



Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny
im. prof. W. Orłowskiego
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego

Dr hab. med. Jakub Dobruch, prof. CMKP
Klinika Urologii CMKP

Warszawa, 10 lipca 2020 r.

Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. med. Marka Pogodzińskiego

pt.: „Analiza niektórych czynników rokowniczych w raku prącia”

Przedmiotem rozprawy doktorskiej lek. med. Marka Pogodzińskiego jest rak prącia (PC – ang. *penile cancer*). Nowotwór ten należy do najrzadszych nowotworów złośliwych męskich narządów płciowych w Polsce. W 2017 roku, został rozpoznany u 249 mężczyzn. W tym samym czasie zarejestrowano 113 zgonów z jego powodu.

Zachorowalność na PC zależy od wieku. Jej maksimum obserwuje się w szóstej dekadzie życia. Oprócz wieku zasadniczym czynnikiem ryzyka PC jest zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV), szczególnie typami 16, 6 i 18. Uważa się, że co trzeci przypadek raka prącia ma związek z HPV. Do innych czynników ryzyka należą stulejka, przewlekłe zapalenie prącia, niski status społeczno-ekonomiczny, zamieszkiwanie terenów wiejskich, palenie papierosów, mnogość partnerów płciowych i wczesny wiek inicjacji seksualnej a także leczenie z wykorzystaniem psoralenu i światła ultrafioletowego A. Warto zaznaczyć, że najmniejszą zachorowalność na PC obserwuje się wśród żydów mieszkających w Izraelu.

Znakomitą większość przypadków PC stanowi rak płaskonabłonkowy. Początkowo jest on ograniczony do prącia, z czasem staje się źródłem przerzutów kolejno do węzłów chłonnych pachwinowych powierzchownych, głębokich i miednicznych. Ostatecznie tworzy przerzuty odległe zajmując węzły chłonne przestrzeni zaotrzewnowej i inne narządy. Wśród czynników mających znaczenie prognostyczne należy wymienić złośliwość, stopień miejscowego zaawansowania, zajęcie naczyń chłonnych i przestrzeni okołonerkowych, przerzuty do węzłów chłonnych oraz naciek ich torebki bądź przestrzeni okołowężłowych. Analiza roli niektórych z wymienionych czynników ryzyka stanowiła podstawowy element omawianej rozprawy doktorskiej. W przypadku wątpliwości dotyczących charakteru zmiany prącia a także u tych mężczyzn, u których planuje się leczenie inne niż operacyjne należy wykonać biopsję.

Zasadniczym sposobem leczenia chorych dotkniętych rakiem pęca jest leczenie chirurgiczne. Wykazano, że jeśli jest to technicznie możliwe powinno ono mieć charakter oszczędzający, przy czym zachowanie kilkumilimetrowego marginesu zdrowych tkanek wycinanych wraz z guzem jest niezbędne. Nawrót miejscowy PC nie ma szczególnie niekorzystnego znaczenia, w przeciwieństwie do wznowy węzłowej. Z tego powodu postępowanie względem regionalnych węzłów chłonnych stanowi najważniejszą część leczenia operacyjnego. Jedynie u tych, u których węzły chłonne są prawidłowe i rak należy do grupy małego ryzyka mogą one pozostać nietknięte. U pozostałych chorych wymagają interwencji, która może mieć różny charakter w zależności od sytuacji klinicznej.

Na początku niniejszej oceny pragnę podkreślić, że lektura rozprawy lek. med. Marka Pogodzińskiego sprawiła mi przyjemność, ponieważ praca napisana jest poprawną polszczyzną, jasno i zrozumiale oraz dotyczy tematu, który z pewnością wymaga uwagi, jednocześnie jest zbyt rzadko przedmiotem rozpraw tego rodzaju. Praca przeprowadzona przez Doktoranta dowodzi umiejętności zorganizowania przez Niego warsztatu badawczego, który pozwolił na zgromadzenie danych dotyczących chorych leczonych z powodu raka pęca i przedstawienie wniosków.

Wprowadzenie do pracy doktorskiej Kol. Marka Pogodzińskiego, przedstawionej w postaci dzieła mającego układ typowy dla rozpraw tego rodzaju, stanowi dobrze napisany wstęp. Zajmuje on pięćdziesiąt jeden stron i znamionuje opanowanie przez Autora rozległej wiedzy na temat będący przedmiotem rozprawy. Przedstawia w nim szczegółowo epidemiologię, rozpoznawanie i klasyfikację raka pęca a także leczenie mężczyzn dotkniętych tym nowotworem. Rozmiar wstępu jest jednak zbyt duży względem pozostałych części rozprawy. Gdyby Autor poświęcił dyskusji tyle samo przestrzeni wartość pracy z pewnością uległa by zwiększeniu.

