Gdański Uniwersytet Medyczny
Katedra i Klinika Urologii
80-214 Gdańsk, ul. Smoluchowskiego 17
tel. 58 349 31 60 58 349 21 70

Gdańsk 10.12.2020

Dr hab. med. Marcin Matuszewski prof. nadzw GUMed

Katedra i Klinika Urologii

Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Ocena

pracy doktorskiej lekarza medycyny Katarzyny Gronostaj pt.: „Wpływ chemioterapii neoadjuwantowej na wyniki leczenia pacjentów z naciekającym mięśniówkę rakiem pęcherza moczowego poddanych radykalnej cystektomii"

Nowotwór pęcherza moczowego jest w 20-30 % wykrywany w fazie naciekającej, czyli zajmującej głębsze warstwy ściany pęcherza i co za tym idzie niemożliwej do usunięcia za pomocą endoskopowej resekcji przezcewkowej. W związku z tym jedyną radykalną metodą leczenia chorych w takiej sytuacji jest chirurgiczne usunięcie całego pęcherza z ponadpęcherzowym odprowadzeniem moczu. Jest do duża operacja obciążająca chorego i niełatwa do wykonania przez urologa. Od lat wiemy, że w Polsce wykonywana jest zbyt rzadko i zbyt późno. Ten fakt jest podnoszony jako główny powód, że śmiertelność na raka pęcherza moczowego jest w Polsce wyższa niż średnia europejska. Polskie Towarzystwo Urologiczne dokłada starań, aby ta sytuacja uległa poprawie.

Należy jednak pamiętać, że przeżycie chorych po usunięciu pęcherza z powodu raka tylko w pewnym stopniu zależy od uzyskania miejscowej kontroli nad chorobą. Istotnym jest fakt, że często umierają oni z rozsiewu nowotworu. W związku z tym na całym świecie od lat trwają pracę nad poprawą wyników poprzez zwalczanie mikroprzerzutów oraz niszczenie krążących komórek nowotworowych. Oprócz limfadenectomii takim sposobem jest chemioterapia i teraz coraz częściej też immunoterapia. Wiele lat temu ustalono, że neoadjuwantowa chemioterapia oparta na cisplatynie może w raku pęcherza przynieść umiarkowane, ale mierzalne korzyści sięgające kilku procent wzrostu w pięcioletnim przeżyciu. Leczenie takie jest stosowane w najlepszych polskich ośrodkach, ale niestety brakuje nam polskich danych oceniających jego wyniki.

W związku z tym, uważam że wybór tematu pracy doktorskiej Pani lekarz medycyny Katarzyny Gronostaj jest bardzo interesujący i odpowiada istotnym potrzebom urologii polskiej. Doktorantka opracowała dane z ośrodka krakowskiego, w którym pracuje, co ma dużą wartość gdyż opracowanie własnych danych jest jedyną drogą do posiadania realnej, a nie tylko opartej na piśmiennictwie świadomości, co do efektów pracy oddziału.

Rozprawa ma formę cyklu publikacji, co uważam za godne pochwały, gdyż automatycznie poddaje pracę autorki niezależnej ocenie recenzentów oraz tworzy dorobek naukowy jej i ośrodka.

Składa się z trzech prac o łącznym współczynniku wpływu IF równym 2,45 i punktacji MNiSW wynoszącym 210 pkt. We wszystkich pracach lekarz medycyny Katarzyna Gronostaj jest pierwszym autorem. Są to:

1. „Implementation of neoadjuvant chemotherapyin muscle invasive bladder cancer treatment in Poland; a single institution retrospective study" opublikowana w Central European Urology w 2019
2. „The prognostic value of tumor regression grades combined with TNM classification in patients with muscle-invasive bladder cancer who underwent neoadjuvant chemotherapy followed by radical cystectomy" opublikowana w Clinical Genitourinary Cancer w 2019
3. „Changes in neoadjuvant chemotherapy utilization in muscle invasive bladder cancer treatment: a tertiary center retrospective study" opublikowana w Central European Urology w 20202.

Rozprawę rozpoczyna wstęp, w którym doktorantka klarownie przedstawia podstawy pracy, czyli:

- stanowisko EAU o korzystnym wpływie chemioterapii neoadjuwanowej na przeżycie chorych po cystektomii z powodu naciekającego raka pęcherza moczowego

- brak podobnych opracowań w Polsce

- przekonanie o wartości systemu obiektywizacji oceny odpowiedzi guza na chemioterapię (TRG - tumor regresion grade) zaproponowanego przez Rolanda Seilera i Achima Fleischmanna z Uniwersytetu w Bernie.

