

Łódź, dnia 12.06.2021 r.

Recenzja pracy na stopień doktora nauk medycznych lek. Huberta Kameckiego pt.:

„Rozpoznanie przypadkowe raka pęcherza moczowego: charakterystyka i rozpowszechnienie zjawiska oraz jego znaczenie dla pierwotnego stopnia zaawansowania i przebiegu choroby”

Rak pęcherza moczowego jest jednym z najczęstszych nowotworów występujących u osób w wieku starszym, zwłaszcza pomiędzy 60 a 80 rokiem życia. W Polsce jest to czwarty (po raku płuc, stercza i jelita grubego) co do częstości występowania nowotwór u mężczyzn. Kobiety chorują od 2 do 4 razy rzadziej niż mężczyźni, jednak w populacji kobiet obserwuje się istotny wzrost zachorowalności i śmiertelności.

Rak pęcherza moczowego powoduje u mężczyzn około 5% zgonów, u kobiet 2% zgonów z powodu nowotworów.

Wskaźniki epidemiologiczne dotyczące raka pęcherza moczowego w Polsce kształtują się niepokojąco na tle innych państw Europy, gdzie w większości obserwuje się zmniejszanie zarówno zachorowalności jak i umieralności. W latach 1991-2006 w Polsce odnotowano niezwykle dynamiczny, bo sięgający aż 59% wzrost zachorowań na raka pęcherza moczowego, co więcej kraj nasz zajmuje drugie, po Hiszpanii, miejsce w Europie pod względem umieralności na ten nowotwór. W nadchodzących latach przewiduje się w Polsce narastanie liczby zachorowań i zgonów z powodu raka pęcherza moczowego. Ponadto, ze względu na konieczność przeprowadzania regularnych badań cystoskopowych oraz wysoki odsetek nawrotów choroby, koszty jej leczenia w odniesieniu do poszczególnego pacjenta są wyższe niż w przypadku raka płuca, stercza, jelita grubego czy raka sutka. Nadal więc poszukuje się sposobów, które pomogłyby wcześniej rozpoznać raka pęcherza moczowego oraz wytypować chorych, u których należy spodziewać się bardziej agresywnego przebiegu choroby.

Najważniejszym czynnikiem ryzyka dla raka pęcherza moczowego jest palenie tytoniu. Palacze zapadają na raka pęcherza moczowego od dwóch do czterech razy częściej niż osoby niepalące (Zeegers, 2000, Silverman, 2006, Brennan 2000). Uważa się, że zaprzestanie palenia skutkowałoby spadkiem zachorowalności o 50% u mężczyzn i 23% u kobiet (Zeegers, 2003).

Podjęty przez autora temat badań w pracy doktorskiej, którego nadrzędnym celem było przedstawienie dowodów naukowych mogących posłużyć do stworzenia efektywnej metody badania przesiewowego w kierunku raka pęcherza moczowego uważam za bardzo interesujący i ważny dla urologii.

We wstępie swojej pracy autor przystępnie omówił problematykę epidemiologii i etiopatogenezy raka pęcherza moczowego jak również problemy związane z wykrywaniem i leczeniem tego nowotworu. Szczególnie dogłębnie opisał metody wykrywania choroby, zwracając uwagę na jej objawy oraz wykrywanie przypadkowe. Doktorant słusznie podaje, że odsetek pacjentów, u których nie stwierdza się objawów mogących sugerować obecność raka pęcherza moczowego, co odpowiada częstości wykrycia przypadkowego, może sięgać niemal 50%. Fakt ten może wynikać z niższego stopnia złośliwości, warunkującego mniejszą tendencję do wywoływania objawów, albo z wczesnego etapu, a co za tym idzie niższego stopnia zaawansowania choroby u tych pacjentów. Dotychczas jednak nie ma wiarygodnych badań opartych na dużych grupach pacjentów, które oceniałyby różnice pomiędzy rakami pęcherza wykrytymi przypadkowo, a tymi, które rozpoznano w toku diagnostyki po wystąpieniu objawów. Rozdział kończy interesujące podsumowanie dotychczasowych działań zmierzających do zastosowania screeningu w kierunku raka pęcherza moczowego. Autor zauważa, że dotychczas żadna z organizacji zdrowotnych ani żadne towarzystwo naukowe nie wydało rekomendacji zalecającej wykonywanie badań przesiewowych w celu wczesnego wykrycia tej choroby.

Oceniając ogólnie pierwszy rozdział wprowadza on w sposób zrozumiały i konkretny w problematykę rozpoznawania i leczenia poszczególnych stadiów raka pęcherza moczowego i uwypukla problem wczesnego wykrycia tego nowotworu oraz znaczenie prawidłowej diagnozy dla zmniejszenia śmiertelności.

