

Katedra Medycyny Paliatywnej
Collegium Medicum, Uniwersytet Zielonogórski
Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
61-245 Poznań, Osiedle Rusa 55, tel./fax: 61 8738 303, e-mail: wojciechleppert@wp.pl

Poznań, dnia 15.10.2021 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej Pana Lekarza medycyny Adama Kluski „Ocena jakości życia chorych na raka endometrioidalnego trzonu macicy podczas uzupełniającej radioterapii po zabiegu operacyjnym”.

Promotor: Dr hab. med. Leszek Gottwald, Prof. UMŁ

Bardzo dziękuje Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi za możliwość recenzji powyższego dzieła.

Przedstawiona rozprawa doktorska dotyczy niezwykle istotnego problemu, jaki stanowi ocena jakości życia chorych na nowotwory trzonu macicy. Z punktu widzenia epidemiologii nowotwory trzonu macicy stanowią najczęstsze (40%) nowotwory narządu rodowego u kobiet, a 95% stanowi rak endometrium,. W Polsce rak trzonu macicy zajmuje czwartą przyczynę (7,3%) wszystkich nowotworów i 3,9% zgonów z powodu nowotworów złośliwych u kobiet, z tendencją wzrostu zachorowalności. Skuteczne leczenie przeciwnowotworowe stanowi priorytet postępowania terapeutycznego, jednak powinno temu towarzyszyć troska o możliwie najwyższą jakość życia chorych podczas i po zakończeniu leczenia. W tym kontekście podjęta tematyka rozprawy doktorskiej jest niezwykle istotna, bowiem łączy powyższe dwa, niezwykle istotne elementy.

Rozprawa doktorska liczy 157 stron, składa się z 14 rozdziałów, 15 tabel, 74 rycin, 8 fotografii i 209 pozycji piśmiennictwa oraz 1 załącznika – ankiety badawczej. Praca została podzielona w prawidłowych proporcjach na część teoretyczną i badawczą.

W części teoretycznej (Rozdział „Wstęp”) Doktorant przedstawił dwa zagadnienia: rak endometrium (podrozdział 2.1) i jakość życia (podrozdział 2.2). W pierwszym z podrozdziałów Doktorant przedstawił kolejno epidemiologię, etiopatogenezę i diagnostykę raka endometrium. W tym ostatnim podrozdziale kolejno zostały omówione objawy kliniczne i

diagnostyka z uwzględnieniem metod inwazyjnych i obrazowych oraz innych metod diagnostycznych. W kolejnych podrozdziałach omówione zostały ocena zaawansowania i leczenie chorych na raka endometrium. Doktorant szczegółowo przedstawił metody miejscowe (chirurgiczne, radioterapię) i systemowe (chemiczne, hormonalne i molekularne). Następnie przedstawiono kontrole chorych po zakończonym leczeniu i wznowę raka trzonu macicy. Tą część rozprawy zamyka omówienie czynników rokowniczych: zaawansowania nowotworu, histopatologii i innych czynników rokowniczych.

Drugi podrozdział został poświęcony omówieniu pojęcia jakości życia i stosowanym kwestionariuszom oceny jakości życia, z uwzględnieniem podejścia modułowego EORTC: kwestionariusz podstawowy („core”) EORTC QLQ C30 i moduły dla różnych lokalizacji nowotworu, w tym moduł dla chorych na raka trzonu macicy (EORTC EN24). W kolejnych podrozdziałach doktorant przedstawił narzędzia do oceny stanu psychicznego chorych: Szpitalną Skalę Leku i Depresji w wersji zmodyfikowanej (HADS–M) i kwestionariusz odczuwanego stresu (PSS–10).

W tej części rozprawy Autor wykazuje dobrą znajomość zagadnień związanych zarówno z rozpoznaniem i leczeniem chorych na raka trzonu macicy, jak i z rolą oceny jakości życia chorych na nowotwory na różnych etapach rozwoju nowotworu.

