



WARSZAWSKI UNIwersYTET MEDYCZNY

MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Katedra i Klinika Położnictwa Chorób Kobięcych i
Ginekologii Onkologicznej WL



Ocena rozprawy doktorskiej lek.med. Sławomira Januszka pt.:

„Ocena czynników ryzyka leczenia operacyjnego raka endometrium”

Z ogromnym zainteresowaniem zapoznałem się z przedstawioną do oceny przez Uniwersytet Rzeszowski rozprawą doktorską pt. „*Ocena czynników ryzyka leczenia operacyjnego raka endometrium*”. Dotyczy ona wciąż aktualnych zagadnień związanych z problematyką leczenia operacyjnego raka trzonu macicy. Niewątpliwy wpływ na podjęcie i realizację badań w zakresie ważnej i trudnej problematyki miał Promotor Pan Profesor Tomasz Kluz, posiadająca duży dorobek naukowy i doświadczenie kliniczne oraz uznanie w środowisku ginekologów. Rak endometrium jest najczęstszym rakiem ginekologicznym w krajach rozwiniętych i czwartym najczęściej występującym rakiem u kobiet. W ciągu ostatnich trzydziestu lat wskaźniki zapadalności na raka endometrium wzrosły o ponad 50%. Ten wzrost jest w dużej mierze przypisywany większemu rozpowszechnieniu otyłości. Najważniejszym sposobem leczenia raka endometrium jest leczenie operacyjne. Przedstawiona do recenzji praca składa się z cyklu trzech publikacji opublikowanych w czasopiśmie recenzowanych o łącznej wartości wskaźnika Impact Factor 5,185. We wszystkich pracach Doktorant jest pierwszym autorem. Celem cyklu prac było opisanie czynników mających istotny wpływ na przebieg leczenia operacyjnego raka trzonu macicy oraz przedstawienie metod usprawniających postępowanie chirurgiczne. W pierwszej publikacji wchodzącej w skład cyklu przeanalizowano przebieg leczenia 70 pacjentek z rakiem endometrium operowanych metodą tradycyjną. Celem drugiego badania było określenie czynników, które mają największy wpływ na przebieg operacji laparoskopowych raka endometrium na 75 pacjentkach, ze szczególnym uwzględnieniem wpływu otyłości. W trzecim artykule w ramach cyklu prac przeanalizowano i porównano grupę pacjentek leczonych metodą tradycyjną w 2011 r oraz grupę pacjentek leczonych laparoskopowo w 2019r. Pierwsza z prac obejmująca cykl publikacji zatytułowana „*Obesity as a risk factor of in-hospital outcomes in patients with endometrial cancer treated with traditional surgical*



WARSZAWSKI UNIwersYTET MEDYCZNY

MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Katedra i Klinika Położnictwa Chorób Kobięcych i
Ginekologii Onkologicznej WL



mode” została opublikowana w czasopiśmie Ginekologia Polska (IF-0.941). Do badania włączono 70 pacjentek. Było to prospektywne badanie bez randomizacji, po którym następowała obserwacja ograniczona do czasu hospitalizacji oraz do 30 dni po wypisie. Do analizowanych czynników wpływających na przebieg leczenia raka trzonu macicy włączono: różne parametry otyłości, typ histologiczny nowotworu, stopień zaawansowania klinicznego raka, rodzaj limfadenektomii, wiek pacjentki, choroby współistniejące, parametry anatomiczne miednicy oraz ilość przebytych operacji na jamie brzusznej. W okresie okołoperacyjnym monitorowano: czas trwania operacji (minuty), utrata hemoglobiny - różnica stężeń w surowicy przed zabiegiem oraz w drugiej dobie po operacji (g/dl), występowanie powikłań zabiegowych i czas hospitalizacji (dni). Pacjentki z otyłością przed operacją prezentowały bardziej zaawansowane stadia kliniczne raka trzonu macicy. Czas trwania operacji ($94,9 \pm 21,6$ min vs $76,1 \pm 13,5$ min, $p < 0,0001$), hospitalizacja ($12,4 \pm 3,4$ dnia vs $10 \pm 2,3$ dnia, $p = 0,0009$) i utrata hemoglobiny ($2,5 \pm 0,9$ g/dl) vs. $1,9 \pm 0,8$ g/dl, $p = 0,004$) były istotnie większe u pacjentów otyłych. Analiza wieloczynnikowa spośród niezależnych predyktorów czasu trwania operacji, potwierdziła korelację między BMI, obwodem brzucha i masą ciała a czasem trwania hospitalizacji. Większe wartości obwodu brzucha, obwodu bioder, BMI oraz sprzężnej zewnętrznej i odległości międzykrętarzowej korelowały z większą utratą hemoglobiny. Najsilniejszą korelację w zakresie czasu trwania operacji, hospitalizacji i utraty hemoglobiny stwierdzono dla obwodu brzucha ($r = 0,7$, $r = 0,57$, $r = 0,59$). Najważniejszymi wnioskami z tego badania były: otyłość predysponuje do późniejszego rozpoznania raka trzonu macicy w bardziej zaawansowanym stadium, co może przyczynić się do gorszych wyników leczenia zarówno pod względem skuteczności zabiegu, jak i śmiertelności w okresie obserwacji. Po drugie, obwód brzucha okazał się najwrażliwszym wskaźnikiem wskazującym na możliwość wydłużenia czasu trwania zabiegu i hospitalizacji, co wiązało się również ze zwiększoną utratą krwi w okresie okołoperacyjnym. W drugiej pracy włączonej do przewodu doktorskiego pod tytułem „Obesity as a risk factor of in-hospital outcomes in patients with endometrial cancer treated with laparoscopic surgical mode” opisano czynniki, które miały największy wpływ na