Celem badań Autora wg założeń pracy była analiza rozpowszechnienia i charakterystyki zjawiska przypadkowego wykrycia raka pęcherza moczowego; ocena zależności pomiędzy faktem rozpoznania przypadkowego a stopniem zaawansowania i złośliwości choroby; analiza porównawcza chorych z rozpoznaniem wyłącznie przypadkowym oraz ogółu populacji pacjentów w kontekście poszczególnych klinicznych cech dotyczących rozpoznania oraz rokowania, a także ocena dodatknych wartości predykcyjnych poszczególnych metod obrazowych dla określonych rodzajów rozpoznania.

Cele zostały sprecyzowane przejrzysto, a ich realizacja zmierzała najogólniej do przedstawienia dowodów, które mogłyby przyczynić się do zaproponowania efektywnej metody screeningu w kierunku raka pęcherza moczowego.

Badaniom poddano dużą grupę 811 pacjentów leczonych w ciągu 8 lat w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowym Instytucie Badawczym (NIO-PIB) w Warszawie. Projekt miał charakter retrospektywny, a spośród całej badanej grupy u 501 chorych czyli u 61,8% wykryto raka pęcherza moczowego. Badanie prowadzone przez Doktoranta składało się z części kliniczno-kontrolnej (438 pacjentów), badania kohortowego (722 pacjentów) oraz oceny dodatknych wartości predykcyjnych zastosowanych badań obrazowych, czyli tomografii komputerowej i ultrasonografii.

W rozdziale 3-cim Doktorant przedstawił wyniki swoich badań pod postacią szerokiego omówienia uzyskanego materiału oraz przejrzystych tabel.

Zmianę w pęcherzu moczowym stwierdzono przypadkowo u 125 (28,5%) pacjentów włączonych do niniejszej analizy. U 313 (71,5%) guz został rozpoznany w toku diagnostyki objawów mogących przemawiać za rakiem pęcherza moczowego.

Autor przedstawił analizę zależności pomiędzy poszczególnymi czynnikami demograficznymi lub związanymi z dotychczasowym wywiadem medycznym a faktem przypadkowego rozpoznania raka urotelialnego pęcherza moczowego. Następnie Doktorant ocenił wpływ przypadkowego wykrycia zmiany na ostatecznie ustalone rozpoznanie, zwracając zwłaszcza uwagę na zależność pomiędzy faktem przypadkowego wykrycia zmiany w pęcherzu moczowym a rozpoznaniem raka LG NMIBC lub raka HG MIBC.

W części projektu będącej retrospektywnym badaniem kohortowym Autor starał się odpowiedzieć na pytanie, czy pacjenci, u których przypadkowo w badaniach obrazowych rozpoznano zmianę podejrzaną o raka pęcherza moczowego różnili się od ogółu pacjentów z podejrzaną zmianą w pęcherzu moczowym pod względem rozpoznania i dalszego rokowania.

Doktorant analizował dwie kohorty pacjentów nazwane odpowiednio „Rozpoznanie przypadkowe”-167 osób oraz „Rozpoznanie dowolne” -166 pacjentów. Obie kohorty porównano pod kątem ostatecznie ustalonych pierwotnych stopni zaawansowania i złośliwości raka urotelialnego pęcherza moczowego, jak również częstości występowania progresji.

Trzecia część prowadzonych dociekań naukowych dotyczyła oceny wartości predykcyjnych poszczególnych metod diagnostycznych - ultrasonografii i tomografii komputerowej. Dla tej pierwszej metody obrazowania do analizy włączono 462 przypadków hospitalizacji z powodu podejrzenia raka pęcherza moczowego (u 458 pacjentów), w których zmianę w pęcherzu moczowym po raz pierwszy stwierdzono w USG. W przypadku tomografii komputerowej do analizy włączono 110 przypadków (u 110 pacjentów) hospitalizacji z powodu podejrzenia raka pęcherza moczowego, w których zmianę w pęcherzu moczowym po raz pierwszy stwierdzono w TK.