Część badawczą rozprawy otwiera rozdział 3 („Cele pracy”), w którym Autor przedstawił 5 celów rozprawy, które stanowiły ocena jakości życia i dynamika zmian podczas uzupełniającej radioterapii chorych po zabiegu operacyjnym z powodu raka trzonu macicy typu 1, porównanie jakości życia pacjentek hospitalizowanych i leczonych ambulatoryjnie oraz w zależności od wybranych parametrów klinicznych, ocena zależności pomiędzy wynikami wybranych skal jakości życia pacjentek, a dawką promieniowania pochłoniętego w narządach krytycznych, analizę poziomu stresu, lęku i depresji chorych z uwzględnieniem etapu leczenia i wybranych parametrów klinicznych oraz ocenę zależności pomiędzy odczuwanym stresem, nasileniem lęku i depresji i poziomem jakości życia w zakresie skal funkcjonowania badanych pacjentek.

W rozdziale 4 („Materiał i metody”) przedstawiono badaną grupę chorych i zastosowane metody badawcze. Do badania zakwalifikowano 60 chorych na raka endometrioidalnego macicy w stopniach zaawansowania I–II FIGO po zabiegu operacyjnym usunięcia macicy z przydatkami, zakwalifikowanych do uzupełniającej radioterapii w okresie 2019–2021 r., przy czym 48 (80%) chorych było leczonych ambulatoryjnie, a pozostałych 12 (20%) hospitalizowanych. Następnie przedstawiono metody badań z opisem stosowanych dawek: teleterapii (łącznie 44 Gy) na obszar łoży po usunięciu macicy i regionalnych węzłów chłonnych i brachyterapii wysoką mocą dawki (3 frakcje po 6 lub 7,5 Gy w odstępach tygodniowych na szczyt pochwy).

Do oceny jakości życia zastosowano kwestionariusz core EORTC QLQ C30 i moduł dla raka trzonu macicy EORTC EN 24, skalę odczuwanego stresu PSS–10 i szpitalną skalę lęku i depresji HADS, przy czym pomiaru wymienionymi narzędziami badawczymi dokonano 4–krotnie: przed rozpoczęciem radioterapii, dwukrotnie podczas napromieniania (pomiędzy 7, a 10 i pomiędzy 14, a 17 frakcją teleterapii) i na końcu napromieniania. W kolejnych podrozdziałach przedstawiono zastosowane narzędzia badawcze, planowanie radioterapii i zastosowane metody statystyczne. Do porównania uzyskanych wyników zastosowano analizę wariancji dla powtarzanych pomiarów, do oceny korelacji współczynnik Spearmana.

W rozdziale 5 („Wyniki”) przedstawiono rezultaty przeprowadzonych badań. Czytelnikowi analizę wyników bardzo ułatwiają tabele, w których zawarto zarówno statystykę opisową, jak i wnioskowanie statystyczne, które uzupełniono bardzo licznymi rycinami. W porównaniu jakości życia przed i przy zakończeniu leczenia w zakresie EORTC QLQ C30 zaobserwowano pogorszenie jakości życia chorych podczas radioterapii, zarówno w zakresie niektórych objawów (zmęczenie, ból, biegunka) i pojedynczych pytań (poprawę uzyskano jedynie w zakresie zaparcia), jak i w skali funkcjonowania ogólnego stanu zdrowia i ogólnej jakości życia. W zakresie EORTC EN24 zaobserwowano pogorszenie w zakresie objawów urologicznych, gastroenterologicznych i bólu pleców i miednicy. W zakresie 4 pomiarów, oprócz wymienionych powyżej zmian, dodatkowo obserwowano pogorszenie w zakresie funkcjonowania społecznego (EORTC QLQ C30).

W zakresie porównania jakości życia chorych leczonych ambulatoryjnie i hospitalizowanych jedyną różnicą dotyczyła utraty apetytu, która była istotnie większa u pacjentek hospitalizowanych (EORTC QLQ C30).

