

Bydgoszcz, dn. 21.11.2023

Dr hab. n. med. Piotr Jarzemski, prof. UMK
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum w Bydgoszczy
Kierownik Katedry i Kliniki Urologii
Szpital Uniwersytecki nr 2, im. dr. Jana Bizuela w Bydgoszczy

Ocena rozprawy doktorskiej mgr. Grzegorza Hana

Do recenzji została przesłana rozprawa doktorska mgr. Grzegorza Hana pt. „Ocena jakości życia u chorych po elektroresekcji raka pęcherza moczowego leczonych adjuwantową dopęcherzową immunoterapią BCG w porównaniu do grupy pacjentów leczonych jedynie elektroresekcją przezcewkową”.

Nowotwór pęcherza moczowego jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych u ludzi. Rozpoznajemy go 3 x częściej u mężczyzn niż u kobiet i należy do czterech najczęściej rozpoznawanych nowotworów u mężczyzn. Wyniki leczenia nowotworów pęcherza moczowego w Polsce należą do jednych z najgorszych w Europie. Metodą z wyboru leczenia powierzchniowych nowotworów pęcherza moczowego jest endoskopowe wycięcie guza z dostępu przez cewkę moczową tzw. przezcewkowa elektroresekcja TURBT (Transurethral Resection of Bladder Tumor). TURBT pełni zarówno funkcje leczniczą jak i diagnostyczną. W przypadku rozpoznania nowotworu nienaciekającego NMIBC (Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer), stanowiącego 75% rozpoznawanych guzów, elektroresekcja pozwala na radykalne wycięcie całego guza. W przypadku rozpoznania naciekającego guza MIBC (Muscle-Invasive Bladder Cancer), elektroresekcja stanowi element terapeutyczny i diagnostyczny przed ew. planowanym leczeniem radykalnym tj. usunięciem całego pęcherza moczowego.

Wyniki terapii zależą nie tylko od zastosowanego leczenia ale przede wszystkim od stopnia zaawansowania klinicznego, stopnia złośliwości i od stopnie ryzyka nawrotów i progresji. Prognozowanie ułatwiają nomogramy umożliwiające zakwalifikowanie guza do odpowiedniego poziomu ryzyka. Celem leczenia jest osiągnięcie jak najlepszego wyniku onkologicznego z jednocześnie zachowaniem jak najlepszej jakości życia u pacjenta i jeżeli to

możliwe zachowaniem własnego pęcherza. Ponieważ guzy pęcherza cechują się wysokim ryzykiem nawrotów badacze poszukują dodatkowych terapii umożliwiających osiągnięcie lepszych wyników onkologicznych. Pacjenci z NMIBC w grupie pośredniego i wysokiego ryzyka kwalifikowani są do leczenia uzupełniającego zmniejszającego ryzyko progresji. Największą udowodnioną skuteczność leczenia uzyskujemy stosując dopęcherzowe wlewki preparatu atenuowanych pratków gruźlicy – BCG (Bacillus Calmette-Guerin). Celem BCG terapii, podawanej w sześciu cotygodniowych dawkach indukcyjnych, a następnie dawkach podtrzymujących jest uruchomienia odpowiedzi immunologicznej w obrębie urotelium. Ponieważ charakterystyczną cechą nowotworu pęcherza moczowego jest jego nawrotowość, każdy pacjent u którego rozpoznano nawet, wycięty radykalnie nowotwór, niezależnie od zastosowanej terapii uzupełniającej, wymaga skrupulatnej obserwacji w wystandardyzowanych cyklach. Integralnym elementem prowadzonej obserwacji jest, po za badaniami obrazowymi, regularne wziernikowanie pęcherza moczowego tzw. cystoskopie. Obserwacja i powtarzające się badania trwające przez wiele lat, a u części pacjentów przez całe życie, mogą znacząco wpłynąć na pogorszenie jakości życia chorych i w konsekwencji rezygnacje pacjenta z regularnych kontroli. Właściwa ocena stanu pacjenta i odpowiednie wsparcie psychologiczne mogą pomóc w prowadzeniu terapii i poprawie jakości życia u tych chorych. Do tej pory najwięcej prowadzonych prac dotyczących oceny jakości życia pacjentów z nowotworem pęcherza moczowego, dotyczyło chorych po operacji radykalnego usunięcia całego pęcherza z różnymi technikami odprowadzenia moczu. Autor przekazanej do recenzji rozprawy doktorskiej mgr Grzegorz Han podjął bardzo ważny i rzadko poruszany w literaturze temat oceny jakości życia u pacjentów z nienaciekającym rakiem pęcherza moczowego, poddanych terapii adjuwantowej z zachowaniem własnego pęcherza moczowego. Badaniem objęto łącznie 200 osób, 100 pacjentów u których wykonano jedynie przezcewkową elektroresekcję i 100 objętych leczeniem adjuwantowym tj. immunoterapią BCG, poddanych wcześniej elektroresekcji. Metodyka badań polegała na wypełnieniu i analizie kwestionariuszy oceniających jakość życia, rozdawanych uczestnikom badania. Użyto 3 kwestionariuszy WHOQoL-BREF, SF-36, EQ-5D-5L. Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu.

