

Prof. dr hab. n. med. Piotr Milecki

Poznań, 23.04.2021r.

Recenzent pracy doktorskiej

Lekarza Marka Pogodzińskiego

RECENZJA

rozprawy doktorskiej

„Analiza niektórych czynników rokowniczych w raku pęcherza.”

Promotor: prof. dr hab. med. Jerzy Jakubowicz

Oddział Zabiegowy Urologii Onkologicznej Narodowy Instytut Onkologii Państwowy Instytut
Badawczy im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

1. Wprowadzenie

Doktorant w swojej pracy doktorskiej zajął się zbadaniem możliwością optymalizacji leczenia raka prącia z zastosowaniem leczenia operacyjnego i w związku z tym zaplanował dokonanie oceny czynników prognostycznych dla tego leczenia. Na uwagę zasługuje fakt, że rak prącia jest nowotworem rzadkim i podjęcie się zbadania zależności w takim przypadku jest wyzwaniem metodologicznym. Dowodem na powyższe jest relatywnie skąpy zasób piśmiennictwa przedmiotu.

W Polsce standaryzowany współczynnik zachorowalności na raka prącia według ostatnich danych opublikowanych przez Krajowy Rejestr Nowotworów wyniósł w 2011 roku wynosił 0,8, a 2010 roku nowotwór ten stwierdzono u 232 mężczyzn, co stanowiło 0,3% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn. Pomimo rozwoju metod diagnostycznych, technik operacyjnych oraz wprowadzania nowych leków w terapii onkologicznej to nadal w przypadku raka prącia nie widzimy istotnej poprawy wyników leczenia.

Z tego też powodu szukanie możliwości poprawy wyników leczenia jest wysoce pożądane i obecna praca doktorska wpisuje się w ten kierunek poszukiwań.

Chirurgia jest podstawą metodą leczenia chorych na raka prącia. Krytycznym z punktu widzenia wyników leczenia jest oczywiście radykalne usunięcie guza pierwotnego i w dalszej kolejności przede wszystkim opanowanie choroby w regionalnym układzie chłonnym. Pierwszą stacją tworzenia przerzutów w raku prącia są regionalne węzły chłonne: pachwinowe i biodrowe.. Pomiędzy naczyniami limfatycznymi obu stron prącia występują liczne połączenia co skutkuje skrzyżowanym spływem chłonki. Z tego też względu próba optymalizacji leczenia zarówno profilaktycznego jak i ukierunkowanego na zmiany przerzutowe w układzie chłonnym ma bardzo istotne znaczenie dla sumarycznego powodzenia leczenia.

Rak prącia jest chorobą postępującą i w przypadku większości nieleczonych chorych prowadzącą do zgonu w ciągu 2 lat. Przerzuty odległe tworzą się zazwyczaj w późniejszej fazie choroby (najczęstszymi miejscami przerzutowania odległego są płuca, wątroba, kości, mózg, skóra). Przerzuty odległe w chwili rozpoznania choroby stwierdza się u 1 – 10% pacjentów i rzadko zdarza się aby choroba była w stadium rozsiewu odległego bez zajęcia regionalnych węzłów chłonnych.

1. Materiał źródłowy do przygotowania recenzji i jego strona formalna

Materiałem źródłowym do opracowania niniejszej recenzji jest oprawiony maszynopis dysertacji doktorskiej pt. „Analiza niektórych czynników rokowniczych w raku pęcherza”. Praca została napisana w strukturze 9 numerowanych rozdziałów ułożonych w sposób typowy dla rozprawy doktorskiej na 110 stronach.

2. Wstęp pracy

Przedmiot pracy ujęto w obszernym wprowadzeniu, które poświęcone zostało podstawowym informacjom dotyczącym epidemiologii, etiologii, przebiegowi naturalnemu choroby, symptomatologii, diagnostyce i metodom leczenia z uwzględnieniem przede wszystkim leczenia operacyjnego.

W mojej ocenie wspomniane zagadnienia zostały przedstawione w sposób logiczny i konsekwentnie wprowadzają we właściwe zagadnienia pracy doktorskiej. W sposób wyczerpujący zostały przedstawione punkty dotyczące najistotniejszych aspektów wspomnianych zagadnień.

Uwagi

Brakuje mi rozwinięcia zagadnień dotyczących radioterapii jako metody leczenia pierwotnego jak również formy leczenia uzupełniającego.

