

Akceptuję
[Signature]

dr hab. n.med. Tomasz Ząbkowski, Profesor Instytutu
Klinika Urologii Ogólnej, Czynnościowej i Onkologicznej
Wojskowy Instytut Medyczny–Państwowy Instytut Badawczy
w Warszawie

Warszawa 28.05.2024

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Marcina Łykowskiego pt. „Ocena nasilenia dolegliwości i powikłań po biopsji gruczołu krokowego wykonywanej pod kontrolą ultrasonografii przezodbytnicznej”

**Promotorem rozprawy jest Pan Prof. dr hab.n.med. Piotr Radziszewski,
Kierownik Kliniki Urologii Klinicznej Czynnościowej i Onkologicznej
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego,**

**Promotor pomocniczy: dr n. med. Tomasz Piecha, Warszawski Uniwersytet
Medyczny**

**sporządzona dla Rady Dyscyplin Naukowych Warszawskiego Uniwersytetu
Medycznego.**

Rak gruczołu krokowego jest obecnie najczęściej występującym nowotworem złośliwym u mężczyzn w Polsce i w krajach na wysokim poziomie rozwoju ekonomicznego, a w skali całego świata jest drugim pod względem zapadalności. Co więcej, obserwowany trend wydłużania średniej długości życia mężczyzn owocować będzie wzrostem ilości rozpoznawanych przypadków tego typu nowotworu. Wykonywane przesiewowo badania poziomu swoistego antygenu sterczowego w surowicy krwi (PSA) jak również przezodbytniczego badania palpacyjnego (DRE) gruczołu krokowego pozwalają wyłonić osoby podejrzane o rozwój raka stercza. Dodatkowo w ocenie ryzyka nowotworowego pomagają badania obrazowe, zwłaszcza zastosowanie multiparametrycznego rezonansu magnetycznego gruczołu krokowego. Do postawienia diagnozy konieczne jest uzyskanie materiału morfologicznego, histopatologicznego, uzyskanego z biopsji stercza lub materiału pooperacyjnego. Zgodnie z tym co podaje autor rozprawy, biopsja stercza pozostaje złotym standardem diagnostycznym rozpoznania raka gruczołu krokowego. Biopsję wykonuje się z

dostępu przezodbytniczego lub przekroczonego kierując się obrazem przezodbytniczej ultrasonografii lub rezonansu magnetycznego. Najczęściej stosowaną techniką jest przezodbytnicza biopsja pod kontrolą ultrasonografii przezodbytniczej. Procedura ta obarczona jest szeregiem powikłań krwotocznych, infekcyjnych i dolegliwościami mającymi negatywny wpływ na jakość życia pacjentów.

Z tego powodu temat pracy doktorskiej podjęty przez doktoranta należy uznać za niezwykle ważny i aktualny. Doktorant poddał analizie częstość występowania powikłań po przezodbytniczej biopsji gruczołu krokowego. Badanie skupia pacjentów z dwóch klinicznych ośrodków urologicznych.

Celem pracy było określenie czynników ryzyka wystąpienia powikłań oraz ocena jakości życia pacjentów poddanych powyższej procedurze.

Interpretacja wyników wykazała istotny statystycznie wpływ wieku badanych i ilości pobieranych podczas biopsji wycinków na wystąpienie powikłania istotnego dla pacjenta. Analiza czynników predykcyjnych wskazała wpływ zastosowanej antybiotykoterapii na wystąpienie powikłania infekcyjnego - grupa fluorochinolonów okazała się skuteczniejsza od pozostałych grup antybiotyków. Czynnikiem wystąpienia powikłania krwotocznego był wiek i obecność choroby niedokrwiennej serca. Natomiast na ból narażeni byli najbardziej młodszy badani i pacjenci z gruczołem krokowym o objętości przekraczającej 40ml. Grupa badanych ze sterczem przekraczającym 40ml była również najbardziej narażona na zaburzenia mikcji po biopsji.