WARSZAWSKI UNIwersYTET MEDYCZNY

MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Katedra i Klinika Położnictwa Chorób Kobięcych i
Ginekologii Onkologicznej WL



przebieg operacji laparoskopowych raka endometrium, ze szczególnym uwzględnieniem wpływu otyłości. Obserwację prowadzono od stycznia do sierpnia 2019 roku. Badaniami objęto 75 kobiet, które z powodu raka endometrium były leczone laparoskopowo. Przeprowadzono przedoperacyjny wywiad kliniczny, który zawierał pytania o wiek, liczbę porodów, wcześniejsze operacje przeprowadzone na jamie brzusznej i choroby współistniejące. W badaniu przedoperacyjnym określone zostały następujące parametry: wzrost i masa ciała, obwód pasa i bioder (cm) za pomocą taśmy mierniczej, a także wymiary kości miednicy mierzone miednicomierzem. Czas trwania operacji i hospitalizacji, utrata hemoglobiny i powikłania po zabiegach były parametrami wyników szpitalnych. Wyniki pracy opublikowano w piśmie Ginekologia Polska (IF- 0.941). Analiza wielokrotnej regresji liniowej wskazały masę ciała jako najbardziej wrażliwy parametr otyłości, który ma wpływ na wyniki leczenia szpitalnego u chorych leczonych laparoskopowo. Powikłania związane z zabiegiem wystąpiły wśród pacjentów z istotnie większą wartością WC i BMI. Wielokrotna regresja liniowa wskazała również na klasyfikację histologiczną (G1–G3), sprężną zewnętrzną, odległość międzykrętarzową jako istotne czynniki ryzyka. Potwierdziło się również w analizie wielokrotnej regresji liniowej, że wdrożenie procedury wartowniczego węzła chłonnoego wiąże się ze zmniejszeniem utraty hemoglobiny u chorych na raka endometrium w porównaniu z limfadenektomią bez biopsji węzła wartowniczego (Est.: 0,488; 95% CI: 0,083–0,892, $p = 0,018$). Wnioskami płynącymi z drugiego badania w obrębie cyklu były następujące: najistotniejszym czynnikiem ryzyka wyników szpitalnych w leczeniu laparoskopowym raka trzonu macicy jest masa ciała, oraz że wdrożenie procedury węzła wartowniczego wiąże się ze skróceniem czasu operacji i zmniejszeniem utraty hemoglobiny. W trzecim artykule w ramach cyklu prac, przeanalizowano i porównano grupę pacjentek leczonych z powodu raka endometrium metodą tradycyjną w 2011 r oraz grupę pacjentek leczonych laparoskopowo w 2019r. Autorzy zwracają uwagę, iż w ostatnim dziesięcioleciu, w związku z doskonaleniem laparoskopowej metody leczenia raka trzonu macicy oraz rozwojem umiejętności chirurgów, do leczenia laparoskopowego częściej kwalifikowano zarówno osoby otyłe, jak i osoby w wyższym stopniu zaawansowania



