

Kraków, dn. 09.04.2018.

Dr hab. n. med. Wojciech Górecki
Klinika Chirurgii Dziecięcej, Instytut Pediatrii
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
ul. Wielicka 265, 30-663 Kraków

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej Pana lek. Piotra Kucharskiego, pt. „**Ocena skuteczności leczenia gonadotropiną kosmówkową (hCG) chłopców z jednostronnym niezstąpieniem jąder**”.

Przedstawione mi do recenzji dzieło ma charakter monografii, od strony technicznej estetycznie opracowanej w formie jednostronnego wydruku 76 stron formatu A4 w sztywnej oprawie introligatorskiej charakterystycznej dla tego rodzaju dzieł.

Praca ma typowy układ rozdziałów obejmujący Wstęp, Cel Pracy, Materiał i Metodę, Wyniki badań, Dyskusję, Wnioski, Piśmiennictwo oraz Streszczenie w języku polskim i angielskim.

Wstęp obejmujący jedną trzecią zasadniczej treści pracy, ilustrowany jest 4 reprodukcjami rycin z zewnętrznych źródeł z dokładnymi odniesieniami do nich. Składa się z podrozdziałów definiujących niezstąpienie jąder, klasyfikację wnetrostwa a następnie konieczne dla przesłanek teoretycznych do wykonania badania, elementy embriologii z fizjologią zstępowania jąder i etiologią zaburzeń tego procesu. Autor omawia szczegółowo konsekwencje wnetrostwa, zwłaszcza zaburzenia spermatogenezy i płodności oraz ryzyko przemiany nowotworowej. W diagnostyce niezstąpionych jąder autor szczególną uwagę poświęca metodologii oceny ultrasonograficznej jąder, a w leczeniu roli stymulacji hormonalnej. Te dwa powyższe elementy to Jego narzędzia monitorowania wyników leczenia oraz przesłanki do postawienia zadań badawczych. W podsumowaniu wytycznych sposobu leczenia wnetrostwa autor słusznie zauważa, że metodą z wyboru jest leczenie chirurgiczne, a zrewidowane w ostatnich latach wytyczne Europejskiego Towarzystwa Pediatrii Urologicznej (ESPU) stanowią, że terapia hormonalna nie jest obecnie standardem leczenia wnetrostwa. We wcześniejszym okresie, z których pochodzi materiał badawczy doktoranta przesłanki do leczenia hormonalnego wnetrostwa były mocniejsze. Również analizując optymalny wiek rozpoczęcia leczenia autor przedstawia obniżający się coraz bardziej zalecany wiek operacji w ciągu ostatnich dekad, z 10-15 roku życia do obowiązującego obecnie terminu w 6-18 miesiącu życia. W końcu rozdziału omawiane są wyniki leczenia wnetrostwa, jego powikłania i spodziewane rokowanie.

Cele pracy są precyzyjne sformułowane w 5 punktach i obejmują wczesną i odległą ocenę skuteczności leczenia chłopców z jednostronnym niezstąpieniem jąder w zależności od sposobu leczenia chirurgicznego i/lub hormonalnego z uwzględnieniem wieku pacjenta w momencie rozpoczęcia leczenia.

Materiałem – grupą badaną było 160 pacjentów, leczonych w latach 1998-2004. Pacjenci ci leczeni byli tylko hormonalnie, tylko chirurgicznie lub poddani byli terapii hormonalnej przed operacyjnym sprowadzeniem jądra do moszny. Ich wiek wahał się od 1 roku do 15 lat. Zarówno sposób leczenia jak i wiek pacjentów, odzwierciedlał sposoby postępowania przed 16-20 laty. Materiał ten autor wykorzystał do oceny skuteczności terapii hormonalnej w analizie 3 grup leczniczych i w zależności od wieku rozpoczęcia leczenia. Brak podanych kryteriów kwalifikacyjnych do leczenia hormonalnego jest wadą i cechą analizy retrospektywnej populacji historycznej. Ocenę skuteczności leczenia stanowiły głównie parametry sonograficzne a także kliniczna ocena położenia jądra. Kontroli odległej dostępnych było 60 pacjentów. Obserwowane wyniki poddane zostały analizie statystycznej odpowiednimi dla rozkładu zmiennych narzędziami, z typowym w badaniach biologicznych progiem istotności statystycznej. Uważam, że mimo ograniczeń wynikających z dostępnej metodologii opis materiału i metody jest wystarczający, a próba analizy tak uzyskanych wyników jest uzasadniona, co znalazło również oddźwięk w uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej UM w Łodzi na wykonanie badania.

