



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

Kraków, 28 grudnia 2016 r.

prof. dr hab. med. Piotr L. Chłosta, FEBU, FRCS (Glasg)
Kierownik Katedry i Kliniki Urologii UJ CM

**Recenzja rozprawy doktorskiej
Lekarza Michała Skrzypczyka
pt. "Wartość kliniczna oceny endoskopowej
guzów pęcherza moczowego"**

Wydział Lekarski

Katedra i Klinika Urologii

Rozwój nauk medycznych oraz poprawa stylu i jakości życia w krajach wysoko rozwiniętych leży u podstaw nie tylko przedłużenia życia, ale i poszukiwania nowych czynników prognostycznych wielu chorób o potencjale onkologicznym, możliwości wczesnej diagnostyki oraz leczenia opartych na zdobyczach nauk klicznych.

Dominującym nowotworem pęcherza moczowego jest rak. Rak pęcherza moczowego jest pod względem częstości występowania czwartym z kolei nowotworem złośliwym u mężczyzn i dziewiątym u kobiet, stanowiąc u nich odpowiednio 6.5 % i 1.7% wszystkich nowotworów złośliwych. BCa występuje w postaci powierzchniowej lub naciekającej, przy czym pierwsza z wymienionych dominuje, bowiem – według danych pochodzących z Europy Zachodniej i USA – stwierdza się ją w chwili pierwszego rozpoznania nowotworu u przeważającej większości chorych.) Rak pęcherza moczowego stanowi ponad 90% wszystkich nowotworów złośliwych tego narządu. U przeważającej większości chorych, rak pęcherza moczowego (BCa - *bladder cancer*) wywodzi się z nabłonka przejściowego (TCC – *transitional cell carcinoma*) i na ogół ma postać wąsko uszypułowanego guza brodawkowego. TCC u 15,5 - 39 % chorych występuje wieloogniskowo . Współistnienie TCC pęcherza z jednostronnym lub

ul. Grzegorzewska 18

31-531 Kraków

tel. 12 424 79 50

fax 12 424 79 70

urologia@uj.edu.pl

www.cm-uj.krakow.pl



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

Wydział Lekarski

Katedra i Klinika Urologii

obustronnym TCC górnych dróg moczowych stwierdza się u około 2 - 4% chorych. Wśród raków pęcherza wyróżnia się nowotwory nienaciekające błony mięśniowej (*non-muscle invasive tumors*) oraz naciekające błonę mięśniową (*muscle invasive cancers*). Przytoczone określenia, przyjęte przez *International Society of Urological Pathologists* (ISUP) i zaakceptowane przez Światową Organizację Zdrowia (WHO), zastąpiły w ostatnich latach odpowiadające im określenia – rak powierzchniowy (SBC – *superficial bladder cancer*), oraz rak naciekający (IBC – *infiltrating bladder cancer*) mięsień wypieracz, używane powszechnie wcześniej. Charakterystyczną cechą powierzchniowego raka przejściowonabłonkowego pęcherza moczowego jest skłonność do nawrotu po wycięciu przezcewkowym (TURBT – *transurethral resection of the bladder tumor*) oraz skłonność guzów nawrotowych do progresji zarówno pod względem złośliwości, jak i stopnia nacieczenia ściany pęcherza. Podstawowe znaczenie dla ustalenia sposobu leczenia BCa ma określenie, czy rak jest powierzchniowy (SBC), czy naciekający (IBC). Najogólniej mówiąc, chorzy na SBC kwalifikują się do leczenia zachowawczego, polegającego na przezcewkowym wycięciu guza (TURBT), zaś chorzy na IBC – do leczenia radykalnego, polegającego najczęściej na radykalnym wycięciu pęcherza (RC – *radical cystectomy*). U około 75 - 85% chorych, rak w chwili rozpoznania ma charakter powierzchniowy i jest ograniczony do nabłonka (Ta – Tis) lub tkanki podnabłonkowej (T1). U pozostałych 15 – 25% chorych, stwierdza się naciekanie błony mięśniowej lub przerzuty do węzłów chłonnych (T2-T4, N+). Postępowanie z chorymi na powierzchniowego raka pęcherza moczowego zmienia się w czasie. Nadal istnieją rozbieżności w zakresie wyboru metod diagnostycznych, sposobu leczenia i obserwacji po leczeniu (*follow-up*). U chorych dotkniętych SBC ryzyko nawrotu choroby sięga 50 -70% w ciągu pięciu lat od chwili rozpoznania, natomiast ryzyko progresji do postaci inwazyjnej sięga 20%. Wysokie ryzyko progresji dotyczy chorych z rakiem pęcherza moczowego o dużej rozległości, wysokim stopniu złośliwości histologicznej, współistniejącym CIS (rakiem śródnabłonkowym - carcinoma in situ) i/lub postacią wielogniskową nowotworu. Chorzy u których w chwili rozpoznania stwierdza się raka naciekającego błonę

