

Zabrze 26.08.2024 r.

**dr hab. n. med. Paweł Rajwa**

Klinika Urologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Zabrze, Polska

Universitätsklinik für Urologie, Medizinischen Universität Wien, Wien, Österreich

### **Ocena Rozprawy Doktorskiej Lek. Jakuba Karwackiego**

**Tytuł rozprawy: „Ocena wartości klinicznej limfoangioinwazji w raku gruczołu krokowego u chorych poddanych radykalnej prostatektomii”**

Rozprawa doktorska autorstwa Jakuba Karwackiego, zatytułowana „Ocena wartości klinicznej limfoangioinwazji w raku gruczołu krokowego u chorych poddanych radykalnej prostatektomii”, podejmuje istotny temat w zakresie nowotworu gruczołu krokowego. Praca ta została wykonana pod kierunkiem Prof. dr hab. n. med. Bartosza Małkiewicza, i dotyczy zagadnienia limfoangioinwazji (LVI) w raku raku stercza.

#### **Struktura i zawartość merytoryczna pracy**

Praca składa się z trzech publikacji, w których autor analizuje różne aspekty LVI. Rozprawa ma dobrze przemyślaną strukturę, obejmującą wstęp do tematyki, cel badania, materiały i metodykę, wyniki oraz wnioski.

We wstępie autor wskazuje na znaczenie LVI jako jednego z kluczowych predyktorów agresywności raka prostaty. Lek. Jakub Karwacki bada zarówno przedoperacyjne, jak i pooperacyjne czynniki ryzyka oraz implikacje związane z obecnością LVI, co stanowi cenny wkład w poszerzenie wiedzy.

#### **Prace:**

Karwacki J, Stodolak M, Nowak Ł, Kiełb P, Krajewski W, Lemiński A, Szydełko T, Małkiewicz B. Preoperative Factors for Lymphovascular Invasion in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Mol Sci. 2024 Jan

10;25(2):856. doi: 10.3390/ijms25020856. PMID: 38255928; PMCID: PMC10815768.

Karwacki J, Gurwin A, Jaworski A, Jarocki M, Stodolak M, Dłubak A, Szuba P, Lemiński A, Kaczmarek K, Hałoń A, Szydełko T, Małkiewicz B. Association of Lymphovascular Invasion with Lymph Node Metastases in Prostate Cancer-Lateralization Concept. *Cancers (Basel)*. 2024 Feb 25;16(5):925. doi: 10.3390/cancers16050925. PMID: 38473287; PMCID: PMC10931142.

Karwacki J, Łątkowska M, Jarocki M, Jaworski A, Szuba P, Poterek A, Lemiński A, Kaczmarek K, Hałoń A, Szydełko T, Małkiewicz B. The clinical meaning of lymphovascular invasion: preoperative predictors and postoperative implications in prostate cancer - a retrospective study. *Front Oncol*. 2024 May 3;14:1349536. doi: 10.3389/fonc.2024.1349536. PMID: 38764583; PMCID: PMC11099271.

### **Metodyka badań**

Metodyka badawcza zastosowana w rozprawie jest na odpowiednim poziomie, zarówno w kontekście zbierania danych, jak i ich analizy. Autor przeprowadził prawidłowo przegląd systematyczny i meta-analizę oraz korzystał z danych retrospektywnych pacjentów poddanych radykalnej prostatektomii, co umożliwiło szczegółową analizę wpływu LVI. Szczególną uwagę należy zwrócić na użycie poprawnych metod oraz analiz statystycznych oraz przeprowadzenie systematycznego przeglądu literatury, co potwierdza solidność podejścia badawczego doktoranta.

### **Wyniki i ich interpretacja**

Wyniki przedstawione w rozprawie (na podstawie cyklu publikacji) są solidnie udokumentowane i poprawnie zinterpretowane.

