



Kuffel Błażej
2024-11-22
Z-ca Przewodniczącej
Rady Dyscypliny Nauki Medyczne
prof. dr hab. Tomasz Grzybowski

UNIwersYTET MEDYCZNY

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Prof. dr hab. n. med. Wojciech Krajewski
Klinika Urologii Małoinwazyjnej i Robotycznej
Uniwersyteckie Centrum Urologii
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Błażeja Kuffel pt. „Wpływ chemioterapii neoadjuwantowej na przebieg okołoperacyjny i efekty leczenia u pacjentów poddawanych cystektomii z powodu raka pęcherza moczowego”

Przedłożona do oceny rozprawa doktorska podejmuje istotny i aktualny problem kliniczny dotyczący leczenia raka pęcherza moczowego, a w szczególności wpływu chemioterapii neoadjuwantowej na przebieg okołoperacyjny oraz wyniki onkologiczne u pacjentów poddawanych radykalnej cystektomii. Tematyka pracy wpisuje się w jeden z kluczowych obszarów współczesnej urologii onkologicznej i odpowiada na ważne pytania dotyczące optymalizacji leczenia chorych z rakiem pęcherza naciekającym błonę mięśniową.

Rozprawa została przygotowana w sposób przejrzysty i logiczny. Struktura pracy odpowiada klasycznemu układowi rozprawy naukowej i obejmuje wstęp, założenia i cele badania, część materiałowo-metodyczną, prezentację wyników, dyskusję, wnioski oraz analizę ograniczeń badania. Całość liczy ponad 80 stron i jest poparta aktualnym piśmiennictwem z zakresu urologii, onkologii i chirurgii onkologicznej.

Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, że autor podjął analizę zagadnienia, które wciąż budzi liczne kontrowersje kliniczne, zwłaszcza w kontekście potencjalnego wpływu chemioterapii neoadjuwantowej na ryzyko powikłań okołoperacyjnych oraz odległe wyniki leczenia. Badanie oparto na materiale klinicznym pochodzącym z dwóch wysokospecjalistycznych ośrodków, co zwiększa jego wartość poznawczą i praktyczną.

Praca została napisana językiem naukowym, klarownym i precyzyjnym, a przedstawione zagadnienia zostały zaprezentowane w sposób systematyczny i dobrze udokumentowany.

Wstęp pracy stanowi obszerne i dobrze opracowane wprowadzenie do problematyki raka pęcherza moczowego oraz współczesnych metod jego leczenia. Autor w sposób uporządkowany przedstawia epidemiologię choroby, czynniki ryzyka jej rozwoju, klasyfikację histopatologiczną i kliniczną oraz podstawowe zasady diagnostyki i leczenia. Szczególnie wartościowe jest kompleksowe przedstawienie aktualnych standardów leczenia inwazyjnego raka pęcherza moczowego, ze szczególnym uwzględnieniem roli radykalnej cystektomii oraz terapii skojarzonych. Autor omawia również mechanizmy działania i wskazania do stosowania chemioterapii neoadjuwantowej, przywołując wyniki najważniejszych badań klinicznych oraz rekomendacje międzynarodowych towarzystw naukowych. Na uwagę zasługuje logiczna konstrukcja tej części pracy. Poszczególne zagadnienia zostały przedstawione w sposób systematyczny – od ogólnej charakterystyki choroby, poprzez diagnostykę, aż do współczesnych strategii terapeutycznych. Dzięki temu czytelnik otrzymuje pełny obraz aktualnego stanu wiedzy w analizowanym obszarze. Wstęp dobrze uzasadnia podjęcie tematu pracy i prowadzi do jasno sformułowanych założeń oraz celów badania. Wskazuje również na istniejące w literaturze luki poznawcze, co potwierdza zasadność przeprowadzenia przedstawionej analizy.

