

dr hab. med. Sławomir Lizakowski
Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny

Ocena rozprawy doktorskiej **lek. Klaudii Bardowskiej** zatytułowanej
**Biomarkery nawrotu i progresji w rakach pęcherza moczowego nienaciekających mięśniówki -
związek z reakcją zapalną i aktywacją układu plazminogenu**

Promotor: **Prof. dr hab. n. med. Doroty Kamińskiej**

Rak pęcherza moczowego należy do najczęściej diagnozowanych nowotworów układu moczowego, a jego częstość systematycznie rośnie zarówno w Polsce, jak i na świecie. Około 70–75% przypadków stanowią raki nienaciekające błony mięśniowej (NMIBC), które cechują się wysoką skłonnością do nawrotów oraz istotnym ryzykiem progresji do postaci inwazyjnej. Z tego względu choroba ta wymaga długotrwałego i kosztownego nadzoru onkologicznego.

Złotym standardem diagnostycznym i kontrolnym w raku pęcherza moczowego pozostaje cystoskopia, umożliwiającą bezpośrednią ocenę błony śluzowej i pobranie materiału do badania histopatologicznego. Pomimo wysokiej czułości i swoistości jest to jednak metoda inwazyjna, obciążona ryzykiem powikłań oraz źródłem dyskomfortu dla pacjentów. Dlatego od wielu lat prowadzone są intensywne poszukiwania nieinwazyjnych biomarkerów, które mogłyby uzupełniać, a w przyszłości przynajmniej częściowo zastępować cystoskopię. Dotychczasowe badania wskazują, że biomarkery mogą poprawiać wykrywalność raka pęcherza, zwłaszcza w przypadku guzów o wyższym stopniu złośliwości, jednak żaden z dostępnych testów nie osiągnął jeszcze wystarczającej czułości i swoistości, aby całkowicie zastąpić endoskopię. Dodatkowo, wysoki koszt i ograniczona dostępność wielu z nich utrudniają ich zastosowanie w rutynowej praktyce klinicznej.

Obecnie biomarkery traktowane są głównie jako narzędzie wspierające, które może redukować liczbę koniecznych badań endoskopowych, a jednocześnie poprawiać stratyfikację ryzyka i komfort pacjentów. Stąd wynika potrzeba dalszych poszukiwań nowych markerów diagnostycznych i predykcyjnych, które pozwoliłyby udoskonalić zarówno proces diagnostyki, jak i monitorowania raka pęcherza moczowego, ograniczając jednocześnie konieczność wykonywania inwazyjnych badań.

W tym kontekście badania nad biomarkerami oznaczanymi w surowicy i/lub moczu wydają się szczególnie uzasadnione. Niniejsza rozprawa wpisuje się tym samym w jeden z kluczowych nurtów współczesnej onkourologii – poszukiwanie nieinwazyjnych, wiarygodnych i praktycznych narzędzi diagnostyczno/prognostycznych.

Oceniana rozprawa liczy 56 stron i została przygotowana w typowym, przejrzystym układzie właściwym dla prac doktorskich. Obejmuje wszystkie niezbędne elementy, takie jak: spis treści, wykaz skrótów, wstęp, cel badawczy, opis materiału i metod, wyniki wraz z ich omówieniem i dyskusją, wnioski, streszczenia w języku polskim i angielskim, wykaz piśmiennictwa, a także zestawienie tabel i rycin.

Wstęp został przygotowany starannie, z zachowaniem klarownej struktury i logicznego układu treści. Autorka przedstawiła podstawowe dane epidemiologiczne raka pęcherza moczowego, podkreślając jego znaczenie kliniczne i społeczne, a następnie omówiła charakterystykę NMIBC. Kolejne podrozdziały w sposób uporządkowany i szczegółowy prezentują charakterystykę badanych biomarkerów – zarówno związanych z układem plazminogenu i procesami angiogenezy (suPAR, PAI-1, VEGF, IL-8, APOE), jak i prostych wskaźników zapalnych oraz skal prognostycznych (NLR, MLR, PLR, GPS, mGPS, PNI). Doktorantka zawarła także obowiązujące modele prognostyczne EORTC i CUETO, co świadczy o szerokim ujęciu tematu i osadzeniu badań w aktualnych realiach klinicznych. Wydaje się, że wprowadzenie mogłoby zostać jeszcze wzbogacone krótkim omówieniem innych biomarkerów stosowanych we współczesnej onkourologii, z podkreśleniem ich potencjalnych zalet, ale także ograniczeń, takich jak niewystarczająca swoistość czy ograniczona dostępność. Niemniej, całość wiedzy przedstawionej we wstępie logicznie prowadzi do zarysowania głównego problemu badawczego, który Doktorantka sformułowała w postaci następujących celów pracy: (1) ocena, czy wybrane biomarkery związane z reakcją zapalną i aktywacją układu plazminogenu mogą być wiarygodnymi predyktorami nawrotu lub progresji NMIBC po zabiegu TURB; (2) weryfikacja, czy ich zastosowanie może ograniczyć konieczność wykonywania kontrolnych cystoskopii w okresie monitorowania pacjentów.

Część dotycząca materiału i metod została opracowana niezwykle starannie i spełnia wymogi metodologiczne stawiane pracom o charakterze naukowym. Badanie zaprojektowano jako prospektywne badanie obserwacyjne, co należy ocenić bardzo wysoko. Autorka zadbała o pełną zgodność projektu z zasadami Deklaracji Helsińskiej, uzyskała odpowiednie pozwolenia Komisji Bioetycznej oraz zarejestrowała badanie w bazie clinicaltrials.gov.

