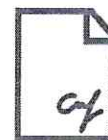


Recenzje naukowe
Wiosna 2023
Pracownicy
Wydziału Lekarskiego
ds. Nauki
prof. dr hab. Małgorzata Pawłowska



PODPIS ZAUFANY
ROMAN BERNARD
SOSNOWSKI
03.09.2023 16:58:30 (GMT+2)
Dokument podpisany elektronicznie
podpisem zaufanym

21.08.2023 r. Warszawa

dr hab. n. med. Roman Sosnowski
Kierownik Kliniki Urologii i Onkologii Urologicznej

Warmińsko - Mazurskie Centrum Onkologii, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej
MSWiA w Olsztynie

Recenzja pracy doktorskiej Pani Alicji Popiołek „ASPEKTY PSYCHOLOGICZNE WŚRÓD PACJENTÓW PO PRZEBYTEJ RADYKALNEJ PROSTATEKTOMII Z POWODU NOWOTWORU ORAZ ICH KORELATY KLINICZNE I BIOCHEMICZNE” przedstawionej mi do oceny przez Wysoką Radę Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszcy.

Rak gruczołu krokowego stanowi istotny problem we współczesnej uro-onkologii. Według ostatnich danych epidemiologicznych jest pierwszym pod względem zachorowań nowotworem wśród mężczyzn w Polsce i jednym z najczęstszych nowotworów pod względem zapadalności na świecie. W 2020 roku zdiagnozowano w Polsce około 15tys nowych zachorowań. Wśród wielu metod radykalnego leczenia raka prostaty radykalna prostatektomia posiada ugruntowaną pozycję i w wielu przypadkach stanowi podstawowy sposób postępowania. Pomimo wysokiej skuteczności onkologicznej tej metody wciąż ważnym aspektem jest jej wpływ na jakości życia chorego.

Przekazana mi do recenzji praca została wykonana pod kierunkiem Pana dr hab. n. med. Maciej Bieliński, prof. UMK. Na rozprawę doktorską składa się monotematyczny cykl publikacji opublikowany w międzynarodowych czasopismach naukowych.

Autorzy: Jarzemski Piotr, Brzoszczyk Bartosz, Popiołek Alicja, Stachowicz-Karpińska Agnieszka, Gołota Szymon, Bieliński Maciej, Borkowska Alina
Tytuł: Cognitive function, depression, and anxiety in patients undergoing radical prostatectomy with and without adjuvant treatment.

Neuropsychiatr Dis Treat. 2019 Apr 5;15:819-829.

Autorzy: Popiołek Alicja, Brzoszczyk Bartosz, Jarzemski Piotr, Chyrek-Tomaszewska Aleksandra, Wiczór Radosław, Borkowska Alina, Bieliński Maciej
Tytuł: Prostate-Specific Antigen and Testosterone Levels as Biochemical Indicators of Cognitive Function in Prostate Cancer Survivors and the Role of Diabetes.

J Clin Med. 2021 Nov 15;10(22):5307.

Autorzy: Popiołek Alicja, Brzoszczyk Bartosz, Jarzemski Piotr, Piskunowicz Małgorzata,

Jarzemski Marcin, Borkowska Alina, Bieliński Maciej

Tytuł: Quality of life after prostatectomy in prostate cancer survivors depending on affective temperament.

Cancer Manag Res. 2022 May 20;14:1743-1755.

Ponadto wyniki z przeprowadzonych badań były także prezentowane na międzynarodowej konferencji: Konferencja: 11th European Multidisciplinary Congress on Urological Cancer EMUC19 w Wiedniu w 2019 roku. Streszczenie z pracy ukazały się pod tytułem "Cognitive function in patients undergoing radical prostatectomy". Eur. Urol. Suppl. 2019 : Vol. 18, nr 11, e3453.

Łączna wartość współczynnika oddziaływania IF wynosi 10,387 oraz 350 punktów wg wykazu czasopism naukowych Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego. W dwóch publikacjach Pani Alicja Popiołek jest pierwszym autorem.

Praca doktorska liczy 111 stron i napisana jest w typowym układzie doktoratu składającego ze zbioru prac naukowych. Spis treści ma klasyczną, klarowną strukturę z podziałem na: wstęp, cel pracy, materiał i metodę, publikacje naukowe wchodzące w skład rozprawy doktorskiej, podsumowanie, wnioski oraz piśmiennictwo składające się z 70 pozycji. Rozprawa zawiera załączniki będące narzędziami badawczymi w pełnych wersjach polsko języcznych.

