



Tomasz Borkowski
Klinika Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Lindley'a 4, 02-005 Warszawa
tel. 22 5021702, e-mail:urologia@wum.edu.pl
www.klinikaurologii.edu.pl

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
„Ocena czynników ryzyka powikłań śród i pooperacyjnych oraz
czasu przeżycia po cystektomii z powodu raka pęcherza
moczowego ”

lek. med. Pawła Jerzego Hackemera

z Katedry i Kliniki Urologii i Onkologii Urologicznej
Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Przedłożona do recenzji rozprawa opiera się na analizie cyklu publikacji stanowiących podstawę pracy doktorskiej a dotyczących oceny wyników leczenia zabiegowego pacjentów chorych na raka pęcherza moczowego.

Rak pęcherza moczowego jest obecnie 4. pod kątem częstotliwości rozpoznawanych nowotworów diagnozowanym w Polsce u mężczyzn i 12 u kobiet. Leczenie pacjentów chorych na nowotwór pęcherza moczowego zależy głównie od stadium zaawansowania. W przypadku raków pęcherza moczowego naciekających mięśniówkę leczeniem z wyboru pozostaje cystektomia radykalna, jednakże z uwagi na opóźnienie rozpoznania i wdrożenia leczenia wyniki 5-letniego przeżycia dalekie są od zadawalających. Autor opracowania powołuje się na 60% przeżycie 5-letnie, które osiągnięte jest w renomowanych ośrodkach Europejskich, jednak w Polsce przeżycie chorych po cystektomiach niestety jest znacznie gorsze i oscyluje około 30% (Dybowski i wsp., Cent European J Urol. 2015).

Na podstawie załączonych publikacji autor pokusił się o dokładniejszą analizę problemu, w szczególności koncentrując się na: ocenie i charakterystyce powikłań po cystektomii radykalnej, identyfikacji czynników związanych z ciężkim przebiegiem i śmiertelnością, poszukiwaniu czynników ryzyka o potencjalnie prognostycznym charakterze w odniesieniu do przeżycia pacjentów oraz

przydatności i ocenie przedoperacyjnego stężenia kreatyniny i wodonercza u pacjentów kwalifikowanych do leczenia zabiegowego.

Przedstawiona do recenzji praca liczy 59 stron (nie licząc oświadczeń współautorów dotyczących ich udziału w prezentowanych publikacjach), podzielona jest na 14 części z załączonymi artykułami stanowiącymi podstawę pracy doktorskiej. Całość materiału prezentuje zwięzłą koncepcyjnie formę, ujętą w formie czytelnie rozprawy doktorskiej z podziałem na wstęp, omówienie, założenia i cele pracy, materiał i metodyka badań, podsumowanie wyników i wnioski, piśmiennictwo oraz liczne załączniki. Piśmiennictwo obejmuje 22 pozycje właściwie dobranych referencji naukowych.

Materiał i metodyka badań

Materiał poddany retrospektywnej ocenie stanowiły historie chorób 213 pacjentów (176; 83%) mężczyzn, średni wiek pacjentów 67,5 lat, u których w latach 2009-2014 wykonano cystektomię radykalną z powodu raka pęcherza moczowego. Analizowane dane obejmowały: parametry demograficzne, stadium zaawansowania nowotworu wg. klasyfikacji TNM, zastosowanie chemioterapii neoadjuwantowej, rodzaj wykonywanego odprowadzenia moczu, parametry laboratoryjne, opis badania ultrasonograficznego, przebieg operacji, utratę krwi i konieczność przetoczeń składników krwi, czas zabiegu, dane o przebiegu pooperacyjnym - informacje z karty gorączkowej przebiegi lekarskiej i pielęgniarskie pod kątem powikłań pooperacyjnych oraz długość hospitalizacji. Dodatkowo każdego pacjenta poddano ocenie ryzyka operacyjnego za pomocą klasyfikacji ASA i indeksu chorób współistniejących według Charlsona (CCI). Do oceny powikłań u okołooperacyjnych zastosowano klasyfikacji Clavien-Dindo. Analizie poddano śmiertelność operacyjną 30 i 90-dniową.