ul. Grzegórzecka 18

31-531 Kraków

tel. 12 424 79 50

fax 12 424 79 70

urologia@uj.edu.pl

www.cm-uj.krakow.pl



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

mięśniową (USA 20 – 25%, Polska ok. 35%) są obarczeni 50% ryzykiem obecności przerzutów. Z uwagi na znaczny odsetek nawrotów SBC, konieczne jest co najmniej 15 letnie monitorowanie chorego, nawet jeśli był on poddany leczeniu zabiegowemu tylko jeden raz. Wczesne rozpoznanie nawrotu choroby optymalizuje sukces leczenia chirurgicznego. Progresję SBC określa się w czterech kategoriach klinicznych:

- wieloogniskowość (zwiększenie liczby ognisk guza nawrotowego)
- zwiększenie stopnia złośliwości (G1 ⇒ G2, G2 ⇒ G3)
- zwiększenie stopnia zaawansowania (Ta ⇒ T1, T1 ⇒ T2)
- zwiększenie częstotliwości nawrotów

Standardowy nadzór nad chorym poddanym elektroresekcji przezcewkowej z powodu SBC opiera się na uretrocystoskopii (przeprowadzanej co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata po TUR, następnie co 6 miesięcy w przeciągu kolejnych 3-4 lat, a po tym okresie jeden raz w roku, o ile do tego czasu nie stwierdzono nawrotów raka lub innych cech świadczących o jego progresji). Chorzy z pojedynczym, pierwotnym, w stadium zaawansowania klinicznego Ta i niskim stopniem złośliwości rakiem pęcherza moczowego są odpowiednimi kandydatami do obserwacji wg schematu podanego wyżej. Ryzyko nawrotu raka jest u tych chorych niskie (10-15%), zwłaszcza zaś wtedy gdy pierwsze, kontrolne badanie uretrocystoskopowe nie ujawnia nawrotu guza. U niektórych chorych, pomimo kompletnej, radykalnej elektroresekcji przezcewkowej guza pęcherza moczowego dochodzi jednak do nawrotów raka. Ocenia się, że u 30 – 70% chorych po pierwszej, doszczętnej elektroresekcji wystąpi nawrót choroby w przeciągu 3 lat, natomiast u 88% stwierdzi się wznowę guza w ciągu 15 lat. Progresja stopnia złośliwości wystąpi u 10-30% chorych; nawrót guza pod postacią zmiany naciekającej (u około 15 - 18%) skłania do zmiany sposobu leczenia na agresywny (np. radykalne wycięcie pęcherza moczowego). Zarówno częstość nawrotów jak i możliwość progresji raka stwarzają konieczność ustalenia czynników prognostycznych (m.in. dla wyodrębnienia grup chorych o wyższym ryzyku wznowy guza). Wśród guzów powierzchownych raki in situ (CIS) są obarczone gorszym