Powyżej wymienione wnioski z badania stanowią potwierdzenie istotności podjętej tematyki. Wyniki tych badań powinny być podstawą by w grupach zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłania lub wystąpienia znaczącego bólu podczas biopsji rozszerzyć standardowe znieczulenie lub zmodyfikować postępowanie.

1. Ocena merytoryczna

A. trafność podjętej problematyki badawczej i jej oryginalność

Badanie prezentowane przez Doktoranta ma charakter prospektywny i wieloośrodkowy. Podjęta tematyka badawcza charakteryzuje się dużym stopniem wartości, jak również istotności naukowej. To prospektywne badanie ankietowe uzyskało pozytywną opinię

stosownej Komisji Bioetycznej i zostało zarejestrowane pod numerem AKBE/51/2013. Badaną grupę stanowili mężczyźni z podejrzeniem raka gruczołu krokowego, u których wykonano przezodbytniczą biopsję stercza pod kontrolą ultrasonografii przezodbytniczej. Pacjenci poddani byli biopsji w dwóch ośrodkach urologicznych: 72 badanych w Klinice Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego; 108 badanych w II Klinice Urologii CMKP, Szpitala Bielańskiego im. Ks. J. Popiełuszki w Warszawie.

Pacjenci otrzymali ankietę składającą się z dwóch części wypełnianych w zerowej i czternastej dobie po biopsji. Zgłaszali obserwowane po zabiegu dolegliwości, jak również określali poziom istotności obserwacji. Uzyskane informacje były dodatkowo korelowane z wywiadem pacjentów i wynikami badania ultrasonograficznego wykonywanego podczas biopsji.

Problem wzrostu zachorowalności na raka gruczołu krokowego i idąca za tym konieczność wykonywania większej ilości biopsji jak również rosnąca ilość powikłań infekcyjnych powodują, iż poszukiwanie rozwiązania stanowi istotne zagadnienie naukowe. Co więcej w dostępnej literaturze naukowej nadal brakuje doniesień dotyczących powikłań po biopsji gruczołu krokowego w warunkach polskich.

B. ocena uzyskanych rezultatów i ich znaczenie dla nauki i praktyki

Doktorant w sposób klarowny prezentuje uzyskane wyniki z podziałem na cztery części - charakterystyka grupy badanej, dolegliwości pobiopsyjne, analiza czynników predykcyjnych dla wystąpienia określonych powikłań pobiopsyjnych, dyskomfort psychiczny i stosunek do kolejnej ewentualnej biopsji. Prezentowane dane w sposób przejrzysty obrazują liczne tabele i ryciny uzyskując tym samym analizę porównawczą.

Autor przedstawia bardzo szczegółową charakterystykę badanej grupy - 180 pacjentów z rozkładem wg. grup D'Amico z uwzględnieniem PSA, pod względem ilości pobranych podczas biopsji wycinków i uzyskanych wyników histopatologicznych.

W części opisującej powikłania Doktorant prezentuje wyniki z zerowej doby po biopsji (powikłania w sumie 146 pacjentów co daje 81,11%) i po okresie pierwszych czternastu (jakiegokolwiek nieprawidłowości zgłosiło 134 badanych czyli 74,44%). Z uwagi na ankietowy charakter badania - jakiegokolwiek odstępstwo od normy stwierdzono u 174 chorych (96,67%), jednak jedynie 26 chorych uznało je za problematyczne (14,94%). Poza ankietami Doktorant

zebrał dane na temat korzystania z zasobów opieki zdrowotnej (Szpitalny Oddział Ratunkowy, Nocna Pomoc Lekarska, Ostry Dyżur Urologiczny) stwierdzając, iż w ciągu czternastu dni od biopsji 28 chorych (15,56%) wymagało interwencji.

Dodatkowo powikłania podzielono na cztery grupy : krwotoczne, infekcyjne, zaburzenia mikcji i wpływające na jakość życia. Doktorant bardzo dokładnie i obrazowo przedstawia powikłania w każdej grupie. Uwzględnia również stratyfikacje problematyczności powikłań względem subiektywnej oceny pacjenta.

