświadczenia zespołu oraz wyposażenia bloku operacyjnego.

Najistotniejszym wnioskiem płynącym z przedstawionego opracowania wydaje się potwierdzenie możliwości bezpiecznego zastosowania techniki laparoskopowej także w leczeniu dużych nowotworów podścieliskowych żołądka.

Kompozycja przedstawionych w artykułach dyskusji nie budzi zastrzeżeń.
Każda z nich zawiera wszystkie niezbędne składowe wnikliwej analizy i polemiki.

Autor wykazał się odpowiednim rozeznaniem piśmiennictwa oraz umiejętnością interpretacji uzyskanych wyników.

Poszczególne zagadnienia zostały metodycznie i sprawnie skomentowane, w przystępnej, rzeczowej formie. Bogactwo odniesień literaturowych, stanowi dodatkowy walor prezentowanej analizy.

Sformułowane wnioski wydają się optymalną syntezą rezultatów pracy badawczej Autora. Są klarowne, racjonalne oraz jednoznaczne; w pełni odpowiadają na zdefiniowane w rozprawie cele.

Piśmiennictwo dobrano starannie i umiejętnie zacytowano w pracy. Należy zaznaczyć, że większość pozycji bibliografii datowana jest po roku 2000, co dodatkowo podkreśla współczesny i wysoce aktualny aspekt prezentowanej tematyki.

Lektura pracy jednoznacznie eksponuje odpowiednie kwalifikacje Autora do prowadzenia badań naukowych. Doktorant okazał oczytanie, zdolność konfrontowania uzyskanych wyników z danymi z piśmiennictwa, jak i umiejętność formułowania wniosków - w pełni zrealizował postawione cele badawcze.

Opracowanie nie budzi wątpliwości merytorycznych. Na uznanie zasługuje również dopracowana forma graficzna rozprawy, a także sprawność lingwistyczna Autora.
Adekwatny styl oraz poprawność językowa, stanowią niewątpliwie atuty pracy.

Reasumując, praca modelowa, dojrzała, przygotowana profesjonalnie i kompetentnie, z dbałością o szczegóły. Z cała pewnością spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.)
Składam więc wniosek do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego, o dopuszczenie lek. Macieja Stanka, do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wojciech Nahacewicz