

Dr hab. n. med. Andrzej Antczak

Poznań 13.5.2022

Kierownik Katedry i Kliniki Urologii

I Onkologii Urologicznej

Uniwersytet Medyczny

Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Ocena dorobku naukowego lekarza Aleksandra Ślusarczyka w postępowaniu o nadanie stopnia naukowego doktora nauk medycznych w dyscyplinie nauki medyczne.

Recenzja na podstawie cyklu publikacji pt. „Identyfikacja czynników ryzyka oporności na leczenie BCG terapią u pacjentów z rakiem pęcherza moczowego nienaciekającym mięśniówki”.

W wysoko rozwiniętych krajach choroby nowotworowe są główną przyczyną zgonów. Nowotwory złośliwe powstają w wyniku genetycznie uwarunkowanej predyspozycji oraz wpływu czynników środowiskowych. Około 30% wszystkich nowotworów powstaje w wyniku wysokiej, genetycznie uwarunkowanej predyspozycji. W zależności od rodzaju uszkodzeń i miejsca uszkodzenia DNA różny jest typ dziedziczenia oraz charakterystyka rodowodowo-kliniczna.

Nowotwory urologiczne stanowią istotne wyzwanie dla współczesnej medycyny. Pomimo poprawy w diagnostyce i udoskonalaniu technik operacyjnych oraz wprowadzania nowych leków onkologicznych w dalszym

ciągu wyniki leczenia schorzeń onkologicznych układu moczowo-płciowego są niezadowalające.

Rak pęcherza moczowego należy do częściej występujących nowotworów u starszych osób – jest czwarty pod tym względem wśród mężczyzn i ósmy wśród kobiet. Nowotwory pęcherza moczowego rozpoznawane są głównie u mężczyzn po 45 roku życia.

Na przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe pt. „Identyfikacja czynników ryzyka oporności na leczenie BCG terapią u pacjentów z rakiem pęcherza moczowego nienaciekającym mięśniówki” składają się 3 prace lekarza Aleksandra Ślusarczyka. We wszystkich pracach w/w jest pierwszym autorem. Sumaryczny IF prac wchodzących w skład osiągnięcia wynosi 7.53, a punktacji MniSW/KBN — 210 pkt.

Dwie prace oryginalne dotyczą ściśle tematu osiągnięcia naukowego i powstały w Klinice Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Ostatnia praca stanowi przegląd literatury na temat czynników o postulowanej wartości prognostycznej w kontekście odpowiedzi na BCG terapię.

Publikacja o tytule „Blood count-derived inflammatory markers predict time to BCG failure in high-risk non-muscle-invasive bladder cancer” (IF 3.318, MNISW 70) stanowi retrospektywną analizę czynników predykcyjnych dla wystąpienia BCG oporności u pacjentów z nienaciekającym mięśniówki rakiem pęcherza moczowego (NMIBC) o wysokim ryzyku progresji. Do badania włączono stu osiemdziesięciu trzech kolejnych pacjentów z NMIBC wysokiego ryzyka, którzy przeszli przezcewkową resekcję guza pęcherza moczowego (TURBT) i byli dalej leczeni wlewkami BCG. Niepowodzenie BCG terapii określono retrospektywnie na podstawie wytycznych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego 2019.

Praca pokazuje w jaki sposób proste markery uogólnionej odpowiedzi zapalnej wyliczane na podstawie przedoperacyjnej morfologii krwi obwodowej mogą udoskonalić stosowane obecnie kalkulatory ryzyka oparte jedynie na czynnikach klinicznopatologicznych. Nowatorskim aspektem pracy jest przyjęty punkt końcowy- BCG oporność oraz nowy marker odpowiedzi zapalnej postulowany w pracy- stosunek neutrofili od erytrocytów. Autor przeprowadził ocenę statystyczną wykorzystując kilka testów. Różnice w przeżyciu bez niepowodzenia BCG oceniano za pomocą testu log-rank. Do analizy jedno- i wielowymiarowej wykorzystano regresję logistyczną. Natomiast analiza Kaplana-Meiera wykazała, że pacjenci z wysokim przedoperacyjnym stosunkiem neutrofili do limfocytów ($NLR > 2,3$), płytek krwi do limfocytów ($PLR > 147$), neutrofili do erytrocytów ($NER > 0,93$), z wyższym ogólnoustrojowym stanem zapalnym markera (SIM) i przy niskim stosunku limfocytów do monocytów ($LMR < 2,55$) mieli krótszy czas do niepowodzenia BCG ($p < 0,05$). W modelu wielowymiarowym wszystkie markery, z wyjątkiem LMR, pozostały istotnym uzupełnieniem wyniku oceny ryzyka nawrotu CUETO przy przewidywaniu niepowodzenia BCG.

Na podstawie wykonanych badań została przez lekarza Aleksandra Ślusarczyka wykazana przydatność markerów stanu zapalnego pochodzących z morfologii krwi w przewidywaniu niepowodzenia BCG w NMIBC wysokiego ryzyka. Wdrożenie punktacji NLR, PLR, NER i SIM może mieć wartość kliniczną, zwłaszcza w połączeniu z systemem punktacji CUETO.

Publikacja o tytule „Oncological outcomes of high-grade T1 non-muscle-invasive bladder cancer treatment in octogenarians” (IF 2.370, MNISW 70) stanowi retrospektywne badanie kliniczno-kontrolne efektywności leczenia raka pęcherza moczowego w stadium T1HG u pacjentów po 80 roku życia. Badanie wykazało, że znacząca część pacjentów nie jest leczona BCG terapią z uwagi na choroby współistniejące oraz brak akceptacji sposobu leczenia.

