

Warszawa 26.01.2017r.

Prof. dr hab. n. med. Henryk Zieliński  
Kierownik Kliniki Urologii Ogólnej  
Czynnościowej i Onkologicznej  
Wojskowego Instytutu Medycznego  
Centralnego Szpitala Klinicznego MON  
w Warszawie

**Recenzja pracy na stopień doktora nauk medycznych lekarza Krzysztofa Nowakowskiego  
pt.: „Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa schematów immunoterapii BCG w raku pęcherza  
moczowego”**

Dopęcherzowa immunoterapia z użyciem atenuowanych prątków Bacillus-Calmette-Guerinn (BCG) jest jedną z form leczenia uzupełniającego u chorych z rakiem pęcherza moczowego nienaciekającego błonę mięśniową i po przebytej elektroresekcji przezcewkowej (TUR). Terapii uzupełniającej wymagają chorzy, których można zakwalifikować do grupy wysokiego lub pośredniego ryzyka wznowy lub progresji. Mechanizm działania przeciwnowotworowego prątków BCG polega na wywołaniu miejscowej reakcji zapalnej w nabłonku pęcherza moczowego. Warunkiem skuteczności dopęcherzowej immunoterapii jest podtrzymywanie przez odpowiedni czas reakcji zapalnej wywołanej podawaniem szczepionki BCG w wybranych, określonych odstępach czasowych. Choć samo wykorzystanie BCG terapii w leczeniu nienaciekającego błonę mięśniową raka pęcherza moczowego nie budzi wątpliwości to już liczba i schemat jej zastosowania może napotykać na liczne znaki zapytania.

Aktualnie obowiązujący schemat stosowania immunoterapii BCG w raku pęcherza został opracowany już w 1976r przez Moralesa. Obejmuje on 6 wlewów dopęcherzowych tzw. indukujących w odstępach tygodniowych oraz 3 cotygodniowych wlewów w 3, 6, 12, 18,24.30 i 36 miesiącu terapii tzw. podtrzymującej. Wywołanie przez BCG złożonej reakcji układu immunologicznego powoduje nie tylko miejscową ale i ogólnoustrojową reakcję zapalną co skutkuje wystąpieniem działań niepożądanych.

W ostatnich latach poszukuje się nowych schematów podawania dopęcherzowej immunoterapii, która z jednej strony poprawiłaby wyniki leczenia a z drugiej zmniejszyła odsetek działań niepożądanych.

Podjęty przez Autora temat rozprawy doktorskiej uważam z tego powodu za interesujący i ważny z punktu widzenia klinicznego ponieważ żaden z dotychczasowych schematów immunoterapii BCI nie jest idealny. Wszelkie próby poszukiwania nowych rozwiązań prowadzących do poprawy wyników leczenia powinny spotkać się z pełnym poparciem.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska liczy 102 strony, 22 tabele i 43 ryciny i zawiera 111 pozycji piśmiennictwa. Tradycyjnie dla rozpraw doktorskich została podzielona na rozdziały: wstęp, cel pracy, materiał i metodyka, wyniki, dyskusja, wnioski, streszczenia, piśmiennictwo. Struktura pracy jest zgodna z podstawowymi wymogami metodologii prac naukowych, zaś język, którym posługuje się Doktorant jest bardzo staranny i zasługuje na uznanie zarówno z merytorycznego i jak i literackiego punktu widzenia.

W bardzo obszernym wstępie Doktorant przedstawia aktualny stan wiedzy dotyczący epidemiologii, etiologii i czynników ryzyka raka pęcherza moczowego, klasyfikację i diagnostykę oraz leczenie raka pęcherza moczowego. W dalszej części Autor koncentruje się na leczeniu raka pęcherza moczowego nienaciekającego błonę mięśniową skupiając się na zróżnicowaniu terapii ze względu na grupę ryzyka wznowy i progresji. Bardzo istotną częścią tego rozdziału jest omówienie miejsca i roli immunoterapii w leczeniu raka pęcherza moczowego z bardzo dokładnym wyjaśnieniem mechanizmu przeciwnowotworowego działania BCG. Ten rozdział pracy jest opracowany w szczególnie przystępny sposób co dowodzi, że Doktorant doskonale poznał zasady działania immunoterapii BCG w raku pęcherza moczowego.

Wstęp jest napisany w sposób znamionujący dogłębne poznanie przez Autora zagadnień związanych z leczeniem uzupełniającym chorych na raka nienaciekającego błonę mięśniową i jest doskonałym wprowadzeniem do dalszych części rozprawy.

Cele pracy zostały zdefiniowane w sposób bardzo precyzyjny i dokładnie wyznaczyły plan pracy badawczej.

1. Porównanie skuteczności dwóch wybranych schematów terapii podtrzymującej BCG w zapobieganiu wznowie i progresji raka pęcherza moczowego.
2. Porównanie odsetka działań niepożądanych w zależności od wybranego schematu leczenia.
3. Opracowanie modelu prognostycznego dla skuteczności immunoterapii dopęcherzowej w materiale własnym, w zależności od wybranych parametrów histopatologicznych i klinicznych.