Wyniki badań przedstawione są w 16 ponumerowanych tabelach i 20 wykresach (ostatni wykres nosi numer 19, ale nr 18 stosowany jest dwa razy dla wykresu „Interakcji efektu leczenia i wieku” – str. 47 oraz dla wykresu „Wartości wskaźnika zaniku jądra w zależności od rodzaju terapii” – str. 48). Tabele 1-3 nie mają opisanych legend. Wykresy są czytelne i przedstawiają zaobserwowane zależności statystyczne w zależności od grup badawczych i wieku rozpoczęcia leczenia. Wykresy nr 1 i nr 2 przedstawiają, odpowiednio: istotnie większą początkową objętość jądra oraz mniejszy indeks atrofii jądra u dzieci leczonych tylko hormonalnie. Zapewne wynika to z kwalifikacji do leczenia operacyjnego dzieci z mniejszą początkową objętością jądra/większym indeksem atrofii. Jeśli tak było to autor powinien umieścić kryterium kwalifikacyjne do leczenia operacyjnego/hormonalnego w Materiale i Metodzie, jeśli była to obserwacja post hoc, to jej echo powinno się znaleźć w Dyskusji. Wykresy nr 5 i 6 przedstawiają odpowiednio zmianę objętości jądra oraz wartości atrofii jądra w zależności od sposobu leczenia. Stwierdzając istotnie większy wzrost objętości jąder po terapii hormonalnej autor nie stwierdza istotnych różnic zmian wskaźnika atrofii w zależności od sposobu leczenia. Może to wskazywać na powiększanie się obu jąder – lezonego oraz drugostronnego, co powinno zostać odnotowane w Dyskusji. W analizie wyników leczenia w grupach wiekowych autor wykazał największe zmiany objętości jądra w grupach 1-2 lat, co odpowiada współczesnym poglądom odnośnie optymalnego wieku leczenia wnetrostwa. W obserwacjach odległych autor stwierdził tendencję do najlepszych wyników uzyskanych w grupie leczonych tylko chirurgicznie, jednak bez istotności statystycznej, co mogło wynikać z mniej licznej populacji dostępnej do obserwacji odległych. Ciekawym pomysłem własnym autora jest analiza indywidualnych profili zmian objętości jądra w poszczególnych punktach czasowych obserwacji po leczeniu. Wykazał On, że chociaż u wszystkich pacjentów obserwowano zwiększenie objętości leczonych jąder, to utrzymywanie się trendu wzrostowego po zakończeniu leczenia obserwowano u chłopców

leczonych chirurgicznie, podczas gdy w grupie leczonej hormonalnie trend ten ulegał spowolnieniu.

Autor przeprowadził również wnikliwą analizę zmiany pozycji niezstąpionego jądra w zależności od metody leczenia. Zauważył On, że rozpoczęcie leczenia hormonalnego spowodowało zmianę położenie jądra w 82% przypadków, w 45% przypadków kończąc się zstąpieniem jądra do moszny bez następowej operacji. Wątpliwości budzi jedynie analiza 110 jąder u 101 chłopców, skoro założona metodologia obejmowała pacjentów z jednostronnym wnetrostwem.

