



# UNIwersytet Medyczny IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

*Prof. dr hab. med. Romuald Zdrojowy*

Wrocław, 20.09.2021 r.

*Klinika Urologii UCU UMW*

*ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław*

*e-mail: [romuald.zdrojowy@umw.edu.pl](mailto:romuald.zdrojowy@umw.edu.pl)*

## **Recenzja**

rozprawy doktorskiej lek. Mateusza Jobczyka pt. „Ocena wyników leczenia nienaciekającego raka pęcherza moczowego u pacjentów hospitalizowanych w latach 2005-2015 w Oddziale Urologii SP ZOZ MSWiA w Łodzi”.

Nowotwory złośliwe pęcherza moczowego, spośród których w Polsce dominuje rak przejściowonabłonkowy, ze względu na częstość występowania określoną wskaźnikami zachorowalności i chorobowości, stanowią istotny problem terapeutyczny. Rak pęcherza moczowego stanowi około 3% wszystkich nowotworów złośliwych będąc trzecim, po raku płuca i gruczołu krokowego, nowotworem rozpoznawanym u mężczyzn. Zachorowalność na ten nowotwór wzrosła niemal czterokrotnie w ciągu ostatnich 40 lat. Ze względu na historię naturalną tego schorzenia oraz metody leczenia powszechnie uznawany jest podział na postacie powierzchniowe (nieinwazyjne, NMIBC) i naciekające (inwazyjne, MIBC). Około 75% przypadków raka pęcherza jest diagnozowana wcześniej (tj. w mniejszym stopniu zaawansowania), jako nienaciekający mięśniówkę rak pęcherza moczowego (NMIBC), którego leczenie opiera się na wykonaniu zabiegu przezcewkowej resekcji z ewentualnym dodatkiem leczenia dopęcherzowego. Regularna kontrola, a przy tym estymacja ryzyka wznowy lub progresji (NMIBC do MIBC) pozostaje kluczowym aspektem wydłużającym przeżycie pacjentów z tym nowotworem.

Pomimo postępu medycyny, nowotwory złośliwe wciąż stanowią istotny problem zdrowotny i społeczny, a rak pęcherza moczowego pozostaje jednym z najczęściej

diagnozowanych nowotworów. Pomimo postępu medycyny, nowotwory złośliwe wciąż stanowią istotny problem zdrowotny i społeczny, a rak pęcherza moczowego pozostaje jednym z najczęściej diagnozowanych nowotworów. W populacji ogólnej na całym świecie, wśród wszystkich nowotworów złośliwych, rak pęcherza moczowego zajmuje jedenaste miejsce, a wśród mężczyzn siódme miejsce pod względem częstości występowania.

Raki powierzchniowe (nienaciekające, NMIBC) pęcherza moczowego stanowią grupę niejednorodną. Dość powszechnie przyjęta jest definicja WHO z 1973 roku, która obejmuje nowotwory nienaciekające błony mięśniowej właściwej pęcherza moczowego, a więc stadia Tis, Ta i T1. Znajduje się w niej obok guzów nienaciekających rak T1, który przekroczył już błonę podstawną i nacieka podnablonkową tkankę łączną. Guz ten ma zatem możliwość kontaktu z naczyniami krwionośnymi i limfatycznymi w zrębie łącznotkankowym, stanowiącym drogę przerzutów do innych narządów i węzłów chłonnych. Liczne dane z literatury wskazują, że u chorych w stadium Ta, Tis nie spotyka się jednoczesnego zajęcia węzłów chłonnych, podczas gdy rakom T<sub>1</sub> w 5%-10% przypadków towarzyszy zajęcie regionalnych węzłów chłonnych. Biologiczne cechy guzów T<sub>1</sub>, ich skłonność do nawrotów i progresji jednoznacznie zbliża je do nowotworów T<sub>2</sub>, a ich fenotyp molekularny jest podobny do fenotypów guzów inwazyjnych.