Celami badania sformułowanymi przez kandydata są:

1. Ocena wpływu chemioterapii neoadjuwantowej na przebieg okołoperacyjny pacjentów poddawanych radykalnej cystektomii.
2. Ocena wpływu chemioterapii neoadjuwantowej na wyniki onkologiczne, w tym przeżycie całkowite i przeżycie zależne od nowotworu.
3. Porównanie częstości i charakteru powikłań okołoperacyjnych pomiędzy pacjentami otrzymującymi NAC i nieotrzymującymi NAC.
4. Ocena parametrów okołoperacyjnych, takich jak czas operacji, utrata krwi i długość hospitalizacji.
5. Ocena wyników histopatologicznych po cystektomii i stopnia odpowiedzi na leczenie neoadjuwantowe.
6. Ocena wpływu dodatnich marginesów chirurgicznych oraz odpowiedzi patologicznej na odległe rokowanie pacjentów.
7. Ocena wpływu ciężkich powikłań i zastosowania NAC na odległe wyniki przeżycia.

Część materiałowo-metodyczna została przygotowana w sposób staranny i przejrzysty. Autor przeprowadził retrospektywną analizę danych pacjentów poddanych radykalnej cystektomii z powodu raka pęcherza moczowego w dwóch ośrodkach o dużym

doświadczeniu klinicznym. Początkowa populacja badana obejmowała 450 pacjentów, spośród których wyodrębniono grupę chorych leczonych chemioterapią neoadjuwantową oraz odpowiednio dobraną grupę kontrolną. Zastosowanie procedury case-control matching pozwoliło na uzyskanie porównywalnych grup badawczych, co znacząco zwiększa wiarygodność analizowanych wyników.

Autor szczegółowo opisał kryteria kwalifikacji pacjentów do badania, sposób selekcji chorych oraz metody dopasowania grup. Uwzględniono istotne czynniki kliniczne, takie jak stopień zaawansowania choroby, funkcja nerek czy brak przeciwwskazań do chemioterapii opartej na cisplatynie. Dzięki temu uzyskano populację badawczą, która pozwala na rzetelną ocenę wpływu chemioterapii neoadjuwantowej na przebieg leczenia.

Autor zastosował właściwe metody statystyczne do analizy danych, co pozwoliło na przeprowadzenie wielowymiarowej oceny wpływu badanych czynników na wyniki leczenia. Metodologia pracy jest spójna, logiczna i adekwatna do postawionych celów badawczych.

Wyniki pracy zostały przedstawione w sposób przejrzysty i uporządkowany. Autor przeprowadził kompleksową analizę porównawczą dwóch grup pacjentów: poddanych chemioterapii neoadjuwantowej oraz operowanych bez wcześniejszego leczenia systemowego. Analizie poddano zarówno parametry okołoperacyjne, jak i wyniki onkologiczne leczenia. Szczególnie wartościowe jest wieloaspektowe podejście do analizowanych danych, obejmujące między innymi:

- charakterystykę populacji badanej,
- częstość powikłań chirurgicznych i jelitowych,
- ocenę przeżycia całkowitego i przeżycia zależnego od choroby,
- analizę zaawansowania choroby w badaniu histopatologicznym,
- ocenę wpływu dodatnich marginesów chirurgicznych na rokowanie.

Autor zwraca uwagę na złożony charakter zależności pomiędzy zastosowaniem chemioterapii neoadjuwantowej a przebiegiem okołoperacyjnym oraz wynikami leczenia onkologicznego. Wyniki zostały zaprezentowane w sposób logiczny i czytelny, a zastosowane analizy statystyczne pozwalają na wiarygodną interpretację uzyskanych danych. Istotną zaletą tej części pracy jest również uwzględnienie wpływu poważnych powikłań okołoperacyjnych oraz czynników patomorfologicznych na odległe przeżycie pacjentów.

Dyskusja stanowi dojrzałą i dobrze opracowaną interpretację uzyskanych wyników w kontekście aktualnej wiedzy medycznej. Autor odnosi swoje wyniki do danych dostępnych w literaturze światowej, prezentując zarówno zgodności, jak i ewentualne różnice pomiędzy własnymi obserwacjami a wynikami innych badań.