We wstępie pracy autorka dokładnie przedstawia zagadnienia związane z epidemiologią, czynnikami ryzyka, patogenezą, symptomatologią, klasyfikacją histopatologiczną oraz diagnostyką jak i postępowaniem terapeutycznym dotyczącym raka prostaty. W sposób wnikliwy przedstawiane są dane epidemiologiczne dotyczące tego nowotworu w odniesieniu do Polski i Europy, co w klarowny sposób pozwala na ich porównanie. Ważnym omówionym podrozdziałem są metody diagnostyczne oraz sposoby wyboru właściwego leczenia w omawianym nowotworze. Recenzent zwraca uwagę, iż postępowanie wyczekujące (Aktywny Nadzór) jest preferowaną metodą nie w całej grupie nowotworów ograniczonych do narządu a głównie dla raka prostaty niskiego ryzyka.

Kolejnym ważnym i wnikliwie opisanym tematem jest wątek dotyczący działań niepożądanych wynikających z leczenia radykalnego. Recenzent gratuluje doktorantce zwrócenia uwagi jak istotny jest to element na który część lekarzy wdrażających postępowanie terapeutyczny nie zwraca należytej uwagi. Doktorantka przedstawia różne zaburzenia poznawcze występujące u chorych z rakiem stercza a w szczególności mogące dotyczyć blisko 2/3 chorych. Recenzent zwraca się z prośbą o rozwinięcie wątku zależności stężenia PSA a dysfunkcji poznawczych, co w szczególności może być interesujące dla specjalistów urologów na co dzień wykorzystujących ten parametr w praktyce klinicznej.

Następnym tematem poruszonym we wstępie są zależności hormonalne (np. wpływ leczenia polegającego na deprivacji testosteronu) i funkcje kognitywne. Hormonoterapia jest podstawową metodą leczenia raka uogólnionego i dotyczy istotnej populacji chorych z rozpoznaniem nowotworu tego narządu. Zgadzam się z autorką, że należy bacznie zwracać uwagę nie tylko na efektywność (skuteczność) wdrożonej terapii hormonalnej która poprawia funkcjonowanie w zakresie wielu obszarów somatycznych, ale także na jej liczne działania niepożądane, które w wielu sytuacjach mogą w istotny sposób pogarszać stan zdrowia i obniżać jego jakość.

Ostatnim wątkiem opisanym we wstępie, na który często lekarze nie zwracają uwagi, to temperament danej osoby który określa i warunkuje odpowiedź na stres jakim jest choroba nowotworowa. Autorka szczegółowo opisuje poszczególne typy temperamentu i ich wpływ na przebieg choroby.

Kolejny rozdział dotyczy hipotez badawczych, które zostały określone w sposób czytelny i opisane były jako:

Zastosowanie bardziej złożonego schematu leczenia raka prostaty jest związane z deterioracją poznawczą oraz z większym nasileniem objawów depresyjno- lękowych.

Funkcjonowanie poznawcze pacjentów poddawanych leczeniu z powodu raka prostaty wykazuje związek z parametrami klinicznymi i biochemicznymi.

Temperamenty afektywne pełnią istotną rolę w symptomatologii i jakości życia u pacjentów poddawanych radykalnemu leczeniu raka prostaty.

Autorka w celu weryfikacji hipotez sformułowała zestaw zagadnień precyzyjnie odnoszących się do omawianych tematów.

Materiał, metody i narzędzia statystyczne został dobrane w właściwy sposób a przedstawienie danych jest zgodne z obowiązującymi standardami. Pacjenci włączeni do badania byli poddani radykalnej prostatektomii wykonanej metodą z dostępu laparoskopowego i oceniani byli po operacji oraz ponownie średnio po 26 miesiącach (zakres 3–102 miesięcy). Kryteriami wykluczenia były ciężkie zaburzenia somatyczne, psychiatryczne lub neurologiczne. W ocenie klinicznej uwzględniono dokładny wywiad dotyczący wielu parametrów kliniczno – somatycznych oraz biochemicznych. Klasyfikacja chorych dokonana była wg obowiązujących skal tzn. TNM i ISUP. Recenzent gratuluje właściwie dobranych, walidowanych narzędzi badawczych wykorzystanych do przeprowadzenia analiz obszarów poznawczych. Były to kwestionariusze i testy: International Index of Erectile Function 5 (IIEF-5), International Consultation on Incontinence Questionnaire: Urinary Incontinence Short Form (ICIQ-UI SF), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), zestaw testów Neurotest - Simple reaction test (SRT), GoNoGo, test pamięci werbalnej (VMT) i test odroczonej pamięci werbalnej (VMDT), test wizualnej pamięci operacyjnej (VWMT), kwestionariusz TEMPS-A oraz kwestionariusz ogólnej oceny jakości życia EORTC QLQ C30 a także dedykowany dla chorych z rakiem prostaty test z modułem EORTC PR-25.