We wstępie Doktorant omówił szczegółowo epidemiologię raka pęcherza, jego charakterystykę kliniczną, predykcję nawrotu i progresji nieinwazyjnego raka pęcherza (NMIBC) oraz diagnostykę i leczenie NMIBC. Rozdziały te w sposób wyczerpujący dostarczają aktualną wiedzę w temacie NIBC.

Głównym celem badania, które przeprowadził Doktorant, była ocena sytuacji epidemiologicznej raka pęcherza moczowego w Polsce a także, w oparciu o zebrany materiał kliniczny, próba walidacji oraz oceny przydatności najlepiej poznanych narzędzi prognostycznych dla NMIBC (EORTC oraz CUETO). W dalszej kolejności, w oparciu o zgromadzony materiał oraz dane kliniczne uzyskane w drodze współpracy międzynarodowej, podjął się próby stworzenia nowego (udoskonalonego) narzędzia predykcyjnego, oceniającego ryzyko wznowy i progresji NMIBC z wykorzystaniem najnowszych metod sztucznej inteligencji.

Zasadniczym elementem pracy jest cykl publikacji, złożony z trzech artykułów naukowych, z których dwa są zamieszczone w czasopismach posiadających współczynnik wpływu (Impact Factor, IF). Są to następujące artykuły naukowe:

1. *Years of life lost due to bladder cancer among the inhabitant of Poland in the years 2000 to 2014.*

- a. Autorzy: Mateusz Jobczyk, Małgorzata Pikala, Waldemar Różański, Iwona Maniecka-Bryła.
- b. Miejsce publikacji: Cent European J Urol. 2017;70(4):338-343. doi: 10.5173/cej.2017.1521. Epub 2017 Sep 22. [10].
- c. Bibliometria: Impact Factor = brak; Punkty MNiSW = 14.

2. *Validation of EORTC, CUETO, and EAU risk stratification in prediction of recurrence, progression, and death of patients with initially non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC): A cohort analysis.*

- a. Autorzy: Mateusz Jobczyk, Konrad Stawiski, Wojciech Fendler, Waldemar Różański.
- b. Miejsce publikacji: Cancer Med. 2020 Mar 26. doi: 10.1002/cam4.3007. [78]
- c. Bibliometria: Impact Factor = 4,452; Punkty MNiSW = 70.

3. *Deep Learning-based Recalibration of the CUETO and EORTC Prediction Tools for Recurrence and Progression of Non-muscle-invasive Bladder Cancer.*

- a. Autorzy: Mateusz Jobczyk, Konrad Stawiski, Marcin Kaszkowiak, Paweł Rajwa, Waldemar Różański, Francesco Soria, Shahrokh F. Shariat, Wojciech Fendler.
- b. Miejsce publikacji: Eur Urol Oncol 2021 Jun 3;S2588-9311(21)00112-7. doi: 10.1016/j.euo.2021.05.006. [79].
- c. Bibliometria: Impact Factor = 7,749; Punkty MNiSW = 20 pkt.

Ad. 1. Celem **pierwszej publikacji** była ocena liczby utraconych lat życia SEYLL (Standard Years of Life Lost) przez mieszkańców Polski z powodu raka pęcherza moczowego, określenie trendów śmiertelności oraz obliczenie tempa zmian, które zaszły w ciągu pierwszych 15 lat XXI wieku.

Materiał do badań stanowiła baza danych obejmujących 44 283 akta zgonu polskich mieszkańców, którzy zmarli z powodu raka pęcherza w latach 2000-2014. Liczbę utraconych lat życia obliczono za pomocą wskaźników SEYLL. Wskaźnik zgonów wzrósł z 10,79 na

100000 mężczyzn w 2000 r. do 14,30 w 2014 r. Wskaźnik zgonów spadł z 23,27 w 2000 r. do 22,48 w 2014 r. u mężczyzn, ale wzrósł z 3,54 w 2000 r. do 3,83 w 2014 r.

