

Dr hab. n. med. Andrzej Antczak

Poznań, 31.7.2019

Kierownik Katedry i Kliniki Urologii

I Onkologii Urologicznej

Uniwersytet Medyczny

Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Ocena dorobku naukowego lekarza Michała Matuszewskiego w postępowaniu o nadanie stopnia naukowego doktora nauk medycznych .

Recenzja na podstawie cyklu publikacji pt. „Uroplakina II i IIIa jako czynniki prognostyczne w raku pęcherza moczowego”.

W wysoko rozwiniętych krajach choroby nowotworowe są główną przyczyną zgonów. Nowotwory złośliwe powstają w wyniku genetycznie uwarunkowanej predyspozycji oraz wpływu czynników środowiskowych. Około 30% wszystkich nowotworów powstaje w wyniku wysokiej, genetycznie uwarunkowanej predyspozycji. W zależności od rodzaju uszkodzeń i miejsca uszkodzenia DNA różny jest typ dziedziczenia oraz charakterystyka rodowodowo-kliniczna.

Nowotwory urologiczne stanowią istotne wyzwanie dla współczesnej medycyny. Pomimo poprawy w diagnostyce i udoskonalaniu technik operacyjnych oraz wprowadzania nowych leków onkologicznych w dalszym ciągu wyniki leczenia schorzeń onkologicznych układu moczowo-płciowego są niezadowalające.

Rak pęcherza moczowego należy do częściej występujących nowotworów u starszych osób – jest czwarty pod tym względem wśród mężczyzn i ósmy wśród kobiet. Nowotwory pęcherza moczowego rozpoznawane są głównie u mężczyzn po 45 roku życia. Diagnostyka i nadzór raka pęcherza opierają się głównie na endoskopii. Badanie endoskopowe to jedyne badanie, które polega na wzrokowej ocenie błony śluzowej wyściełającej cewkę i pęcherz moczowy pod kontrolą wzroku. Jest zabiegiem powszechnie stosowany przez urologów do oceny hematurii, nadzoru raka pęcherza, eliminowania objawów z dolnych dróg moczowych, wykonania drobnych zabiegów.

Na przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe pt. „Uroplakina II i IIIa jako czynniki prognostyczne w raku pęcherza moczowego" składają się 3 prace lekarza Michała Matuszewskiego, w dwóch pracach w/w jest pierwszym autorem, a w jednej pracy – drugim. Sumarczyny IF prac wchodzących w skład osiągnięcia wynosi 5.166, a punktacji MniSW/KBN — 64 pkt.

Trzy prace oryginalne dotyczące ściśle tematu osiągnięcia naukowego i powstały przy współpracy z Katedrą Toksykologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Cele badań realizowano przeprowadzając prospektywną analizę wyników badań laboratoryjnych przeprowadzonych na materiale pozyskanym od pacjentów z rozpoznaniem wcześniej rakiem pęcherza moczowego po zabiegach przezcewkowej elektroresekcji guza pęcherza moczowego lub cystektomii radykalnej w latach 2014 - 2016. Na podstawie badania histopatologicznego określano stopień zaawansowania NMIBC/MIBC oraz stopień złośliwości LG/HG. Otrzymane wyniki porównano do wyników, które otrzymano w grupie kontrolnej /zdrowe osoby/.

Celem pracy doktorskiej było określenie wartości prognostycznej stężeń uroplakiny II i IIIa u chorych na raka pęcherza moczowego.

W pierwszej pracy poddanej ocenie lekarz Michała Matuszewskiego „**Uroplakins and their potential applications in urology**” celem było pokazanie możliwych klinicznych zastosowań uroplakin. Lekarz Michała Matuszewskiego przedstawił liczne schorzenia układu moczowego i ich związek z uroplakinami. Autor przedstawił przegląd badań i najnowszych metod terapeutycznych z zastosowaniem i wykorzystaniem nowoczesnych testów do diagnostyki z użyciem uroplakin, Omówiono dostępne technologie z ich zaletami i wadami, a także badania dotyczące ich skuteczności. W podsumowaniu lekarz Michał Matuszewski stwierdził, że uroplakiny jako produkt końcowy komórek urotelialnych mają unikalne cechy i złożoną strukturę. Są one niezbędne do prawidłowego funkcjonowania dróg moczowych. Wiedza na ich temat zapewnia nam nowy punkt widzenia na znane choroby. Uroplakiny mogą stać się klinicznie znaczącym celem diagnostycznym lub terapeutycznym wielu zaburzeń dróg moczowych. Potrzebne są jednak dalsze badania, aby uzyskać lepszą wiedzę na temat uroplakin.

W drugiej pracy lekarza Michała Matuszewskiego **Uroplakin IIIa Is a Marker in Bladder Cancer but Seems Not to Reflect Chemical Carcinogenesis** celem pracy było znalezienie odpowiedzi na pytanie czy uroplakiny mogą być uznane jako potencjalne markery raka urotelialnego.