W badaniu zależności poziomu jakości życia podczas 4 pomiarów jakości życia od wybranych parametrów: wykonania lub niewykonania limfadenektomii miedniczej, wieku pacjentek, wartości wskaźnika BMI i rozpoznania lub braku rozpoznania cukrzycy, wykazano różnice w zakresie funkcjonowania emocjonalnego w zależności od wieku (wartością graniczną było 65 lat, wyższy poziom jakości życia obserwowano u starszych chorych), wartości wskaźnika BMI (wartość graniczna 30, poziom jakości życia ulegał zmianom w obydwu grupach chorych w zakresie funkcjonowania społecznego w różnych punktach pomiaru jakości życia).

W zakresie objawów zaobserwowano istotne statystycznie różnice w natężeniu nudności i wymiotów w zależności od wykonania bądź nie wykonania zabiegu limfadenektomii miedniczej (większe natężenie objawów u chorych, u których wykonano powyższy zabieg), rozpoznania, bądź nie rozpoznania cukrzycy (większe natężenie nudności i wymiotów u chorych, u których nie rozpoznano cukrzycy) i odwrotną zależność (większe natężenie bólu) u chorych, u których rozpoznano cukrzycę.

W ocenie jakości życia ocenianej kwestionariuszem EORTC EN24 wykazano jedyną istotną zależność (większe natężenie) zmian smaku u chorych, u których nie wykonano zabiegu limfadenektomii miedniczej.

W zakresie analizy dozymetrycznej dawek pochłoniętych promieniowania jonizującego w narządach krytycznych wykazano następujące wartości. Objętość planowanego obszaru tarczowego (PTV) wyniosła 1306 cm³, dla jelit średnia dawka 20,92 ± 4,41 Gy, średnia dawka maksymalna 45,91 ± 0,40, średnia objętość jelit, która otrzymała powyżej 20% przepisanej dawki 31,82 ± 5,48% (V20) i powyżej 50% przepisanej dawki 18,66 ± 6,03% (V50). Dla odbytnicy średnia dawka wyniosła 33,82 ± 5,00 Gy, średnia dawka maksymalna 45,18 ± 0,60, średnia objętość odbytnicy, która otrzymała powyżej 60% przepisanej dawki 32,86 ± 8,07% (V60) i powyżej 40% przepisanej dawki 38,23 ± 8,30% (V40). Dla pęcherza moczowego średnia dawka 35,91 ± 3,72 Gy, średnia dawka maksymalna 45,09 ± 0,47 Gy, średnia objętość pęcherza moczowego, która otrzymała powyżej 35% przepisanej dawki 42,50 ± 1,69% (V35) i powyżej 45% przepisanej dawki 40,30 ± 3,96% (V45).

W analizie korelacji dawek w narządach krytycznych i natężenia objawów ocenianych przez EORTC QLQ C30 wykazano jedynie istotną umiarkowaną pozytywną korelację pomiędzy V50 w jelitach, a natężeniem biegunki i słabą dodatnią korelację pomiędzy średnią dawką w jelitach, a natężeniem biegunki, przy braku korelacji pomiędzy natężeniem biegunki, a parametrami dozymetrycznymi w odbytnicy, co dotyczyło także braku korelacji objętości PTV z natężeniem biegunki.

W analizie korelacji dawek w narządach krytycznych i natężenia objawów ocenianych przez EORTC EN24 wykazano jedynie istotną słabą pozytywną korelację pomiędzy V50 jelit, a natężeniem objawów ze strony przewodu pokarmowego, przy braku korelacji wymienionych objawów z V20 jelit, dawką średnią i dawką maksymalną w jelitach oraz parametrami dozymetrycznymi w odbytnicy: V60, V40, dawką średnią i dawką maksymalną oraz pomiędzy objętością PTV, a natężeniem biegunki. Nie stwierdzono również korelacji pomiędzy natężeniem objawów ze strony układu moczowego, a parametrami dozymetrycznymi w pęcherzu moczowym: V35, V45, dawką średnią i dawką maksymalną. Nie stwierdzono także korelacji pomiędzy objętością PTV, a natężeniem objawów ze strony układu moczowego.