Rozpoczynając **Dyskusję** autor omawia kontrowersje i rozbieżności wyrażane w piśmiennictwie na temat leczenia hormonalnego chłopców wnetrostwem. Podzielał Jego inspirację do przeprowadzenia tak wnikliwej analizy retrospektywnej historycznego materiału własnego. Autor w sposób ostrożny omawia własne wyniki nawet na tle piśmiennictwa jednoznacznie wskazującego na skuteczność leczenia hormonalnego niezstąpionych jąder biorąc pod uwagę różną metodologią, a przede wszystkim różny okres powstawania tych publikacji. Po analizie uzyskanych wyników autor wskazuje, że zastosowane leczenie hormonalne nie miało negatywnego wpływu na analizowane parametry po jego zakończeniu.

Autor podkreśla wyniki badań o wysokim poziomie wiarygodności, które sugerują konieczność standaryzowanych prospektywnych, wielośrodkowych badań na grupach pacjentów o dużej liczebności z długoterminową obserwacją leczonych pacjentów, opartą na jednolitych wystandaryzowanych kryteriach oceny końcowej wyników leczenia, co pozwoli w sposób wiarygodny określić efekty terapii hormonalnej u chłopców z wnetrostwem.

We **Wnioskach** autor stwierdził, że w ocenie wczesnej największy wzrost objętości jądra nastąpił w grupie chłopców leczonych hormonalnie, a w ocenie odległej w grupie leczonej tylko chirurgicznie. W ocenie wczesnej i odległej wyniki w zależności od wieku rozpoczęcia leczenia faworyzowały grupę 1-2 lat choć nie były istotne statystycznie. W podsumowaniu skuteczności terapii hormonalnej autor stwierdził, że terapia hormonalna u chłopców z jednostronnym niezstąpieniem jąder kanałowych nie miała negatywnego wpływu na wielkość leczonych gonad, a wywołała zstąpienie jądra do moszny u prawie połowy pacjentów, u kolejnej jednej trzeciej poprawiając pozycję niezstąpionego jądra przed operacją.

Piśmiennictwo obejmuje 111 pozycji, z należyтым uwzględnieniem piśmiennictwa polskiego, prac opublikowanych w ostatnich latach oraz wytycznych towarzystw naukowych. Zostało uszeregowane wg systemu vancouverskiego, jakkolwiek zasada ta nie jest bezwzględnie przestrzegana, gdyż pozycje nr 13 i 14 oraz 17-20 nie są pozycjonowane w tekście w kolejności cytowania.

Brakuje ujednoliconego opracowania stosowania skrótów, które powinny być rozwinięte przy pierwszorazowym użyciu, lub zamieszczone w osobnej liście stosowanych skrótów, jakkolwiek poza kilkoma miejscami, w większości sytuacji autor poprawnie stosuje się do tej zasady.

Poza pojedynczymi uchybieniami techniczno-redakcyjnymi, które z obowiązku recenzenta wykazałem, jak i konieczności pojedynczych korekt literowych w tekście, całość pracy oceniam pozytywnie. Jest ona spójna, metodologia jest szczegółowo opisana, obserwowane

zależności poddane są właściwej analizie statystycznej. Autor odpowiada we wnioskach na pytania postawione w celach. Wnioski są wysunięte w oparciu o analizę przedstawionych wyników. Krytyczna analiza wyników w ich konfrontacji z piśmiennictwem oraz ostrożność w formułowaniu podsumowania końcowego świadczy o dojrzałości badawczej doktoranta.

Resumując, uważam, że rozprawa stanowi samodzielne rozwiązanie przez autora problemu naukowego przy poziomie wiarygodności naukowej 2/3 z siłą dowodu wniosków B/C, a zwłaszcza wykazuje dużą ogólną wiedzę teoretyczną w naukach medycznych.

Dlatego wnioskuję do Pana Dziekana Wydziału Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie Pana lek. Piotra Kucharskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wojciech Giszal