Celem naukowym rozprawy lek. med. Marka Pogodzińskiego jest ocena ryzyka nawrotu miejscowego i węzłowego raka pęca oraz przeżycia całkowitego chorych na ten nowotwór. Analiza ma charakter retrospektywny. Jest więc obciążona szeregiem niedoskonałości, których Autor jest świadomy. Objęto nią dane 117 mężczyzn pozostających od pewnego etapu ich leczenia pod opieką Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddziału w Krakowie (COOK). Autor nie określa precyzyjnie chwili, w której doszło do zmiany ośrodka leczącego, niemniej to zjawisko odzwierciedla praktykę przyjętą w naszym kraju polegającą na kierowaniu chorych na raka pęca do ośrodków referencyjnych po rozpoznaniu choroby.

Do analiz przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od wznowy oraz znaczenia wybranych czynników ryzyka wykorzystano właściwie dobrane metody statystyczne i ich wyniki przedstawiono w szeregu zestawień tabelowych oraz rycin. Wszystkie znaleziska będące podstawą ocen oraz same oceny przedstawione są w sposób zrozumiały.



Chorzy z badanej grupy rozpoczynali leczenie po upływie prawie półtora roku od chwili, w której pojawiły się objawy wskazujące na PC, przy czym okres, który mijał od chwili zarejestrowania chorego w ośrodku onkologicznym do podjęcia leczenia był krótki i wyniósł 6 tygodni. Oprócz sugestii pochodzących z literatury nie znajduje w rozprawie analizy przyczyn tego zjawiska w polskiej rzeczywistości.

U 111 mężczyzn nowotwór miał charakter naciekający. U 48 z nich stwierdzono nieprawidłowe węzły chłonne. Znakomita większość chorych leczona była chirurgicznie, przy czym u jedynie 48 z nich leczeniem objęto również węzły chłonne. Z pracy nie wynika jednoznacznie jakie były przyczyny tego zjawiska. Dlaczego odstąpiono od limfadenektomii u pozostałych mężczyzn? Spośród 44 chorych, u których leczeniem chirurgicznym objęto zmianę pierwotną ale nie wykonano limfadenektomii połowa doświadczyła nawrotu węzłowego.

W toku obserwacji prowadzonej w trybie ambulatoryjnym w poradni COOK u prawie połowy leczonych mężczyzn ($n=53$; 45%) stwierdzono wznowę PC. W jaki sposób prowadzono ową obserwację? Wiadomo, że średni okres jej trwania wyniósł 51,6 miesiąca i był odpowiednio długi do tego by przeprowadzić wiarygodną analizę przeżycia. U znakomitej większości mężczyzn ($n=45$; 85%) wznowa miała charakter miejscowy i była przedmiotem leczenia, w tym radioterapii. Europejskie Towarzystwo Urologiczne sugeruje by wznowę węzłową traktować podobnie do zmian, które towarzyszą ognisku pierwotnemu, przy czym nie zaleca użycia napromieniowania w tym wypadku wskazując na brak dowodów potwierdzających skuteczność takiego postępowania z wyjątkiem znaczenia paliatywnego. Zakładam zatem, że jedynie wymienione zjawisko stanowiło powód wykorzystania radioterapii w leczeniu wznowy węzłowej PC. Ostatecznie 46 mężczyzn zmarło, w tym 42 z powodu progresji choroby nowotworowej. U 20 z nich, powodem zgonu były powikłania związane z progresją raka w obrębie pachwin. Autor rozprawy nie precyzuje charakteru tych powikłań.

Nie stanowi zaskoczenia, że przeżycie leczonych mężczyzn mierzone po upływie 5 lat było istotnie gorsze wśród tych, u których nowotwór w badaniu fizykalnym sprawiał wrażenie zaawansowanego miejscowo, szczególnie wtedy gdy towarzyszyły mu nieprawidłowe węzły chłonne. Niemniej Autor zwraca uwagę na niedoskonałość takiej oceny wskazując na brak istotnych różnic między grupą mężczyzn dotkniętych rakiem w stopniu zaawansowania cT1 i grupą chorych na raka w stopniu cT2. Brak różnic w tym względzie dotyczył także stanu węzłów

chłonnych, który klinicznie oceniono jako cN0, cN1 i cN2. Różnice dotyczyły zatem wyłącznie skrajnych pod względem klinicznego zaawansowania form PC. Po uzyskaniu oceny histologicznej wyciętych zmian, krzywe przeżycia charakteryzujące poszczególne stopnie zaawansowania PC w skali TNM wyraźniej różniły się między sobą, szczególnie w przypadku pN0, pN1, pN2 i pN3. O ile zakres leczenia miejscowego nie odgrywał szczególnej roli w omawianym zjawisku o tyle rozległość limfadenektomii miała istotny wpływ na przeżycie. Omawiając to zjawisko lek. med. Marek Pogodziński podkreśla duże znaczenie „agresywnego” zachowania wobec regionalnych węzłów chłonnych u chorych na PC.