Grupa badana składała się z 61 pacjentów hospitalizowanych od września 2014 roku do lipca 2015 roku. W grupie tej było 51 mężczyzn (84%) i 10 kobiet (16%), średni wiek 66 lat (41-88). Wszyscy pacjenci zostali poinformowani o badaniu a udział był dobrowolny. Autorzy uzyskali świadomie podpisane pisemne zgody. Grupa kontrolna składała się z 33 zdrowych osób, 28 mężczyzn (85%) i 5 kobiet (15%).

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą oprogramowania Statistica PL (wersja 13.1). Normalność dystrybucji sprawdzono testami Lilliefors i

Kolmogorov-Smirnov. Zastosowano test t-Studenta dla danych parametrycznych i test U Manna-Whitneya dla danych nieparametrycznych.

Na podstawie osiągniętych wyników Autor wykazał, że stężenie uroplakiny IIIa jest wyższe w osoczu niż w surowicy. Badanie wykazało zwiększone stężenie uroplakiny IIIa w osoczu ($p < 0,001$) i moczu ($p < 0,001$) u pacjentów z rakiem pęcherza moczowego w porównaniu z grupą kontrolną -zdrowi. Wyniki badania wykazały niższą czułość (69%) i wyższą swoistość (88%) dla uropakiny IIIa w moczu w porównaniu z innymi doniesieniami. Różnica między wynikami lekarza Michała Matuszewskiego a publikowanymi wcześniej mogą być spowodowane różnymi liczbami pacjentów z inwazyjnym i nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego w badanych grupach.

Wysoka czułość i swoistość uroplakiny IIIa w osoczu w badaniu przeprowadzonym przez autora odpowiednio 79% i 91% wskazuje możliwość zastosowania tych testów w diagnostyce raka pęcherza moczowego.

Uzyskane wyniki również nie wykazały znaczącej różnicy między poziomem uroplakiny IIIa w moczu lub osoczu w zależności od charakteru guza określanego w badaniu histopatologicznym jako LG lub HG.

Badanie wykazało wartość diagnostyczną w moczu i osoczu uroplakiny IIIa w raku pęcherza moczowego - dobra czułość, swoistość i predykcja wartość.

Trzecia podana ocenie praca lekarza Michała Matuszewskiego „**Preliminary evaluation of the diagnostic usefulness of uroplakin 2 with of the antioxidant potential of patients with bladder cancer**”, której celem była ocena wartości diagnostycznej uroplakiny II w raku pęcherza moczowego, mierzonej w moczu i osoczu pacjentów z nowotworem pęcherza moczowego, o różnym stopniu zaawansowania. Ta uroplakina II nie była wcześniej badana. Ponadto, autor podjął się zbadania wzajemnych stosunków uroplakiny II i innych parametrów, takich jak uroplakin 3a (UP3a) 8-hydroksy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) oraz S-

transferazy glutationowej izozyme- π (GST π). Grupa objęta badaniem podobnie jak grupa kontrolna były takie jak prezentowane w podanej ocenie pracy drugiej. Również analizę statystyczną wykonano wykorzystując testy podane w pracy drugiej.

Średnie stężenie uroplakiny II w osoczu w grupie pacjentów z rakiem pęcherza moczowego było 1,4 wyższe niż w grupie kontrolnej, a średnie stężenie uroplakiny II w moczu w grupie pacjentów z rakiem pęcherza moczowego było o 3,4 wyższe niż w grupie kontrolnej grupie.

Lekarza Michał Matuszewski wykazał użyteczność uroplakiny II ocenianej w moczu i osoczu jako potencjalnego markera we wczesnej diagnostyce raka pęcherza moczowego. Wskazane są dalsze badania nad zastosowaniem uroplakiny II jako markera w raku pęcherza moczowego w większej grupie pacjentów.

Podsumowując ocenę dorobku Kandydata należy podkreślić duże doświadczenie w pracy naukowej oraz konsekwencję w planowaniu zadań badawczych. W sposób planowy Kandydat rozwija swoją karierę naukową, która opiera się na identyfikacji markerów nowotworowych ich powiązanie z cechami klinicznymi. Prace te mają istotne znaczenia w opracowaniu efektywnych i ekonomicznie uzasadnionych wskazań do badań diagnostycznych. Dorobek naukowy lekarza Michał Matuszewski jest znaczący.

Podsumowując należy dodać że, doktorant poszukiwał w swoich pracach nowych wysoce efektywnych testów mających na celu ulepszenie metod badań diagnostycznych.

Po zapoznaniu się z przedstawionym cyklem publikacji lekarza Michała Matuszewskiego przedkładam Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego

Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lekarza medycyny Michała Matuszewskiego do kolejnych etapów przewodu doktorskiego.

W mojej opinii cykl publikacji pt. „Uroplakina II i IIIa jako czynniki prognostyczne w raku pęcherza moczowego” zasługuje na wyróżnienie. Wniosek mój motywuję podjęciem przez lekarza Michała Matuszewskiego w swoich badaniach trudnych tematów badań w diagnostyce nowotworów układu moczowego.

Dr hab. med. Andrzej Antczak

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Antczak', written in a cursive style.