Materiał do badań stanowiła grupa 110 chorych (84 mężczyzn i 26 kobiet) leczonych w Poradni Urologicznej zakwalifikowanych do grup pośredniego i wysokiego ryzyka wznowy i progresji raka pęcherza moczowego. Stopień zaawansowania klinicznego i złośliwości histologicznej przedstawiał się następująco: pTa - 51,82%, LG – 64,55 %

pT<sub>1</sub> - 42,73% , HG – 35,45%

pTiS – 5,45%

wszyscy leczeni byli w Poradni Urologicznej w latach 2008-2015

Po zakończeniu indukcyjnego cyklu wlewów (6x) badanych podzielono na grupę 1 (52 chorych) (wg. schematu Lamma - 3 cotygodniowe wlewy w 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36 miesiącu terapii i grupę 2 (58 pacjentów) – schemat własny 1 wlew co miesiąc.

Zastosowane metody statystyczne są właściwie dobrane i gwarantują rzetelne opracowanie wyników.

Wyniki badań przeprowadzonych przez Doktoranta są przedstawione czytelnie i zrozumiale a ich lekturę ułatwiają liczne tabele i ryciny. Uzyskane rezultaty tych badań wykazały, że nie stwierdzono różnic znamiennych statystycznie w liczbie wznów nowotworowych pomiędzy obiema grupami oraz znamienne korzyść w zapobieganiu progresji stopnia zaawansowania klinicznego i zróżnicowania histopatologicznego u chorych, u których stosowano schemat 1 wlewu co miesiąc. Zastosowanie tego schematu spowodowało również znamienne niższy odsetek działań niepożądanych miejscowych i ogólnych w stosunku do schematu 6 + 3.

Dodatkową wartością tej pracy jest opracowany kalkulator prognostyczny ryzyka wznowy podczas terapii BCG z uwzględnieniem takich zmiennych jak: mnogość guzów, nawrotowość guza, stopień zaawansowania klinicznego oraz stopień złośliwości histologicznej. Bardzo istotną częścią rozprawy jest rozdział zatytuowany „Dyskusja”. Ta część pracy pozwala czytelnikowi zorientować się w opiniach autorów innych opracowań, które są bardzo istotne z punktu widzenia uzyskanych przez Doktoranta wyników.

Doktorant podkreśla, że schemat 1 wlewu co miesiąc był już wielokrotnie omawiany w różnych doniesieniach, a jego wysoka skuteczność i niższa liczba działań niepożądanych udowodniona. Stawia on nieśmiałą tezę, że istnieje pilna potrzeba przeprowadzenia kolejnych badań o wysokiej sile rekomendacji. Ten rozdział jest w mojej opinii mocną stroną prezentowanej Dyskusji.

Z obowiązku recenzenta pragnę przedstawić drobne uwagi i zastrzeżenia

1. W oparciu o jakie kryteria dokonywano podziału na 2 grupy badane w zależności od zastosowanego schematu terapii podtrzymującej – str. 37
2. Piśmiennictwo oparte zostało tylko i wyłącznie o publikacje zagraniczne. Szkoda, że Autor nie spróbował odnaleźć polskich autorów którzy od dawna zajmują się problematyką dopęcherzowej immunoterapii stosowanej w raku pęcherza.
3. W opracowanym kalkulatorze prognostycznym wątpliwości moje budzi jednak fakt, że prawdopodobieństwo wystąpienia wznowy guza mnogiego, pierwotnego, TaLG jest prawie 3-krotnie niższa niż guza pojedynczego, pierwotnego TaLG (5,42% vs 16,63%) str. 77.
4. Str. 14, 14 wiersz od dołu zamiast miednicy małej powinno być miednicy mniejszej.
5. Str. 83, 8 wiersz od góry zamiast „ w ilości badanych” powinno być „w liczbie badanych”

Uwagi te nie umniejszają wartości rozprawy doktorskiej, która jest oryginalną, samodzielną, wartościową pod względem naukowym pozycją w najnowszym piśmiennictwie. Doktorant na

podstawie sumiennego i wnikliwego opracowania wyciąga praktyczne wnioski, które są logiczną konsekwencją postawionych celów pracy i które znajdują potwierdzenie w przedstawionych wynikach .

Mimo drobnych uwag stwierdzam, że rozprawa doktorska została opracowana wzorowo pod względem redakcyjnym jak i językowym, dzięki czemu czyta się ją łatwo i z dużą przyjemnością. Stanowi ona oryginalny fragment badań naukowych przyczyniających się do postępu wiedzy o leczeniu raka pęcherza moczowego. Świadczy o dobrym opanowaniu przez Doktoranta warsztatu badawczego, dojrzałości, wnikliwości i samodzielności naukowej.

W podsumowaniu oceny rozprawy doktorskiej lekarza Krzysztofa Nowakowskiego pt.: "Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa schematów immunoterapii BCG w raku pęcherza moczowego" mogę stwierdzić z pełnym przekonaniem, że jest ona oryginalnym osiągnięciem naukowym Doktoranta. Świadczy ona o umiejętności samodzielnego planowania badań naukowych, umiejętności ich realizowania oraz zdolności do krytycznego interpretowania wyników własnych na tle dostępnego piśmiennictwa..

Uważam, że recenzowana praca w pełni odpowiada kryteriom stawianym rozprawom doktorskim i pozwalam sobie przedłożyć Wysokiej Radzie Naukowej Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach wniosek o dopuszczenie lekarza Krzysztofa Nowakowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

