

Łódź 15.11.2020 r.

Ocena dorobku naukowego dr. n med. Bartosza Małkiewicza, oraz rozprawy habilitacyjnej pt. "Ocena kliniczna roli rozszerzonej limfadenektomii uzupełnionej śródoperacyjnym obrazowaniem izotopowym w modyfikacji własnej u chorych na raka pęcherza moczowego poddanych cystektomii radykalnej".

Mam prawdziwą przyjemność i zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu ocenę dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego dr. n med. Bartosza Małkiewicza Adiunkta w Katedrze i Klinice Urologii i Onkologii Urologicznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Powyższą ocenę przeprowadziłem po zapoznaniu się z autoreferatem, wykazem opublikowanych prac naukowych, wykazem osiągnięć naukowych, stanowiących znaczny wkład w rozwój medycyny oraz pracy habilitacyjnej.

Dr. n med. Bartosz Małkiewicz uzyskał dyplom lekarza nr 16304 w 2000 roku na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Dyplom uzyskał z wynikiem bardzo dobrym fakt ten wysoko oceniły Władze uczelni: Dziekan Wydziału Lekarskiego oraz Rektor Uczelni wyróżnili lekarza Bartosza Małkiewicza Listami Gratulacyjnymi.

W roku 2007 na Wydziale Lekarskim Kształcenia Podyplomowego Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu Habilitant obronił pracę doktorską pt. "Ocena wartości prognostycznej p53, Bcl-2 i Ki-67 w raku stercza". Praca w roku 2006 została wyróżniona Nagrodą im. Tadeusza Krzeskiego przez Polskie Towarzystwo Urologiczne.

W roku 2009 dr. n med. Bartosz Małkiewicz zdał Europejski Egzamin Specjalizacyjny z urologii z wynikiem bardzo dobrym. Kierownikiem Jego specjalizacji

był dr. n. med. Tomasz Szydełko jeden z pionierów Polskiej Szkoły Laparoskopii Urologicznej.

Pracę zawodową i naukową związał Habilitant z Katedrą i Kliniką Urologii i Onkologii Urologicznej Akademii Medycznej a po reorganizacji Uniwersytetem Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Pełnił w niej funkcje: od 2001 do 2002 roku pracował w ramach wolontariatu, od 2003 do 2009 roku został zatrudniony w ramach wolontariatu do specjalizacji z urologii, od 2009 do 2019 roku pełnił funkcje starszego asystenta a od 2019 roku jest Zastępcą Kierownika Kliniki.

Dorobek naukowy Habilitanta to 62 publikacje naukowe w tym: 28 prac oryginalnych, 9 poglądowych, 4 opisy przypadków, 10 prac opublikowanych w suplementach czasopism, 12 rozdziałów w podręcznikach, 41 streszczeń prac ogłoszonych na zjazdach w tym 17 na zjazdach międzynarodowych. Łączny Impact Factor (IF) wynosi 41,367 a indeks MNiSW wynosi 598,0 punktów. Liczba cytowani na dzień 14.02.2020 r. wynosi 222, indeks Hirscha 8.

Zainteresowania dr. n. med. Bartosza Małkiewicza są bardzo szerokie, opracowując pracę doktorską pt. "Ocena wartości prognostycznej p53, Bcl-2, i Ki-67 w raku stercza". Autor wykazał, że wartość prognostyczna oznaczonej w biopsjach i materiale pooperacyjnym ekspresji immunohistochemicznej p53, i Ki-67 jest znikoma, a Bcl-2 ograniczona w zestawieniu z klasycznymi czynnikami predykcyjnymi raka stercza.

Zainteresowania Habilitanta nowotworami układu moczowego to także guzy nerek. Przeprowadzenie badań nad wartością predykcyjną ploidii DNA, frakcji fazy S i frakcji proliferacyjnej w porównaniu z klasycznymi czynnikami zaawansowania guza T i złośliwości G (Nuclear Grade). Autor zauważył, że aneuploidia w połączeniu ze stopniem zaawansowania T>2 wiązała się z 66,7% prawdopodobieństwem pojawienia się przerzutów u pacjentów z pierwotnie N0M0. Badania zostały opublikowane w pracy pt. „ DNA content as an advanced disease predictor in renal cancer”. w Adv.Clin.Exp.Med. 2005 Vol. 14; 4 suppl; 42 – 46.