W zakresie odczuwanego stresu, lęku i depresji nie stwierdzono istotnych zmian w natężeniu objawów, zarówno w porównaniu początku i zakończenia leczenia, a także w okresie podczas radioterapii, jedynie zaobserwowano tendencję poprawy w skali HADS-R podczas leczenia. Nie stwierdzono różnic w zakresie badanych objawów pomiędzy chorymi leczonymi ambulatoryjnie i hospitalizowanymi.

Wykazano istotne silne dodatnie korelacje pomiędzy wynikami natężenia stresu ocenianego PSS-10, a wynikami natężenia lęku i depresji ocenianymi, odpowiednio HADS-A i HADS-D oraz wynikami HADS-R, zarówno na początku, jak i przy zakończeniu leczenia.

Wykazano na początku leczenia istotne ujemne korelacje pomiędzy PSS-10, a skalami funkcjonowania EORTC QLQ C30: fizycznego, w rolach, emocjonalnego, społecznego i ogólnej jakości życia, przy braku korelacji ze skalą funkcjonowania poznawczego, takie same korelacje wykazano dla na końcu leczenia, dodatkowo istotne ujemne korelacje PSS-10 ze skalą funkcjonowania poznawczego EORTC QLQ C30.

Na początku leczenia stwierdzono istotne ujemne korelacje pomiędzy HADS–A, a skalami funkcjonowania EORTC QLQ C30: fizycznego, w rolach, emocjonalnego, społecznego i ogólnej jakości życia, przy braku korelacji ze skalą funkcjonowania poznawczego, takie same korelacje wykazano dla na końcu leczenia, dodatkowo istotne ujemne korelacje HADS–A ze skalą funkcjonowania poznawczego EORTC QLQ C30.

Wykazano na początku leczenia istotne ujemne korelacje pomiędzy HADS–D, a skalami funkcjonowania EORTC QLQ C30: fizycznego, w rolach, emocjonalnego, społecznego i ogólnej jakości życia, przy braku korelacji ze skalą funkcjonowania poznawczego, takie same korelacje wykazano dla na końcu leczenia, dodatkowo istotne ujemne korelacje HADS–D ze skalą funkcjonowania poznawczego EORTC QLQ C30.

Na początku leczenia stwierdzono istotne ujemne korelacje pomiędzy HADS–R, a skalami funkcjonowania EORTC QLQ C30: w rolach, emocjonalnego, społecznego i ogólnej jakości życia, przy braku korelacji ze skalami funkcjonowania fizycznego i poznawczego, takie same korelacje wykazano na końcu leczenia, dodatkowo istotne ujemne korelacje HADS–R ze skalą funkcjonowania fizycznego, przy braku korelacji ze skalą funkcjonowania poznawczego EORTC QLQ C30.

Podsumowanie rozprawy stanowi dyskusja, w której Doktorant porównuje uzyskane wyniki z danymi z literatury, głównie międzynarodowej. W tym rozdziale Autor wykazuje bardzo dobrą znajomość poruszanych zagadnień prezentując uzyskane wyniki na tle piśmiennictwa polskiego i zagranicznego. W końcowym podrozdziale Doktorant przedstawił 5 wniosków wynikających z przedstawionej rozprawy doktorskiej. Rozprawę uzupełniają streszczenia w języku polskim i angielskim, wykaz skrótów, rysunków, tabel i wykresów.

