

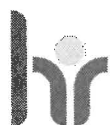
Katowice, 08.08.2024 r.

**Katedra Onkologii
i Radioterapii**

40 - 514 , Katowice,
ul. Ceglana 35

Kierownik
dr hab. n med. Iwona Gisterek-
Grocholska prof. SUM
tel.: (+48 32) 358 13 94

SEKRETARIAT
onkologia@sum.edu.pl
tel.: (+48 32) 358 13 93



Recenzja

Ocena rozprawy na stopień doktora lek. med. Marzeny Lenda-Petrykowskiej: Ocena przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od nawrotu pacjentów z rakiem pęcherza moczowego poddanych chemioterapii gemcytabina plus cisplatyna lub gemcytabina plus karboplatyna z uwzględnieniem nowej klasyfikacji patomorfologicznej.

Rak pęcherza moczowego jest jednym z najczęstszych nowotworów, szczególnie u mężczyzn stanowiąc około 6% zachorowań i zgonów. Kobiety chorują znacznie rzadziej na ten nowotwór, ale liczba zachorowań i zgonów na przestrzeni lat ma tendencję wzrostową, co wiąże się przede wszystkim z upowszechnieniem nałogu palenia tytoniu u płci żeńskiej.

Raki pęcherza moczowego, ze względu na pochodzenie, dzielimy na najczęstsze nowotwory urotelialne oraz znacznie rzadsze raki gruczolowe i płaskonabłonkowe. Biorąc pod uwagę zaawansowanie miejscowe choroby nowotworowej raki pęcherza moczowego dzielimy na guzy nienaciekające i naciekające mięśniówkę właściwą pęcherza moczowego i ten podział ma kluczowe znaczenie w doborze metod leczenia. Należy zaznaczyć, że w momencie rozpoznania u 60-80% pacjentów stwierdza się chorobę ograniczoną do pęcherza moczowego a tylko u 10-20% chorych obecne są przerzuty odległe.

Pomimo ograniczonego do narządu zaawansowania raka pęcherza moczowego przebieg choroby i odpowiedź na przeprowadzoną terapię jest u poszczególnych chorych w tym samym stopniu zaawansowania bardzo odmienny. Dało to podstawę, analogicznie do podziału na podtypy raka piersi, do wyodrębnienia w ostatnich latach czterech podtypów nowotworu: raka luminalnego, bazalnego, mieszanego i podwójnie ujemnego w zależności od ekspresji CK5/6 oraz GATA3. Ta nowa klasyfikacja histopatologiczna ma na celu wyłonienie markerów prognostycznych a także predykcyjnych dla raka pęcherza moczowego.

Celem dysertacji lek. med. Marzeny Lenda-Petrykowskiej była ocena przeżycia całkowitego oraz wolnego od nawrotu choroby u pacjentów w zależności od podtypu raka urotelialnego. Ponadto Doktorantka analizowała odpowiedź na zastosowaną chemioterapię w aspekcie podziału na podtypy nowotworu i starała się odpowiedzieć na pytanie czy w nawrotach raka pęcherza moczowego zmienia się ekspresja markerów immunohistochemicznych w guzie.

Dysertacja liczy 75 stron, z których 64 stanowi zasadniczy tekst, a w ostatnim rozdziale zamieszczono 84 pozycje cytowanego z reguły anglojęzycznego piśmiennictwa. Na pierwszych stronach pracy zamieszczono wykaz skrótów oraz streszczenie w języku angielskim. We wstępie doktorantka bardzo szczegółowo opisała epidemiologię, etiologię oraz patomorfologię raka pęcherza moczowego. Z dużym profesjonalizmem zostały opracowane podrozdziały o metodach leczenia. Wartym uwagi jest omówienie przez Doktorantkę zasad immunoterapii w oparciu o wyniki najnowszych badań naukowych. Nowa klasyfikacja patomorfologiczna kończy rozdział wstępu. W następnym rozdziale lek. med. Marzena Lenda-Petrykowska jasno i jednoznacznie sprecyzowała cele pracy. Przedmiotem kolejnej części dysertacji było omówienie materiału i metod. Wprawdzie do retrospektywnej analizy włączono tylko 77 pacjentów z rozpoznanym rakiem urotelialnym pęcherza moczowego lub moczowodu bez danych klinicznych dla rozsiewu nowotworu, leczonych w Poradni Onkologii i Oddziale Chorób Wewnętrznych i Onkologii oraz w Oddziale Urologii Samodzielnego Publicznego Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Szczecinie w okresie od 2013 do 2021 roku, ale u wszystkich chorych analiza ekspresji markerów CK5/6 i GATA 3 była przeprowadzana przy każdej wznowie procesu nowotworowego co znacznie zwiększyło opracowaną ilość danych. Analiza statystyczna została przeprowadzona przy użyciu testu U Manna-Whitneya, a krzywe przeżycia analizowano metodą Kaplana-Meiera i porównywano testem log-rank. W rozdziale wyniki bardzo szczegółowo opracowano porównania wszystkich badanych parametrów. Stwierdzono, że najczęściej występował podtyp luminalny raka urotelialnego, a drugim w częstotliwości występowania był podtyp mieszany i podtypy te dominowały przy każdej wznowie procesu nowotworowego. W analizie jednoczynnikowej nie wykazano związku pomiędzy czasem wolnym od choroby a płcią, wiekiem, wyjściowym podtypem guza, stopniem złośliwości G, natomiast wykazano istotny związek z przeprowadzeniem zabiegu. Operacja radykalna wiązała się z istotnie krótszym czasem wolnym od nawrotu choroby co mogło mieć związek z faktem kwalifikacji do zabiegu raków o wyższym stopniu złośliwości (G3). Natomiast wykazano, że większe prawdopodobieństwo nawrotu z ekspresją CK5/6(+) było związane z krótszym przeżyciem całkowitym, natomiast większe prawdopodobieństwo nawrotu z ekspresją GATA3(+) wiązało się z dłuższym OS. W analizie wieloczynnikowej Doktorantka wykazała że chorzy z przynajmniej jednym nawrotem CK5/6(-) mieli istotnie statystycznie lepsze całkowite przeżycie w porównaniu z pacjentami z nawrotami podtypu raka CK5/6(+).