W badaniach nad wartością stężenia hemoglobiny, OB i SICAM-1 w ocenie ryzyka powstania przerzutów u chorych na raka nerki wykazał, że SICAM-1 ma wyższą wartość prognostyczną niż klasyczne czynniki prognostyczne (OB, niskie stężenie

hemoglobiny) w przewidywaniu pojawienia się przerzutów raka nerki. Praca pt. „wartość stężenia hemoglobiny, OB i SICAM-1 w ocenie ryzyka powstania przerzutów u chorych na raka nerki”. Praca została opublikowana w Ann. Acad. Med. Siles. 2005 Vol.59: 2; 105 – 110.

Podobne badania przeprowadził habilitant u chorych z rakiem pęcherza moczowego leczonych dopęcherzową immunoterapią BCG. W badaniach tych oceniano zależności między stężeniem naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonka (VEGF) i tkankowego antygeny polipeptydowego (TPA) w surowicy i w moczu a konwencjonalnymi czynnikami prognostycznymi (stopień zaawansowania miejscowego i stopień złośliwości histopatologicznej). Na podstawie uzyskanych wyników zaobserwowano, że stężenie VEGF w moczu może mieć wartości rokownicze w przewidywaniu chorych z ryzykiem nawrotu i/lub progresji choroby. Badania opublikowano w Przegl. Urol. 2006: 4; 21 – 23. Oraz w Urol. Pol. 2006. 59: 2; 120 – 125.

Przeprowadził bardzo ciekawe badania dotyczące oznaczania stężenia uroplakiny (UPII) w moczu u chorych na raka pęcherza moczowego. Uzyskane wyniki pokazały, że w nowotworach pęcherza moczowego o niskim stopniu złośliwości obserwuje się wyższe stężenie uroplakiny. Badania te zostały przedstawione w pracy pt. „Preliminary evaluation of the diagnostic usefulness of uroplakin 2 with an assessment of the antioxidant potential of patients with bladder cancer “. Praca została opublikowana w Bio.Med.Res.Int. 2018. Vol.2018; art.8693297 [9 s]. Habilitant nadal interesuje się badaniami nad nowymi markerami prognostycznymi w nowotworach urologicznych, jest kierownikiem grantu własnego uczelni pt. „Znaczenie prognostyczne markerów immunohistochemicznych u chorych na nowotwory układu moczowego”.

Habilitant był członkiem grupy badającej 1793 mężczyzn w Polsce ustalającej czy wrodzona zmienność BRCA 1 wpływa na ryzyko raka gruczołu krokowego. W kolejnym badaniu oceniano wpływ obecności różnych alleli w trzech genach odpowiadających za naprawę uszkodzeń DNA (BRCA 1, CHEK 2, NBS 1). Śmiertelność była znacznie wyższa u nosicieli mutacji NBS 1. Prawdopodobnie obecność mutacji NBS 1 predysponuje do agresywnego raka prostaty. Wyniki badań opublikowano w licznych pracach, w czasopiśmie angielskojęzycznym, a

opracowany zestaw i sposób wykrywania agresywnego raka prostaty o złym rokowaniu został opatentowany (zgłoszenie patentowe Nr. P. 401271).

Zainteresowania dr. Bartosza Małkiewicza zabiegami laparoskopowymi w urologii pozwoliły na przedstawienie własnych doświadczeń w pracach naukowych jedną z ciekawszych jest praca propagująca laparoskopową nefrektomię u chorych otyłych. Autor przedstawił technikę zabiegu i jej skuteczność. Było to odważne wystąpienie pamiętając, że w latach 90 otyłość była względnym przeciwwskazaniem w tego typu zabiegach. Własne doświadczenia w tego typu zabiegach przedstawione zostały w pracy pt. "Laparoscopic radical nephrectomy in extremely obese patients" w Cent. Eur. J. Urol. 2012; 2: 100 – 102. Habilitant jest inicjatorem i organizatorem warsztatów laparoskopowych „Osiągnięcia nowoczesnej laparoskopii w leczeniu schorzeń nerek”, które odbywają się cyklicznie od 2017 roku.

