

Wrocław dn.18.03.2017

Dr hab. Anna Kołodziej
Katedra i Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza medycyny **Krzysztofa Nowakowskiego** pt. „Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa immunoterapii BCG w raku pęcherza moczowego”.

Dopęcherzowa immunoterapia BCG jest współcześnie uważana za najskuteczniejszą terapię uzupełniającą w leczeniu raków urotelialnych pęcherza moczowego nienaciekających mięśniówki i jest podawana na świecie z częstotliwością około 10 milionów wlewek rocznie. Pomimo, że od chwili wprowadzenia tego sposobu leczenia przez Alvaro Moralesa przed 40 laty immunoterapia BCG jest jedną z najbardziej przebadanych metod terapeutycznych w urologii, to dalej istnieje wiele kontrowersji dotyczących jej stosowania. Nadal nie jest ustalona optymalna dawka i właściwy schemat leczniczy, bowiem mechanizm działania szczepionki pozostaje wciąż niejasny. Stałym problemem jest toksyczność terapii w znacznym stopniu ograniczająca powszechne stosowanie tego leczenia, szczególnie w intensywnych kursach podtrzymujących.

Ostateczny sukces w immunoterapii zależy od trwałej lub powtarzanej stymulacji układu immunologicznego, a częsta ekspozycja na immunogen powoduje, że kolejna odpowiedź pojawia się szybciej i jest silniej wyrażona tzw. efektem wzmocnienia (booster effect). Powyższe fakty wpłynęły na popularność kursów podtrzymujących. Opierając się na istnieniu kilku metaanaliz, Europejskie Towarzystwo Urologiczne wydało rekomendacje stosowania wlewek BCG w guzach pęcherza moczowego o pośrednim i wysokim ryzyku progresji w kursach podtrzymujących trwających odpowiednio rok oraz trzy lata, postępując

się najlepiej do tej pory przebadanym, ale empirycznie dobranym schematem grupy SWOG tzw. schemat (6+3).

Niestety, ponieważ nadmierna stymulacja w immunologii może też prowadzić do immunosupresji, wciąż optymalny schemat podawania szczepionki nie został jednoznacznie ustalony, zwłaszcza że istnieje bardzo mało randomizowanych prób klinicznych, z zastosowaniem markerów odpowiedzi immunologicznej jakimi są w tym przypadku cytokiny. Być może w przyszłości, interleukiny, a w szczególności interleukina 2, będą mogły służyć w zarówno w selekcji pacjentów, którzy odpowiedzą na BCG terapię jak i do ustalenia indywidualnego, spersonalizowanego schematu leczniczego dla każdego z nich. W chwili obecnej wykonywanie profilu cytokin jest pracochłonne i możliwe jedynie w laboratoriach naukowych a więc zbyt drogie aby mogło być stosowane w codziennej praktyce lekarskiej.

Stąd też temat przedstawionej mi do oceny rozprawy doktorskiej wydaje mi się niezwykle aktualny i trafnie dobrany. Doktorant postanowił porównać skuteczność i bezpieczeństwo nowego, autorskiego schematu podtrzymującego immunoterapii BCG z powszechnie do tej pory stosowanym schematem 6+3 w raku pęcherza moczowego. Celnie wpisuje się to w obecny trend poszukiwania optymalnego protokołu terapeutycznego immunoterapii dopęcherzowej.

Praca ma układ typowy dla rozprawy doktorskiej i składa się ze wstępu, podania celu pracy, charakterystyki chorych i metod badawczych, omówienia wyników i dyskusji, podsumowania, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz spisu piśmiennictwa. Jest poprzedzona spisem treści, wykazem skrótów, spisem tabel i rycin. Praca obejmuje 101 stron wydruku komputerowego zawierającego 22 tabele i 43 ryciny zawarte we wstępie, w rozdziale Materiał i Metody oraz Wyniki.

We **wstępie** obejmującym 20 stron Doktorant przedstawił obszernie zarówno epidemiologię, etiologię, klasyfikację, patomorfologię, diagnostykę jak i leczenie raka pęcherza moczowego nienaciekającego oraz naciekającego mięśniówkę. Bardzo szczegółowo została przedstawiona immunoterapia BCG – rys historyczny, mechanizm jej przeciwnowotworowego działania. We wstępie przedstawiono również istniejące dotychczas modele prognostyczne EORTC i CUETO dla ryzyka wznowy i progresji raka nienaciekającego mięśniówki.