Autor rozprawy kilkakrotnie wskazuje na brak w analizie jednoczynnikowej zależności między czasem, który upłynął od wystąpienia objawów do rozpoznania PC i przeżyciem badanych chorych. Intuicyjnie zakładamy, że zwłoka w podjęciu leczenia wiąże się z większym stopniem zaawansowania, które gorzej rokuje. Wiadomo, że w badanej grupie mediana wspomnianego czasu wyniosła 7 m-cy a jego zakres sięgał nawet 10 lat. Przedstawienie zależności między wspomnianym okresem i stopniem patologicznego zaawansowania PC w dowolnej postaci mogłoby ułatwić zrozumienie tego zjawiska. Podejrzewam, że zwłoka wynikała z powolnego rozwoju początkowo „korzystniejszych” form PC wskutek czego chorzy na zmiany wykazujące szybsze tempo wzrostu zgłaszali się do regionalnych poradni i rozpoczynali leczenie wcześniej niż ci, u których choroba rozwijała się wolniej ale osiągnęła poważne stadia zaawansowania.

W analizie wieloczynnikowej Autor wykazał, że wśród licznych parametrów jedynie rozległość operacji węzłowej wywarła istotny wpływ na przeżycie całkowite badanych mężczyzn. Podobna analiza danych dotyczących wyłącznie chorych, którzy doświadczyli nawrotu PC wskazała na istotne znaczenie rozległości zajęcia węzłów pachwinowych. Ową rozległość Autor definiuje jako odsetek liczby zajętych węzłów chłonnych względem liczby węzłów wykrytych w preparacie. Wśród parametrów, które stanowiły podstawę analizy wieloczynnikowej nie dostrzegam jednak lokalizacji wznowy. Z analizy piśmiennictwa jednoznacznie wynika, że samo jej umiejscowienie ma znaczenie i wskazuje, że wznowa węzłowa cechuje się istotnie gorszym rokowaniem niż wznowa miejscowa. Oczekiwałbym wyjaśnienia tego zjawiska od Doktoranta.

Przedstawione zwięzłe wyniki uzyskane przez Autora i ich analiza omówione są na tle 80 pozycji dobrze dobranego piśmiennictwa w odpowiednim rozdziale rozprawy. Dyskusja świadczy o dysponowaniu przez Autora umiejętnością krytycznej oceny wyników własnych oraz o znajomością danych pochodzących z literatury.

Rozprawę kończy sześć wniosków. Nie mam wątpliwości, że większość z nich jest uzasadniona i wynika z przeprowadzonych badań. Jeden jednak (przedstawiony w punkcie piątym) wymaga omówienia. Brzmi on: „Napromienianie pooperacyjne może być skuteczną metodą leczenia uzupełniającego przy nieradykalności operacji pierwotnej”. Doktorant podaje, że 16



Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny
im. prof. W. Orłowskiego
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego

mężczyzn było objętych radioterapią prącia, przy czym nie określa u ilu z nich wynikała ona z domniemanej niedoszczędności leczenia chirurgicznego. Czy mężczyźni nie objęci radioterapią uzupełniającą częściej doświadczili wznowy miejscowej?

Wprowadzenie, cel pracy, metodykę oraz wyniki a także wnioski Autor prezentuje zwięźle w streszczeniu napisanym w języku polskim. Nie dostrzegam jednak jego angielskiego odpowiednika.

Z obowiązku recenzenta muszę zwrócić uwagę na drobne błędy mające charakter „literówek”. Nie jest możliwe by uniknąć ich w pełni i w moim odczuciu, z pewnością nie umniejszają one wartości rozprawy.

Rozprawę lek. med. Marka Pogodzińskiego pt.: „Analiza niektórych czynników rokowniczych w raku prącia” przeczytałem z zainteresowaniem. Mimo iż wielu wymienionych aspektów odnoszących się do raka prącia nie omówiono wystarczająco wnikliwie uważam, że rozprawa jest dziełem zasługującym na pozytywną ocenę. Autor wykazał się zdolnością zgromadzenia materiału badawczego, stworzył narzędzia do jego analizy a jej wyniki poddał dyskusji.

Przedkładał zatem Wysokiej Radzie Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego wniosek o dopuszczenie lek. med. Marka Pogodzińskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. med. Jakub Dobruch, prof. CMKP

Kierownik
Kliniki Urologii
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego

dr hab. n. med. Jakub Dobruch, prof. CMKP

Kierownik Kliniki Urologii

Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego