

prof. dr hab. n. med. Marcin Słojewski
Katedra i Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej
Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Recenzja pracy doktorskiej lek. Mieszko Kozikowskiego pt. „Badanie nad przydatnością obrazowanie metodą wieloparametrycznego rezonansu magnetycznego do oceny klinicznego stopnia zaawansowania raka stercza u chorych poddanych prostatektomii radykalnej” przedstawionej mi do oceny przez Radę Naukową Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego

Rak gruczołu krokowego przoduje w krajowych i światowych w statystykach zachorowalności na nowotwory złośliwe i między innymi z tego powodu uwaga urologów i onkologów jest skupiona na nim w sposób szczególny. W naszym kraju jest to drugi co do częstości nowotwór złośliwy wśród mężczyzn z wyraźnym trendem wzrostowym. Zarówno rozpoznanie, radykalne leczenie chirurgiczne oraz w coraz większym zakresie terapia systemowa raka stercza jest domeną urologów. W ostatnich latach znacząco wzrosła rola badań obrazowych, a szczególnie wieloparametrycznego rezonansu magnetycznego (mpMRI) we wczesnym rozpoznaniu i planowaniu leczenia raka stercza. Przedstawiona mi do recenzji praca lek. Mieszko Kozikowskiego wpisuje się wyraźnie w trend zainteresowania urologów przydatnością mpMRI do oceny stopnia zaawansowania miejscowego raka stercza.

Podstawą rozprawy jest spójny tematycznie zbiór trzech publikacji naukowych o łącznej punktacji IF 5,962 i MNiSW 80pkt. We wszystkich pracach doktorant jest ich pierwszym autorem, a jego udział w stworzeniu koncepcji prac, opracowaniu metodologii, pozyskaniu danych oraz przygotowaniu manuskryptu był kluczowy i został potwierdzony odpowiednimi oświadczeniami współautorów.

W krótkim wstępie pracy autor wprowadza czytelnika w podstawowe pojęcia związane z epidemiologią, diagnostyką ze szczególnym uwzględnieniem techniki badania mpMRI i skali PI-RADS stosowanej do interpretacji obrazów radiologicznych stercza, grup ryzyka oraz leczenia chirurgicznego. Z satysfakcją odnotowałem cechującą doktoranta zwięzłość i umiejętność „filtrowania” z ogromu danych jedynie tych

przydatnych z punktu widzenia głównego tematu pracy. Uwaga autora skupiła się na zagadnieniu przydatności mpMRI w planowaniu zakresu prostatektomii radykalnej w celu maksymalizacji jej skuteczności onkologicznej i minimalizacji niekorzystnych funkcjonalnie jej następstw.

Autor zrealizował badanie w dwóch częściach: retro i prospektywnej, którym odpowiadają odpowiednio jedna (A3) oraz dwie (A1, A2) z załączonych i wcześniej opublikowanych prac. Cele pracy są sformułowane w bardzo przejrzysty sposób, a końcowe wnioski w pełni odpowiadają postawionym pytaniom badawczym.

W pierwszej z prac pt. „*3.0 multiparametric MRI modifies the template of endoscopic, conventional radical prostatectomy in all cancer risk categories*” (IF=2,344; MNiSW 30) autor wraz z zespołem dokonali oceny przydatności 3-teslowego mpMRI w przedoperacyjnym określeniu stopnia zaawansowania raka stercza oraz wpływ wyniku tego badania na rozległość resekcji w trakcie laparoskopowej prostatektomii. Praca obejmuje dane pochodzące od 154 chorych operowanych w latach 2011-2015. Stały zespół chirurgiczny uczestniczył w przedoperacyjnej ocenie przez jednego wyspecjalizowanego w uro-radiologii lekarza, badania MRI wykonanego przynajmniej 6 tygodni po biopsji stercza zgodnie z wytycznymi ESUR. W każdym przypadku określono możliwość i zakres resekcji pęczków naczyniowo-nerwowych. Ograniczenia badania polegały na braku jednolitego protokołu badania obrazowego dla całej badanej grupy oraz na braku zaślepienia oceny radiologa na dane kliniczne (PSA, cT, wynik biopsji). Autorzy słusznie jednak podkreślają, że taki sposób postępowania oddaje codzienną praktykę szpitalną, stąd wartość wniosków z badania może mieć szczególnie wysoką wartość. Zakres resekcji pęczków został zmodyfikowany u 69 chorych (44,8%), z czego u 17 (11%) zastosowano mniej agresywne podejście chirurgiczne ograniczając zakres resekcji. U 52 z nich (33,8%) po analizie obrazów mpMRI zdecydowano o konieczności resekcji pęczków n-n. Co ciekawe, zmiany w zakresie resekcji chirurgicznej nie miały wpływu w materiale autorów na ryzyko wystąpienia dodatnich marginesów chirurgicznych po prostatektomii. Jest to zgodne z wynikami innych prac m. in. Rud, Baco, Klotz i wsp. [2015], w których zmniejszenie o 11% ryzyka dodatnich marginesów obserwowane było jedynie w grupie pacjentów z grupy niskiego ryzyka (T1c). W części poświęconej dyskusji autorzy z dużą znajomością literatury dotyczącej tematu umiejętnie konfrontują zebrane i przeanalizowane dane z publikacjami innych

autorów. Dobór piśmiennictwa i styl prowadzonej dyskusji znamionują dojrzałość badawczą i umiejętność krytycznej analizy zarówno własnych jak i cudzych wyników.

Kolejna praca stanowiąca część cyklu publikacji nosi tytuł „*Prostate Imaging Reporting and Data System in prostate cancer staging and planning for radical prostatectomy*” (IF 0,852; MNiSW 15). Autorzy przeprowadzili ocenę przydatności skali PIRADSV2 w ocenie stopnia zaawansowania raka stercza u 154 kolejnych chorych leczonych chirurgicznie z tego powodu w latach 2015-2017. Autorzy zaznaczają, że jest to inna grupa badanych niż ta z badania opisanego powyżej. Badanie mpMRI cechowała umiarkowana czułość (30,2%) oraz wysoka specyficzność (84,2%) w zakresie oceny obecności nacieku pozatorebkowego. Po porównaniu nowej skali do standardowego protokołu oceny obrazów mpMRI uznano ją w pracy za bardziej przydatną w planowaniu zakresu prostatektomii radykalnej, prowadzącą do zmiany planowanego zakresu resekcji na bardziej oszczędny w odniesieniu do pęczków naczyniowo-nerwowych u ponad 1/3 pacjentów, nie prowadząc jednocześnie do zwiększenia ryzyka wystąpienia dodatknych marginesów chirurgicznych. Autorzy postulują włączenie oceny obrazów mpMRI z zastosowaniem skali PIRADSV2, po jej modyfikacji, do rutynowej diagnostyki przedoperacyjnej mężczyzn z rakiem stercza klinicznie ograniczonym do narządu.

Ostatnia z prac tego cyklu pt. „*Clinical utility of MRI in the decision-making process before radical prostatectomy: systematic review and meta-analysis*” (IF 2,766; MNiSW 35) ma charakter przeglądowej meta-analizy dotyczącej tematu poruszanego w dwóch poprzednich pracach. Spośród wyselekcjonowanych 124 prac autorzy włączyli do finalnej oceny statystycznej 9 wybranych, dostępnych w bazach prac z okresu 2000-2018, włączając w to własną. Łącznie ocena dotyczyła populacji 1552 mężczyzn poddanych prostatektomii radykalnej z przedoperacyjną oceną mpMRI w celu wsparcia decyzji o rozległości resekcji. W ich ocenie wykonanie tego badania prowadziło do zmiany decyzji o zakresie operacji u 35% chorych (29-41%) nie wpływając jednocześnie na odsetek dodatknych marginesów chirurgicznych. Jako ograniczenie badania autorzy podają m.in. jej retrospektywny charakter, heterogeniczny skład badanej populacji i stosunkowo niewielką liczbę prac spełniających wszystkie kryteria włączenia do analizy. Nie do końca poznany jest jeszcze wpływ zmiany decyzji operatora w zakresie rozległości operacji (*nerve sparing versus non-nerve sparing*) pod wpływem analizy obrazów rezonansu magnetycznego na ostateczny wynik onkologiczny. Brak jest jeszcze długotrwałych obserwacji w tym zakresie.

Na uwagę zasługuje staranna strona redakcyjna i edycyjna polskojęzycznej części pracy oraz bardzo wysoki poziom językowy, co świadczy o wysokiej kulturze doktoranta i jego odczytaniu, jak sądzę nie tylko w zakresie literatury medycznej. Piśmiennictwo obejmujące 60 pozycji jest aktualne, dobrane starannie, z dużą znajomością poruszanego tematu i cytowane w poprawny, przyjęty w tego typu pracach sposób. W załączonych pracach anglojęzycznych, stanowiących cykl publikacji, zwraca uwagę wysoka jakość językowa tekstu, umiejętność wyrażania naukowych opinii, wysokiego stopnia dyscyplina metodyczna i ostrożność w formułowaniu wniosków. Autor zdawał sobie również sprawę z ograniczeń własnej pracy, czemu dał wyraz w załączonych tekstach. Dowodzi to uczciwości badacza i umiejętności krytycznego spojrzenia na zebrany materiał.

Ostatnią część pracy stanowi jej podsumowanie, w której doktorant w zwięzły i przejrzysty sposób zebrał własne krytyczne obserwacje naukowe w zakresie przydatności mpMRI w planowaniu zakresu resekcji podczas radykalnej prostatektomii. Potwierdza dużą dokładność badania w ocenie zaawansowania miejscowego raka stercza i konieczność jego stosowania podczas podejmowania decyzji terapeutycznych. Dalszych badań jego zdaniem wymaga obserwowane we własnych analizach oraz w pracach innych autorów zjawisko braku korzystnego wpływu wykorzystania mpMRI na ryzyko dodatnich marginesów po leczeniu chirurgicznym. Doktorant uznaje jednak, z czym jako urolog-praktyk i operator zgadzam się w pełni, że niezależnie od zmiany decyzji to ryzyko się nie zwiększa, a w przypadku zmiany decyzji na ograniczenie zakresu resekcji (*nerve sparing* zamiast *non-nerve sparing*) może mieć to znaczący wpływ na wyniki funkcjonalne w postaci trzymania moczu i zachowania wzwodów u operowanych mężczyzn.

Sformułowane wnioski są konkretne, praktyczne oraz wynikają bezpośrednio z przeprowadzonych przez doktoranta badań. W literaturze medycznej złym obyczajem jest formułowanie wniosków postulatycznych i tego też autor zdołał uniknąć. W treści przedstawionej mi do recenzji pracy nie dostrzegam żadnych uchybień o charakterze stylistycznym lub formalnym, a jej treść oceniam bardzo wysoko.

Podsumowując należy stwierdzić, że rozprawa lek. Mieszko Kozikowskiego pt. „Badanie nad przydatnością obrazowanie metodą wieloparametrycznego rezonansu magnetycznego do oceny klinicznego stopnia zaawansowania raka stercza u chorych poddanych prostatektomii radykalnej” stanowi cenny wkład merytoryczny w trwającą w środowisku naukowym debatę na temat kierunku, w jakim powinna zmierzać chirurgia gruczołu krokowego. Dwie z trzech prezentowanych prac są unikalnym w piśmiennictwie medycznym zestawieniem danych pochodzących z polskiego ośrodka. Autor wykazał się dużą biegłością i skrupulatnością w zbieraniu materiału, analizie danych i krytycznym ich porównaniu z danymi pochodzącymi od innych autorów. Zaowocowało to sformułowaniem cennych wniosków. Autor wykazuje przy tym konieczny dystans i krytyczne spojrzenie na uzyskiwane wyniki, co cechuje wytrawnych i rokujących dalszą karierę młodych naukowców.

Przedstawiona mi rozprawa spełnia warunki stawiane rozprawom doktorskim określonym w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki oraz z całym przekonaniem wnioskuję do Wysokiej Rady Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego o dopuszczenie lek. Mieszko Kozikowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnioskuję do Wysokiej Rady o przyznanie wyróżnienia rozprawy ze względu na jej wysokie wartości merytoryczne, naukowe oraz spełnienie kryteriów publikacji w czasopismach z punktacją IF.



prof. dr hab. med. Marcin Stojewski
specjalista urolog, chirurg
5064793