Wyniki:

Omówienie wyników analizowanych historii choroby przynosi zestawienie dotyczące powikłań okołooperacyjnych, do których doszło w 38% przypadków (u 81 chorych). Po wyłączeniu gorączki odsetek powikłań w 30 dniowym okresie okołooperacyjnym wynosił 18%: zakażenie rany (n=6), rozejście się rany n=4), niedrożność mechaniczna jelit (n=3), krwotok (n=2), powikłania kardiologiczne (n=8), udar (n=3). Analiza powikłań uwzględnia również przetoczenia krwi, które w omawianej grupie wystąpiły w 52% przypadków. Przetoczenia krwi, jak wspomina sam autor, należy zakwalifikować do drugiego stopnia powikłań według klasyfikacji Clavien-Dindo a więc poszerzają one liczbę przypadków z powikłaniami i powinny być uwzględnione w ogólnej klasyfikacji, a co za tym idzie rzeczywista liczba powikłań jest wyższa niż 52%, co jest zgodne z danymi literatury.

Analiza liczby powikłań obejmowała również podział na grupy pacjentów w zależności od odprowadzenia moczu. Najlepsze wyniki uzyskane w grupie pacjentów poddanych wytworzeniu

zastępczego pęcherza jelitowego, jednakże jak słusznie zauważa doktorant chorzy kwalifikowani do tego typu odprowadzenia moczu byli młodsi, z dobrym rokowaniem i mniejszą liczbą obciążeń.

Bardzo ciekawie wypada też analiza śmiertelności okołoperacyjnej 30-dniowej (2,3%) i 90 dniowej (8,9%). Największą śmiertelnością pooperacyjną obserwowana u pacjentów z najprostszym odprowadzeniem moczu czyli ureterocutaneostomią (30,4%) i odprowadzeniem moczu sposobem Brickera (7,2%) w porównaniu do pęcherza jelitowego (2,7%). Śmiertelność w okresie operacyjnym, co trafnie podkreśla doktorant, zależy jednak głównie od stanu ogólnego pacjentów i stopnia zaawansowania choroby, a najprostsze odprowadzenia moczu były stosowane u pacjentów w zaawansowanym stadium klinicznym i w stanie paliatywnym - 12 z 19 pacjentów, którzy zmarli w ciągu 90 dni od operacji miało zaawansowany nowotwór pęcherza w stadium cT3 lub cT4.

W ramach pracy doktorskiej przeprowadzono również analizę dotyczącą stężenia przedoperacyjnego kreatyniny na przeżycie pacjentów poddanych cystektomii radykalnej. W analizie jednoczynnikowej metodą Kaplana-Meiera stwierdzono istotną statystycznie korelację między przedoperacyjnym stężeniem kreatyniny w surowicy (poniżej lub powyżej normy właściwej dla kobiet i dla mężczyzn) a przeżyciem całkowitym. OS było istotnie krótsze u pacjentów z podwyższonym stężeniem kreatyniny. W analizie wieloczynnikowej obejmującej istotne zmienne wpływające na przeżycie stwierdzono, że stężenie kreatyniny w surowicy było zmienną niezależną istotnie wpływającą na przeżycie całkowite.

Warta zauważenia jest obserwacja, że wśród pacjentów ze zdiagnozowanym wodonerczem stwierdzono istotnie statystycznie podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy w odniesieniu do pacjentów bez wodonercza - czego w naturalny sposób można się było spodziewać - nie stwierdzono natomiast istotnie statystycznej różnicy w czasie przeżycia pomiędzy grupami pacjentów z wysokim i niskim stężeniem kreatyniny oraz współistniejącym wodonerczem.