W dalszej części pracy autorka przedstawia publikacje będące tematem rozprawy.

W publikacji „Cognitive function, depression, and anxiety in patients undergoing radical prostatectomy with and without adjuvant treatment” dokonano oceny funkcji neuropsychologicznych wśród chorych po radykalnej prostatektomii z wykorzystaniem omawianych wcześniej narzędzi badawczych. Grupa badana to 100 pacjentów, ze zdiagnozowanym rakiem prostaty, z czego 77 mężczyzn było leczonych jedynie radykalną prostatektomią, a 23 wymagało także terapii adjuwantowej (radio- i/lub hormonoterapii). Ponadto, w ramach grupy kontrolnej, zbadano 112 mężczyzn, odpowiednio dopasowanych. Badanie wykazało istotne różnice w zakresie funkcji poznawczych między pacjentami z grupy badanej a osobami zdrowymi. W kolejnej analizie dotyczącej chorych leczonych prostatektomią vs. leczonych dodatkowo terapią adjuwantową wykazano istotnie lepsze wyniki w zakresie testu VMDT u chorych leczonych wyłącznie prostatektomią. Poza tym nie wykazano istotnych różnic w zakresie funkcji poznawczych ocenianych testami Neurotest. W grupie leczonej adjuwantowo obserwowano istotnie większe nasilenie dysfunkcji erekcji w porównaniu do osób leczonych jedynie prostatektomią. W związku z analogicznymi pomiędzy grupami wynikami kwestionariusza IIEF-5, recenzent zwraca się z zapytaniem w jaki sposób określana była dysfunkcja erekcyjna (czy w oparciu o inne, dodatkowe narzędzie?, kwestionariusz PR-25?). Grupa leczona adjuwantowo cechowała się także istotnie większym nasileniem objawów lękowych i depresyjnych oraz bardziej nasilonymi dolegliwościami związanymi z nietrzymaniem moczu. Przeprowadzono także analizę korelacji między przebiegiem klinicznym a testami neuropsychologicznymi wykazując, iż stopień anaplazji komórkowej (GRADE) nie korelował z oceną kognitywną. Następstwa pozabiegowe takie jak nietrzymanie moczu czy zaburzenia erekcji taką korelację wykazywały, zwłaszcza w zakresie pamięci odroczonej (VMDT). Jakość erekcji po operacji korelowała z VWMT, ale także z nasileniem objawów lękowych i depresyjnych. Natomiast erekcja przed operacją korelowała z czasem reakcji w GoNoGo. Także dolegliwości związane z nietrzymaniem moczu korelowały z nasileniem objawów lękowych i depresyjnych. Recenzent zwraca uwagę na istotne różnice w zakresie erekcji przed wdrożeniem leczenia w badanych grupach (grupa poddana jedynie radykalnej prostatektomii vs. poddana złożonemu leczeniu) (2,5% vs. 14%) co mogło mieć istotny wpływ na późniejsze wyniki (odsetek zaburzeń erekcji różnił się przed leczeniem). Ponadto zwraca uwagę różnica w stopniu zaawansowania w tych grupach (np. T3A i T3B: 1,5% vs 73,5%) co implikowało konieczność dodatkowego leczenia, ale także mogło mieć istotny wpływ na zakres radykalnej prostatektomii (oszczędzenie pęczków naczyniowo – nerwowych). Recenzent zwraca uwagę na fakt zróżnicowania leczenia w grupie radykalna prostatektomia wraz z uzupełniającym leczeniem: 15 chorych poddano radioterapii, 6 chorych radioterapii i ADT oraz dwóch tylko ADT. Dane te mogły wpływać na analizę w szczególności potencjalnego wpływu ADT na funkcje poznawcze.