Praca przedłożona do recenzji została starannie wydana i oprawiona. Zawiera 410 stron, 10 rozdziałów w tym: wstęp, założenia i cele pracy, materiał i metodę, wyniki, dyskusję i wnioski. Ponadto w monografii umieszczono spis piśmiennictwa, streszczenia w języku polskim i angielskim, spis tabel i rycin. Piśmiennictwo zawiera 390 pozycji. Autor we wstępie

pracy obszernie omówił epidemiologię raka pęcherza moczowego, czynniki ryzyka, patogenezę raka pęcherza moczowego, ocenę i stopni zróżnicowania histopatologicznego, objawy raka pęcherza, diagnostykę, ocenę stopnia ryzyka nawrotu i progresji, metody leczenia raka pęcherza oraz obserwacje po leczeniu zabiegowym. Szczególną uwagę autor zwrócił na zagadnienie adjuwantowej terapii dopęcherzowej obejmującej chemioterapię i BCG terapię oraz ocenę jakości życia jako element oceny stanu zdrowia i skuteczności leczenia chorych na raka pęcherza moczowego. W rozdziale „Materiał i Metody” przedstawiono grupę badaną oraz zastosowanie w badaniu kwestionariusze oceny jakości życia pacjentów z rakiem pęcherza moczowego. Zaprezentowano zastosowane w pracy narzędzia służące do oceny jakości życia kwestionariusze WHOQoL-BREF, SF-36, EQ-5D-5L. Opisano również zastosowane metody statystyczne.

Mgr Grzegorz Han zadał sobie pytanie: jak uzupełniająca terapia dopęcherzowa BCG w kursach podtrzymujących wpływa na jakość życia pacjentów z rakiem urotelialnym pęcherza moczowego w porównaniu do pacjentów, którzy zostali poddani jedynie elektroresekcji dopęcherzowej bez terapii adjuwantowej. Czy dodatkowa terapia w sposób zdecydowany obniża jakość życia u pacjentów z ryzykiem nawrotu i progresji raka pęcherza, czy raczej intensywny nadzór – częste, powtarzane cystoskopie w obu grupach pacjentów – obniża im tak zdecydowanie jakość życia, że ma to wpływ na brak kontynuacji kontroli i leczenia?

Autor postawił następujące cele pracy :

1. Określenie jakości życia u chorych tuż po zabiegu elektroresekcji przezcewkowej raka pęcherza moczowego w porównaniu do stanu sprzed zabiegu oraz 6 i 12 miesięcy od wykonaniu zabiegu.
2. Ocenę jakości życia u chorych na nowotwór złośliwy pęcherza moczowego w związku z zastosowaną terapią BCG bezpośrednio po wykonaniu kursu inicjującej (6 wlewek) oraz po dwóch kursach podtrzymujących (3+3).
3. Wpływ wybranych czynników klinicznych oraz socjodemograficznych na jakość życia chorych na raka pęcherza moczowego nienaciekającego mięśniówkę.