Na uwagę zasługuje krytyczne podejście autora do analizowanych wyników oraz umiejętność ich właściwej interpretacji. Autor w sposób wyważony omawia zarówno potencjalne korzyści wynikające ze stosowania chemioterapii neoadjuwantowej, jak i możliwe ograniczenia związane z jej zastosowaniem. Dyskusja wskazuje na dobrą znajomość literatury przedmiotu oraz umiejętność syntetycznego przedstawienia złożonych zagadnień klinicznych. Autor właściwie podkreśla znaczenie selekcji pacjentów do leczenia neoadjuwantowego oraz rolę doświadczenia ośrodka w leczeniu chirurgicznym raka pęcherza moczowego.

Cennym elementem pracy jest również omówienie ograniczeń badania, co świadczy o krytycznym podejściu autora do własnych wyników oraz o wysokiej świadomości metodologicznej.

Autor formułuje 13 wniosków, z czego najważniejszymi wydają się:

1. Częstość użycia chemioterapii neoadjuwantowej jest nadal niska pomimo jasnych zaleceń, jednak podobny trend utrzymuje się w innych dostępnych badaniach.
2. Pacjenci poddawani chemioterapii neoadjuwantowej istotnie częściej wymagali jakiegokolwiek reoperacji z powodu powikłań (Clavien 3) oraz częściej występowały u nich powikłania typowo chirurgiczne, ale powikłania poważne (Clavien 3-5), konieczność hospitalizacji na OIT, zgon oraz powikłania związane z funkcją jelit występowały z podobną częstością w obu grupach.
3. Przeżycie całkowite 2-letnie było istotnie wyższe dla grupy poddanej NAC, jednak po 5 latach różnica ta się zacierała. W przeżyciu zależnym od choroby nowotworowej różnice nie były istotne statystycznie.

Z obowiązku recenzenta chciałbym zaznaczyć, że rozprawa doktorska przedstawiona jest jako „monografia”, raczej historyczna metoda obrony, która na wielu uniwersytetach (w tym Alma Mater recenzenta) jest od pewnego czasu nieakceptowalna. Lektura pracy, pozostawia jednak jednoznacznie pozytywne wrażenie dotyczące technicznych cech tekstu. Rozprawę czyta się lekko, tekst jest wolny od błędów logicznych czy językowych, a nawet pobieżne „przeoglądanie” poszczególnych fragmentów pozwala na szybkie zrozumienie tekstu. Wstęp, opis tła zagadnienia oraz treść metodologii są wykonane skrupulatnie i przejrzysto. Wszystko to pozostawia nieoparte wrażenie, że Autor mógłby bez większych problemów stworzyć kilka osobnych prac, które po publikacji w czasopiśmie branżowym mogłyby być zebrane w monotematyczny cykl. Aktualna forma rozprawy, choć spełniająca formalne kryteria na wielu uniwersytetach, rodzi rozczarowanie i niedosyt. Intencją recenzenta nie jest jednak chęć deprecjonowania dzieła, a raczej agresywne zachęcenie Kandydata do dalszej aktywności „naukowej” podążającej za nowoczesnymi standardami. Po dogłębnej analizie rozprawy, recenzent nie ma wątpliwości co do potencjału Autora w tym zakresie.

Podsumowując rozprawa doktorska lekarza Błażeja Kuffel jest wartościowym i oryginalnym badaniem naukowym. Cele badania oraz hipotezy zostały właściwie sformułowane i zrealizowane przez przeprowadzoną analizę.

W mojej ocenie rozprawa doktorska **spełnia** warunki określone przez ustawodawcę i w związku z tym mam zaszczyt złożyć do Wysokiej Rady Naukowej Wydziału Lekarskiego CM w Bydgoszczy o **dopuszczenie** lekarza Błażeja Kuffel do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora nauk medycznych.

Prof. dr hab. n. med.
Wojciech Kujewski
Katedra i Instytut Biologii
i Immunologii
Tel. 52 734 755

