

Dr hab. n. med. Łukasz Krokowicz

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Onkologii Gastroenterologicznej

Uniwersytetu Medycznego im K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Ocena rozprawy doktorskiej lekarza medycyny Michała Aporowicza

pt. „Białka MCM w diagnostyce różnicowej guzów nadnerczy”

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lekarza medycyny Michała Aporowicza pt. „**Białka MCM w diagnostyce różnicowej guzów nadnerczy**” dotyczy niezwykle ciekawego zagadnienia jakim jest chirurgia nadnerczy. Zmiany guzowate gruczołów nadnerczowych stanowią 5-9% wszystkich guzów w organizmie człowieka. Adrenalectomia (otwarta czy laparoskopowa) to wysoce specjalistyczna procedura chirurgiczna, która wymaga wysokich umiejętności chirurgicznych, a także doświadczenia związanego z odpowiednią kwalifikacją pacjentów do operacji.

Diagnostyka radiologiczna guzów nadnerczy bazuje na tomografii komputerowej nadnerczy, spośród pacjentów zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego możemy wyróżnić dwie grupy chorych. W pierwszej pacjenci operowani są z powodu hormonalnej czynności guzy nadnerczy. Druga grupa to pacjenci, u których podejrzewa się złośliwy proces toczący się w obrębie guza nadnercza. Rak kory nadnercza rozpoznawany jest dość rzadko, niestety większość przypadków cechuje się złym rokowaniem i w krótkim czasie prowadzi do zgonu pacjenta. Wynika to po części z agresywności biologicznej samego nowotworu, a także braku wczesnych objawów, co powoduje prawidłowe rozpoznanie u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową. Decydującym kryterium rozpoznawczym zmian łagodnych i złośliwych pozostaje wciąż badanie patomorfologiczne, wsparte wynikiem indeksu proliferacyjnego Ki-67. W związku z tym poszukiwane są nowe cząstki chemiczne, mogące stanowić wiarygodne markery, wspomagające proces diagnostyczny i wczesne ustalenie prawidłowego rozpoznania, w szczególności potwierdzenie bądź wykluczenie nowotworu złośliwego. Białka MCM zostały opisane i scharakteryzowane w latach 90', biorąc udział w procesie replikacji materiału genetycznego i utrzymaniu integralności genomu.



Wykrywane są tylko w komórkach dzielących się i wykazują wzmożoną ekspresję w wielu rodzajach guzów, co pozwala traktować je jako potencjalne markery proliferacji.

Adrenaektomia, zarówno laparoskopowa, jak i klasyczna drogą laparotomii, bądź z dojścia zaotrzewnowego, to skomplikowana procedura chirurgiczna. Położenie anatomiczne gruczołów nadnerczowych, ich bogate unaczynienie stwarza ryzyko wielu potencjalnych powikłań około- i śród- operacyjnych. Odpowiedni wybór sposobu leczenia, a także doświadczenie chirurga ma duże znaczenie w powodzeniu leczenia operacyjnego.

Porównanie zgodności bądź rozbieżności wstępnego rozpoznania klinicznego u chorych z guzami nadnerczy (bazującego na badaniu tomografii komputerowej) z ostateczną diagnozą patomorfologiczną ma bardzo duże znaczenie kliniczne i może wzmocnić współpracę pomiędzy chirurgiem, radiologiem i patomorfologiem.

Temat pracy uważam za bardzo dobrze dobrany, poznanie potencjalnych markerów raka nadnerczy mogłyby ułatwić, często przyspieszyć decyzję o kwalifikacji pacjenta do leczenia operacyjnego guzów nadnerczy, optymalizując sposób postępowania chirurgicznego. Uzasadnieniem wyboru tematu jest również fakt, iż lek med. Michał Aporowicz pracuje w Ośrodku o olbrzymim doświadczeniu w chirurgii laparoskopowej, a także w leczeniu chirurgicznym chorób nadnerczy, tj. I Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Pod względem formalnym praca doktorska opiera się o trzy publikacje:

1. Minichromosome Maintenance Proteins MCM-3, MCM-5, MCM-7, and Ki-67 as Proliferative Markers in Adrenocortical Tumors
2. Perioperative complications of adrenalectomy - 12 years of experience from a single center/teaching hospital and literature review
3. The level of accordance between preoperative and postoperative diagnosis in patients undergoing adrenalectomy – a study of 230 consecutive cases

Wszystkie trzy prace zostały opublikowane w czasopismach posiadających Impact Factor. We wszystkich pracach lek med. Michał Aporowicz jest pierwszym Autorem. Jego wkład autorski w cykl publikacji nie ulega wątpliwości. Chciałbym również zwrócić uwagę



na duże zaangażowanie naukowe Doktoranta, który brał czynny udział w pracy badawczej i klinicznej, której efektem są omawiane w doktoracie publikacje.