Informacje zawarte we wstępie świadczą o dobrym przygotowaniu teoretycznym Doktoranta do przeprowadzenia badań i stanowią wprowadzenie do dalszych rozdziałów pracy.

Cel pracy jest sformułowany zrozumiale i dobrze opisuje zamierzenia badawcze Autora.

W rozdziale **Materiał i Metody** dobór materiału do badań jest omówiony szczegółowo i dobrze uzasadniony. Pacjenci zostali prawidłowo zakwalifikowani do grup ryzyka według aktualnych wytycznych EAU. Kryteria kwalifikacji włączenia i wyłączenia z badania są dobrze przemyślane i zaplanowane.

Wyniki. Liczba 110 pacjentów poddanych badaniu była wystarczająco duża, co umożliwiło prawidłowe wnioskowanie, wsparte dobrze dobranymi testami statystycznymi. Brak różnic znamienych statystycznie pomiędzy cechami charakterystycznymi obu grup uzasadniło możliwość ich porównania pod względem skuteczności immunoterapii BCG.

W sposób przejrzysty, lekarz Krzysztof Nowakowski przedstawił **wyniki badań** na 35 stronach, zestawiał w 10 tabelach oraz dobrze zobrazował graficznie na 40 rycinach. Autor przeanalizował w sposób bardzo szczegółowy, wszystkie możliwe do uzyskania z dokumentacji dane pacjentów jak: dane demograficzne - wiek, płeć, dane dotyczące morfologii guza i inne fakty uzyskane z opisu zabiegu operacyjnego- wielkość guza, liczba guzów i wznów, dane dotyczące materiału histopatologicznego: rozpoznanie histopatologiczne, stopień zaawansowania klinicznego (T) oraz stopień zróżnicowania histopatologicznego (G), materiały dotyczące przebiegu immunoterapii BCG- zastosowany schemat terapii podtrzymującej, obecność i charakter objawów niepożądanych oraz dane dotyczące skuteczności terapii-wznowa lub brak wznowy oceniane w cystoskopii, badaniach cytologicznych moczu, biopsjach mappingowych pęcherza moczowego. Celowo przytoczyłam wszystkie te parametry aby podkreślić jak dużego zadania podjął się Doktorant, i z jaką starannością starał się temu zadaniu sprostać.

W **Dyskusji** Autor umiejętnie zestawiał wyniki swoich badań z danymi z literatury, a obszernie rozważania dotyczące interpretacji rezultatów pracy świadczą o głębokiej znajomości tej problematyki.

Wnioski są sformułowane przejrzysto, konsekwentnie odpowiadają na założone cele i znajdują uzasadnienie w uzyskanych wynikach. W analizowanym materiale Autor uzyskał w protokole podtrzymującym składającym się z 1 wlewu co 1 miesiąc lepszą skuteczność w zapobieganiu progresji od najpowszechniej stosowanego schematu 6+3, i wcale nie gorszą efektywność w zapobieganiu wznowom. Co więcej, grupa pacjentów która otrzymała terapię według nowego schematu prezentowała również mniej objawów ubocznych, co świadczy o

mniejszej toksyczności tego protokołu. Te obserwacje zasługują na najwyższą uwagę, i pomimo, że jako praca retrospektywna, nierandomizowana jest z założenia obciążona, według zasad EBM (*Evidence Based Medicine*), błędem systemowym to powinna być podstawą do prowadzenia dalszych badań w tym kierunku.

Niezwykle ciekawie prezentuje się też przedstawiony w ostatnim wniosku kalkulator prognostyczny ryzyka wznowy podczas terapii BCG z uwzględnieniem takich zmiennych jak: mnogość guzów, nawrotowość guza, stopień zaawansowania miejscowego oraz stopień zaawansowania histopatologicznego. W dobie próby stosowania medycyny spersonalizowanej, może być on wartościowym narzędziem klinicznym i ułatwić kwalifikację do leczenia oraz zaplanowanie dalszego monitorowania pacjentów z rakiem pęcherza. Wielka szkoda, że Doktorant nie wykonał przy okazji opracowywania wyników porównania statystycznego (z istniejącymi już aktualnie kalkulatorami EORTC i CUETO) ale rozumiem, że byłaby to duże przedsięwzięcie zasługujące być może na osobną dysertację.