Należy również odnieść się do pewnych niedostatków przedstawionej rozprawy. W rozdziale „Dyskusja” błędnie podano, iż obserwowano pogorszenie w zakresie zaparcia (str. 105), podobnie pomyłono średnią dawkę maksymalną w pęcherzu moczowym ze średnią dawką w odbytnicy (ostatni akapit na str. 79). Autor słusznie podkreśla mocne strony przeprowadzonego badania, nie odnosi się jednak do ograniczeń, np. dość niewielkiej analizowanej grupy chorych. Jednakże Doktorant zauważa krytycznie niewielką grupę pacjentek hospitalizowanych i wiąże ten fakt z

pandemią COVID-19, która niewątpliwie utrudniła nabór większej liczby chorych hospitalizowanych.

W zakresie piśmiennictwa dwukrotnie (167 i 180) cytowana jest ta sama pozycja piśmiennictwa, w konsekwencji błędnie został podany numer pozycji piśmiennictwa dotyczący badania POTRTAL-3. W kilku fragmentach tekstu znalazły się drobne błędy literowe, np. „na endometrioidalnego trzonu macicy” (str. 48), zręczniejszym określeniem byłby tytuł rozdziału 4 „Pacjenci i metody”. Interesujące mogłyby być przeprowadzenie analizy korelacji stanu psychicznego chorych ocenianego PSS-10, HADS-A, HADS-D i HADS-R, ze skalami objawów EORTC QLQ C30 i EORTC QLQ EN24.

Powyższe uwagi krytyczne, które Doktorant może rozważyć przed publikacją rozprawy, w żaden sposób nie umniejszają bardzo wysokiej wartości merytorycznej rozprawy, która jak wcześniej wspomniano, dotyczy niezmiernie ważnego problemu klinicznego, jaki stanowi ocena i dbałość o uzyskanie możliwie najwyższej jakości życia chorych na raka trzonu macicy. W przeprowadzonych badaniach zastosowano właściwie dobrane, walidowane narzędzia badawcze, uzyskując wyniki, które wnoszą wiele istotnych informacji dotyczących kompleksowych problemów chorych na raka trzonu macicy i mogą być podstawą opracowania, dla celów codziennej praktyki klinicznej, bardziej skutecznych metod postępowania w zakresie szeroko rozumianej opieki wspierającej i paliatywnej. Na podkreślenie zasługuje całościowe podejście do chorych, uwzględniające wielowymiarową ocenę stanu chorych. Wnioski praktyczne obejmują także dążenia do poszukiwania coraz skuteczniejszych, ale również lepiej tolerowanych i co za tym idzie, związanych z wyższym poziomem jakości życia napromienianych chorych, technik radioterapii oszczędzających tkanki zdrowe, zwłaszcza narządy krytyczne.

Stwierdzam, iż przedstawione dzieło spełnia kryteria prawne stawiane rozprawie doktorskiej, czyli oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wykazujące teoretyczną wiedzę w dyscyplinie i posiadanie umiejętności samodzielnego prowadzenia badań naukowych, określone w art. 13, ust. 1 ustawy o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule naukowym w dziedzinie sztuki z dnia 14 marca 2003 r., Dz. U. 2003, Nr 65, poz. 595 z późn. zm.

W związku z powyższym wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie do dalszych etapów przewodu doktorskiego Pana Doktora Adama Kluski na podstawie rozprawy „Ocena jakości życia chorych na raka endometrioidalnego trzonu macicy podczas uzupełniającej radioterapii po zabiegu operacyjnym”. Jednocześnie, mając na uwadze bardzo wysoką wartość merytoryczną rozprawy doktorskiej, wnoszę do Wysokiej Rady o wyróżnienie przedstawionego do recenzji dzieła.

Z wyrazami prawdziwego szacunku,

3732490 | ~~Prof. dr hab. n. med. Wojciech Leppert~~
~~onkolog - radioterapeuta~~
~~Specjalista onkologii klinicznej~~
~~Specjalista medycyny paliatywnej~~
~~Poznań, os. Przyjaźni 3/200~~
~~tel. 603 922 298~~

Wojciech Leppert