

Recenzja rozprawy na stopień naukowy w dyscyplinie nauki medyczne lek med. Aleksandra Ślusarczyka pt. Identyfikacja czynników ryzyka oporności na leczenie BCG terapią u pacjentów z rakiem pęcherza moczowego nienaciekającym mięśniówki.

Promotor Promotor: Prof. dr hab. n. med. Piotr Radziszewski,

Promotor pomocniczy: Dr n. med. Piotr Zapala

Recenzent: Dr hab. n. med. Paweł Wiechno, Prof. Instytutu

Nowotwory pęcherza moczowego stanowią niezwykle istotny problem dla zdrowia publicznego na świecie, ale także w Polsce. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w 2019 roku stwierdzono 5 482 nowych zachorowań u mężczyzn i 1 851 u kobiet. W tym samym roku zmarło 3 131 mężczyzn i 1 017 kobiet. Statystyki wskazują, że jest to jeden z najczęstszych nowotworów w populacji polskiej, dodatkowo znajduje się w pierwszej dziesiątce przyczyn zgonów nowotworowych w naszym kraju. Dane te pokazują, jak istotne są prace, których celem jest poprawa przeżywalności w raku pęcherza moczowego.

Przedstawiony do recenzji cykl prac poświęcony jest nowotworom pęcherza moczowego, w których nie stwierdza się cech naciekania warstwy mięśniowej. Warto zwrócić uwagę, że ta postać nowotworu pęcherza moczowego jest dominującą formą choroby u pacjentów z postawionym rozpoznaniem raka pęcherza moczowego – szacuje się, że $\frac{3}{4}$ wszystkich pacjentów w chwili rozpoznania ma nowotwór bez cech naciekania warstwy mięśniowej. Podstawą leczenia pacjentów w tym stopniu zaawansowania jest leczenie miejscowe. Proces terapeutyczny rozpoczyna przezcewkowe doszczętne usunięcie guza lub guzów pierwotnych, zaś po badaniu histopatologicznym ustala się wskazania do leczenia wlewkami dopęcherzowymi, przy czym dopęcherzowa terapia BCG jest uznawana za najbardziej efektywną formę leczenia.

Problemem pozostaje jednak to, że u znaczącej części pacjentów leczenie to kończy się niepowodzeniem, przy czym najgorszym scenariuszem niepowodzenia jest postęp choroby do postaci naciekającej warstwę mięśniową, co stwierdza się u 15% pacjentów. U części tych pacjentów można spodziewać się fatalnego przebiegu choroby, prowadzącej ostatecznie do zgonu. Właściwa identyfikacja pacjentów o wysokim ryzyku niepowodzenia terapii BCG jest zatem kluczowa. Szybka kwalifikacja do leczenia doszczętnego lub objęcie szczególnie intensywną opieką lekarską tych pacjentów może przyczynić się do poprawy wyników odległych leczenia chorych na raka pęcherza moczowego. Stąd też dobór tematu rozprawy: identyfikacja czynników ryzyka oporności na leczenie BCG terapią u pacjentów z rakiem pęcherza moczowego nienaciekającym mięśniówki należy uznać za właściwy o potencjalnie istotnym wpływie na wybór postępowania terapeutycznego u licznych pacjentów.

Lek med. Aleksander Ślusarczyk do przewodu włączył trzy prace – dwie oryginalne i jedną pracę pogładową. We wszystkich pracach lek med. Aleksander Ślusarczyk jest pierwszym autorem a dołączone oświadczenia, w tym oświadczenia współautorów, potwierdzają wiodący wkład doktoranta w przygotowaniu prac. Wszystkie trzy prace zostały opublikowane w anglojęzycznych czasopismach z listy filadelfijskiej – łączny *Impact Factor* to 7.531, punktacja MNISW – 210 punktów. Wysoka punktacja uwzględnionego cyklu prac stanowi niezależne potwierdzenie ich wysokiej wartości merytorycznej.