Wyniki zostały przedstawione na 390 obszernych wykresach i tabelach stanowiących integralną część publikacji. Autor dowodzi, że sama przezcewkowa elektroresekcja nie pogarsza jakości życia bezpośrednio po zabiegu TURBT. Natomiast po 6 miesiącach od zabiegu TURBT po potwierdzeniu rozpoznania nowotworu, pacjenci manifestują znacznie gorsze wyniki jakości życia w porównaniu z okresem przedoperacyjnym, szczególnie dotyczące

funkcjonowania w wymiarze psychicznym. Wyniki ulegają poprawie dopiero po 12 miesiącach, jakkolwiek w domenie postrzegania zdrowia, funkcjonowania społecznego i poczucia zdrowia psychicznego nadal były istotnie gorsze w porównaniu do stanu z przed zabiegu. Autor w badaniach własnych wykazał, że terapia adjuwantowa, w tym terapia BCG, może mieć pewien negatywny wpływ na jakość życia pacjentów poddawanych elektresekcji raka pęcherza moczowego. W porównaniu z grupą pacjentów bez tej terapii, pacjenci otrzymujący terapię adjuwantową mieli gorszą jakość życia po 6 i 12 miesiącach od zabiegu. Wyniki są zgodne z doniesieniami innych autorów. Różnice pomiędzy grupami poddawanych terapii adjuwantowej, a grupą bez terapii, szczególnie w okresie terapii inicjującej, wynikają głównie z objawów ubocznych związanych z koniecznością cewnikowania i reakcji na wlewki dopęcherzowe, manifestując się zaburzeniami w oddawaniu moczu takimi jak częstomocz i ból. Na podstawie kwestionariusza WHOQoL-BREF wykazano, że po 6 i 12 miesiącach od zabiegu osoby bez terapii adjuwantowej miały lepszą percepcję jakości życia w dziedzinie fizycznej, psychologicznej, socjalnej, środowiskowej, relacjach społecznych i ogólnym stanie zdrowia. Natomiast osoby z terapią adjuwantową miały lepszą jakość życia w takich dziedzinach jak sprawność psychiczna i emocjonalna. Również inni autorzy podkreślają, co jest zgodne z badaniami doktoranta, że pacjenci poddani BCG terapii wykazują gorszą jakość życia niż pacjenci nie podlegający terapii. Wyniki potwierdził doktorant analizując kwestionariusz SF-36.

Na podstawie wykonanych badań autor wysnuwa następujące wnioski. Jakość życia pacjentów bezpośrednio po zabiegu TURBT nie różni się istotnie od tej przed zabiegiem. Natomiast po 6 i 12 miesiącach dawało się zauważyć istotnie gorsze wyniki w porównaniu do stanu z przed zabiegiem. Pacjenci po kursie BCG terapii wykazywali gorszą jakość życia niż chorzy wyłącznie po zabiegu TURBT. Pacjenci w wysokim stopniu zróżnicowania guza oraz poddani leczeniu uzupełniającemu BCG mieli istotnie lepszą percepcję jakości życia i własnego zdrowia. Pacjenci po BCG po 6 miesiącach mieli niższe wskaźniki bólu, większą zdolność do wykonywania codziennych czynności i lepsze poczucie zdrowia ogólnego.