Wydział Lekarski

Katedra i Klinika Urologii

ul. Grzegórzecka 18

31-531 Kraków

tel. 12 424 79 50

fax 12 424 79 70

urologia@uj.edu.pl

www.cm-uj.krakow.pl



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

Wydział Lekarski

Katedra i Klinika Urologii

czynnikiem rokowniczym niż T1, te ostatnie zaś charakteryzują się wyższą częstotliwością wznów niż Ta. Im wyższa jest złośliwość histologiczna, tym wyższe jest ryzyko wznowy raka. Zmiana lita ma wyższe ryzyko wznowy w porównaniu z brodawczakowatą. Zmiana mnoga jest obarczona wyższym ryzykiem nawrotu niż zmiana pojedyncza. Guz o większym rozmiarze charakteryzuje się wyższym ryzykiem wznowy w porównaniu z guzem mniejszym (wartość graniczna – około 3 cm). Opierając się na dotychczasowych czynnikach prognostycznych, BCa nienaciekający warstwy mięśniowej pęcherza moczowego może zostać zaliczony do jednej z trzech grup ryzyka: niskiego, pośredniego lub wysokiego.

Wykorzystanie doświadczenia klinicznego opartego na morfologicznej, endoskopowej ocenie zmian nowotworowych pęcherza moczowego wraz określeniem znaczenia nieodległej w czasie, kolejnej elektroresekcji przezcewkowej, stwarza istotną szansę znalezienia nowych rozwiązań w dziedzinie diagnostyki i określania nowych czynników prognostycznych u chorych na raka pęcherza moczowego. Wobec interesującego wszystkich urologów problemu progresji BCa oraz konieczności przewidywania przebiegu choroby z zastosowaniem nieinwazyjnych metod rozpoznawania, celem wielu badań prowadzonych przez urologów klinicystów na świecie, oraz - co należy dobitnie podkreślić - również w Polsce, jest poszukiwanie najlepszych rozwiązań w tym względzie.

Biorąc powyższe rozważania pod uwagę z satysfakcją stwierdzam, że wybór tematu rozprawy doktorskiej Lek. Michała Skrzypczyka został dokonany nie tylko zgodnie z aktualnym stanem wiedzy - dotyczącym znaczenia i wartości endoskopowej oceny guzów pęcherza moczowego, ale przede wszystkim dlatego, że jest w pełni nowatorski oraz całkowicie uzasadniony zarówno z punktu naukowego jak i praktycznego.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska Kol. Michała Skrzypczyka pt. *"Wartość kliniczna oceny endoskopowej guzów pęcherza moczowego"* liczy 149 stron maszynopisu, na który składa się osiem rozdziałów. Wprowadzenie do dysertacji podrozdziałów, pierwszego i drugiego rzędu czyni dzieło bardzo przejrzystym.

ul. Grzegórzecka 18

31-531 Kraków

tel. 12 424 79 50

fax 12 424 79 70

urologia@uj.edu.pl

www.cm-uj.krakow.pl



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

Wydział Lekarski

Katedra i Klinika Urologii

Ponadto, rozprawa zawiera suplement, pn.: Rozdział 8, będący wykazem zastosowanych skrótów i akronimów.

Piśmiennictwo, wykorzystane w całości, zawiera pozycje naukowe autorów zarówno polskich jak i zagranicznych. W pracy zamieszczono czternaście barwnych lub czarno - białych rycin doskonałej jakości oraz czterdzieści sześć tabel. Układ dysertacji jest klasyczny, zgodny z najlepszymi, akademickimi tradycjami pisania i publikowania rozpraw doktorskich. Podstawowymi rozdziałami są wstęp, cele pracy, materiał i metody, wyniki, omówienie wyników i dyskusja oraz wnioski. Niektóre z rozdziałów (wstęp, materiał i metody, wyniki oraz omówienie wyników i dyskusja) zostały rozbudowane o podrozdziały, co czyni je bardzo czytelnymi.

„Wstęp”, rozpoczyna Autor przedstawieniem podstawowych wiadomości o raku pęcherza moczowego, jego epidemiologii, patomorfologii, klasyfikacji z uwzględnieniem czynników progresji i elementów diagnostyki chorych. Następnie, dość szeroko opisuje leczenie chorych w różnych postaciach klinicznych BCa z uwzględnieniem najnowszych technologii i bieżących wytycznych w tym względzie. Rozdział zawiera najwartościowsze fakty dotyczące problemów leczenia i diagnostyki BCa w różnych stopniach zaawansowania klinicznego. Cztery ostatnie podrozdziały dotyczą zapobiegania występowaniu nawrotów i progresji BCa, leczenia radykalnego oraz kryteriów obserwacji chorych leczonych z powodu raka pęcherza moczowego nienaciekającego wypieracza. Dlatego, rozdział „Wstęp” można uznać za doskonałe wprowadzenie do istoty i celu badań Doktoranta.

„Cele pracy”, oparte na wiedzy przedstawionej we wstępie oraz wynikające jasno z bieżących oraz przyszłych potrzeb lekarza klinicysty zostały przedstawione w siedmiu punktach:

1. Zidentyfikowanie dających się ocenić w cystoskopii cech morfologicznych urotelialnego raka pęcherza moczowego (UBC) najbardziej charakterystycznych dla poszczególnych stopni miejscowego zaawansowania guza (Ta, Cis, T1, T>1) oraz dla poszczególnych stopni złośliwości (G0, G1, G2, G3).
2. Określenie ogólnej trafności typowania cech onkologicznych UBC (stopnia miejscowego zaawansowania guza – T i jego złośliwości –

ul. Grzegórzecka 18

31-531 Kraków

tel. 12 424 79 50

fax 12 424 79 70

urologia@uj.edu.pl

www.cm-uj.krakow.pl



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

Wydział Lekarski

Katedra i Klinika Urologii

- G) na podstawie ich subiektywnej oceny dokonanej przez urologa wykonującego cystoskopię i przezcewkową elektroresekcję guza (TURBT) i tym samym określenie na tej samej podstawie trafności zaszeregowania UBC do poszczególnych grup ryzyka.
3. Określenie, które spośród cech onkologicznych UBC dotyczących zarówno poszczególnych stopni miejscowego zaawansowania guza jak i poszczególnych stopni jego złośliwości są oceniane na podstawie cystoskopii i TURBT z trafnością największą, a które z trafnością najmniejszą.
 4. Określenie wpływu doświadczenia urologa wykonującego cystoskopię i TURBT na trafność typowania cech onkologicznych UBC.
 5. Zbadanie, czy na podstawie endoskopowej oceny cech morfologicznych UBC urolog może zdecydować, że dopęcherzowe podanie pojedynczej dawki chemioterapeutyku (SDI) bezpośrednio po TURBT nie jest konieczne i, jeśli tak, to określenie ewentualnych korzyści zarówno ekonomicznych (zmniejszenie kosztów leczenia dzięki wyeliminowaniu wlewki) jak i medycznych (uniknięcie ryzyka powikłań związanego z wykonaniem wlewki) płynących z uzasadnionego zaniechania zastosowania SDI.
 6. Określenie przydatności w warunkach rodzimych kalkulatora opracowanego przez European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Genito-Urinary Cancer Group (EORTC GU Group) dla ułatwienia oceny ryzyka nawrotu i progresji urotelialnego raka nienaciekającego błony mięśniowej pęcherza.
 7. Określenie znaczenia powtórnej, wczesnej elektroresekcji przezcewkowej (re-TUR) dla definitywnego określenia stopni zaawansowania (T) i złośliwości (G) urotelialnego raka pęcherza moczowego.