Ponadto stwierdziła, że rak urotelialny z obecną ekspresją CK5/6(+) jest związany z młodszym wiekiem rozpoznania nowotworu. W wynikach pracy nie wykazano wpływu podtypów raka urotelialnego pęcherza moczowego na czas przeżycia całkowitego. W rozdziale 5 Autorka omówiła bardzo szczegółowo wyniki analiz umiejętnie nawiązując do najnowszej literatury przedmiotu. Dyskusja nad rezultatami badań jest wszechstronna, wyważona i krytyczna. Wyniki własne zostały umiejętnie porównane z danymi z piśmiennictwa, co świadczy o dojrzałości naukowo-badawczej, wiedzy i zdolności do logicznego formułowania ocen. Pod rozdziałem dyskusja zamieszczono tabelę, w której Doktorantka bardzo przejrzystie opracowała wykaz najważniejszych publikacji dotyczących markerów prognostyczno-predykcyjnych w raku urotelialnym. W kolejnym rozdziale na podstawie ostrożnej oceny wyciągnięto wnioski, które całkowicie spełniają przyjęty cel pracy. Na koniec zwracam uwagę na drobne nieścisłości dotyczące dawek stosowanych w radioterapii raka pęcherza moczowego. W napromienianiu skojarzonym z chemioterapią lub samodzielnie stosuje się dawkę całkowitą 64-66Gy w 32/33 frakcjach, w leczeniu pooperacyjnym 45Gy-50,4Gy w 25-28 frakcjach, a po nieradykalnym zabiegu podwyższana jest dawka do 60Gy. Natomiast w leczeniu paliatywnym najczęściej stosowane dawki to 20Gy/5 frakcjach lub 30Gy/10 frakcjach. W badaniach klinicznych niekiedy są stosowane inne metody hipofrakcjonacji dawki np. 35Gy/10 fr w ciągu 2 tygodni lub 1 raz w tygodniu dawka 5-6Gy do dawek całkowitych 30-36Gy. Ponadto, zgodnie z programem lekowym B141 immunoterapia Niwolumabem jest stosowana w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 i z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0. Natomiast Awelumab stosowany jest w pierwszej linii jako leczenie podtrzymujące w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby podczas stosowania chemioterapii paliatywnej opartej na pochodnych platyny. Trzecia opcja immunoterapii to Enfortumab vedotyny, który jest stosowany jest w monoterapii, w drugiej lub trzeciej linii leczenia.

Drobne uchybienia przy redagowaniu pracy; np. literówka na stronie 68 *leczenie operacyjne*, czy brak konsekwencji w zamieszczaniu kropek i nawiasów kwadratowych w cytowaniach bądź pominięcie w wykazie skrótów TURBT czy DSS nie umniejszają wartości pracy.

Całość recenzowanej dysertacji oceniam bardzo wysoko. Pełna realizacja postawionego celu pracy oparta na zastosowaniu nowatorskiego podejścia do podtypów raka urotelialnego, zastosowanie właściwego instrumentarium merytorycznego i statystycznego, a także swobodne poruszanie się przez Autorkę w temacie badań pozwalają mi z pełnym przekonaniem stwierdzić, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska spełnia wszystkie kryteria stawiane rozprawom doktorskim określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2020 r. poz. 85 z późn. zm.) Kieruję do Wysokiej Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne



Śląski Uniwersytet
Medyczny w Katowicach

Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie wniosek o dopuszczenie lekarza Marzenę Lendę-Petrykowską do dalszych etapów przewodu doktorskiego i wnioskuję o wyróżnienie pracy.

Z wyrazami szacunku,


KIEROWNIK

Katedry Onkologii i Radioterapii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

dr hab. n. med. Iwona Gisterek-Grocholska, prof. SUM