Piśmiennictwo obejmuje 111 pozycji i jest właściwie dobrane i wykorzystane we Wstępie jak i w Dyskusji pracy.

W trakcie czytania dysertacji nasunęły mi się ponadto następujące uwagi:

- w rozdziale Założenia i cele, strona 23 napotkałam niezręczne sformułowanie –autor sugeruje, że zalecenie stosowania najbardziej popularnego schematu terapeutycznego 6+3 nie ma jednoznacznego potwierdzenia w wiarygodnych danych źródłowych. Otóż pozwolę sobie nie zgodzić się z tym stwierdzeniem. Ten schemat jako jeden z niewielu uzyskał potwierdzenie swojej skuteczności, w bardzo dobrze zaplanowanym w latach dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku wielośrodkowym badaniu prospektywnym grupy SWOG według wytycznych EBM, na odpowiednio liczebnej populacji a został ponownie sprawdzony w randomizowanych próbach klinicznych EORTC 30911 i 30962 dziesięć lat później.
- Doktorantowi zdarza się bezpośrednio używać słów angielskich lub zapożyczonych z innych języków : np. „follow-up” zamiast monitorowanie, lub „bifurkacja” zamiast podział, rozwidlenie. Wydaje mi się to stosowne w mowie potocznej, jednak w wypadku rozprawy naukowej już nie.
- W pracy brakuje mi danych dotyczących liczby wykonanych powtórnych zabiegów TURB (reTURB), w wypadku gdy po pierwszej elektroresekcji stwierdzono guzy T1,

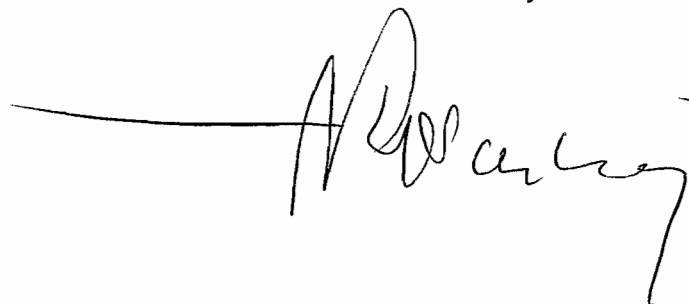
lub HG, albo jeżeli brak błony mięśniowej w preparacie, co zalecane jest w opublikowanych przez EAU rekomendacjach. Dane te mogłyby mieć wpływ na uzyskane wyniki, bowiem o ilości wznów i progresji w rakach pęcherza decyduje nie tylko terapia BCG, lecz również optymalnie dobrze wykonany zabieg elektroresekcji. Terapia dopęcherzowa to tylko pojedyncza składowa procedury terapeutycznej w rakach pęcherza nienaciekających mięśniówki.

Kończąc ocenę dysertacji stwierdzam, że przedstawione przeze mnie drobne uwagi, mają charakter redakcyjny i nie umniejszają zasadniczych walorów pracy, stanowiąc raczej element dyskusji do rozważania przed jej publikacją w postaci odrębnych prac w liczących się czasopismach naukowych. Wysoka wartość badań jest uwiarygodniona przez promotora pracy prof. dr hab. Andrzeja Paradysza i promotora pomocniczego dr Piotra Bryniarskiego, którzy od wielu lat zajmują się problematyką leczenia raka urotelialnego pęcherza nienaciekającego mięśniówki.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa spełnia warunki określone w art.13 ust.1 z dn.14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U Nr 65,poz.595, z późn.z.) i stanowi wartościową pozycję w badaniach nad rakiem pęcherza.

Mam zaszczyt przedłożyć wniosek Wysockiej Radzie Wydziału Lekarskiegoz Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach o dopuszczenie **lek. Krzysztofa Nowakowskiego** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. Anna Kołodziej

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'A. Kołodziej', with a long horizontal line extending to the left from the start of the signature.