Praca *Prediction of BCG responses in non-muscle invasive bladder cancer in the era of novel immunotherapeutics* została opublikowana jako pierwsza w czasopiśmie *International Urology and Nephrology* w lipcu 2019 roku (współczynnik oddziaływania IF - 1.843; punktacja MNISW - 70). Praca ma charakter pogładowy i jest poświęcona dokonaniom innych autorów w identyfikacji czynników przepowiadających odpowiedź na leczenie wlewkami BCG. Praca wymienia znane już czynniki kliniczno-histopatologiczne a także dopiero badane czynniki molekularne, które mogą mieć rokownicze znaczenie w raku pęcherza, podsumowuje także postęp w leczeniu pacjentów na tym etapie zaawansowania i potencjalne nowe terapie. Autor w wykazie piśmiennictwa wykazał 77 publikacji, które zostały przeanalizowane w tekście. Praca jest przejrzysta a jej lekturę ułatwiają czytelne figury oraz tabele. Zwraca uwagę tabela 2. zawierająca zestawienie prowadzonych badań klinicznych nad efektywnością nowych terapii w tym wskazaniu. W części opisowej praca zawiera dogłębną analizę

czynników klinicznych i molekularnych wpływających na wyniki leczenia. Należy zwrócić uwagę, że to opracowanie pozwoliło doktorantowi na właściwe przygotowanie zadania badawczego, które zostało zrealizowane w dwóch pracach oryginalnych.

Autor właściwie postawił cele badawcze główne i poboczne, których zrealizowanie jest ważne dla praktyki klinicznej i – ostatecznie – poprawy wyników leczenia pacjentów z rakiem pęcherza moczowego.

Główne cele projektu badawczego zdefiniowano następująco:

1. Identyfikacja czynników ryzyka wystąpienia oporności na BCG terapię u pacjentów z nienaciekającym rakiem pęcherza moczowego o wysokim ryzyku progresji.
2. Ocena wyników onkologicznych stosowania uzupełniającej BCG terapii u pacjentów po 80 roku życia z rakiem pęcherza moczowego w stadium T1HG.

Cele poboczne pracy to:

1. Określenie czy markery uogólnionego zapalenia wyznaczane na podstawie przedoperacyjnej morfologii krwi obwodowej mają znaczenie prognostyczne w kontekście odpowiedzi na BCG terapię.
2. Ocena jaką wartość predykcyjną dla niepowodzenia BCG terapii mają tabele ryzyka CUETO dedykowane do szacowania ryzyka nawrotów i progresji raka pęcherza moczowego nienaciekającego mięśniówki.
3. Identyfikacja czynników predykcyjnych dłuższego przeżycia specyficznego dla nowotworu u pacjentów po 80 roku życia z rakiem pęcherza moczowego w stadium T1HG

W celu realizacji tych celów doktorant przeprowadził dwa badania o charakterze retrospektywnym.

Pierwsze z tych badań dotyczyło ogólnej populacji pacjentów z rakiem pęcherza nienaciekającym warstwy mięśniowej. Do analizy włączono 183 pacjentów o wysokim ryzyku progresji, wyniki zostały opublikowane w *Archives of Medical Science* w maju

2021 roku w pracy pod tytułem *Blood count-derived inflammatory markers predict time to Bacillus Calmette-Guérin failure in high-risk non-muscle-invasive bladder* (współczynnik oddziaływania IF – 3.318; punktacja MNISW - 70). Praca jest przedstawiona w przystępnej formie a zawarte w niej tabele i ryciny doskonale poprawiają czytelność wyników.

Praca potwierdziła wartość uznanej skali CUETO (*Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico*) dla oceny ryzyka nawrotu oraz dla ryzyka progresji. Wskazano także na znaczenie wieloogniskowości guza oraz obecności rezydualnego guza w ponownej elektroresekcji. Bardzo interesująca jest obserwacja, że wykładniki hematologiczne uogólnionego zapalenia korelują z rokowaniem pacjenta. W toku działania badawczego przeanalizowano pięć niezależnych modeli wieloczynnikowych uwzględniających uogólnioną reakcję zapalną. Praca pozwoliła na postawienie konkluzji, że liczne przedoperacyjne markery uogólnionego zapalenia mogą znaleźć zastosowanie w predykcji oporności na BCG terapię w nienaciekającym raku pęcherza moczowego o wysokim ryzyku progresji. Autor potwierdził także wartość skali CUETO dla oceny ryzyka nawrotu – wzrost o jeden punkt zwiększa ryzyko oporności na leczenie BCG o 19%. Punktacja w skali CUETO jest przydatna klinicznie i może służyć do stratyfikacji ryzyka u pacjentów leczonych BCG z powodu raka nienaciekającego mięśniówki o wysokim ryzyku progresji.

Podsumowując należy stwierdzić, że zastosowanie narzędzia prognostycznego uwzględniającego wynik punktacji w skali CUETO dla ryzyka nawrotu oraz wartości hematologicznych parametrów uogólnionego zapalenia może być przydatne w przewidywaniu wystąpienia BCG oporności u pacjentów z nienaciekającym rakiem wysokiego ryzyka progresji. Należy podkreślić, że autor skupił się na czynnikach łatwych do zastosowania w praktyce klinicznej.