WARSZAWSKI UNIwersYTET MEDYCZNY

MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Katedra i Klinika Położnictwa Chorób Kobięcych i
Ginekologii Onkologicznej WL



klinicznego. W wyniku doskonalenia metody leczenia laparoskopowego w 2019 roku ponad 80% pacjentek z rakiem endometrium było leczonych w ośrodku przeprowadzającym badanie. W konsekwencji tych zmian w badaniu obserwacyjnym pacjentów leczonych metodą tradycyjną i laparoskopową uzyskano analogiczną grupę o podobnej charakterystyce klinicznej. Oceniane czynniki ryzyka chirurgicznego leczenia raka trzonu macicy obejmowały: metodę operacji, rodzaj limfadenektomii, wiek pacjentki, różne parametry otyłości, klasyfikację histologiczną, stopień zaawansowania klinicznego raka, wymiary miednicy, wcześniejsze operacje jamy brzusznej, choroby współistniejące oraz liczbę porodów. Jako parametry wyników okołoperacyjnych przyjęto czas hospitalizacji, czas operacji, utratę hemoglobiny i powikłania związane z zabiegiem. Wyniki pracy opublikowano w czasopiśmie Journal of Clinical Medicine (IF– 3.303). Analiza wieloczynnikowej regresji liniowej potwierdziła następujące czynniki prognostyczne gorszych wyników okołoperacyjnych: laparotomia jako planowa metoda leczenia, otyłość brzuszna (obwód talii i stosunek talii do bioder), większy zakres limfadenektomii, wcześniejsze operacje brzucha i większe wymiary miednicy. W badaniu tym potwierdzono, że niezależnie od metody leczenia operacyjnego, otyłość brzuszna jest istotnym czynnikiem ryzyka w leczeniu raka trzonu macicy. Ponadto wdrażanie małoinwazyjnego dostępu operacyjnego wpływa korzystnie na wyniki leczenia. Wyniki przedstawione przez Doktoranta obejmują obserwacje okołoperacyjne. Z punktu widzenia klinicznego, istotne wydaje się zachęcić do kontynuacji badań i przedstawienia wyników leczenia onkologicznego o charakterze długoterminowym. Na podstawie uzyskanych wyników autor wskazuje czynniki ryzyka leczenia operacyjnego raka endometrium oraz metody operacyjne dające możliwość uzyskania lepszych wyników okołoperacyjnych. Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska obejmująca cykl publikacji, będący podstawą rozprawy na stopień naukowy doktora nauk medycznych w zakresie medycyny, jest bardzo dobrze zaplanowanym i wykonanym projektem badawczym. Na podkreślenie zasługuje bardzo aktualny wybór tematu, solidność wykonanych badań oraz odpowiednio dobrana metodyka prac. Postawione cele pracy zostały w pełni zrealizowane w postaci jasno sformułowanych wniosków.



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Katedra i Klinika Położnictwa Chorób Kobięcych i
Ginekologii Onkologicznej WL



Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych w zakresie medycyny, lek. med. Sławomira Januszka spełnia moim zdaniem 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- 2016 poz. 882 z późn. zm.). W związku z powyższym wnoszę do Wysokiej Rady I Wydziału Lekarskiego Rzeszowskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. med. Sławomira Januszka do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnoszę o wyróżnienie pracy. Prace opublikowane przez lek. med. Sławomira Januszka, mają według mnie bardzo dużą wartość praktyczną z punktu widzenia poprawy bezpieczeństwa i efektywności leczenia operacyjnego raka endometrium. W pracy przedstawiono praktyczne i proste sposoby oceny ryzyka okołoperacyjnego i w konsekwencji tego badania dostosowania techniki operacyjnej. Przedstawione w pracach wyniki, w stosunku do danych z literatury, dowodzą większego znaczenia otyłości brzusznej w leczeniu operacyjnym raka endometrium, a także wyższości zastosowania technik małoinwazyjnych w tym procedury węzła wartownika, wśród bardziej obciążonych pacjentów. Ma to niezwykle istotne znaczenie poznawcze, ale najważniejsze z punktu widzenia klinicznego, znaczenie praktyczne, które powinno być wdrażane w ośrodkach onkologicznych. Potwierdzeniem rangi tych zagadnień jest opublikowanie tych prac w renomowanych czasopismach o sumarycznym współczynniku Impact Factor 5,185.

Prof. dr hab. n. med.
KRZYSZTOF CENDROWSKI
Specjalista położnictwa
chorób kobiecych
ginekologii onkologicznej
6621821