W dalszej części Doktorant dokonuje analizy czynników predykcyjnych dla wystąpienia określonych powikłań pobiopsyjnych :

- wiek i ilość pobranych wycinków wpływały istotnie na wystąpienie powikłań

- rodzaj stosowanej profilaktyki antybiotykowej wpływał na ryzyko wystąpienia powikłania infekcyjnego (zdecydowana przewaga fluorochinolonów nad innymi grupami antybiotyków)

- wiek i obecność choroby wieńcowej predysponowały do wystąpienia powikłania krwotocznego

- objętość stercza >40ml i wiek były czynnikami wystąpienia istotnego bólu

- objętością stercza >40ml zwiększała ryzyko zaburzeń mikcji po biopsji

Jedynym zastrzeżeniem jest fakt, iż kolekcja danych rozpoczęta w 2013 roku zakończyła się w 2017 roku - i dopiero po kilku latach została poddana ocenie badawczej. Biopsja przezodbytnicza jest nadal najczęściej wykonywanym rodzajem diagnostyki stercza i nie powinno to mieć wpływu na dezaktualizację wyników.

Umieszczona na końcu rozprawy bardzo rozległa dyskusja podejmuje kolejno tematy powikłań krwotocznych, bólu i dolegliwości po biopsji, powikłań infekcyjnych i sposobów zapobiegania infekcji po biopsji, pokazuje świetne przygotowanie autora rozprawy w tematyce powikłań po biopsji gruczołu krokowego. Bardzo ciekawym opracowaniem jest podrozdział alternatyw dla biopsji stercza, który jest spojrzeniem w przyszłość i stanowi zestawienie najnowszych narzędzi diagnostycznych i badań, które w przyszłości mogą ograniczyć ilość wykonywanych biopsji lub nawet ją zastąpić.

Ostatni podrozdział jest przejrzystą analizą najnowszych badań naukowych dotyczących różnych dostępów do biopsji, odmiennych procedur stosowanej profilaktyki antybiotykowej i ilości pobieranych wycinków. Tak szeroka dyskusja z wnikliwą analizą nie tylko systematycznej biopsji przezodbytniczej jest dowodem znajomości tematu i poszukiwania aktualnych rozwiązań, które ograniczą ilość powikłań po biopsji.

Uważam, że wnioski z przeprowadzonego badania mają znaczenie dla nauki i praktyki i znajdują odzwierciedlenie w modyfikowanych obecnie zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Urologicznego.

C. poprawność formalno-językowa, stylistyczna i interpunkcyjna

Monografia lek. Marcina Łykowskiego jest starannie wydana i pod względem edytorskim nie wzbudza większych zastrzeżeń. Wraz ze spisem treści i bibliografią przedstawiona praca liczy 112 stron. Wykazuje ona klarowny, logiczny i uporządkowany sposób prezentacji. Zamieszczone w pracy tabele i rycin są intuicyjnie czytelne. Autor nie ustrzegł się drobnych błędów językowych czy interpunkcyjnych co jednak nie ma wpływu na pozytywną ocenę pracy doktorskiej pod kontem poprawności formalno-językowej.

2. Ocena metodologiczna

A. dobór literatury, umiejętności wykorzystania źródeł

Doktorant wykorzystał 267 pozycji bibliograficznych. Dwieście sześćdziesiąt trzy (98,5%) wykorzystanych pozycji bibliograficznych to publikacje międzynarodowe w języku angielskim, cztery cytowane pozycje naukowe (1,5%) są w języku polskim i dotyczą zagadnień anatomicznych. W większości są to źródła naukowe opublikowane po 2010 roku, w renomowanych czasopismach naukowych z całego świata, co świadczy o umiejętności wykorzystania bogatej literatury naukowej i dojrzałości doktoranta. Wykorzystane źródła zostały odpowiednio wyselekcjonowane i zróżnicowane by przedstawić stanowisko i wyniki najnowszych badań naukowych z badanego obszaru.

