

Prof.dr hab. n.med. Zbigniew Kwias
Specjalista urolog

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY FAKULTATU WYDZIAŁ UROLOGII	
wpt. data	13-12-2021
L. dz. RN-BM/	1838/2021

Poznań, 2021.12.04

Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. **Moniki Złotkiewicz**

„Objawy uboczne immunoterapii BCG u pacjentów
leczonych z powodu raka pęcherza moczowego”

Szczepionka BCG należy do najstarszych opracowanych w 1921 roku szczepionek w celu zapobiegania gruźlicy. Po 40 latach stosowania w profilaktyce gruźlicy odkryto jej efekt stymulujący odpowiedź immunologiczną i podjęto próby jej użycia w leczeniu nowotworów. Obecnie immunoterapia raka pęcherza moczowego nie naciekającego błony mięśniowej preparatami z BCG stosowana po usunięciu zmiany nowotworowej jest uważana za najskuteczniejszą metodę leczenia w zapobieganiu nawrotów choroby.

Opracowanie recenzji rozprawy doktorskiej lek. Moniki Złotkiewicz, której promotorem jest Pani Profesor Anna Kołodziej z Kliniki Urologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu podjąłem się z ciekawością i satysfakcją z bardzo wielu powodów.

Ciągle w materiałach źródłowych pojawiają się doniesienia o bardzo licznych, chociaż niezbyt groźnych powikłaniach miejscowych i ogólnych. A przecież BCG terapia od bardzo wielu lat jest jedną z najważniejszych metod leczenia uzupełniającego w nienaciekającym błony mięśniowej raku pęcherza moczowego. Bardzo ważna jest kwalifikacja chorych w planowaniu leczenia, która powinna się opierać nie tylko na wyniku badania histopatologicznego materiału uzyskanego z ostatniej elektroresekcji przezcewkowej guza pęcherza moczowego, ale także całego przebiegu choroby.

Dlatego też, biorąc pod uwagę powyższe rozważania, podjąłem się opracowanie recenzji rozprawy doktorskiej lek. Moniki Złotkiewicz, z ciekawością.

Wybór tematu rozprawy doktorskiej jest właściwy i nadzwyczaj ważny klinicznie, w rozważaniach teoretycznych jednak przede wszystkim praktycznych korzyści dla pacjentów i leczących ich urologów.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska zawarta jest na 88 stronach jednostronnego maszynopisu. Zawiera 29 tabel, 6 wykresów oraz 165 pozycji aktualnego piśmiennictwa polskiego i światowego.

Tradycyjnie dla rozpraw doktorskich praca ma klasyczny układ i została podzielona na: wstęp, cel pracy, materiał i metodę, wyniki badań, dyskusję, ograniczenia, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim. Bardzo szczegółowy spis treści ułatwia czytanie.

Tak więc struktura pracy jest zgodna z podstawowymi wymogami metodologii prac naukowych. Język, którym posługuje się Doktorantka jest niezwykle staranny i zasługuje na duże uznanie zarówno z merytorycznego jak i literackiego punktu widzenia.

Wstęp zawiera szeroko prezentowaną wiedzę dotyczącą możliwości zastosowania szczepionki BCG jako terapii adjuwantowej w nienaciekającym błony mięśniowej raku pęcherza moczowego. Podkreślono konieczność przezcewkowej elektroresekcji guza pęcherza moczowego w celu dokładnego określenia rozpoznania histopatologicznego ze zwróceniem szczególnej uwagi na naciekanie błony mięśniowej. Wystarczająco dokładnie przedstawiono epidemiologię, etiologię oraz diagnostykę nowotworów pęcherza moczowego. Najszerzej omówiono dopęcherzową immunoterapię BCG ze szczególnym zwróceniem uwagi na schematy terapii i rodzaje szczepionek BCG a także i występujące działania niepożądane.

Całość wstępu przypomina czytającemu trudne zagadnienia będące przedmiotem dysertacji i jest bardzo dobrym wprowadzeniem do celu pracy i dalszych rozważań.