Na podstawie przeprowadzonych analiz doktorant przedstawił następujące wnioski:

1. Radykalna cystektomia jest złożoną technicznie operacją urologiczną, która wiąże się ze znacznym ryzykiem wystąpienia powikłań śród i pooperacyjnych.
2. Odpowiednia kwalifikacja pacjentów do wykonywania poszczególnych typów odprowadzenia moczu pozwala na zminimalizowanie liczby powikłań w prawidłowo wyselekcjonowanej grupie.
3. Zastosowanie zastępczego zbiornika jelitowego wiązało się z najniższym odsetkiem wszystkich powikłań pooperacyjnych
4. Zastosowanie odprowadzenia moczu z użyciem fragmentu przewodu pokarmowego wiąże się ze znacznym wzrostem częstości występowania powikłań infekcyjnych.

5. Wysokość śmiertelność 90-dniowa skłania do analizy zasadności leczenia operacyjnego u części pacjentów gdyż może prowadzić ono do skrócenia zamiast wydłużenia życia.
6. Przeprowadzona analiza wykazała że szczegółowa ocena przedoperacyjna z uwzględnieniem dostępnych narzędzi takich jak CCI pozwala przewidzieć zwiększone ryzyko okołozabiegowe.
7. Podwyższone przedoperacyjne stężenie kreatyniny w surowicy ($> 1,1$ mg/dl u kobiet; $>1,3$ mg/dl u mężczyzn) wiąże się ze statystycznie istotnym krótszym czasem przeżycia pacjentów poddawanych CR.
8. Niewydolność nerek nie będąca wynikiem uropatii zaporowej wiąże się z istotnym statystycznie negatywnym wpływem na przeżycie po CR.
9. Uzyskane wyniki potwierdzają wartość prognostyczna podwyższonego stężenia kreatyniny w surowicy przed CR. Powyższe rezultaty wymagają weryfikacji w prospektywnej wieloośrodkowej analizie.

Jedyna uwaga dotycząca sformułowanych przez doktoranta wniosków odnosi się do punktu 3.

„Zastosowanie zastępczego zbiornika jelitowego wiązało się z najniższym odsetkiem wszystkich powikłań pooperacyjnych”. O ile taka obserwacja jest zgodna z uzyskanymi w badanej populacji wynikami to jednak wynika z faktu selektywnej kwalifikacji pacjentów do takiej formy odprowadzenia moczu i jest niezgodna z danymi z piśmiennictwa. Ponadto powyższy wniosek nie został potwierdzony odpowiednimi analizami statystycznym. Liczba powikłań po cystektomii radykalnej, podobnie jak 90-dniowa śmiertelności okołoperacyjnej, zależy od współistniejących obciążeń, stanu sprawności, stadium zaawansowania choroby nowotworowej, wieku, doświadczenia chirurga i ośrodka oraz innych czynników o czym sam autor wielokrotnie pisze.

W podsumowaniu

Omawiany temat pracy doktorskiej porusza niezwykle istotny problem dalekich od doskonałości wyników leczenia operacyjnego pacjentów cierpiących na nowotwór pęcherza moczowego.

Przeprowadzona krytyczna retrospektywna ocena materiału 213 historii chorób pozwala na wyciągnięcie istotnych wniosków dotyczących zasadności wykonywania cystektomii w niektórych grupach pacjentów z uwagi na wysoką śmiertelność okołoperacyjną, występowania powikłań a także oceny czynników prognostycznych takich jak stężenie kreatyniny i obecność wodonercza.

Cykl publikacji stanowiących podstawę pracy doktorskiej stanowi spójny zbiór odnoszący się do poruszanego zagadnienia raka pęcherza moczowego. Założone przez doktoranta cele zostały osiągnięte a ostateczna ocena rozprawy, mimo kilku krytycznych zastrzeżeń, jest w mojej ocenie pozytywna.

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



dr hab. n. med.
Tomasz Borkowski
urolog, FEBU
4625756

dr hab. n. med. Tomasz Borkowski