Doktorantka przeprowadziła bardzo wnikliwą analizę uzyskanych wyników, odnosząc je do danych pochodzących z najnowszych publikacji międzynarodowych. Zwraca uwagę bardzo staranny i prawidłowo przeprowadzony proces analiz statystycznych, których wyniki przedstawiono w czytelny sposób w tabelach. W podsumowaniu tej publikacji badacz zwraca uwagę, że jakość erekcji po operacji była istotnie gorsza u pacjentów poddanych terapii

adjuwantowej, niż u chorych leczonych tylko operacyjnie. Podobnie, dolegliwości związane z nietrzymaniem moczu były w tej grupie chorych bardziej nasilone. Ponadto trudności związane z mikcją korelowały z wynikami pamięci odroczonej oraz z nasileniem objawów lękowych i depresyjnych. Zaburzenia erekcji korelowały natomiast z wynikami pamięci odroczonej i pamięci wzrokowo-przestrzennej oraz z nasileniem objawów lękowych. Jako końcowy wniosek doktorantka stwierdza, że mniej wyrażone komplikacje pooperacyjne związane są z lepszym funkcjonowaniem kognitywnym i mniejszym nasileniem objawów lękowo - depresyjnych.

Publikacja „Prostate-Specific Antigen and Testosterone Levels as Biochemical Indicators of Cognitive Function in Prostate Cancer Survivors and the Role of Diabetes” stanowi istotny wkład w ocenę zależności funkcji poznawczych od zastosowanego leczenia i uzyskanych parametrów biochemicznych. We wstępie autorka w dokładny sposób przedstawia współczesne teorie dotyczące upośledzenia funkcji kognitywnych w zależności od różnych parametrów genetycznych, biochemicznych w tym stężenia PSA i Testosteronu. W pracy poddano analizie 118 mężczyzn po przebytej radykalnej prostatektomii z dostępu laparoskopowego z powodu raka prostaty. Oceniono wiele parametrów kliniczno – patologicznych oraz wykonano cykl wcześniej opisanych badań neurokognitywnych. Stwierdzono, iż poziom PSA przed operacją nie korelował z wynikami testów poznawczych. Ponadto w analizie podgrup w zależności od stężenia PSA po operacji (wartość odcięcia 0.1ng/ml) stwierdzono, iż grupa z wyższym poziomem PSA cechowała się mniejszą ilością zapamiętanych słów w teście VM. Recenzent zwraca się z zapytaniem jak należy interpretować ten wynik w odniesieniu do wcześniej przytoczonego czyli brak korelacji testów poznawczych z wynikiem PSA przed operacją. W grupie otrzymującej leczenie hormonalne obserwowano istotną korelację między poziomem wolnego testosteronu a wynikami oceny funkcji poznawczych – wyższy poziom wolnego testosteronu wiązał się lepszymi wynikami testów poznawczych, zwłaszcza w zakresie funkcji wykonawczych i pamięci odroczonej.

Kolejna analiza oceniająca możliwe czynniki, które mogłyby modulować zależność między parametrami biochemicznymi, a wynikami testów poznawczych ujawniła istotne korelacje jedynie w podgrupie pacjentów, którzy poza nowotworem prostaty, chorowali na cukrzycę. Korelacje te dotyczyły niemal wszystkich ocenianych domen poznawczych. Doktorantka w adekwatny sposób odniosła swoje wyniki w omówieniu pracy do wyników zagranicznych publikacji. Recenzent zwraca uwagę na różnice w aktywności fizycznej w badanych grupach w zależności od stężenia PSA pooperacyjnego (np. brak aktywności dotyczył 38% vs. 14% na niekorzyść grupy z PSA >0.1 ng/ml). Jakże jest wg doktorantki wytłumaczenia takiej sytuacji, która mogła mieć ew. wpływ na uzyskane wyniki. W podsumowaniu tej pracy autorka stwierdza, iż przetrwale podwyższony poziom PSA po prostatektomii oraz poziom wolnego testosteronu są potencjalnymi markerami dysfunkcji poznawczych, szczególnie w zakresie pamięci werbalnej i funkcji wykonawczych. Pacjenci z nowotworem prostaty oraz ze współistniejącą cukrzycą są szczególnie narażeni na występowanie deficytów poznawczych, głównie w zakresie pamięci werbalnej (także pamięci odroczonej), wzrokowo-przestrzennej oraz czasu reakcji.

