

Dr hab. n. med. Maria Litwiniuk, prof. UM
Katedra i Zakład Patologii i Profilaktyki Nowotworów
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Poznań, 15 sierpnia 2019

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza medycyny Grażyny Poniatowskiej

Tytuł rozprawy: *Stężenie testosteronu a ryzyko zaburzeń metabolicznych u pacjentów po jednostronnej orchidektomii z powodu nowotworu zarodkowego*

W ostatnich latach znacząco poprawiły się wyniki leczenia większości nowotworów. Wzrósł odsetek pacjentów trwale wyleczonych, wydłużył się czas przeżycia chorych z zaawansowaną chorobą. Spowodowało to zmianę podejścia do leczenia onkologicznego – obecnie czas przeżycia nie jest jedynym kryterium sukcesu leczenia. Coraz większą wagę przywiązuje się do jakości życia chorych, zarówno w trakcie leczenia jak i po zakończonym leczeniu. W tym kontekście rak jądra stanowi szczególne wyzwanie. Jest to rzadko występujący nowotwór, ale pojawia się przede wszystkim u młodych mężczyzn i, co bardzo ważne, cechuje się dobrym rokowaniem – wyleczalność we wszystkich stopniach klinicznego zaawansowania choroby wynosi ponad 80%. W tej sytuacji szczególnie istotne są późne następstwa leczenia onkologicznego, bo dotyczą młodych ludzi wyleczonych z choroby nowotworowej. Odległe powikłania po leczeniu onkologicznym mogą trwale pogarszać jakość życia pacjentów i sprawiają, że u chorych po skutecznym leczeniu nowotworu zarodkowego jądra występuje wyższe ryzyko zgonu niż obserwowane w populacji ogólnej. Bardzo ważna jest więc obserwacja po leczeniu onkologicznym i minimalizowanie ujemnych skutków przebytego leczenia. Niektóre z tych powikłań nie podlegają modyfikacji – do takich należy zwiększone ryzyko nowotworów wtórnych – inne, jak hipercholesterolemia czy niedobór testosteronu, mogą być wykrywane i leczone. Dane literaturowe na temat ryzyka wystąpienie niskiego poziomu testosteronu i związanych z tym zaburzeń metabolicznych są niejednorodne pod względem metodyki i wyników. Dlatego wybór tematu pracy doktorskiej

pani Grażyny Poniatowskiej „Stężenie testosteronu a ryzyko zaburzeń metabolicznych u pacjentów po jednostronnej orchidektomii z powodu nowotworu zarodkowego” należy uznać za bardzo trafny i ważny klinicznie.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska ma układ typowy dla tego typu opracowań. Obejmuje 108 stron maszynopisu z tradycyjnym podziałem na streszczenia w języku polskim i angielskim, wstęp, cel pracy i hipotezę badawczą, materiał i metody badań, wyniki, omówienie wyników i dyskusję, wnioski, spis tabel i rycin, bibliografię. Zasadniczo zostały zachowane odpowiednie proporcje pomiędzy poszczególnymi częściami rozprawy.

Streszczenie obejmuje 2 strony i jest napisane syntetycznie z podaniem najważniejszych informacji. Wstęp jest dość obszerny, lecz interesujący i dobrze wprowadza do dalszych części dysertacji. We wstępie Doktorantka omawia epidemiologię, leczenie i powikłania po leczeniu nowotworów zarodkowych jądra, rolę androgenów i zaburzenia gospodarki androgenów w przebiegu raka jądra. Przedstawia również różne definicje zespołu metabolicznego i jego związek z leczeniem raka jądra. Wszystkie informacje przedstawione są bardzo przejrzyste i uzupełnione schematami opracowanymi przez autorkę.

Celem pracy była ocena wpływu stężenia testosteronu na ryzyko wystąpienia zaburzeń metabolicznych u pacjentów po zakończonym skutecznym leczeniu nowotworu zarodkowego jądra.

W rozdziale *Materiał i Metody* przedstawiono charakterystykę badanej grupy, kryteria włączenia do badania i zastosowane metody statystyczne. Badanie miało charakter obserwacyjny, nieinterwencyjny, objęło grupę 338 chorych (do analizy statystycznej włączono 336 pacjentów). Z uwagi na fakt, że rak jądra to rzadki nowotwór (w 2016 roku w Polsce odnotowano 700 przypadków nowych zachorowań) należy uznać, że jest to liczna grupa chorych. Byli to pacjenci po jednostronnej orchidektomii, u których przez co najmniej 2 lata nie wystąpił nawrót choroby. Chorych podzielono na 3 grupy w zależności od stężenia testosteronu. Grupę kontrolną stanowili chorzy ze stężeniem testosteronu w granicach normy. Oceniano częstość występowania zespołu metabolicznego i poszczególnych jego składników w zależności od stężenia testosteronu. Te dane oceniano w analizie jednowariantowej, a dla zmiennych mogących mieć wpływ na te wyniki (wiek, palenie tytoniu, stopień zaawansowania choroby, rodzaj zastosowanego leczenia i czas obserwacji) przeprowadzono również analizę wielowariantową.