W następnym, 4-tym rozdziale zatytułowanym: Dyskusja, Autor na 24 stronach odnosi się do wyników swoich badań porównując je z najnowszymi danymi z literatury tematu. Oceniając ten rozdział należy podkreślić głęboką znajomość tematyki poruszanych zagadnień. W dyskusji Autor szczegółowo i przystępnie omawia wyniki badania kliniczno-kontrolnego, kohortowego oraz wyniki analizy wartości predykcyjnych porównywanych metod diagnostycznych. Doktorant zauważa, że rezultaty retrospektywnego badania kohortowego są obiecujące i wskazywać mogą na istotne znaczenie ewentualnego screeningu w kierunku raka pęcherza moczowego przy użyciu badań obrazowych dla zdrowia populacyjnego. Słusznie jednak dodaje, że ekstrapolacji na spodziewane efekty takiego programu badań przesiewowych należy dokonywać z ostrożnością. Po pierwsze, przedstawione porównania odnieść można wyłącznie do sytuacji, w której badaniom obrazowym poddano wszystkich pacjentów z rakiem urotelialnym pęcherza moczowego, co nawet przy bardzo szerokich kryteriach kwalifikacji byłoby trudne do osiągnięcia w skali populacji. Uściślając ewentualne kryteria włączenia do badań przesiewowych, np. wiek powyżej 55 lat lub palenie papierosów nadal proponowany program screeningowy przeoczyłby kilkanaście procent chorych na raka pęcherza moczowego. Ważną obserwacją poczynioną przez Doktoranta jest wysoki odsetek pacjentów, u których chorobę wykryto przypadkowo (ok. 25,0% ogółem). Co istotne, zbliżoną wartość liczbową uzyskano również w grupie pacjentów z rakiem HG NMIBC, bowiem wyniosła ona 25,7%. W analizie ograniczonej do pacjentów, u których ostatecznie stwierdzono raka HG, naciekanie mięśniówki lub choroba przerzutowa w momencie rozpoznania obecne były ponad dwukrotnie rzadziej u chorych, u których zmianę w pęcherzu moczowym stwierdzano wyłącznie przypadkowo. Przemawia to istotnie za planowym, aktywnym wyszukiwaniem pacjentów zagrożonych chorobą nowotworową pęcherza moczowego, u których nie stwierdza się jeszcze żadnych objawów.

Oceniana praca posiada oczywiste ograniczenia. Przede wszystkim ma ona retrospektywny charakter, a materiał badawczy zgromadzony został w jednej centralnej instytucji czyli w NIO-PIB. Zasadnym byłoby więc, jak zresztą sam

Doktorant postuluje, próba weryfikacji uzyskanych wyników w formie prospektywnej, najlepiej w ramach badania wieloośrodkowego. Charakter prospektywny pomógłby wyeliminować ryzyko możliwych błędów, a udział większej liczby ośrodków zminimalizowałby ryzyko związanego z charakterem NIO-PIB potencjalnego błędu selekcji.

Wyniki przeprowadzanych badań pozwoliły Autorowi uzyskać bardzo interesujący materiał naukowy, na podstawie którego zrealizował postawione cele swoich badań i wysnuł interesujące wnioski.

Recenzowana praca liczy 121 stron komputerowego maszynopisu i zawiera oprócz wprowadzenia i celów badań, 4 rozdziały oraz obszerne podsumowanie, a także streszczenia i 170 cytowanych w pracy pozycji piśmiennictwa. Należy podkreślić, że większość pozycji piśmiennictwa omawianych w tekście pochodzi z ostatnich 10 lat. W pracy Autor zamieścił też 43 tabele oraz Załącznik, będący szczegółowym formularzem gromadzenia danych. Dodatki te informują w przejrzysty sposób odnośnie zastosowanych metod i wyników badań oraz ich ograniczeń. Praca zawiera niewielką ilość błędów literowych i stylistycznych po części wynikających z automatycznej korekty stosowanego edytora tekstu.

Wartość merytoryczną przeprowadzonych badań oceniam pozytywnie. Uzyskane wyniki, a przede wszystkim zależność pomiędzy przypadkowym rozpoznaniem zmiany a niższym stopniem zaawansowania raka pęcherza moczowego może w mojej ocenie stanowić przesłankę do próby opracowania pilotażowego badania przesiewowego na niewielkiej próbie populacji.

Oceniana praca lek. Huberta Kameckiego pt.: *„Rozpoznanie przypadkowe raka pęcherza moczowego: charakterystyka i rozpowszechnienie zjawiska oraz jego znaczenie dla pierwotnego stopnia zaawansowania i przebiegu choroby”* jest samodzielnym dorobkiem naukowym Autora i wykazuje jego dużą ogólną wiedzę w tematach związanych z epidemiologią, patogenezą, diagnostyką i leczeniem chorych na raka pęcherza moczowego. Praca dowodzi także sprawności i umiejętności w prowadzeniu badania naukowego. Uważam, że Doktorant zrealizował cele swojej pracy, a sama dysertacja odpowiada wymogom stawianym rozprawom doktorskim i spełnia warunki określone w art.219 ust 1 pkt 2 i 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2020 r. poz.85 ze zm.).

Stawiam przeto wniosek Wysokiej Radzie Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego (NIO-

PIB) w Warszawie o jej przyjęcie i dopuszczenie lek. Huberta Kameckiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Zbigniew Jabłonowski, prof. UM

I Klinika Urologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Zbigniew Jabłonowski

Prof. UM dr hab. n. med.
ZBIGNIEW JABŁONOWSKI
specjalista urolog
767033