Klinika Urologii UM im. Piastów Śląskich w 2017 roku była ośrodkiem, w którym dokonano najwięcej w Polsce pobrań nerek od żywych dawców techniką małoinwazyjną. Habilitant jest członkiem tego zespołu i uczestniczy we wszystkich dokonania naukowych programu. Klinika w roku 2019 za powyższą działalność została wyróżniona Nagrodą im. Prof. W. Brossa.

Dr. n med. Bartosz Małkiewicz jest autorem licznych prac kazuistycznych, które podobnie jak referaty wygłoszone na 17 zjazdach międzynarodowych i 24 na zjazdach krajowych uzupełniają znacząco jego działalność naukową i dydaktyczną. Prezentowana przez Habilitanta praca pt. "Znaczenie stężenia naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna (VEGF) i tkankowego antygenu polipeptydowego (TPA) w surowicy i w moczu u pacjentów z rakiem powierzchniowym (powinno być nienaciekającym) pęcherza moczowego, leczonych dopęcherzową immunoterapią BCG". na 36 Kongresie Naukowym Polskiego Towarzystwa Urologicznego w 2006 roku, w Poznaniu otrzymała nagrodę za najlepszą pracę przedstawioną w sesji SAU.

Habilitant nie tylko przedstawia na zjazdach naukowych własne doniesienia, jest również współprzewodniczącym i prowadzącym sesje naukowe m. in. Sesje Sekcji Adeptów Urologii.

Habilitant jest kierownikiem lub współwykonawcą dwóch grantów MNiSW – 05/I/2007 – Budowa efektywnych systemów przesiewowych w onkologii. Oraz

projektu finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki (konkurs SONATA) Nr: 2016/21/D/NZ7/02168. Tytuł: Ocena stymulacji głębokim polem elektromagnetycznym mięśnia dna miednicy u kobiet z objawami wysiłkowego nietrzymania moczu: randomizowane, pojedynczo zaślepienie badanie z grupą placebo.

Jest również członkiem 6 projektów własnych uczelni, w tym w dwóch jest kierownikiem. Był członkiem 8 badań klinicznych II, III, i IV fazy. Uczestniczył w 9 programach międzynarodowych. Jest współuprawnionym jednego patentu ( Nr P.401271 pod nazwą: „ Sposób i zestaw do wykrywania agresywnego raka prostaty o złym rokowaniu” ). Za swoją działalność naukową otrzymał łącznie 11 nagród i wyróżnień krajowych i międzynarodowych.

Jest recenzentem prac naukowych w: International Journal of Clinical Urology, Polish Annales of Medicine, Central European Journal of Urology, European Journal of Clinical and Experimental Medicine, oraz recenzentem streszczeń prac naukowych wygłaszanych na Kongresie Naukowym Polskiego Towarzystwa Urologicznego.

Habilitant współpracuje z licznymi naukowymi ośrodkami w kraju i zagranicą między innymi z: Pomorskim Uniwersytetem Medycznym, Dolnośląskim Centrum Onkologii – Katedra Onkologii. Zagraniczne ośrodki to: University Hospitals Leuven w Belgii, Department of Urology and Centre for Uroonkology, Semmelweis University, Budapest, Hungary. Uczestniczył w pięciu stażach i czternastu szkoleniach zagranicznych oraz w siedmiu szkoleniach krajowych. Jest członkiem pięciu towarzystw naukowych: Polskiego Towarzystwa Urologicznego, Europejskiego Towarzystwa Urologicznego, Międzynarodowego Towarzystwa Endourologicznego. W latach 2006 – 2007 był Przewodniczącym Sekcji Adeptów Polskiego Towarzystwa Urologicznego. Pełni również funkcję skarbnika Członka Zarządu Oddziału Dolnośląskiego Polskiego Towarzystwa Urologicznego.