“Materiał i Metody” jest rozdziałem w którym Autor szczegółowo informuje o sposobie prowadzenia swoich badań opartych na finalnej analizie 499 chorych z klinicznie rozpoznany rakiem nabłonkowym pęcherza moczowego oraz dodatkowo 7 chorych, u których rozpoznano inne łagodne nowotwory leczonych w latach 2005 - 2012 w Klinice Urologii CMKP w Warszawie. Wykaz metod statystycznych wraz z przedstawieniem planowanej metodologii obliczeń, kończą ten

ul. Grzegorzewska 18

31-531 Kraków

tel. 12 424 79 50

fax 12 424 79 70

urologia@uj.edu.pl

www.cm-uj.krakow.pl



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

Wydział Lekarski

Katedra i Klinika Urologii

ul. Grzegórzecka 18

31-531 Kraków

tel. 12 424 79 50

fax 12 424 79 70

urologia@uj.edu.pl

www.cm-uj.krakow.pl

rozdział. "Materiał i Metody" jest rozdziałem w którym Autor bardzo dokładnie i wyczerpująco przedstawia przeprowadzone badania naukowe. W tej części rozprawy Doktorant udowodnił, że znakomicie opanował zasady i technikę przeprowadzania badań eksperymentalnych i że jest w pełni znaczenia tego słowa fachowcem urologiem, dogłębnie rozumiejącym zastosowanie badań klinicznych w szpitalnej praktyce lekarskiej.

Rozdział "Wyniki" jest najważniejszą częścią całego opracowania. Na dwudziestu jeden stronach Autor przedstawia, a także ocenia bardzo skrupulatnie i wyczerpująco wyniki swoich badań, które są dodatkowo ilustrowane dużą ilością czytelnych rycin, tabel, diagramów oraz wyliczeń statystycznych. Dla przejrzystości rozdział ten, został podzielony na 3 podrozdziały. Doktorant, finalnie dokonuje w nich analizy otrzymanych wyników z uwzględnieniem wpływ endoskopowej oceny guza pęcherza moczowego na ewentualne zastosowanie leczenia uzupełniającego, określenia przydatności kalkulatora EORTC do przewidywania wystąpienia nawrotu i progresji raka nienaciekającego wypieracz oraz znaczenia powtórnej, wczesnej elektroresekcji dla ustalenia ostatecznego stopnia zaawansowania i złośliwości BCa.

"Omówienie wyników i dyskusja" jest rozdziałem, w którym Autor dokonuje porównania własnych wyników badań z wynikami innych autorów. Rozdział ten jest podzielony na cztery podrozdziały, stanowiących logiczne i spójne powiązanie z przedstawionymi wcześniej wynikami i metodologią badawczą. Dobrze dobrane piśmiennictwo jednoznacznie wskazuje, że Kol. Michał Skrzypczyk doskonale opanował warsztat naukowy i jest znakomicie zorientowany w problematyce stanowiącej treść rozprawy doktorskiej. Dyskusja - w pełni kompetentna i dojrzała - świadczy o umiejętności Doktoranta w konfrontowaniu własnych wyników badań z wynikami innych autorów. W tym rozdziale, zostały bardzo szczegółowo uwzględnione wyniki własne Autora oraz dane pochodzące z piśmiennictwa. To kolejna, bardzo wartościowa część rozprawy doktorskiej, raz jeszcze dokumentująca fachowość, wiedzę i możliwości intelektualne Doktoranta.



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

Wydział Lekarski

Katedra i Klinika Urologii

“Wnioski” w liczbie siedmiu, w całości znajdują uzasadnienie założonych celach pracy, przedstawionych badaniach i analizie ich wyników. Wnioski są sformułowane prawidłowo i zawierają wszystkie ważne dla pracy stwierdzenia.