Te trzy przesłanki przekładają się na główny cel pracy, czyli ocenę w polskich warunkach efektu stosowania chemioterapii neoadjuwantowej przed cystektomią przy zastosowaniu systemu TRG w powiązaniu z TNM guzów. Dla realizacji tego celu doktorantka przyjęła pięć celów pośrednich

1. Ocen przeżycia całkowitego u chorych poddanych cystektomii
2. Porównanie przeżycia wolnego od nawrotu i całkowitego u chorych poddanych RC z i bez NAC

3. Ocena częstości stosowania NAC i jej zmiany w czasie
4. Ocena powikłań pooperacyjnych u chorych i porównanie ich pomiędzy grupami
5. Ocen wpływu TRG i TRG w korelacji z TNM na przeżycie chorych

W opisie tych celów w pracy brakuje mi jedynie wymienienia na początku tego oczywistego celu głównego z tytułu, a zwłaszcza wspomnienia, że analiza dotyczy polskich, lub własnych danych. Nie wiem też po co mamy w tym miejscu dygresję o sytuacji organizacyjnej leczenia raka pęcherza w Polsce. Są to uwagi do dyskusji.

Ponadto w określeniu ostatniego celu widzę pewną niezręczność. System opisywania efektu chemioterapii TRG nie ma przecież wpływu na życie chorych. Od tego, że go zastosowano i zapisano jego wyniki nikt nie przeżył dłużej. To tylko sposób oceny preparatu histologicznego. Co najwyżej wynik TRG może mieć lub nie związek z długością przeżycia.

W kolejnym rozdziale omówienia doktorantka przedstawia sposób w jaki przygotowano materiał do badań. Ilość ocenianych przypadków wydaje się duża i wystarczająca do wyciagnięcia wiarygodnych wniosków. Biorąc pod uwagę retrospektywny charakter należy też zauważyć, że z pracy wynika, iż nie było żadnego chorego, który by wypadł z obserwacji. Na pewno wymaga to komentarza w czasie obrony.

Inną sprawą wymagająca komentarza jest włączenie do badania chorych z klinicznie zajętymi węzłami chłonnymi cN+. Przy dokładnej analizie danych z zaleceń EAU dotyczących korzyści chemioterapii neoadjuwantowej widzimy, że głównie dotyczą one sytuacji bez klinicznie zajętych węzłów chłonnych, czyli cN0. W ocenianych pracach brakuje mi odniesienia się do tego faktu. Chciałbym, żeby doktorantka skomentowała to podczas obrony. Czy możliwe byłoby, że bez przypadków N+ korzystny efekt leczenia skojarzonego opisany w pracach 1 i 3 byłby jeszcze bardziej wyraźny?.

W pierwszej pracy dokonano podziału chorych na grupy badane w tym wypadku otrzymujące NAC i nie. W większości cech obie grupy są zrównoważone. W tego typu pracach ten podział ma kluczowe znaczenie. Zwraca jednak uwagę, że w tekście pierwszego artykułu użyto terminu, że najważniejsza sprawa, czyli decyzja co do włączenia chemioterapii lub nie była pozostawiona „at the discretion" co słownik tłumaczy jako „według uznania" onkologa. W opisie ograniczeń pracy nr 1 autorka uczciwie podaje, że nie była w stanie tego zweryfikować, jednak ze względu na znaczenie tej decyzji, powinniśmy mimo wszystko usłyszeć jaki ma pogląd, że był to proces możliwy do zaakceptowania jako „unbiased" tłumaczone jako obiektywny przydział do grup.

Główne wnioski pierwszej pracy są bardzo przekonywujące. Okazało się, NAC nie spowodowała zwiększonej ilości powikłań i że ogólne przeżycie chorych, którzy ją otrzymali było o 150 dni dłuższe, a wznowa występowała o 189 dni później. Ten dosyć nietypowy sposób podania danych poprzez ilość dni wynikał zapewne z długości prowadzenia obserwacji. Czy doktorantka mogłaby jednak porównać swój wynik, być może na podstawie bezpośredniej analizy krzywych w innych pracach, z wynikami ogromnych meta-analiz na których oparto zalecenia EAU. W pracy jako porównanie podano tylko odnośniki do dwóch nowszych prac o mniejszym znaczeniu. Jedna z nich z Japonii podaje zysk w przeżyciu

5-letnim na poziomie aż 16 % na korzyść zastosowania NAC [9], a druga nie wykazała statystycznie istotnej różnicy [10].