Działalność dydaktyczna Habilitanta to prowadzenie zajęć ze studentami V roku Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Pełni funkcję promotora pomocniczego w dwóch przewodach doktorskich, jest kierownikiem specjalizacji z urologii dwóch lekarzy. Był opiekunem i kierownikiem staży cząstkowych lekarzy w trakcie specjalizacji z chirurgii, ginekologii, położnictwa, ortopedii i traumatologii, oraz praktyk organizowanych przez Dortmundzko-

Wrocławsko-Lwowską Fundację im. Św. Jadwigi – 2017 r. Jest również opiekunem Studenckiego Koła Naukowego działającego przy Klinice Urologii i Onkologii Urologicznej. Jest Członkiem Komisji Egzaminacyjnej w Państwowym Egzaminie Specjalizacyjnym z Urologii. Uczestniczył w przygotowaniu pytań do Lekarskiego Egzaminu Państwowego (LEP). Jest Członkiem Komisji Egzaminacyjnej do Szkoły Doktorskiej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Jest ekspertem zewnętrznym Agencji Badań Medycznych oceniającym wnioski o dofinansowanie projektów naukowych. Habilitant w działalności organizacyjnej pełnił wiele funkcji poczynając od : Członka Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w latach 2016 – 2019, Skarbnika Oddziału Dolnośląskiego Polskiego Towarzystwa Urologicznego od roku 2009, Konsultanta do spraw urologii w Dolnośląskim Centrum Onkologii we Wrocławiu, Przewodniczącego Sekcji Adeptów Urologii Polskiego Towarzystwa Urologicznego, Elektor do Rady Głównej Szkolnictwa Wyższego IX Kadencji. Od 2016 roku uczestniczy w organizacji Kongresów Naukowych Polskiego Towarzystwa Urologicznego, Konferencji Naukowych „Urosilesiana”, Konferencjach Naukowych Polsko-Ukraińskich.

Ukoronowaniem dotychczasowej obszernej działalności naukowej, dydaktycznej oraz organizacyjnej dr. n med. Bartosza Małkiewicza jest praca habilitacyjna pt. „ Ocena kliniczna roli rozszerzonej limfadenektomii uzupełnionej śródoperacyjnym obrazowaniem izotopowym w modyfikacji własnej u chorych na raka pęcherza moczowego poddanych cystektomii radykalnej”. Praca wydana przez Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich w 80 egzemplarzach o bardzo starannej szacie graficznej w 2020 roku. Zawiera 204 strony druku. Podzielona jest na 9 rozdziałów: wstęp, założenia i cel pracy, materiał kliniczny i metody badań, wyniki, omówienie wyników, wnioski, piśmiennictwo, streszczenie w języku polskim i w języku angielskim.

We wstępie Autor bardzo dokładnie omówił epidemiologię, patofizjologię, oraz patomorfologię raka pęcherza moczowego ze szczególnym uwzględnieniem roli układu chłonnego w przebiegu raka pęcherza moczowego.

W rozdziale założenia i cel pracy Autor uzasadnia podjęcie tego trudnego tematu zwracając uwagę, że pomimo powszechnie stosowanej cystektomii z

limfadenektomią w naciekającym raku pęcherza moczowego 10-letnie przeżycie swoiste dla nowotworu osiągnie jedynie 66,8% chorych. Jednocześnie należy pamiętać, że u chorych ze zmianami w węzłach chłonnych potwierdzonych podczas zabiegu cystektomii 10-letnie przeżycie wolne od progresji wynosi od 15 do 35%. Należy pamiętać, że wraz ze wzrostem zaawansowania stadium T 3, T4 odsetek ten zmniejsza się. Obecnie limfadenektomia jest powszechnie uznanym i akceptowanym sposobem leczenia. Jednak jej zakres jest nadal dyskutowany. Brak jest zgody co do minimalnej liczby usuwanych węzłów chłonnych, oraz przedoperacyjnego określenia zakresu zmian w węzłach chłonnych. Po analizie piśmiennictwa Habilitant postanowił zbadać czy u pacjentów chorych na raka pęcherza moczowego poddanych cystektomii radykalnej:

Rozszerzona limfadenektomia uzupełniona techniką śródoperacyjnego obrazowania węzłów wartowniczych w porównaniu z tzw. standardową limfadenektomią przynosi korzyści onkologiczne, w ocenie przeżycia całkowitego, swoistego, dla raka i wolnego od progresji.