Ostatecznie 67 pacjentów spełniło kryteria włączenia do badania.. W tej grupie tylko 47,8% pacjentów (N = 32) otrzymało co najmniej pięć z sześciu wlewek BCG. Wyniki onkologiczne porównano między pacjentami, którzy otrzymali co najmniej kurs indukcyjny BCG i pacjentami nieleczonymi BCG. Wskaźniki nawrotów choroby (80% vs. 53%) i śmiertelności związanej z nowotworem (40% vs. 10%) były istotnie wyższe w grupie pacjentów, którzy nie otrzymywali BCG. Terapia BCG, stężenie hemoglobiny i liczba guzów > 3 w TURBT stanowiły niezależne czynniki prognostyczne dla przeżycia swoistego dla raka (CSS).

Lekarz medycyny Aleksander Ślusarczyk na podstawie przeprowadzonych analiz postuluje wlewki z BCG dla pacjentów po 80 roku życia. Według autora tej pracy należy zdecydowanie zalecać terapię BCG pacjentom z T1HG NMIBC pomimo zaawansowanego wieku i chorób współistniejących. Już indukcja BCG poprawia CSS i zmniejsza częstość nawrotów u osiemdziesięciolatków z rakiem pęcherza T1HG.

W publikacja o tytule „Prediction of BCG responses in non-muscle-invasive bladder cancer in the era of novel immunotherapeutics” (IF 1.84, MNISW 70) lekarza Aleksandra Ślusarczyka przedstawiony jest przegląd badań i najnowszych metod w którym autor stara się skoncentrować na kilku czynnikach klinicznych i molekularnych oraz zademonstrować wysiłki zmierzające do wyjaśnienia ich znaczenia w ocenie ryzyka niepowodzenia BCG. Wlewki BCG są uważane za standard terapii w nieinwazyjnym raku pęcherza moczowego wysokiego i pośredniego ryzyka (NMIBC). Niestety, do 40% pacjentów może doświadczyć niepowodzenia leczenia, a nawet 15% pacjentów, u których początkowo zdiagnozowano NMIBC, rozwinie się w chorobę naciekającą mięśniówkę. Ponieważ pacjenci, którzy nie reagują na BCG, są szczególnie narażeni na progresję. Jednak immunoterapia w leczeniu NMIBC wciąż ewoluuje. Inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego pojawiają się jako nowe immunoterapeutyki, które w przyszłości mogą być łączone z BCG i

mogą służyć jako alternatywa dla radykalnej cystektomii u pacjentów, którzy nie zareagowali na sam BCG lub są szczególnie zagrożeni niepowodzeniem BCG, zwłaszcza jeśli radykalna cystektomia nie jest bezpieczną opcją. Dlatego istnieje pilna potrzeba identyfikacji pacjentów z NMIBC, którzy nie odniosą korzyści z leczenia BCG.

Podsumowując ocenę dorobku Kandydata należy podkreślić duże doświadczenie w pracy naukowej oraz konsekwencję w planowaniu zadań badawczych. W sposób planowy Kandydat rozwija swoją karierę naukową, która opiera się na identyfikacji markerów odpowiedzialnych za skuteczniejszą terapię BCG oraz zaangażowanych w ich powiązanie z cechami klinicznymi. Prace te mają istotne znaczenia w opracowaniu efektywnych i ekonomicznie uzasadnionych wskazań do schematów terapii pacjentów z NMIBC, Dorobek naukowy lekarza Aleksandra Ślusarczyka jest znaczący.

Podsumowując należy dodać, że doktorant poszukiwał w swoich pracach nowych wysoce efektywnych testów mających na celu ulepszenie metod badania białek stwarzają szansę monitorowania zmian występujących pacjentów z NMIBC. Pozwoli to na wyszukiwanie i analizę w celu identyfikacji osób podatnych na określone korzyści w ramach terapii BCG.

Rozprawa doktorska lekarza medycyny Aleksandra Ślusarczyka „Identyfikacja czynników ryzyka oporności na leczenie BCG terapią u pacjentów z rakiem pęcherza moczowego nienaciekającym mięśniówki ” spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668)”.

Po zapoznaniu się z przedstawionym cyklem publikacji lekarza medycyny Aleksandra Ślusarczyka przedkładam wniosek do Rady Dyscypliny Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lekarza medycyny Aleksandra Ślusarczyka do kolejnych etapów przewodu doktorskiego.

W mojej opinii cykl publikacji pt. „Identyfikacja czynników ryzyka oporności na leczenie BCG terapią u pacjentów z rakiem pęcherza moczowego nienaciekającym mięśniówki” zasługuje na wyróżnienie. Wniosek mój motywuję podjęciem przez lekarza medycyny Aleksandra Ślusarczyka w swoich badaniach trudnych tematów związanych wlewkami BCG w terapii nienaciekającym mięśniówki rakiem pęcherza moczowego (NMIBC).

UNIWERSYTET MEDYCZNY
Im. Karola Nieścisłowskiego w Poznaniu
Katedra i Klinika Urologii
i Onkologii Urologicznej
61-225 Poznań, ul. Śwajcarska 9
tel. 061 873 94 28, fax 061 873 22 37
e-mail: urologia@terramail.pl

dr hab. n. med. Andrzej Antczak