

30.08.2024 r. Warszawa

dr hab. n. med. Roman Sosnowski  
Kierownik Kliniki Urologii i Onkologii Urologicznej

Warmińsko - Mazurskie Centrum Onkologii, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej  
MSWiA w Olsztynie

Recenzja pracy doktorskiej Pana Jakuba Karwackiego **Ocena wartości klinicznej limfoangioinwazji w raku gruczołu krokowego u chorych poddanych radykalnej prostatektomii** przedstawionej mi do oceny przez Wysoką Radę Dyscypliny Nauki Medyczne, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Rak gruczołu krokowego stanowi istotny problem we współczesnej uro-onkologii. Według ostatnich danych epidemiologicznych jest pierwszym pod względem zachorowań nowotworem wśród mężczyzn w Polsce i jednym z najczęstszych nowotworów pod względem zapadalności na świecie. W 2020 roku zdiagnozowano w Polsce około 15tys. nowych zachorowań. Pomimo wielu metod określających ryzyko danej choroby po wykonanej biopsji lub zastosowanym leczeniu radykalnym wciąż poszukiwane są nowe narzędzia, biomarkery algorytmy umożliwiające wybór najskuteczniejszego postępowania terapeutycznego na różnych etapach historii naturalnej choroby.

Przekazana mi do recenzji praca została wykonana pod kierunkiem Pana dr hab. n. med. Bartosza Małkiewicza, prof. UMW. Na rozprawę doktorską składa się monotematyczny cykl publikacji opublikowany w międzynarodowych czasopismach naukowych.

1. Karwacki, J.; Stodolak, M.; Nowak, Ł.; Kiełb, P.; Krajewski, W.; Lemiński, A.; Szydełko, T.; Małkiewicz, B. 2024. Preoperative Factors for Lymphovascular Invasion in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(2), 856.
2. Karwacki, J.; Gurwin, A.; Jaworski, A.; Jarocki, M.; Stodolak, M.; Dłubak, A.; Szuba, P.; Lemiński, A.; Kaczmarek, K.; Hałoń, A.; Szydełko, T.; Małkiewicz, B. 2024. Association of Lymphovascular Invasion with Lymph Node Metastases in Prostate Cancer—Lateralization Concept. *Cancers*, 16(5), 925.
3. Karwacki, J.; Łątkowska, M.; Jarocki, M.; Jaworski, A.; Szuba, P.; Poterek, A.; Lemiński, A.; Kaczmarek, K.; Hałoń, A.; Szydełko, T.; Małkiewicz, B. 2024. The clinical meaning of lymphovascular invasion: preoperative predictors and postoperative implications in prostate cancer - a retrospective study. *Frontiers in Oncology*, 14.

Łączna wartość współczynnika oddziaływania IF wynosi 15,5 oraz 440 punktów wg wykazu czasopism naukowych Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego. We wszystkich publikacjach lek. Karwacki jest pierwszym autorem.

Praca doktorska liczy 98 stron i napisana jest w typowym układzie doktoratu składającego ze zbioru prac naukowych. Spis treści ma klasyczną, klarowną strukturę z podziałem na: wstęp, cel pracy, materiał i metodę, wyniki, podsumowanie, wnioski oraz publikacje naukowe wchodzące w skład rozprawy doktorskiej a także piśmiennictwo składające się z 48 pozycji.

We wstępie pracy autor dokładnie przedstawia zagadnienia związane z epidemiologią i diagnostyką dotyczącą raka prostaty. W sposób wnikliwy przedstawiane są informacje dotyczące limfoangioinwazji (*lymphovascular invasion*, LVI), będącej zasadniczym tematem zainteresowań doktoranta. Recenzent zwraca się z zapytaniem o przedstawienie zakresu (odsetków) występowania LVI w populacjach przedstawianych w literaturze, co ułatwi odniesienie uzyskanych wyników we własnej analizie.

Kolejnym ważnym i wnikliwie opisanym tematem jest wątek dotyczący roli limfadenektomii w leczeniu raka prostaty i metod umożliwiających poprawę skutecznej oceny ew. zmian przerzutowych do układu chłonnego. Z obowiązku recenzenta zwracam się z prośbą o podanie większej liczby publikacji dotyczących zakresu wykonywania limfadenektomii, gdyż doktorant w publikacji stwierdza: Z tego powodu, coraz więcej głosów odnosi się do możliwości wykonania limfadenektomii jednostronnej, ipsilateralnie ograniczonej do węzłów chłonnych po stronie ogniska nowotworu w sterczu. (podana jest jedna ref. Martini A.).

