

K A T E D R A
i ODDZIAŁ KLINICZNY
CHIRURGII OGÓLNEJ
i ENDOKRYNOLOGICZNEJ

41-902 BYTOM
ul. Stefana Batorego 15
www.sum.edu.pl

KIEROWNIK KATEDRY
prof. dr hab. n. med.
Jacek Gawrychowski

SEKRETARIAT
tel.: (+48 32) 786 15 18
fax.: (+48 32) 786 15 18

chirurgiabytom@sum.edu.pl

O C E N A

ROZPRAWY NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

lek. Michała Macieja Aporowicza

„Białka MCM w diagnostyce różnicowej guzów nadnerczy”.

Pierwsze, zakończone powodzeniem, wycięcie rozległego guza nadnercza datowane jest na rok 1889. Dopiero jednak współczesne badania nad fizjologią i patologią nadnerczy pozwoliły na zrozumienie istoty problemu oraz w znamieny sposób zmieniły diagnostyczno-terapeutyczne podejście do tych chorych. W chwili obecnej postępowanie chirurgiczne odgrywa podstawową rolę w leczeniu guzów nadnerczy, wymaga jednak od chirurga zrozumienia i znajomości zarówno fizjologii, patologii, jak i anatomii nadnerczy. W ciągu ostatnich trzech dekad, u większości chorych ze zmianami w nadnerczach klasyczna chirurgia została zastąpiona przez chirurgię małoinwazyjną, wprowadzoną i upowszechnioną w roku 1992. Obecnie metoda ta stała się w przeważającej grupie chorych postępowaniem z wyboru, z coraz szerszą gamą wskazań do jej zastosowania. I chociaż dotychczasowe osiągnięcia w zakresie biochemicznej identyfikacji i syntezy hormonów nadnerczy, a także embriologii, morfologii oraz fizjologii i patologii tych gruczołów pozwoliły praktycznie na wystandaryzowanie wielu wskazań do ich leczenia operacyjnego, to wciąż jednak istnieje potrzeba dalszych badań oraz doskonalenia technik chirurgicznych w tym zakresie. Dlatego też uważam, że rozprawa doktorska lek. Michała Aporowicza wpisuje się w bieżącą, nie tylko polską, ale i międzynarodową dyskusję dotyczącą poprawy diagnostyki i leczenia chorych z różnymi zmianami nadnerczy.

Rozprawa doktorska lek. Michała Aporowicza ma charakter tryptyku - spójnego tematycznie zbioru trzech publikacji oryginalnych, z dodatkowym opisem w języku polskim. We wszystkich pracach opublikowanych w Anticancer Research (IF=1.935) oraz dwukrotnie w Archives of Medical Science (IF=2.380) lek. Michał Aporowicz jest pierwszym autorem. Wspólnym tematem tych trzech publikacji są badania mające na celu kompleksową analizę aspektów klinicznych i patologicznych guzów nadnerczy wraz z oceną ich wpływu na diagnostykę oraz skuteczność leczenia, także przy wykorzystaniu technik małoinwazyjnych.

Doktorant w swojej rozprawie sformułował trzy cele dotyczące:

1. możliwości diagnostyki różnicowej łagodnych i złośliwych guzów kory nadnerczy, przy wykorzystaniu białek z rodziny MCM (MCM -3,5 i 7) (*minichromosome maintenance proteins*) oraz białka Ki-67, które to białka mogą być przydatne w monitorowaniu i prognozowaniu wyników odległych chorych leczonych m.in. z powodu guzów kory nadnerczy.
2. omówienia wyników leczenia operacyjnego chorych z powodu guzów nadnerczy ze szczególnym uwzględnieniem powikłań okołoperacyjnych, w odniesieniu do czynników ryzyka, zarówno w operacjach klasycznych jak i laparoskopowych.
3. oceny przedoperacyjnej dokładności diagnostycznej w porównaniu do pooperacyjnego, ostatecznego rozpoznania histopatologicznego.

Na podkreślenie zasługuje fakt, że rozprawa doktorska lek. Michała Aporowicza ma charakter interdyscyplinarny, co znacznie podnosi jej wartość. Powstała w oparciu o retrospektywny materiał kliniczny dotyczący łącznie 230 chorych diagnozowanych i operowanych w latach 2004-2015 z powodu różnego typu guzów nadnerczy, a pochodzących z ośrodków Wrocławskiego Uniwersytetu Medycznego, mających bardzo duże doświadczenie w chirurgii guzów nadnerczy.

Praca doktorska lek. Michała Aporowicza, na którą składają się - jak wcześniej była już mowa - trzy spójne tematycznie publikacje oryginalne, została starannie zaplanowana oraz zrealizowana. Cele badawcze są jasno sprecyzowane, a metodyka badań jest właściwa do weryfikacji założonych hipotez. Wyniki zostały rzetelnie opracowane i przedstawione zarówno w czytelniczej jak i ilustrowanej postaci. Omówienie wyników i dyskusja uwzględniająca odniesienia do aktualnego piśmiennictwa dowodzi głębokiej znajomości przedmiotu będącego tematem rozprawy doktorskiej oraz dużej dojrzałości naukowej Doktoranta.

Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorant dokonał podsumowania omawianego cyklu prac, które to podsumowanie można przedstawić skrótowo w następujący sposób:

1. Indeksy proliferacyjne białek Ki-67, MCM-3 i MCM-7 są czynnikami różnicującymi łagodne gruczolaki kory nadnerczy od złośliwych raków kory nadnerczy.
2. Bez względu na sposób dostępu operacyjnego do nadnercza oraz technikę operacyjną, podczas preparowania zawsze istnieje niebezpieczeństwo powstania ciężkich powikłań.
3. W przeciwieństwie do innych guzów nadnerczy pewne rozpoznanie guza chromochłonnego możliwe jest wyłącznie na podstawie badania histopatologicznego.

W opinii Recenzenta jednak, przy niezaprzeczalnych walorach poznawczych pracy pt.: *Minichromosome maintenance proteins MCM-3, MCM-5, MCM-7 and Ki-67 as proliferative markers in adrenocortical tumors*, wątpliwości budzić musi porównywanie grupy 81 chorych leczonych operacyjnie z powodu gruczolaków kory nadnerczy z grupą zaledwie trzech – u których stwierdzono raka kory nadnerczy (nawet przy założeniu, że nie jest to częsta patologia). Rodzi się więc tutaj pytanie o to, czy Doktorant dokonał badania niezbędnej liczebności próby (grupy chorych z rakiem nadnercza), czyli po prostu odpowiedział na pytanie na ilu przypadkach należało wykonać badanie, aby było ono statystycznie wiarygodne? W przeciwnym razie niektóre wyniki pracy, a przede wszystkim Tabela 1, tracą tutaj sens. W moim odczuciu na podstawie takiej analizy porównawczej omawianych powyżej dwóch grup chorych brak jest podstaw do wysuwania wniosku dotyczącego wiarygodności omawianych markerów w różnicowaniu łagodnych gruczolaków i raków nadnerczy, tym bardziej że jak zostało odnotowane to przez Doktoranta we wnioskach (str. 14) ... *Według wiedzy autorów jest to pierwsze tego typu opracowanie w światowej literaturze medycznej*. Tak całkowicie pozbawione pokory, kategoryczne sformułowanie o wiarygodności mogłoby być wyrażone jedynie na podstawie bardzo przekonujących dowodów opartych o *evidence-based medicine*.

Celem pozostałych dwóch prac, wpisujących się w tym temacie w aktualny stan wiedzy, była analiza aspektów klinicznych i patologicznych chorób nadnerczy wraz z oceną ich wpływu na diagnostykę oraz skuteczność leczenia, zarówno przy wykorzystaniu technik klasycznych jak i małoinwazyjnych. Tutaj lek. Michał Aporowicz w swoich pracach wykazał, że adrenalectomia laparoskopowa wykonywana z powodu nowotworów nadnerczy jest efektywną, bezpieczną i dobrze tolerowaną przez chorych metodą leczenia, zaś jedynym przeciwwskazaniem do operacji laparoskopowych nowotworów jest ich naciekanie na otaczające tkanki i sąsiadujące narządy. Ponadto wykazał, że przypadkowo zdiagnozowane guzy nadnerczy warto kwalifikować do leczenia chirurgicznego z uwagi na ich wielkość z jednej strony, z drugiej zaś na możliwość znacznego powiększenia się pierwotnie niewielkiego guza i podejrzenia przemiany nowotworowej.

Reasumując należy podkreślić, że lek. Michał Aporowicz w swojej rozprawie dokonał analizy istotnego problemu klinicznego, a zagadnienia, których analizy podjął się w swojej rozprawie, pomimo omawianych już powyżej wątpliwości i słów krytyki, wynikających raczej z potrzeby „ochłodzenia głowy” Doktoranta, zostały opracowane bardzo starannie, mają też swoje praktyczne implikacje. Doktorant potwierdził też, że operacje u chorych z guzami nadnerczy zależą od wyniku badań obrazowych pozwalających na lokalizację zmiany oraz określenia jej wielkości, ewentualnego naciekania otaczających struktur, obarczone są też niewielką liczbą powikłań i to bez względu na sposób wykonywanego zabiegu (chirurgia klasyczna vs laparoskopowa).

Lek. Michał Aporowicz wykazał się umiejętnością zaplanowania i wykonania pracy naukowej oraz przedstawienia wyników badań, a także dobrą znajomością aktualnego piśmiennictwa oraz rozległą i głęboką wiedzą w zakresie tematu rozprawy. Na szczególne uznanie zasługuje fakt, że wyniki tych badań zostały już opublikowane na łamach recenzowanych czasopism indeksowanych, będących na liście filadelfijskiej, o łącznym IF = 6.695, co pozwala mieć nadzieję na jej wysoki indeks cytowań w przyszłości.

Na tej podstawie uważam, że zarówno dojrzałość naukowa lek. Michała Aporowicza, jak i przygotowana oraz opublikowana przez niego rozprawa doktorska w formie cyklu monotematycznych publikacji oryginalnych, spełniają wszystkie wymagania stawiane kandydatom do uzyskania stopnia doktora nauk medycznych.

Pracę uważam za wartościową, spełniającą warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.) i dlatego też wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medycznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Michała Aporowicza do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie z przyjemnością wnoszę o wyróżnienie pracy.



prof. dr hab. n.med. Jacek Gawrychowski

Bytom, 27 marca 2020 r.