Podjęty przez doktoranta temat jest bardzo ważny. Autor zwraca uwagę na to, że oprócz problemów emocjonalnych, związanych z diagnozą choroby nowotworowej, strachem przed nawrotem choroby, pacjenci mogą doświadczać pogorszenia jakości życia wpływających na codzienne funkcjonowanie, specyficznych dla objawów związanych z nowotworem pęcherza moczowego. Rosnący do światła pęcherza moczowego guz oraz prowadzone zabiegi w świetle pęcherza moczowego mogą powodować zaburzenia w oddawaniu moczu, ból i częste

oddawanie moczu i to może mieć bezpośredni wpływ na sprawność fizyczną, relacje społeczne i poczucie ogólnego stanu zdrowia. Obniżenie jakości życia u pacjenta po uzyskaniu informacji o rozpoznaniu nowotworu wydaje się oczywistym zjawiskiem. Badania doktoranta potwierdzają takie zjawisko, ponadto autor jednoznacznie w dyskusji podkreśla oczywistość takiego wyniku. Natomiast to co wyróżnia niniejszą rozprawę doktorską, to zwrócenie uwagi, na to, że oprócz objawów związanych z samym rozpoznaniem rakiem, pacjenci cierpią również na objawy fizyczne wynikające z powtarzanych zabiegów, wlewów dopęcherzowych, procedur kontrolnych takich jak cystoskopia, TURBT. W mojej opinii to bardzo ważne spostrzeżenia, ponieważ w praktyce urologicznej skupiamy się na skuteczności i wyniku odległej terapii onkologicznej, bagatelizując wpływ na jakość życia, dodatkowych, uzupełniających terapii i wielokrotnie powtarzanych badań w toku wieloletniej obserwacji. Brak umiejętności odpowiedniego zarządzania tymi objawami może być główną przyczyną zaniechania regularnych kontroli przez pacjentów i tym samym gorszych wyników odległych. To bardzo ważna praktyczna i kliniczna wartość prezentowanej pracy. Tym bardziej, że autor w dyskusji sugeruje, że jakość życia pacjentów z rakiem pęcherza moczowego nie jest jednoznacznie zależna od występowania objawów i działań niepożądanych związanych z terapią. Inne czynniki, takie jak funkcjonowanie fizyczne i ogólne zdrowie mogą mieć wpływ na ocenę jakości życia pacjentów. Te wszystkie wnioski odpowiadają współczesnym trendom zwracającym uwagę na konieczność holistycznego podejścia do pacjenta i zasadność interdyscyplinarnego leczenia, a nie tylko skupianie się na jednej jednostce chorobowej.

Uważam, że podjęty przez mgr. Grzegorza Hana temat „Ocena jakości życia u chorych po elektroresekcji raka pęcherza moczowego leczonych adjuwantową dopęcherzową immunoterapią BCG w porównaniu do grupy pacjentów leczonych jedynie elektroresekcją przezcewkową” jest trafny i ciekawy. Przeprowadzone analizy, wyniki i wysunięte wnioski wpisują się w nurt aktualnie prowadzonych badań. Struktura rozprawy, kolejność rozdziałów, proporcje między poszczególnymi rozdziałami, kompletność tez, obecność założeń metodologicznych pracy w tym metod, technik i narzędzi badawczych są zgodne z przyjętymi standardami pracy badawczej. Autor podnosi bardzo ważny temat dotyczący jakości życia mężczyzn leczonych z powodu raka pęcherza moczowego. Praca tym samym wpisuje się w aktualną dyskusję prowadzoną przez innych badaczy.

Stwierdzam, że rozprawa mgr. Grzegorza Hana spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim w obowiązujących przepisach, określonych w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym u nauce (t.j. Dz.U. z 2023 r. poz. 742 ze zm.).

W związku z tym zwracam się do Rady Dyscypliny Nauki o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu z wnioskiem o dopuszczenie autora do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto ze względu na aktualność kliniczną podjętego tematu, wyczerpujące przedstawienie zagadnienia, doskonały warsztat badawczy, odpowiednie dystans i krytyczne podejście w dyskusji do wyników własnych badań w odniesieniu do aktualnego piśmiennictwa, wnioskuję o wyróżnienie pracy.

Dr hab. Piotr Jarzemski, prof. UMK