3. Cele pracy

Głównym celem pracy były:

- analiza przeżyć całkowitych oraz czynników ryzyka nawrotu miejscowego i węzłowego,
- ocena rokowania u pacjentów u których doszło do wystąpienia wznowy.

W mojej ocenie wybór celów jest prawidłowy.

Mam pytanie do tej części pracy:

Brakuje mi korelacji pomiędzy tytułem pracy a celem pracy. Proszę o wytłumaczenie ww. rozbieżności.

4. Materiał i metody badań

Przedmiotem analizy przeprowadzonej przez doktoranta była grupa 117 chorych na raka prącia leczonych w latach 1980 - 2005. Mężczyźni ci w większości przebyli leczenie w Centrum Onkologii Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Krakowie (COOK) – obecnie Narodowy Instytut Onkologii Państwowy Instytut Badawczy im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Krakowie, kilku spośród nich leczonych było w innych szpitalach a następnie na badania kontrolne zgłaszali się do COOK. Średnia wieku w badanej grupie wyniosła 57,4 lat, mediana 58 lat, najmłodszy pacjent miał w chwili rozpoczęcia leczenia 31, najstarszy 85 lat.

Pacjenci ci trafiali do leczenia onkologicznego średnio po 16,6 miesiącach trwania objawów, mediana czasu trwania objawów wyniosła 7 miesięcy, minimum 0 miesięcy (pacjent bezobjawowy) maksimum 10 lat. U 8 mężczyzn nie udało się ustalić czasu trwania objawów.

W badanej grupie 117 mężczyzn u 48 z nich (41%) wykonano operację w zakresie węzłów chłonnych. Zakres operacji węzłowej obejmował:

- Jednostronne wycięcie węzłów chłonnych pachwinowych – 3 pacjentów (2,6%)
- Obustronne wycięcie węzłów chłonnych pachwinowych – 38 pacjentów (32,5%)
- Wycięcie węzłów chłonnych pachwinowych i biodrowych po jednej stronie i węzłów pachwinowych po drugiej – 4 pacjentów (3,4%)
- Obustronne wycięcie węzłów pachwinowych i biodrowych – 1 pacjent (0,8%)
- Wycięcie pojedynczych węzłów z okolic pachwinowych – 2 pacjentów (1,7%)

Praca ma charakter analizy retrospektywnej. Przeżycia odległe w poszczególnych grupach pacjentów (w zależności od stopnia zaawansowania, sposobu leczenia pierwotnego i in.) oceniono metodą Kaplana – Meiera a różnice między krzywymi sprawdzono według modelu Coxa. Zbudowano wielowymiarowy model Coxa w którym przeanalizowano wpływ na czas przeżycia pacjentów u których doszło do nawrotu choroby następujących cech:

- zaawansowanie choroby w skali TNM
- zaawansowanie guza pierwotnego opisane cechą T i pT
- zaawansowanie węzłowe opisane cechą N i pN

- dynamikę choroby opisaną czasem do wystąpienia pierwszej wznowy
- rozległość zajęcia węzłów chłonnych pachwinowych opisywanych procentem zajętych węzłów.
- nieradykalność mikroskopowa (tutaj R2) i makroskopowa (R3)
- zastosowanie radioterapii pooperacyjnej.

Uwagi:

Brakuje mi jednoznacznie zdefiniowanych kryteriów kwalifikacji i dyskwalifikacji chorych do analizy badawczej.

Panel badawczy, w tym zaproponowane metody statystyczne są dobrane dobrze i pozwalają w pełni zrealizować cele jakie założono w pracy.

5. Wyniki badań

Autor dokonał prawdopodobieństwa przeżycia 5 letniego metodą Kaplana-Meiera które w całej badanej grupie wyniosło 58,1%. U 53 pacjentów (45,3%) w trakcie obserwacji wystąpił nawrót choroby. U niektórych pacjentów nawrót miał miejsce kilkakrotnie. Pierwszy nawrót choroby wystąpił średnio po 14 miesiącach od leczenia pierwotnego (najmniej po 1 miesiącu, najwięcej po 116 miesiącach; mediana 7 miesięcy). U 45 pacjentów (85% pacjentów z nawrotem) wznowa miała charakter loko regionalny, natomiast u 8 (15%) doszło do uogólnienia procesu nowotworowego. Próbę leczenia nawrotu podjęto u 43 pacjentów, 9 zdyskwalifikowano od leczenia przyczynowego ze względu na zaawansowanie choroby, a 1 pacjent nie zgodził się na leczenie. 32 mężczyzn zostało zoperowanych (z czego jeden po przedoperacyjnym leczeniu chemicznym, jeden po przedoperacyjnym napromienianiu, u innego zaś pacjenta nie wykonano pełnego zakresu leczenia chirurgicznego z powodu braku zgody), u 1 pacjenta niewielką wznowę na prąciu poddano krioterapii. U pozostałych 10 pacjentów zastosowano wyłącznie leczenie napromienianiem i/lub chemiczne.

