



WARSZAWSKI
UNIwersYTET
MEDYCZNY

WARSZAWSKI UNIwersYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Katedra i Klinika Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. Piotr Radziszewski
Klinika akredytowana przez Europejską Radę Urologii



PODPIS ZAUFANY

Piotr Arkadiusz
ZAPAŁA

02.03.2026 12:42:46 GMT+1

Dokument podpisany elektronicznie
podpisem zaufanym



Konkluzja kr.
pozytywna, wiarygodna
dybalska
Z-ca Przewodniczącej
Rady Dyscypliny Nauki Medyczne
prof. dr hab. Tomasz Grzybowski

dr hab. n.med. i n. o zdr. Piotr Zapała
Urolog, Fellow of the European Board of Urology
Klinika Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej
Warszawski Uniwersytet Medyczny

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Recenzowana rozprawa doktorska pt.: „Wpływ chemioterapii neoadjuwantowej na przebieg okołoperacyjny i efekty leczenia u pacjentów poddawanych cystektomii z powodu raka pęcherza moczowego”

Autor: lek. Błażej Kuffel

Jednostka: Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Promotor: dr hab. n. med. i n. o zdr. Jan Adamowicz, prof. UMK

Dziedzina: nauki medyczne

Cel przedłożenia: Rozprawa została przedłożona w celu uzyskania stopnia doktora

Tematyka rozprawy przedłożonej mi do recenzji obejmuje bardzo istotne klinicznie zagadnienie chemioterapii okołoperacyjnej w grupie pacjentów poddawanych cystektomii radykalnej z powodu inwazyjnego raka urotelialnego pęcherza. Problematyka chemioterapii neoadjuwantowej (ang. neoadjuvant chemotherapy - NAC) pomimo dobrze ugruntowanych dowodów naukowych na zasadność jej stosowania pozostaje aktualnym wyzwaniem klinicznym w naszym kraju. Szacuje się, że pięcioletnie przeżycie pacjentów z rakiem naciekającym błonę mięśniową poddawanych radykalnemu leczeniu chirurgicznemu w krajach Europy Zachodniej i Stanach Zjednoczonych nie przekracza 60%. Równocześnie do niedawna rodzime dane epidemiologiczne wskazywały na szczególnie krótkie przeżycie polskich pacjentów, wśród których 5 lat po resekcji pęcherza przeżywa jedynie około co trzeci chory. Dla osiągniętych wyników onkologicznych leczenia obok różnic populacyjnych (głównie związanych ze zjawiskiem *stage migration*) niebagatelne znaczenie może mieć m.in. zbyt rzadkie stosowanie chemioterapii neoadjuwantowej, która obok redukcji zaawansowania stopnia nowotworu (ang. downstaging) wiąże się z blisko 10%- poprawą przeżycia pięcioletniego. Obawy klinicystów budzi wpływ czasowego odroczenia leczenia chirurgicznego na progresję choroby oraz wzrost powikłań okołoperacyjnych związanych z efektami biologicznymi leków cytostatycznych. Równolegle, nowego kontekstu klinicznego nadaje bezpieczeństwo i wyniki onkologiczne chemioterapii okołoperacyjnej w środowisku transformacji koncepcji chirurgicznej z klasycznej na minimalnie inwazyjną tzn. z wykorzystaniem technik laparoskopowych i robotycznych.

Rozprawa doktorska lekarza Błażeja Kuffel wpisuje się w każde z wymienionych zagadnień. Autor podejmuje w swojej pracy zarówno zagadnienie efektów onkologicznych chemioterapii przedoperacyjnej jak również jej bezpieczeństwa w rozropnie zidentyfikowanej grupie badawczej ograniczonej do populacji leczonej wyłącznie metodami chirurgii minimalnie inwazyjnej. Cele zostały sformułowane spójnie i są adekwatne do podjętego problemu badawczego. Uzyskana w toku badania doktorskiego wiedza w dużej mierze odpowiada na pytanie czy operacja laparoskopowa -w asyście robota lub bez niej- jest bezpieczną i skuteczną kontynuacją zastosowanego naeoadjuwantowo leczenia systemowego. Odpowiedź ta ma znaczenie nie tyle poznawcze, co podyktowane udoskonaleniem praktyki klinicznej pracy z pacjentami obciążonymi jedną z najgroźniejszych chorób układu moczowo-płciowego.