B. poprawność formułowania problemów i hipotez (założenia badawcze)

Głównym celem pracy była ocena częstości występowania powikłań po przezodbytniczej biopsji gruczołu krokowego w różnych ośrodkach, jak również znalezienie czynników ryzyka wystąpienia powikłań infekcyjnych, krwotocznych i mikcyjnych. Kolejnym

aspektem była ocena jakości życia pacjentów poddawanych biopsji gruczołu krokowego. Odpowiedzi na postawione cele, znalazły odzwierciedlenie w Wynikach i Wnioskach. Uważam, iż cele i wnioski zostały sformułowane poprawnie.

C. trafność doboru metod i narzędzi badawczych, umiejętności ich zachowania

Doktorant w sposób prospektywny zaplanował badanie, opracował autorski kwestionariusz składający się z dwóch części (pierwszej – wypełnianej w dniu badania i drugiej – wypełnianej w 14 dobie po zabiegu). Pacjenci rekrutowani byli w dwóch klinicznych ośrodkach urologicznych i po biopsji stercza wypełniali ankiety. Każdy parametr był dodatkowo oceniany pod kątem istotności problemu za pomocą adaptowalnej skali Likerta. Dane uzyskano w toku prospektywnej analizy wypełnianych kwestionariuszy oraz na podstawie wyników badań i dokumentacji medycznej pacjentów. Obserwowane powikłania podzielono na grupy -infekcyjne, krwotoczne, zaburzenia mikcji i wpływające na jakość życia. Następnie poddano analizie czynniki predykcyjne dla wystąpienia określonych powikłań pobiopsyjnych przy zastosowaniu modeli jedno i wieloczynnikowej regresji logistycznej. Co więcej by uniknąć zależności nieliniowych, zmienne ilościowe analizowano zarówno jako zmienne ciągłe i zmienne binarne z użyciem punktów odcięcia wynikających z praktyki klinicznej. Metody i narzędzia badawcze zostały dobrane prawidłowo.

D. poprawność układu pracy i struktury podziału treści

Przedstawiona mi do recenzji praca ma układ typowy. Rozprawa liczy 112 stron i składa się z części teoretycznej (wstępu) podzielonej na trzy części, w których autor omówił temat anatomii i fizjologii gruczołu krokowego, wnikliwie opisał raka stercza i zgłębił temat biopsji gruczołu krokowego. W dalszej części przedstawiono założenia i cele pracy, następny rozdział ma charakter metodyczny. W kolejnych częściach Doktorant przedstawił wyniki, dyskusję i wnioski. Praca zawiera spis tabel, rycin i skrótów, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz piśmiennictwo. Odpowiednia część pracy została poświęcona opisowi wyników, analizie statystycznej i dyskusji. Strukturę i układ pracy oceniam wzorowo.

3. Wniosek końcowy (konkluzja)

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 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.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy

z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn.zm.).

Tym samym mam zaszczyt i przyjemność zwrócić się do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych WUM z prośbą o dopuszczenie lekarza Marcina Łykowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Do najważniejszych walorów tej pracy należą:

- oryginalny, prospektywny charakter pracy
- badanie przeprowadzone w dwóch klinicznych ośrodkach urologicznych
- zastosowanie autorskich kwestionariuszy
- bardzo liczna jak na badanie prospektywne grupa pacjentów
- struktura pracy i jej przejrzystość
- wyniki i wnioski z badania potwierdzone przez wprowadzane obecnie wytyczne czołowych towarzystw naukowych

W związku z powyższym zgłaszam wniosek o wyróżnienie pracy.

dr hab. n.med. Tomasz Ząbkowski, Profesor Instytutu

WOJSKOWY INSTYTUT MEDYCZNY
Klinika Urologii Ogólnej, Czynnościowej
i Onkologicznej CSK MON
04-141 Warszawa, ul. Szaserów 128
Regon: 015294487; NIP: 523-93-221



Tomasz Ząbkowski
dr hab. n. med. Profesor Instytutu
CHIRURG
SPECJALISTA UROLOG
9892866