Doktorant wykazał, że każdy mężczyzna, który zmarł w roku 2000 w Polsce z powodu raka pęcherza, stracił średnio 18,8 lat życia, podczas gdy w roku 2014 współczynnik ten spadł do 17 lat. Podobnie liczba utraconych lat życia na jedną kobietę spadła w Polsce z 16,2 lat w roku 2000 do 15,7 lat w roku 2014. W podobnej analizie pacjentów, u których rozpoznano raka pęcherza w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej, stwierdzono, że utrata mediany oczekiwanej długości życia w momencie rozpoznania wynosiła od 3,9 do 12 lat dla mężczyzn i od 6,5 do 13 lat dla kobiet. Doktorant udowodnił, iż pomimo przedłużenia życia, polscy pacjenci wciąż tracą zbyt wiele lat życia z powodu raka pęcherza moczowego, w porównaniu z pacjentami ze Stanów Zjednoczonych.

Ad. 2. W **drugiej publikacji** cyklu do doktoratu została dokonana retrospektywna analiza kohortowa 322 pacjentów z nowo zdiagnozowanym nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego, która oceniła zgodność i dokładność prognozowania nawrotu i progresji za pomocą narzędzi zalecanych przez EAU (European Association of Urology), EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) oraz CUETO (Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico). Do analizy włączono kohortę pacjentów, którą stanowili chorzy hospitalizowani w Oddziale Urologii Samodzielnego Publicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Łodzi. Obserwacje prowadzono do sierpnia 2017 celem dokładnej ewaluacji danych oraz zbierania informacji pod względem nawrotu choroby, progresji lub śmierci chorych.

Doktorant udowodnił, że narzędzia EORTC i CUETO wykazały się podobnymi właściwościami prognostycznymi u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wg EAU, leczonych z wykorzystaniem BCG. Doktorant wyciągnął wniosek, że pomimo umiarkowanej zdolności prognostycznej walidowanych narzędzi, EORTC wykazywało najlepsze zdolności predykcyjne dla NMIBC leczonego operacyjnie z lub bez zastosowania wlewk BCG i bez natychmiastowej chemioterapii pooperacyjnej.

Ad. 3. W **trzeciej publikacji** po weryfikacji, że narzędzia EORTC i CUETO charakteryzują się umiarkowanymi zdolnościami predykcyjnymi wznowy i progresji NMIBC Doktorant podjął próbę stworzenia lepszego narzędzia wykorzystującego te same czynniki predykcyjne, ale uwzględniające skomplikowane relacje między nimi. Dokonano tego

poprzez wykorzystanie głębokich sztucznych sieci neuronowych do stworzenia finalnego modelu prognostycznego.

Celem tej publikacji było stworzenie i walidacja nowego narzędzia do przewidywania nawrotów i progresji raka pęcherza moczowego, we wczesnym stadium zaawansowania dostępnego w codziennej praktyce urologicznej. Grupy ryzyka EORTC, EAU i CUETO, mimo że nadal pozostają uniwersalnymi narzędziami decyzyjnymi w codziennej praktyce klinicznej, charakteryzowały się umiarkowaną skutecznością w przewidywaniu przeżycia wolnego od nawrotu i przeżycia wolnego od progresji w NMIBC. Prezentowane modele były trenowane przy użyciu głębokich sieci neuronowych integrowanych z modelem Coxa, z autorskim przeszukiwaniem siatki hiperparametrów. W porównaniu do innych publikacji stworzony model predykcyjny w dokładniejszym stopniu przewidywał ryzyko wznowy i progresji raka pęcherza moczowego oraz przewyższał standardowe narzędzia do stratyfikacji ryzyka, jednocześnie nie wykazując cech przeuczenia. Poprzez umieszczenie własnego modelu predykcyjnego w aplikacji internetowej Doktorant udostępnił klinicystom narzędzie, które może oszacować RFS i PFS na podstawie poszczególnych czynników predykcyjnych. Dodatkowo, uwzględnienie w modelach otrzymywania leczenia dopęcherzowego oznacza, że mogą one pomóc w ocenie korzyści lub szkód związanych z tymi terapiami dla pacjentów z daną charakterystyką kliniczną. Stworzone przez Doktoranta narzędzie przewyższa zdolność predykcyjną obecnie zalecanych skal - EORTC i CUETO i jest łatwe do zastosowania w codziennej praktyce klinicznej. Narzędzie jest dostępne w postaci aplikacji internetowej bezpłatnie na stronie <https://biostat.umed.pl/deepNMIBC/>. Warto zaznaczyć, że główną zaletą modelu Doktoranta jest możliwość rozpoznawania skomplikowanych wzorców za pomocą podejścia do modelowania danych z wykorzystaniem głębokiego uczenia