Doktorantka zdając sobie sprawę z znacznej ilości niegroźnych, dokładnie opisanych powikłań po dopęcherzowej BCG terapii, postanowiła określić toksyczność, częstość i typ objawów ubocznych w zależności od zastosowanego szczepu /Moreau i Tice/.

Celem pracy było więc określenie:

- częstości i typu objawów ubocznych dopęcherzowej immunoterapii BCG
- postępowania w razie wystąpienia objawów niepożądanych
- występowania działań ubocznych wraz z postępem terapii
- występowania działań niepożądanych w zależności od płci, wieku,

stopnia zaawansowania T i G

- wpływu działań niepożądanych na przebieg terapii
- występowania i nasilenia działań niepożądanych w zależności od zastosowanego szczepu /Moreau i Tice/
- znaczenie próby tuberkulinowej wykonywanej przed leczeniem

Materiał stanowiła grupa 283 pacjentów z rakiem pęcherza nienaciekającym jego błony mięśniowej leczonych w Klinice Urologii i Onkologii Urologicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w latach 1994-2009. Pacjentów podzielono na 3 grupy w zależności od rodzaju podawanej szczepionki BCG:

- pierwsza to 155 chorych leczonych szczepem Moreau,
- drugą grupę stanowiło 83 chorych leczonych szczepem Tice,
- trzecia to niejednorodna grupa 45 chorych leczonych początkowo szczepem Moreau a następnie szczepem Tice.

Stopień zaawansowania nowotworu pęcherza oceniano na podstawie badania histopatologicznego, a badania wykonywał ten sam patolog. Postęp choroby oceniano jako wznowę lub progresję. Wlewki dopęcherzowe leku wykonywano ambulatoryjnie wg ogólnie przyjętych zasad. Przed rozpoczęciem leczenia wykonywano u wszystkich pacjentów próbę tuberkulinową Mantoux. Ustalono schemat podawania leku, a także postępowanie w przypadku pojawienia się objawów niepożądanych. Kontrolną cystoskopię wykonywano co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata, a następnie co 6 miesięcy. Po 5-ciu latach cystoskopię wykonywano 1 raz w roku. Dokładnie ustalono zasady odpowiedzi terapeutycznej.

Uzyskane dane dotyczące działań niepożądanych występujących podczas terapii i po jej zakończeniu stanowiły podstawę do obserwacji i analizy statystycznej, którą wykonano przy pomocy programu Statistica 13.

Wyniki badań stanowią zawsze najciekawszą część badań. Oceniając objawów niepożądane Doktorantka stwierdziła, że we wszystkich grupach badanych u 283 chorych były bardzo częste bo stanowiły 96,8%. Nie był to powikłania istotne klinicznie, a częstość występowania nie wykazywała różnic w trzech grupach badanych.

Rzadko występujące ciężkie powikłania wymagały natychmiastowego przerwania badania oraz wdrożenia leczenia tuberkulostatykami, przeważnie ambulatoryjnie. Także w tej grupie badanych Autorka skrupulatnie wylicza i analizuje poszczególne cięższe objawy niepożądane przy czym nie stwierdzono żadnej zależności od rodzaju podawanej szczepionki.

Na wszystkie działania niepożądane nie miało wpływu zaawansowanie choroby, a także wiek i płeć badanych.

Spośród wszystkich chorych biorących udział w badaniu, pełną terapię w postaci 27 wlewek ukończyło 30% badanych co jest bardzo dobrym wynikiem. Autorka wymienia wszystkie przyczyny przerwania, bardzo długiej kuracji. Ponownie okazało się, że rodzaj podawanej szczepionki nie wpływa w sposób istotny na przerwanie kuracji.

Bardzo pomocne w czytaniu pracy są bardzo przejrzyste i czytelne tabele i wykresy.

Dyskusja jest rozdziałem, w którym Doktorantka w sposób jasny i czytelny porównuje swoje wyniki badań z doniesieniami światowego piśmiennictwa. Wykazuje bogatą wiedzę, która pozwala na obronę własnych obserwacji.

W krótkim, jednostronicowym rozdziale zatytułowanym „Ograniczenia”, Doktorantka stara się wyjaśnić, niektóre wątpliwości wynikające z zaplanowanego badania.