Wadą pracy jest jej retrospektywny charakter oraz brak walidacji wyników – co wskazuje na konieczność dalszych badań w tej dziedzinie. Wykluczenie z analizy pacjentów pośredniego ryzyka i pacjenta, u którego rozpoczęto leczenie BCG przy obecności zmian przerzutowych nie budzi moich zastrzeżeń, jednakże wykluczenie ośmiu pacjentów, którzy z racji złej tolerancji zakończyli leczenie przedwcześnie w mojej opinii nie było w pełni uzasadnione.

Należy uznać, że autor tym badaniem zrealizował zadowalająco cel główny pierwszej rozprawy oraz dwa pierwsze cele poboczne opisane powyżej.

Drużga z prac oryginalnych jest poświęcona pacjentom w wieku podeszłym, to jest po 80. roku życia. Na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów dla 2019 roku można stwierdzić, że ponad 17% pacjentów u których rozpoznawany jest rak pęcherza moczowego przekroczyło 80. rok życia – jest to zatem znacząca liczebnie grupa chorych. Kwalifikacja tych pacjentów do leczenia budzi wątpliwości i pytania o zasadność terapii, zwłaszcza u pacjentów z wielochorobowością.

Praca *Oncological outcomes of high-grade T1 non-muscle-invasive bladder cancer treatment in octogenarians*, opublikowana w *International Urology and Nephrology* w kwietniu 2021 (współczynnik oddziaływania IF - 2.370; punktacja MNISW 70) stanowi porównanie wyników leczenia 32 pacjentów, u których zastosowano terapię BCG i otrzymali co najmniej 5 wlewk indukcyjnych i 30 pacjentów, u których takiego leczenia po elektroresekcji nie zastosowano. Grupy miały porównywalną charakterystykę kliniczną.

W pracy doskonale przedstawiono charakterystykę badanych pacjentów, w tym obciążenia dodatkowe. Bezspzecznie wykazano, że odsetek pacjentów ze wznową raka (80% vs 53%; $P < 0,05$) oraz zgonów z powodu raka pęcherza (40% vs 10%; $P < 0,01$) był istotnie wyższy w grupie, która nie otrzymywała BCG terapii. Zastosowanie serii indukcyjnej BCG terapii było niezależnie powiązane z dłuższym przeżyciem specyficznym dla nowotworu ($HR=0,234$; 95% CI, 0,06-0,87; $P < 0,05$). Jest to silny argument przemawiający za stosowaniem tego leczenia u pacjentów w wieku podeszłym a wyniki pracy ułatwiają podjęcie optymalnej decyzji terapeutycznej u pacjentów w wieku podeszłym.

W pracy niestety zabrakło analizy grupy pacjentów zakwalifikowanych do wlewk, którzy z różnych powodów nie zrealizowali fazy indukcji (zgodnie z założeniami pacjent musiał otrzymać co najmniej pięć instalacji BCG). Zabrakło także analizy działań niepożądanych stwierdzanych w trakcie leczenia. Wobec wyników pracy realizacja badania prospektywnego ze stworzeniem dwóch grup pacjentów (leczonych uzupełniająco i bez takiego leczenia) jest etycznie niemożliwa, warto jednak przeprowadzić analizę retrospektywną z uwzględnieniem pacjentów, którzy takiego leczenia nie ukończyli z dogłębną analizą działań niepożądanych i przyczyn odstępowania od zaplanowanego leczenia.

Drugi cel główny i trzeci cel poboczny wymienione powyżej zostały w opisanej pracy zrealizowane poprawnie.

Reasumując: w przedstawionej rozprawie doktorskiej lek med. Aleksander Ślusarczyk zajął się ważnym klinicznie tematem optymalizacji kwalifikowania pacjentów z rakiem pęcherza nienaciekającym warstwy mięśniowej do leczenia wlewkami BCG o założeniu uzupełniającym po elektroresekcji przezcewkowej. Doktorant postawił prawidłowe i istotne cele kliniczne, które prawidłowo zrealizował.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668)

Wnioskuje o dopuszczenie do kolejnych etapów przewodu doktorskiego.

Warszawa, 28.04.2022 roku

Prof. nadzw. dr hab. n. med.
Paweł Wiechno
Specjalista Onkologii Klinicznej