Przedstawione w cyklu publikacje zostały poddane szczegółowej recenzji przez niezależnych ekspertów, co wynika z wymogów stawianych czasopismom recenzowanym. Aspekty związane z metodyką badań, poprawnością metod statystycznych, prezentacją wyników czy też ich dyskusją nie wymagają więc oceny krytycznej i należy przyjąć, iż ich poprawność jest dostatecznie zweryfikowana.

Całość cyklu tworzy bardzo spójną całość, pokazując doświadczenie Autora w chirurgii nadnerczy, ewolucję wiedzy na temat możliwości stosowania w niej odpowiednich markerów, doboru sposobu operacji, a także wyników samych operacji w kontekście rozpoznania przed i po leczeniu operacyjnym.

Pierwsza praca może mieć niezwykle istotne implikacje praktyczne. Pokazuje ona bowiem, iż białka MCM-3, MCM-5 wraz z białkiem Ki-67 mogą mieć bardzo istotne znaczenie kliniczne jako markery różnicujące łagodne i złośliwe guzy kory nadnerczy. By to zweryfikować Doktorant w poszczególnych przypadkach w oparciu o wartości ocenianych markerów w każdym przypadku gruczolaka lub raka wyznaczał krzywą ROC (receiver operating characteristic). W pracy Autor po analizie tych krzywych i ocenie wyników leczenia 84 pacjentów operowanych w Klinice, w której pracuje stwierdził, że białka MCM-3, MCM-5 oraz białko Ki-67 są wiarygodnymi markerami różnicującymi guzy łagodne od złośliwych, ich wartości są niezależne od rozmiaru i objętości guza, wieku i stanu hormonalnego pacjenta. Jest to bardzo cenna informacja dla chirurgów pracujących w ośrodkach, w których leczy się chirurgicznie choroby nadnerczy.

Druga praca to również unikalna, w pełni autorska analiza doświadczeń Ośrodka, w którym pracuje Autor z powikłaniami po adrenalektomii. Po analizie 177 operacji wykonanych u 170 pacjentów stwierdzono, że istotnym statystycznie czynnikiem wystąpienia powikłań jest wybrany dostęp chirurgiczny, występowały one częściej po laparatomii czy konwersji po laparoskopii. Innymi czynnikami zwiększającymi ryzyko wystąpienia powikłań były zabiegi bardziej rozległe oraz wykonywane przez mniej doświadczonych chirurgów.

Trzecia praca ocenia zgodność rozpoznania przedoperacyjnego z pooperacyjnym. Po analizie 214 pacjentów operowanych w Klinice doktoranta oceniono czułość i wartości predykcyjne badań obrazowych. Większość wstępnych rozpoznań guzów nadnerczy cechuje się zarówno wysoką czułością, jak i dodatnią wartością predykcyjną (PPV). Stwierdzono najwyższą ich wartość w przypadku zespołu Cushinga (PPV 96,2%), zespołu Conna (PPV



90%) przerzutów nowotworowych do nadnerczy (czułość 82,4%, PPV 82,4%), stosunkowo niska była w guzach chromochłonnych (czułość 67,7%, PPV 60%). Wyniki tych obserwacji potwierdzają wysoką przydatność tomografii komputerowej guzów nadnerczy, niższe wyniki w guzach chromochłonnych potwierdzają celowość wykonywania badań czynności hormonalnej guzów przed kwalifikacją do leczenia operacyjnego.

Wszystkie powyżej przedstawione prace prezentują bardzo wysoki poziom naukowy i kliniczny. Są one podsumowaniem wieloletnich doświadczeń z chirurgią nadnerczy. Dzięki pracom Autorów, w tym przede wszystkim Doktoranta możemy spodziewać się wprowadzenia nowych markerów guzów złośliwych nadnerczy, wiemy kiedy najczęściej możemy się spodziewać powikłań po adrenalektomii, wiemy także jaka jest czułość i wartość predykcyjna badań obrazowych w chirurgii nadnerczy.

Podsumowując chciałbym pogratulować Doktorantowi osiągniętych wyników i formy ich przedstawienia. Analizowane zagadnienie jest bardzo istotne klinicznie w wybranej grupie pacjentów. Zostało ono kompleksowo opracowane naukowo i wprowadzone do praktyki chirurgicznej Kliniki, w której pracuje Doktorant. To najwyższa forma oceny przydatności przeprowadzonych badań – przełożenie ich na wymierną korzyść dla pacjentów. Prezentowane prace są pracami w pełni oryginalnymi, jednymi z pionierskich w skali krajowej.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.)”.

Wobec powyższego wnioskuję do wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lekarza medycyny Michała Aporowicza do dalszych etapów pracy doktorskiej.

Dr hab. n. med. Łukasz Krokowicz



Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Onkologii Gastroenterologicznej
Uniwersytetu Medycznego im K. Marcinkowskiego w Poznaniu