Wstęp rozprawy stanowi aktualny przegląd piśmiennictwa, obejmujący kliniczny kontekst nowotworu urotelialnego oraz kluczowe aspekty kliniczne cystektomii ze szczególnym uwzględnieniem scenariusza chemioterapii okołoperacyjnej. Doktorant wykazuje znajomość kluczowych koncepcji oraz umiejętnie osadza własne badania w kontekście dostępnej literatury przedmiotu.

Część metodologiczna została opracowana poprawnie i świadczy o dobrym poziomie poruszania się przez Autora w meandrach metodyki badań naukowych. Problem błędu doboru Doktorant rozwiązał poprzez zastosowanie protokołu badania kliniczno-kontrolnego (ang. case-control study), który obok metod pokrewnych takich jak *propensity score matching* stanowią typowy warsztat badań obserwacyjnych o charakterze porównawczym. Korzystając z możliwości jaką daje badanie retrospektywne Autor szczegółowo zaprojektował grupę badaną, określając kryteria włączenia oraz wyłączenia. Na uwagę zasługuje objętość próbki, która według mojej wiedzy jest jedną z największych w kraju w analizowanym zagadnieniu co umiejscawia ośrodek kliniczny Doktoranta wysoko w grupie europejskich ośrodków cystektomijnych *high-volume*.

Metody porównawcze są co do zasady dobrane prawidłowo. Analizę przeżycia przeprowadzono prawidłowo. W analizie krzywych Kaplana -Meiera Autor nie poprzestaje na wykreśleniu krzywych, ale rozszerza wykres o przedziały ufności. Z części analiz przeżycia autor wyłącza świadomie podgrupę o skrajnie niskiej liczebności. Wymienione zabiegi wskazują na świadomość ograniczeń metody i mechanikę cenzorowania zdarzeń jak również odzwierciedlają rzetelność naukową Doktoranta. Przedstawione wyniki są obszerne i logicznie uporządkowane. Konstrukcja tabel porównawczych mogłaby w niektórych przypadkach być czytelniejsza – w mojej opinii publikację współczynników χ^2 oraz Z można przenieść do suplementu. Równocześnie w przypadku zmiennych ilościowych niejednokrotnie chętnie poznałbym mediany wartości oraz odstęp międzykwartyłowy jako uzupełnienie średnich i SD. Prezentację cechy T w Tabeli 8 ograniczyłbym do stopni głównych, a więc bez podziału na podstopnie – zwłaszcza biorąc pod uwagę, że obecny rozkład (np. 3-3a-3b) wskazuje na braki danych co do podstopni. W Tabeli 9 uzupełnienie cechy „Margines(…)” o ujednoznacznienie czy mowa o dodatnim czy ujemnym marginesie nadałoby większej przejrzystości. Na wykresach przeżycia zamieściłbym wartość współczynnika p oraz HR (w razie jego dostępności), które obecnie znajdują się w tekście. Są to jednak uwagi wyłącznie edytorskie i odzwierciedlające moje preferencje w czytaniu publikacji naukowych.

Wyniki pracy stanowią wartościowe uzupełnienie istniejącej już literatury i stanowią oczekiwane potwierdzenie hipotez badawczych jakie towarzyszyły Autorowi przy formułowaniu celów badania. Pacjenci leczeni NAC wykazywali niższe poziomy hemoglobiny przed i po operacji, nie różnili się jednak w zakresie śródoperacyjnej utraty krwi. Konieczność reoperacji oraz częstość ogółu powikłań chirurgicznych była istotnie wyższa w grupie chorych leczonych NAC, co stanowi w mojej opinii jedną z kluczowych obserwacji badania. Równocześnie przeżycie 2-letnie osiągało istotnie więcej pacjentów poddanych NAC, a częstość powikłań ciężkich w tym hospitalizacji w OIT był porównywalny w obydwu grupach. Frapującą obserwacją post-hoc był fakt istotnie lepszych wskaźników przeżycia pacjentów R0 nie leczonych NAC w zestawieniu z pacjentami R1 leczonych