Czy taki sposób leczenia zmniejsza liczbę zgonów z powodu raka pęcherza.

Czy wykrywanie węzłów wartowniczych pozwala na uniknięcie pełnej limfadenektomii.

Czy proponowana metoda powoduje większą liczbę powikłań okołoperacyjnych.

Czy istnieją parametry lub ich kombinacje pozwalające na wyselekcjonowanie chorych, u których można ograniczyć zakres limfadenektomii lub z niej zrezygnować,

Czy na podstawie lokalizacji guza w pęcherzu można przewidzieć topografię przerzutów węzłowych.

Czy zastosowanie chemioterapii neoadiuwantowej ma wpływ na odsetek chorych z dodatnimi węzłami chłonnymi i prawdopodobieństwo przeżycia,

Czy jest możliwa identyfikacja stacji węzłowej z minimalnym ryzykiem występowania przerzutów,

Czy charakterystyka usuniętych węzłów chłonnych (liczba, odsetek zajętych przez raka, inwazja pozatorebkowa) ma wartość prognostyczną w ocenie przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego.

W rozdziale materiał kliniczny i metody badania Habilitant przedstawił grupę 134 chorych leczonych w latach 2015 do 2018 r. w Klinice Urologii i Onkologii Urologicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Chorych podzielonych na dwie grupy. Pierwsza to 66 chorych leczonych na drodze cystektomii radykalnej z rozszerzoną limfadenektomią uzupełnioną obrazowaniem węzła wartowniczego.

Druga grupa to 68 chorych leczonych cystektomią radykalną ze standardową limfadenektomią. Do leczenia kwalifikowano chorych z potwierdzonym histopatologicznie naciekającym rakiem pęcherza moczowego w stopniu zaawansowania T2 – T4, N0 – Nx, M0, i chorych z nienaciekającym mięśniówką rakiem pęcherza nie reagującym na dopęcherzową immunoterapię BCG. Rodzaj odprowadzenia moczu po cystektomii był ustalane wspólnie z pacjentem. Przedstawiona w tym rozdziale technika badania i leczenia wzbogacona została pięcioma rycinami przedstawiającymi zakres obu rodzajów limfadenektomii.

Opracowanie statystyczne przeprowadzono metodą analizy wariancji ANOVA, dla grup o niejednorodnej wariancji testem nieparametrycznym U Manna-Whitney'a, testem Kruskala-Wallisa, testem Bartletta. Analizę statystyczną przeprowadzono wykorzystując komputerowe pakiety programów statystycznych EPIINFO Ver.7.2.3.1.

W rozdziale wyniki Autor zamieścił 45 tabel i 43 ryciny pozwalające na łatwiejsze omówienie i zrozumienie bardzo obszernego materiału. Analizowany materiał podzielony jest na podrozdziały:

porównanie obu grup przed leczeniem – charakterystyka ogólna,

porównanie cech patologicznych,

ocena wyników limfadenektomii,

ocena techniki węzła wartowniczego,

ocena topografii guza pierwotnego,



czynniki ryzyka wystąpienia przerzutów węzłowych,

ocena wyników onkologicznych,

ocena powikłań.