W swojej rozprawie na stopień doktora nauk medycznych Kol. M.Skrzypczyk udowodnił, że na podstawie oceny endoskopowej guza pęcherza moczowego zdolność tej oceny do trafnego przewidzenia stopni zaawansowania (T) i złośliwości (G) UBC jest niewystarczająca. Wielkość guza, obecność długich kosmków, bogate utkanie naczyń krwionośnych wokół guza wywierają istotny wpływ na ogólną zdolność do określenia stopni zaawansowania i złośliwości BCa. Zdaniem Doktoranta urologa wykonującego przezcewkową resekcję guza pęcherza moczowego nie wpływa na zgodność typowania stopni zaawansowania i złośliwości UBC z końcową ich oceną ustaloną na podstawie badania histopatologicznego. Ponadto, w wyniku dokładnie przeprowadzonych analiz wykazał, że ocena endoskopowa guzów pęcherza moczowego przed ich resekcją pozwala wiarygodnie wyróżnić tych, którzy mogą odnieść korzyść z podania wczesnej wlewki dopęcherzowej chemioterapeutyku. Doktorant oceniając we własnych warunkach klinicznych tzw. *EORTC Risk Calculator*, służący do oceny ryzyka nawrotu i progresji, udowodnił jego użyteczność w procesie leczenia chorych na NMIBC. Dodatkowo Doktorant wykazał, że wczesna, powtórna elektroresekcja odgrywa zasadniczą rolę w ustaleniu stopnia zaawansowania i złośliwości BCa oraz to, że jej wykonanie jest konieczne, zwłaszcza w przypadku podejrzenia niedoszczędności pierwszej resekcji powziętej na podstawie subiektywnej opinii urologa wykonującego TURBT lub braku utkania błony mięśniowej w preparatach uzyskanych w jej trakcie.

Rozprawa doktorska lek. Michała Skrzypczyka jest wydana niezwykle starannie, napisana poprawnie pod względem stylistycznym, jest przejrzysta w formie i treści. Jej prawdziwą ozdobą jest ikonografia, która czyni pracę czytelną i łatwą do śledzenia. Rozprawę czyta się z zainteresowaniem tym bardziej, że cel założony przez Doktoranta został w pełni osiągnięty. W tak dobrze napisanej rozprawie jest wyczuwalna myśl i platforma szczególnego

ul. Grzegórzecka 18

31-531 Kraków

tel. 12 424 79 50

fax 12 424 79 70

urologia@uj.edu.pl

www.cm-uj.krakow.pl



UNIWERSYTET
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

Wydział Lekarski

Katedra i Klinika Urologii

zainteresowania uroonkologią kolejnych Kierowników Instytucji z której pochodzi, tj. Profesora Andrzeja Borówki i Dr. hab. Jakuba Dobrucha.

Żadnych uwag krytycznych do pracy nie zgłaszam. Rozprawa jest bardzo wartościowym opracowaniem interesującego wszystkich urologów problemu znalezienia najlepszych czynników prognostycznych biologii raka pęcherza moczowego. Oprócz walorów poznawczych, zawiera także wartości praktyczne.

W opinii recenzenta, rozprawa doktorska Lek. Michała Skrzypczyka jest dojrzałym, samodzielnym dorobkiem naukowym Doktoranta. Spełnia ona wszystkie kryteria wymagane nie tylko warunkami, ale również tradycją akademicką dla rozpraw doktorskich i może stanowić podstawę do ubiegania się o stopień naukowy doktora nauk medycznych w dziedzinie medycyny. Dlatego, z pełnym przekonaniem zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej CMKP w Warszawie o dopuszczenie Lek. Michała Skrzypczyka do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto, ośmielam się złożyć wniosek do Wysokiej Rady Naukowej CMKP o wyróżnienie rozprawy z uwagi na jej nowatorski charakter oraz nie budzące najmniejszych wątpliwości cechy użyteczne w praktyce urologicznej.

KIEROWNIK
Katedry i Kliniki Urologii UJ CM

prof. dr hab. n. med. Piotr L. Chłosta
FEBU, FRCS (Glasg)

ul. Grzegorzeczka 18

31-531 Kraków

tel. 12 424 79 50

fax 12 424 79 70

urologia@uj.edu.pl

www.cm-uj.krakow.pl