Uwaga

Autor stosuje określenie na leczenie systemowe „leczenie chemiczne”, w mojej ocenie zbyt potoczne jak na pracę naukową.

6. Wnioski

Doktorant na podstawie dokonanej analizy wyników leczenia wysunął następujące wnioski:

- Nawrót choroby w raku pęca najczęściej ma charakter wznowy lokoregionalnej.
- Do nawrotu dochodzi najczęściej w trakcie pierwszych dwóch lat po leczeniu pierwotnym.
- Ocena kliniczna zaawansowania lokoregionalnego w raku pęca jest mało wiarygodna i należy opierać się na analizie histopatologicznej.
- Wykonanie obustronnej limfadenektomii pachwinowej wiązało się z największym prawdopodobieństwem przeżycia 5-letniego w porównaniu do innych sposobów leczenia węzłowego i obserwacji co przemawia z koniecznością zastosowania inwazyjnych metod oceny zaawansowania węzłowego.
- Napromienianie pooperacyjne może być skuteczną metodą leczenia uzupełniającego przy nieradykalności operacji pierwotnej.
- Sposób leczenia miejscowego raka pęca nie wpływał na czas przeżycia.

Doktorant formułując wnioski w pełni odpowiedział na określone założenia i cele pracy. Należy podkreślić wiarygodność podanej analizie materiału badawczego, który jak już uprzednio podkreślono oparto na bazie danych pochodzących z jednego ośrodka o ustalonym wzorcu postępowania klinicznego. W związku z tym praca ma dużą wartość poznawczą i edukacyjną, a co najważniejsze posiada wnioski istotne dla codziennej praktyki klinicznej. Ponadto wyniki powyższej pracy stają się bardzo interesującym głosem w bardzo ważnej dyskusji nad optymalizacją strategii leczenia raka.

7. Dyskusja

Doktorant w obszernej dyskusji porównał oraz odniósł wyniki własnej analizy do szerokiego piśmiennictwa przedmiotu. Poziom dyskusji wskazuje na dobrą znajomość tematyki pracy przez doktoranta.

8. Piśmiennictwo

W zbiorze 80 prac ujętych w rozdziale większość dotyczy aktualnego piśmiennictwa zagranicznego. Uważam, że dobór jest właściwy i został dobrze wykorzystany w pracy.

9. Konkluzja końcowa recenzenta

Niestety w pracy panuje duży chaos w jej redagowaniu, co wyraża się między innymi:

- *Brakiem opisu i numeracji niektórych tabel,*
- *Brakiem w przypadku wykresów precyzyjnego ich opisu – czas przeżycia dni, godziny, miesiące,*
- *Zamieszczeniem bezpośrednio tabel z programu Statistica z przeprowadzonej analizy Coxa bez jakiegokolwiek ich opisu !!!.*

Pomimo tych ewidentnych braków rozprawa doktorska lekarza Marka Pogodzińskiego pt. „Analiza niektórych czynników rokowniczych w raku pęca.” jest bardzo interesującym opracowaniem naukowym traktującym o leczeniu chorych z rakiem pęca.

Praca jest cennym uzupełnieniem dotychczasowej wiedzy w tym zakresie dokonanej na gruncie populacji polskiej.

Rozprawa spełnia tym samym kryteria jakości określone w ustawie o tytułach i stopniach naukowych.

Z pełnym przekonaniem wnioskuję do

Rady Naukowej – Komisji ds. Przewodów Doktorskich

Narodowego Instytutu Onkologii w Warszawie im. Marii Skłodowskiej-Curie

o dopuszczenie doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego

23.04.2021 Poznań

Prof. dr hab. n. med. Marek Pogodziński
specjalista medycyny paliatywnej
tel. 607-631-442