Druga praca poświęcona jest przydatności systemu oceny odpowiedzi nowotworu na chemioterapię przed-operacyjną. O ile całkowita odpowiedź, czyli uzyskanie stanu pT0N0 w preparacie jest oczywistym i nie wymagającym definiowania, korzystnym czynnikiem rokowniczym występującym nawet u ponad 30% chorych, to próba usystematyzowanego rozdziału pomiędzy częściową odpowiedzią, a jej brakiem ma znaczenie praktycznie i bardzo dobrze, że doktorantka zainteresowała się tą koncepcją. W tej pracy wynik leczenia oceniany poprzez całkowite przeżycie chorych był oceniany w relacji do stopni odpowiedzi w klasyfikacji TRG i drugiej obejmującej także TNM. W analizie statystycznej tych zależności brakuje mi tylko informacji jak długo średnio trwała obserwacja i ilu chorych zmarło. Podczas obrony ciekawy będzie też komentarz doktorantki dlaczego jej zdaniem związek samego TRG z przeżyciem wykazywał wartość p, mówiąca o prawdopodobieństwie, że zależność jest przypadkowa, równą 0.011, a w powiązaniu z TNM wartość p była znacznie niższa i równa 0,0021.

Trzecia praca dotyczyła wzrostu ilości chorych, którzy otrzymywali NAC. Był on spektakularny z 4% w 2013 do prawie 90% w 2018, przy bardzo dobrej odpowiedzi na leczenie mierzonej za pomocą TRG. Uzyskano stopień TRG1 i TRG2 u 80 na 105 chorych. Jako lekarz praktyk, także stosujący takie leczenie, przyznaję, że jest duże osiągnięcie. Ciekawa i prawdziwa jest też obserwacja, że wprowadzenie w Polsce pakietu onkologicznego, mimo sporego zamętu na początku przyczyniło się do tego, że ta zmiana była w ogóle możliwa.

Na podstawie programu badawczego opisanego w trzech powyższych pracach doktorantka przestawiła cztery wnioski.

1. Zastosowanie NAC przed cystektomią poprawia wyniki leczenia. Wniosek ten odpowiada celowi nr 1 i 2 i został w przebiegu rozprawy prawidłowo udowodniony.
2. Zastosowanie NAC przed cystektomią nie skutkuje wzrostem odsetka powikłań *i wczesnych zgonów. Wniosek ten odpowiada celowi 4 i został w przebiegu rozprawy prawidłowo udowodniony*
3. *Ocena TRG po zintegrowaniu z TNM posiada wartość prognostyczną dla pacjentów* w badanej grupie. Wniosek ten odpowiada celowi nr 5, przy przyjęciu, że nie chodzi o bezpośredni wpływ na przebieg choroby. Został on w przebiegu rozprawy prawidłowo udowodniony.
4. W latach 2013-2018 w ośrodku krakowskim zwiększyła się częstość zastosowania chemioterapii neoadjuwantowej przed cystektomią. Wniosek odpowiada celowi nr 3 i został w przebiegu rozprawy prawidłowo udowodniony. Ma on dodatkowe znaczenie, gdyż pokazuje, że wprowadzono w ośrodku unowocześnienie procedury

i udowodniono jego przydatność na podstawie własnych realnych wyników. Jest to najlepsza możliwa droga w dążeniu do poprawy efektów leczenia i najlepiej zabezpiecza korzyści dla chorych.

Generalnie wysoko oceniam wartość przedstawionej mi do oceny pracy. Przedstawione uwagi w większości dotyczą warsztatu pracy naukowej doktorantki co jako recenzent mam w obowiązku skomentować. Mam nadzieje, że zostaną one adekwatnie omówione podczas publicznej obrony.

Podsumowując, stwierdzam, że praca lekarza medycyny Katarzyny Gronostaj pt.: „Wpływ chemioterapii neoadjuwantowej na wyniki leczenia pacjentów z naciekającym mięśniówkę rakiem pęcherza moczowego poddanych radykalnej cystektomii" spełnia wymogi rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum o dopuszczenie autorki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Katedry i Kliniki Urologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
dr hab. Marcin Matuszewski
profesor nadzwyczajny