Autor określa w sposób spójny i zrozumiały cele swojego badania, na które składają się: identyfikacja przedoperacyjnych czynników ryzyka limfoangioinwazji, analiza związku między lateralizacją limfoangioinwazji i przerzutów do węzłów chłonnych, ocena pooperacyjnych implikacji limfoangioinwazji, wyjaśnienie relacji między najistotniejszymi czynnikami ryzyka a przerzutami do węzłów chłonnych.

Materiał, metody i narzędzia statystyczne zostały przedstawione w odniesieniu do poszczególnych publikacji naukowych. W publikacji pierwszej zastosowano obowiązujące metody prowadzenia przeglądu systematycznego. Publikacja druga dotyczyła analizy pacjentów poddanych radykalnej prostatektomii w Uniwersyteckim Centrum Urologii we Wrocławiu w latach 2012-2022. Zwracam się z zapytaniem, dlaczego ostatecznie do badania trafiło 96 pacjentów z grupy 1016 i jak ten odsetek odnieść do danych z literatury. Autor w dokładny sposób omawia metodę analizy histopatologicznej uwzględniając dodatkowe barwienia podoplaniną. Publikacja trzecia obejmowała podobną grupę chorych poddanych radykalnej prostatektomii u których analiza histopatologiczna dotyczyła m.in. obecności LVI, naciekania okołonerwowego (PNI, *perineural invasion*), nacieku pozatorebkowego (ECE, *extracapsular extension*) oraz dodatnich marginesów chirurgicznych (PSM, *positive surgical margin*).

W dalszej części pracy autor przedstawia wyniki poszczególnych publikacji będące tematami rozprawy.

Pierwsza publikacja dotyczyła przeglądu, który obejmował 39 badań, uwzględniającego łącznie 389,997 pacjentów, co nadaje wiarygodność i znaczenie statystyczne wynikom analizy. Taka próba pozwala na wyciągnięcie wielu ogólnych wniosków i jednocześnie zmniejszając ryzyko błędu losowego. Opracowanie uwzględniało szeroki zakres przedoperacyjnych i pooperacyjnych czynników klinicznych i patologicznych, co pozwala na kompleksową ocenę ryzyka wystąpienia LVI.

Recenzent zwraca się zapytaniem, dlaczego stwierdzona została różna zależność czynników jak BMI czy objętość stercza jako ocena czynników przed i po operacyjnych w korelacji wystąpienia LVI (tylko jedna publikacja wykazała korelację objętość stercza ocenioną w MRI z LVI). Jak należy wytłumaczyć zależność rasy w odniesieniu do występowania LVI?

Należy zwrócić uwagę, że w przypadku niektórych analizowanych czynników (np. gęstość PSA, RDW-SD) liczba uwzględnionych badań była niewielka, co może ograniczać siłę wniosków dotyczących tych czynników i co wymaga dalszych badań. Ponadto należy dodać, że różnice w sposobie raportowania wyników między poszczególnymi badaniami mogą prowadzić do trudności w interpretacji i syntezie danych, co może wpływać na wyniki końcowe metaanalizy.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że opracowanie wydaje się solidnym wkładem w dziedzinę badania czynników ryzyka LVI u pacjentów z rakiem prostaty. Jego siła tkwi w dużej liczbie pacjentów i różnorodności analizowanych zmiennych.

Druga publikacja obejmuje wąską grupę pacjentów z rakiem prostaty z cechami LVI oraz przerzutami do węzłów chłonnych. Taka jednorodność populacji pozwala na bardziej precyzyjne badanie zjawisk związanych z LVI w tej grupie pacjentów. Autor dokonał szczegółowej analizy histopatologicznej próbek z prostatektomii radykalnej, w tym dokładne określenie stopnia zaawansowania nowotworu (pT) oraz liczby wyciętych i zajętych węzłów chłonnych. Badanie wykorzystuje iloraz szans do analizy ryzyka przerzutów do węzłów chłonnych w zależności od lokalizacji LVI. Recenzent zapytuje jakie jest wytłumaczenie różnych wyników OR w zależności od strony zajęcia LVI, co szczególnie widoczne jest w zakresie obustronnego LVI. Czy analiza LVI w odniesieniu do stopnia T dotyczyła także tych chorych u których nie stwierdzono zmiany przerzutowych w węzłach chłonnych? Pewnym ograniczeniem badania jest stosunkowo mała liczba badanych chorych choć recenzent zdaje sobie sprawę z charakteru operowanych chorych w Klinice. Publikacja skupia się na histopatologicznym i klinicznym zaawansowaniu choroby w momencie operacji, ale nie dostarcza danych na temat długoterminowych wyników, takich jak przeżywalność czy czas wolny od progresji choroby co w istotny sposób mogłoby poszerzyć uzyskane wyniki. Doktorant we wnioskach stwierdza: Jednostronna LVI, zwłaszcza po stronie prawej, jest silnie skorelowana z jednostronnym zajęciem węzłów chłonnych u pacjentów LVI+ pN+, co może w przyszłości wpłynąć na planowanie zakresu limfadenektomii podczas RP. Rozwinięcie tego wątku powinno znaleźć się w dysertacji w opisie publikacji drugiej. Podobnie rozwinięcia w

opracowaniu wymaga wniosek iż wśród pacjentów pN+, pacjenci z wyłącznie lewostronną LVI, wykazali istotnie zwiększoną częstość przypadków obustronnego zajęcia węzłów chłonnych oraz występowania wyższych stadiów zaawansowania histopatologicznego pT .