Wnioski w liczbie 6 są podsumowaniem badań:

1. Rodzaj użytego szczepu BCG nie ma wpływu na częstość i rodzaj działań niepożądanych
2. Zmiana szczepu z Moreau na Tice podczas leczenia nie wpływa na występowanie działań niepożądanych
3. Wyniki próby tuberkulinowej przed rozpoczęciem BCG terapii nie ma wpływu na wystąpienie działań niepożądanych i nie zależy od stosowanego szczepu
4. Cechy pacjenta ani guza nie mają wpływu na występowanie działań niepożądanych
5. Częstość i wpływ działań niepożądanych w badanej grupie nie różni się istotnie od danych w literaturze
6. Terapia BCG jest obarczona dużą częstością występowania działań niepożądanych. Mają one jednak w większości charakter łagodny i samoograniczający, rzadko wymagają wdrożenia leczenia farmakologicznego a bardzo rzadko operacyjnego.

Dopęcherzową terapię BCG przy użyciu różnych szczepów prątków gruźlicy można uznać za bezpieczną metodę leczenia raka pęcherza moczowego.

W podsumowaniu rozprawy doktorskiej lek. Moniki Złotkiewicz pt.: „Objawy uboczne immunoterapii BCG u pacjentów leczonych z powodu raka pęcherza moczowego” z pełnym przekonaniem stwierdzam, że jest ona oryginalnym osiągnięciem naukowym Doktorantki. Daje przekonanie o umiejętnościach samodzielnego myślenia i planowania oraz realizacji badań a także zdolności do krytycznego interpretowania wyników własnych na tle światowego piśmiennictwa.

Autorka udowodniła, że dopęcherzowe leczenie szczepionką BCG w raku pęcherza moczowego jest bardzo bezpiecznym i skutecznym sposobem postępowania. Występujące najczęściej działania niepożądane miejscowe, wywołane są odpowiedzią zapalną błony śluzowej pęcherza podany na podany lek, ustępując najczęściej po 2-3 dobach od podania. Warte podkreślenia jest zasygnalizowanie optymalnej częstości podawania leku oraz skutecznego czasu leczenia.

Niezwykłym osiągnięciem Doktorantki jest utrzymanie cyklu leczenia składającego się z 27 wlewk aż u 30% ogółu leczonych. Taki sposób postępowania zmniejsza w sposób istotny częstość nawrotów raka pęcherza moczowego nienaciekającego błony mięśniowej.

Do pracy nie mam istotnych uwag. Praca jest napisana pięknym naukowym językiem polskim, praktycznie bezbłędnie. Przy redakcji pracy proponowałbym zastanowić się nad bardziej lakonicznym sformułowaniem wniosków, szczególnie oznaczonego numerem 6. Jestem przekonany, że bez uszczerbku dla pracy można zrezygnować z podrozdziału „Ograniczenia” znajdującego się na str. 65. Dla mnie praca ma w istocie charakter pracy prospektywnej.

Jestem pełen nadziei, że praca zostanie szeroko rozpowszechniona a także wydana w formie monografii. Spowoduje to przekonanie szerokiego grona lekarzy urologów do częstszego stosowania tego rodzaju terapii, albowiem Doktorantka udowodniła, że jest to bezpieczna metoda leczenia. Daje także nadzieję wielu pacjentom nie tylko na wyleczenia ale także na zachowanie własnego pęcherza moczowego.

Na koniec muszę podkreślić, że taka wspaniała praca naukowa, długotrwała, wymagająca nadzwyczajnego wysiłku i cierpliwości mogła powstać w Polsce tylko we Wrocławiu pod kierunkiem Pani Profesor Anny Kołodziej, która niewątpliwie jest jednym z największych autorytetów światowych w leczeniu szczepionką BCG powierzchownych guzów pęcherza moczowego nienaciekających mięśniówki.

Uważam, że recenzowana praca doktorska lek. Moniki Złotkiewicz pt.: „Objawy uboczne immunoterapii BCG u pacjentów leczonych z powodu raka pęcherza moczowego” spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.)”

Wnoszę także o wyróżnienie rozprawy doktorskiej odpowiednią dla Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu nagrodą.