Wyniki pracy przedstawione są w sposób przejrzysty, w starannie zbudowanych tabelach i na wykresach. Metodyka pracy i sposób przedstawienia wyników świadczą o dobrym

przygotowaniu warsztatu badawczego.

Podsumowanie wyników stanowi prawidłową syntezę wyników własnych badań i umiejętnie dobranych danych literaturowych. W pracy wykazano, że niedobór testosteronu u chorych po przebytych leczeniu nowotworu jądra zwiększa ryzyko wystąpienia zespołu metabolicznego, a więc wskazuje na potrzebę oznaczania stężenia testosteronu w tej grupie pacjentów.

Całość pracy opatrzona jest 102 pozycjami piśmiennictwa, z czego większość została opublikowana w międzynarodowych, recenzowanych czasopismach w ciągu ostatnich lat.

Uwagi:

1. Grupę kontrolną stanowiła grupa chorych ze stężeniem testosteronu w normie. W tej grupie zespół metaboliczny rozpoznano u 25% pacjentów. Wartość pracy niewątpliwie podniosłaby obecność grupy kontrolnej – zdrowych mężczyzn w porównywalnym wieku. Takie postępowanie wiązałoby się jednak ze znacznie większymi kosztami pracy, a uzyskane wyniki nie zmieniłyby wynikających z pracy wniosków.
2. We wstępie pracy doktorantka podaje, że najczęstszym odległym powikłaniem leczenia nowotworu zarodkowego jest zespół Raynauda. Zgodnie z danymi z piśmiennictwa objawy o typie zespołu Raynauda występują u blisko 39% mężczyzn, u których stosowano chemioterapię z powodu nowotworu jądra. Wydaje się, że chociaż praca dotyczy przede wszystkim ryzyka zaburzeń metabolicznych w zależności od stężenia testosteronu, to jednak warto było przeprowadzić wywiad również w kierunku obecności objawów o typie zespołu Raynauda.
3. Charakteryzując grupę badaną, autorka określa ją jako grupę chorych, u których utrzymuje się całkowita remisja onkologiczna. Biorąc pod uwagę bardzo dobre rokowanie u chorych na raka jądra (ponad 80% wyleczeń we wszystkich stopniach zaawansowania klinicznego) i fakt, że w badanej grupie większość stanowili chorzy w I stopniu zaawansowania klinicznego, należy się spodziewać, że są to pacjenci trwale wyleczeni i dlatego bardziej odpowiednie wydaje mi się określenie „bez nawrotu choroby”.
4. Praca napisana jest bardzo starannie, dostrzegłam tylko nieliczne błędy, np. błędy edytorskie na stronach 71 i 85, i kilka niezręcznych określeń, np. w tabeli 13 „stopień narażenia na chemioterapię – 0 cykli”, czy w tabeli 28 ilość chorych zamiast liczba chorych.

Te drobne uwagi w żaden sposób nie wpływają na fakt, że rozprawa doktorska lekarza medycyny Grażyny Poniatowskiej „Stężenie testosteronu a ryzyko zaburzeń metabolicznych

u pacjentów po jednostronnej orchidektomii z powodu nowotworu zarodkowego” odpowiada kryteriom wynikającym z ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym (art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r.; Dz. U. nr 65. Poz. 5 z późn. zm.). W pracy tej Doktorantka wykazała swoją ogólną wiedzę teoretyczną z zakresu onkologii i potwierdziła swoje umiejętności prowadzenia pracy naukowej. Chociaż podjęty temat nie jest w pełni oryginalny, to jednak zwraca uwagę na ważny problem kliniczny i przedstawia dane dotyczące polskiej populacji. Z pracy wynikają poważne wnioski praktyczne, jest przygotowana niezwykle starannie i dlatego uważam, że należy ją uznać za wyróżniającą. Wnioskuje do Wysokiej Rady Naukowej Centrum Onkologii – Instytut im.Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie o dopuszczenie lek. med. Grażyny Poniatowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Maria Litwiniuk

Dr hab. n. med. Maria Litwiniuk, prof. UM w Poznaniu