Doktorant sformułował trzy obszerne wnioski, które wynikają z publikacji włączonych do cyklu prac. Wnioski te są poprawne.

Doktorant do cyklu dołączył odpowiednie piśmiennictwo, które liczy 80 pozycji. Piśmiennictwo to jest sumą pozycji z artykułów włączonych do cyklu doktorskiego.

Prezentowane pozycje cyklu doktorskiego są wkomponowane w jednolite wydawnictwo książkowe. Materiał przesłany mi do recenzji został przedstawiony w następujących rozdziałach:

- WSTĘP
  - Epidemiologia raka pęcherza
  - Charakterystyka kliniczna

- Predykcja nawrotu i progresji NMIBC
- Diagnostyka i leczenie NMIBC
- CEL PRACY
- PRACE WŁĄCZONE DO CYKLU
  - Years of life lost due to bladder cancer among the inhabitant of Poland in the years 2000 to 2014
  - Validation of EORTC, CUETO, and EAU risk stratification in prediction of recurrence, progression, and death of patients with initially non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC): A cohort analysis
  - Deep Learning-based Recalibration of the CUETO and EORTC Prediction Tools for Recurrence and Progression of Non-muscle-invasive Bladder Cancer
- WNIOSKI
- SPIS TABEL
- PIŚMIENNICTWO
- STRESZCZENIE (PO POLSKU)
- SUMMARY (IN ENGLISH)
- WYKAZ SKRÓTÓW
- ZAŁĄCZNIKI

Ponadto Doktorant zamieścił w wydawnictwie książkowym:

- Zgodę komisji bioetycznej
- Oświadczenia autorów
- Wniosek o dostęp do bazy PESEL.

Na zakończenie chciałbym szczególnie podkreślić, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Mateusza Jobczyka pt. „Ocena wyników leczenia nienaciekającego raka pęcherza moczowego u pacjentów hospitalizowanych w latach 2005-2015 w Oddziale Urologii SP ZOZ MSWiA w Łodzi” podejmuje niezwykle istotny problem kliniczny. Składa się na nią cykl tematyczny złożony z trzech publikacji, w tym dwóch zamieszczonych w czasopiśmie z IF; publikacje te są rzetelnie opracowane, cechują się konsekwencją założonego toku rozumowania, a wnioski mają oparcie we wcześniej uzyskanych wynikach. Przedłożone publikacje stanowią samodzielne rozwiązanie problemu naukowego. Świadczy to, że Doktorant bardzo dobrze opanował warsztat, niezbędny w opracowywaniu zagadnień naukowych, a także wykazał ogólną wiedzę teoretyczną w odnośnej dziedzinie.

Przedstawione powyżej uzasadnienie pozwala więc, zgodnie z moją wiedzą i sumieniem, przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, wniosek o dopuszczenie lekarza Mateusza Jobczyka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, mając na uwadze wagę poruszanych problemów oraz ich znaczenie kliniczne wnoszę o jej wyróżnienie.

Romuald Zarojewy

Prof. dr hab. med. Romuald Zarojewy  
specjalista urolog  
5477980 tel. 0601 772623