Uzyskane wyniki Autor szczegółowo przedstawił w rozdziale omówienie wyników. Rozdział ten to bardzo wnikliwa i krytyczna ocena własnych badań w odniesieniu do prac prowadzonych na świecie przez innych uczonych. Tak merytoryczna a zarazem krytyczna ocena własnych badań pozwoliła Habilitantowi na przedstawienie następujących wniosków:

1. Limfadenektomia rozszerzona uzupełniona techniką badania węzła wartowniczego w porównaniu z zakresem standardowym nie ma znamiennego statystycznie wpływu na prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego, swoistego dla nowotworu i wolnego od progresji.
2. Połączenie rozszerzonego zakresu limfadenektomii z obrazowaniem węzłów wartowniczych zapewnia lepszą ocenę cechy pN w porównaniu z mniej rozległymi schematami.
3. Obszar dołów Marcille'a jest najmniej prawdopodobną lokalizacją izolowanych przerzutów węzłowych w obszarze miednicy.
4. Technika badania węzła wartowniczego charakteryzuje się ograniczeniami wartości diagnostycznej, jednak jej zastosowanie jako uzupełnienie limfadenektomii pozwala na uwidocznienie niestandardowych szlaków drenażu chłonki, które mogą być potencjalną drogą powstania przerzutów.
5. Rozszerzony zakres limfadenektomii w połączeniu z metodą obrazowania węzła wartowniczego nie powoduje istotnie większej liczby powikłań.
6. Limfangioinwazja oraz zajęcie przez guz pierwotny więcej niż 2 ścian w pęcherzu moczowym są niezależnymi czynnikami ryzyka występowania przerzutów węzłowych, jednak ich ocena nie powinna decydować o rezygnacji z limfadenektomii w czasie radykalnej cystektomii.

Przedstawione wnioski są zgodne z celem pracy.

W rozdziale piśmiennictwo Autor zamieścił 417 pozycji piśmiennictwa cytowanego w pracy. Pracę kończą streszczenia w języku Polskim i Angielskim.

Habilitant prezentowaną pracą próbuje wykazać znaczenie limfadenektomii i jej zakresu w cystektomii z powodu naciekającego raka pęcherza moczowego. Uzyskane wyniki pokazują, że obie metody są porównywalne w ocenie przeżycia całkowitego, swoistego dla nowotworu i wolnego od progresji. Zwraca uwagę, że limfadenektomia z obrazowaniem węzłów wartowniczych zapewnia lepszą ocenę cechy pN, pokazuje, że obszar dołów Marcielle'a jest najmniej prawdopodobną lokalizacją izolowanych przerzutów węzłowych w miednicy, pozwala na uwidocznienie niestandardowych szlaków drenażu chłonki, potencjalnych dróg powstania przerzutów, zabieg ten nie zwiększa liczby powikłań. Podsumowując twierdzą, że praca habilitacyjna jest w całości oryginalnym opracowaniem Autora. Zawarte w pracy wyniki znajdują zastosowanie w tworzeniu jednolitych schematów postępowania w naciekającym raku pęcherza moczowego w Polsce.

Oceniając pracę habilitacyjną, bardzo obszerny dorobek naukowy, dydaktyczny, organizacyjny dr. n med. Bartosza Małkiewicza na Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich, w Polskim Towarzystwie Urologicznym oraz w innych licznych instytucjach naukowych krajowych i zagranicznych uważam, że Habilitant jest bardzo dojrzałym lekarzem i pracownikiem naukowym prowadzącym merytorycznie i obiektywnie samodzielne badania naukowe. Działalność dydaktyczna i organizacyjna Habilitanta wzbogaca Jego zasługi dla Kliniki, Uniwersytetu i całego środowiska urologicznego w Polsce. Oceniając bardzo wysoko osiągnięcia naukowe, pracę organizacyjną oraz dydaktyczną z prawdziwą satysfakcją przedstawiam wniosek Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie dr. n med. Bartosza Małkiewicza do dalszych etapów nadania stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych. Jednocześnie widząc możliwości praktycznego zastosowania przeprowadzonych badań, proszę Wysoką Radę Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o jej wyróżnienie.

KIEROWNIK  
Oddziału Urologii Ogólnej, Onkologicznej  
(Czynnościowej) - II Klinika Urologii  
*Różański*  
prof. dr hab. n. med. Waldemar Różański