NAC. Oznacza to, że chemioterapia neoadjuwantowa może nie mieć odroczonego działania w grupie pacjentów z chorobą, która będzie miała finalnie charakter rezydualny i w tej populacji niezbędnym staje się pilne leczenie uzupełniające innego typu. Można domniemywać, że w tej populacji zawierali się chorzy o suboptymalnej odpowiedzi na NAC, w której kliniczne oczekiwanie *downstagingu* zawiodło, co stanowi ważną przesłankę praktyczną dla każdego urologa praktykującego minimalnie inwazyjne cystektomie radykalne.

Dyskusja jest dojrzała i spójna. Autor odnosi uzyskane dane do literatury, podkreślając zarówno zgodności jak i rozbieżności oraz przedstawia własne modele koncepcyjne wyjaśniające popełnione obserwacje.

Uwagi i pytania

Praca jest bardzo starannie przygotowana i przeczytałem ją z dużą satysfakcją.

Z obowiązku recenzenta zamieszczam listę uwag i pytań, które mają jednak charakter w głównej mierze redakcyjny i w żaden sposób nie umniejszają wysokiej wartości merytorycznej pracy. Pozwalam sobie również zamieścić pytania, które jednak są podyktowane wyłącznie moim zainteresowaniem wynikami badania i podstawą do akademickiej dyskusji z Doktorantem.

Uwagi:

1. Autor stosuje test chi-kwadrat do analizy tabel w których w podgrupie znalazła się bardzo niska (w tym zerowa) liczebność próbek. Odpowiedniejszym na tę okoliczność testem wydaje się dokładny test Fishera.
2. Prezentacja cech w tabeli 8 wskazuje na braki danych w podgrupach. W tej sytuacji rozważałbym na etapie czyszczenia danych przygotowanie zmiennej bez podstopni.
3. Pomimo zastosowania badania kliniczno-kontrolnego (case-control) źródłem błędu doboru (zasygnalizowanym przez samego Autora) nadal może być wiek, który jest istotnie różny w porównywanych grupach. Czy Autor rozważał rozszerzenie matchingu o trzecią zmienną?

Pytania:

1. Pomimo braku istotności liczba **usuniętych** węzłów wydaje się dążyć do korelacji z zastosowaniem NAC. Jak można to tłumaczyć?
2. Co może powodować zacieranie się istotnej różnicy przeżycia dwuletniego w kolejnych interwałach porównawczych? Czy Autor rozważa w przyszłości analizę materiału metodami *competing-risk*?
3. Jak Autor skomentuje wysoki odsetek pacjentów którzy osiągnęli ypT0? Czy wynika on z prawideł kwalifikacji czy jest raczej efektem doświadczenia współpracującego ośrodka onkologicznego?

Podsumowanie i wniosek końcowy

Na podstawie analizy przedstawionej do oceny rozprawy doktorskiej lekarza Błażeja Kuffel pt. „Wpływ chemioterapii neoadjuwantowej na przebieg okołoperacyjny i efekty leczenia u pacjentów poddawanych cystektomii z powodu raka pęcherza moczowego” stwierdzam, że rozprawa ma charakter oryginalnej pracy naukowej i wnosi istotny wkład merytoryczny oraz praktyczny do dziedziny nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w szczególności urologii.

Stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska spełnia wymagania Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, art. 187 ust. 1 i 2 z dnia 20 lipca 2018 roku i wnioskuję o dopuszczenie lek. Błażeja Kuffel do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Równocześnie z uwagi na innowacyjność podejścia i wysoką wartość merytoryczną przedłożonej mi do recenzji pracy z wielką przyjemnością wnioskuję o jej wyróżnienie.