W publikacji „Quality of life after prostatectomy in prostate cancer survivors depending on affective temperament” oceniono wpływ predyspozycji psychologicznych pacjenta

poddanego leczeniu z powodu raka prostaty na różne obszary jakości życia. Autorka we wstępie rozwija wątek dotyczący roli temperamentu jako jednego z czynników, który moduluje odpowiedź na stres i radzenie sobie w sytuacjach stresowych jaką jest leczenie raka prostaty. W badaniu wzięło udział 100 mężczyzn po radykalnej prostatektomii. Z grupy tej 23 pacjentów przebyło dodatkowo leczenie uzupełniające (21 osób radioterapię, 9 osób leczenie hormonalne, w tym 7 osób radioterapię i leczenie hormonalne). Poddano analizie parametry kliniczno-patologiczne, funkcje trzymania moczu i dysfunkcje erekcyjną oraz oceniono temperament. Ponadto analizowano objawy depresji, lęku i ogólnej jak i związanej z prostatą jakością życia. W uzyskanych wynikach stwierdzono, że większość badanych obszarów jakości życia koreluje silnie z jakością erekcji po leczeniu operacyjnym oraz z występowaniem nietrzymania moczu. W kolejnej analizie obserwowano istotne zależności między temperamentem depresyjnym a gorszymi funkcjami seksualnymi oraz dolegliwościami związanymi z oddawaniem moczu. Analiza wyników uzyskanych w skalach ICIQ-UI SF, IIEF-5 oraz subiektywna ocena erekcji wykazywała istotne zależności z poszczególnymi wymiarami temperamentu afektywnego. Obserwowano także silne korelacje między temperamentem lękowym a objawami lękowymi ocenianymi w skali HADS a także między temperamentem depresyjnym a występowaniem objawów depresyjnych. Przeprowadzona analiza wielowymiarowa wykazała, że najistotniejszym czynnikiem wpływającym na jakość życia w grupie chorych po radykalnej prostatektomii było nasilenie objawów lękowych i depresyjnych oceniane za pomocą HADS. W podsumowaniu doktorantka potwierdziła silne zależności między profilem temperamentów afektywnych a jakością życia u pacjentów z rakiem prostaty. Temperament depresyjny, lękowy, drażliwy i cyklotymiczny są związane z gorszą jakością życia. Nie obserwowano takich zależności dla temperamentu hipertymicznego.

W ocenie wszystkich prac przedstawionych w rozprawie doktorskiej można podsumować, iż każda z publikacji zawiera wyczerpująco przeprowadzoną dyskusję przedstawiającą wyniki współczesnych publikacji dotyczących danego zagadnienia oraz odwołania ich do własnych danych. W podsumowaniach każdej pracy autorka określa uzyskane wyniki i wskazuje na dalsze obszary badań związanych z danym tematem.

Przedstawione w cyklu publikacji prace badawcze posiadają wspólny wątek jakim jest ocena aspektów psychologicznych wśród pacjentów po przebytej radykalnej prostatektomii. Prace te są starannie pod względem naukowym przeprowadzone, wyniki w sposób czytelny i zrozumiały odzwierciedlają proces badawczy a dyskusje świadczą o pogłębionej wiedzy doktorantki.

W podsumowaniu wszystkie prace przedstawione w zbiorze publikacji posiadają wspólny mianownik jakim jest jakość życia chorych z rakiem prostaty poddanych różnym metodom leczenia.

Wymienione niewielkie uwagi nie zmieniają mojej pozytywnej oceny recenzowanej rozprawy doktorskiej. Praca doktorska Pani Alicji Popiołek jest bardzo wartościowa i stanie się najprawdopodobniej istotnym elementem ważnej dyskusji dotyczącej jakości życia chorych z rakiem prostaty.

Chciałbym serdecznie pogratulować wytrwałości i pracowitości w aspekcie pracy naukowej w jak ważnym obszarze medycyny często niedocenianym współcześnie przez klinicystów. Zachęcam do kontynuacji prac naukowych w tym temacie i popularyzowania wyników m.in. wśród urologów, którzy odgrywają istotną rolę w leczeniu raka prostaty.

Przedstawiona mi rozprawa spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-4 ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2018 poz. 1668) i z całym przekonaniem wnioskuję do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie zwracam się do Wysokiej Rady o nadanie wyróżnienia Pani Alicji Popiołek za przygotowaną rozprawę doktorską.

Z poważaniem

dr hab. n. med. Roman Sosnowski

Handwritten signature of Roman Sosnowski in cursive script.