W podsumowaniu publikacja dostarcza interesujących i potencjalnie istotnych klinicznie danych na temat związku między LVI a przerzutami do węzłów chłonnych u pacjentów z rakiem prostaty. Zaletą badania jest jego skoncentrowanie na specyficznej grupie pacjentów oraz precyzyjna analiza histopatologiczna a także wykorzystanie właściwych metod statystycznych.

Trzecia publikacja dotyczyła oceny dużej grupy 861 pacjentów poddanych radykalnej prostatektomii i uwzględniała analizę wielu klinicznych i patologicznych zmiennych, takich jak poziom PSA, wynik Gleasona, stadium cT, cN oceniane za pomocą mpMRI, PPBC, oraz inne wskaźniki prognostyczne. Autor wykorzystał zarówno analizę jednowymiarową, jak i wielowymiarową regresję logistyczną, co umożliwia bardziej precyzyjną identyfikację niezależnych predyktorów LVI. Wyniki regresji logistycznej wskazują na MRI cT3-4 oraz PPBC >50% jako najsilniejsze predyktory LVI, co może mieć praktyczne zastosowanie w ocenie ryzyka u pacjentów przed operacją. Czy badacz poddał analizie zależności strony występowania LVI i analizowanych czynników kliniczno – patologicznych? Czy w oparciu o uzyskane dane badania można określić decyzję co do wykonania limfadenektomii w zakresie tylko jednej strony (prawej lub lewej)?

Publikacja koncentruje się na wynikach kliniczno - histopatologicznych, ale nie dostarcza danych na temat długoterminowych wyników np. przeżywalność, czas wolnego od nawrotu, czy jakość życia pacjentów. Informacje te mogłyby zwiększyć praktyczną wartość uzyskanych wyników.

W ocenie wszystkich prac przedstawionych w rozprawie doktorskiej można podsumować, iż każda z publikacji zawiera wyczerpującą dyskusję przedstawiającą wyniki współczesnych publikacji dotyczących danego zagadnienia oraz odwołania ich do własnych danych. W podsumowaniach każdej pracy autor rzetelnie analizuje uzyskane wyniki i wskazuje na dalsze obszary badań związanych z danym tematem.

Przedstawione w cyklu publikacji prace badawcze posiadają wspólny wątek jakim jest ocena wartości klinicznej LVI u pacjentów poddanych radykalnej prostatektomii. Prace te są starannie pod względem naukowym przeprowadzone, wyniki w sposób czytelny i zrozumiały odzwierciedlają proces badawczy a dyskusje świadczą o pogłębionej wiedzy doktoranta.

W podsumowaniu wszystkie prace przedstawione w zbiorze publikacji posiadają wspólny mianownik jakim jest rola LVI we współczesnej diagnostyce raka prostaty.

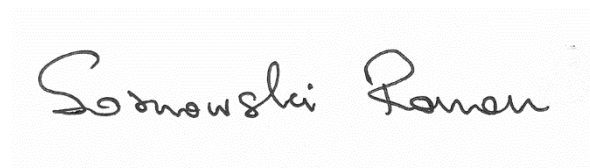
Wymienione niewielkie uwagi nie zmieniają mojej bardzo pozytywnej oceny recenzowanej rozprawy doktorskiej. Praca doktorska Pana Jakuba Karwackiego jest bardzo wartościowa i stanie się najprawdopodobniej istotnym elementem ważnej dyskusji dotyczącej diagnostyki i wyboru optymalnego leczenia u chorych z rakiem prostaty.

Chciałbym serdecznie pogratulować wytrwałości i pracowitości w aspekcie pracy naukowej w jak ważnym obszarze medycyny. Zachęcam do kontynuacji prac naukowych w tym temacie i popularyzowania wyników m.in. wśród polskich urologów.

Przedstawiona mi rozprawa spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-4 ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2018 poz. 1668) i z całym przekonaniem wnioskuję do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie zwracam się do Wysokiej Rady o nadanie wyróżnienia Panu Jakubowi Karwackiemu za przygotowaną rozprawę doktorską.

Z poważaniem

dr hab. n. med. Roman Sosnowski

A handwritten signature in black ink on a light-colored background. The signature reads "Sosnowski Roman" in a cursive script.