W pracy nr 1 lek. Karwacki wraz z zespołem przeprowadził systematyczny przegląd literatury i metaanalizę celem identyfikacji przedoperacyjnych czynników, które korelują z obecnością LVI u pacjentów z rakiem prostaty. Analizując 39 badań obejmujących łącznie 389 918 pacjentów, stwierdzono, że wyższe poziomy PSA, zaawansowany kliniczny stopień zaawansowania T oraz wyższy GS w biopsji były istotnie skorelowane z obecnością LVI. Inne czynniki, takie jak objętość prostaty, BMI i wiek, nie były znaczącymi predyktorami. Wyniki sugerują, że te

korelacje mogą poprawić stratyfikację ryzyka i podejmowanie decyzji klinicznych w leczeniu raka prostaty

W pracy nr 2 przeanalizowano 96 pacjentów z rakiem prostaty z jednostronną lub obustronną LVI i przerzutami do węzłów chłonnych. Stwierdzono, że większość pacjentów miała jednostronną LVI, z przewagą występowania w lewym płacie prostaty. Pacjenci z jednostronną lewą LVI częściej mieli bardziej zaawansowane stadium choroby i wyższe ryzyko obustronnych przerzutów do węzłów chłonnych. Z kolei pacjenci z jednostronną prawą LVI mieli większe ryzyko przerzutów ipsilateralnych, ale mniejsze ryzyko przerzutów obustronnych. Wyniki wskazują na znaczenie lateralizacji LVI w przewidywaniu rozsiewu choroby.

W pracy nr 3 przeanalizowano dane 861 pacjentów z rakiem prostaty, z których ponad 49% miała zaawansowane stadium choroby (pT3). Wśród pacjentów poddanych limfadenektomii, 22,1% miało przerzuty do węzłów chłonnych (LNI), a 17,7% wykazało obecność LVI w ostatecznym badaniu histopatologicznym. Analiza jednoczynnikowa wykazała związek LVI z wieloma czynnikami kliniczno-patologicznymi, w tym z PSA, MRI i cT. Najważniejszymi predyktorami LVI były: zaawansowane stadium kliniczne cT3-4, wysoki GS, przedoperacyjny poziom PSA  $\geq 20$  oraz duży udział komórek nowotworowych w biopsji ( $>50\%$ ). W analizie wieloczynnikowej potwierdzono, że cT3-4 oraz wysoki PPBC były najsilniejszymi predyktorami LVI. Ponadto, stadium pT3-4, EPE (nie „ECE” – prostata nie ma „prawdziwej” torebki) oraz obecność LVI były kluczowymi predyktorami przerzutów do węzłów chłonnych.

Wnioski płynące z badań są logicznie uzasadnione, choć należałoby się zastanowić, na ile ich zastosowanie w praktyce klinicznej wymaga dalszych badań. Autor słusznie podkreśla znaczenie LVI jako czynnika predykcyjnego i rokowniczego, co może prowadzić do rewizji istniejących strategii terapeutycznych w raku prostaty, jednak zaleca się ostrożność w interpretacji wyników ze względu na ograniczenia badania. Osobiście sprawdziłbym na ile dodanie LVI do uznanych modeli poprawia zdolność predykcyjnej modelu regresji logistycznej i czy zwiększa tzw. clinical net benefit w decision curve analysis. Meta-analizę raczej wykonałbym w programie R aniżeli RevMan celem personalizacji rycin. Również  $I^2$  jest wątpliwą metodą statystyczną, ponieważ jest hybrydą wielkości próby i siły wyników (może wskazywać na niewielki stopień heterogeniczności na dużej próbie lub duży stopień heterogeniczności na małej próbie). Wiem, że większość autorów wykorzystuje  $I^2$ , aczkolwiek topowi edytorzy statystyczni na świecie są przeciwnikami  $I^2$ .

## **Podsumowanie**

Rozprawa doktorska lek. Jakuba Karwackiego to solidna praca, która wnosi istotny wkład w zrozumienie roli LVI w raku gruczołu krokowego. Praca charakteryzuje się wysokim poziomem merytorycznym oraz rzetelnością w analizie danych.

Autor wykazał się nie tylko dogłębną znajomością tematu, ale również umiejętnością przeprowadzania kompleksowych analiz badawczych, co jest godne podziwu, zwłaszcza biorąc pod uwagę wiek doktoranta. Należy również podkreślić, że lek. Jakub Karwacki przed rozpoczęciem specjalizacji w urologii, już osiągnął znaczący sukces naukowy, co jest niezwykle obiecującym prognostykiem na przyszłość. Jego dokonania naukowe już teraz stawiają go w czołówce młodych adeptów urologii w Polsce.

Przekazana mi rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. Art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2018 poz. 1668) - z całym przekonaniem wnioskuję do Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Wnioskuję również o wyróżnienie pracy.

Z poważaniem

A handwritten signature in blue ink that reads "Paweł Rejwa". The signature is written in a cursive, slightly slanted style.