Dobór populacji badanej oraz kryteria włączenia i wyłączenia zostały jasno i precyzyjnie określone. Grupę badaną stanowili chorzy kwalifikowani do TURBT z rozpoznaniem lub podejrzeniem NMIBC. Przebieg rekrutacji został przedstawiony w sposób przejrzysty: spośród 318 pacjentów poddanych skринingowi, 241 włączono do badania, a ostatecznej analizie poddano 223 chorych.

Punkty końcowe badania zostały precyzyjnie zdefiniowane i obejmowały zarówno pierwszorzędowe (nawrót i progresja NMIBC), jak i drugorzędowe (zgony, konieczność leczenia radykalnego, wystąpienie raka urotelialnego w lokalizacjach innych niż pęcherz moczowy).

Takie ujęcie zwiększa wartość prognostyczną pracy i pozwala na wszechstronną ocenę użyteczności badanych biomarkerów.

Zakres gromadzonych danych był szeroki i obejmował informacje demograficzne, kliniczne, antropometryczne oraz szczegółowe parametry laboratoryjne. Dobór biomarkerów (suPAR, PAI-1, VEGF, IL-

8, APOE oraz wskaźniki zapalne i żywieniowe NLR, dNLR, PLR, MLR, GPS, mGPS, PNI) jest uzasadniony patofizjologicznie i dobrze koresponduje z celem badania. Analiza statystyczna została przeprowadzona prawidłowo, z zastosowaniem adekwatnych testów zależnie od rozkładu danych. Wartością dodaną jest wykorzystanie nowoczesnych modeli uczenia maszynowego, co wyróżnia pracę na tle klasycznych analiz klinicznych i podnosi jej wartość naukową.

Podsumowując, część pracy dotycząca materiałów i metod zasługuje na bardzo wysoką ocenę – zarówno pod względem poprawności merytorycznej, jak i przejrzystości oraz rzetelności opisu, który zapewnia powtarzalność badania.

Wyniki zostały przedstawione w sposób czytelny i spójny z przyjętą metodologią. Doktorantka prawidłowo wykorzystwała tabele i ryciny do zobrazowania kluczowych danych, co znacznie ułatwia ich interpretację i porównanie analizowanych grup.

Po trzech miesiącach od zabiegu TURBT (mediana czasu do pierwszej cystoskopii kontrolnej po pierwotnym TURB wynosiła 97 dni) u 92 pacjentów nie stwierdzono obecności nowotworu (Grupa 1), natomiast u 131 chorych odnotowano nawrót lub progresję (Grupa 2). Spośród biomarkerów związanych z reakcją zapalną i aktywacją układu plazminogenu najwyższą wartość prognostyczną dla oceny ryzyka nawrotu lub progresji uzyskały: IL-8 w surowicy krwi (AUROC 0,611; $p=0,0044$) oraz VEGF w moczu (AUROC 0,632; $p=0,0006$). W modelach opartych o uczenie maszynowe (ML), w których uwzględniono stężenia badanych biomarkerów, wiek pacjentów, terapię BCG oraz punkty ryzyka nawrotu i progresji wg modelu EORTC, osiągnięto wysoką wartość prognostyczną (AUROC 0,84; $0p<0,0001$). Analiza krzywych ROC wykazała, że wartość $NLR > 1,5$ stanowi istotny czynnik prognostyczny złego rokowania u pacjentów z NMIBC przed zabiegiem TURB, charakteryzując się czułością 90% i swoistością 19%. Zbliżoną wartość predykcijną uzyskano dla parametru MLR (AUROC 0,617). Zarówno NLR, jak i MLR wykazały niezależną od modelu EORTC wartość prognostyczną dla punktu końcowego badania. Pozostałe biomarkery związane z reakcją zapalną charakteryzowały się niższą mocą predykcijną. Warto podkreślić, że biomarkery związane ze stanem odżywienia nie pozwalały na przewidzenie nawrotu lub progresji NMIBC w okresie trzech miesięcy po TURB, a stężenie NLR nie wykazywało związku z cechami histopatologicznymi guza.

Uzyskane wyniki, dobrze udokumentowane i statystycznie opracowane, stanowią solidną podstawę do dalszej interpretacji. Dyskusja została przeprowadzona w sposób ciekawy i wyważony. Doktorantka umiejętnie zestawiała wyniki własne z doniesieniami literatury światowej, opierając się na 82 właściwie dobranych pozycjach piśmiennictwa. Podkreślono zarówno obszary zgodności, jak i możliwe rozbieżności, co świadczy o zdolności Autorki do krytycznej analizy i samodzielnego formułowania wniosków badawczych. Szczególnie wartościowe jest odniesienie badanych biomarkerów do powszechnie stosowanych modeli prognostycznych, takich jak skala EORTC, co nadaje pracy praktyczny wymiar kliniczny. Autorka wykazała się przy tym bardzo dobrym przygotowaniem merytorycznym oraz umiejętnością wykorzystania nabytej wiedzy do rzetelnej interpretacji uzyskanych danych. Rozdział ten potwierdza dojrzałość naukową Doktorantki oraz jej zdolność do krytycznej oceny własnych

badan (podrozdział „Ograniczenia i zalety badania”) i umiejętnego osadzenia ich w szerszym kontekście współczesnych badań nad NMIBC.

Na podstawie otrzymanych wyników Doktorantka sformułowała poprawne i logiczne wnioski, zgodne z uzyskanymi wynikami badań oraz odpowiadające ustalonym celom pracy:

- Panel biomarkerów związanych z reakcją zapalną i aktywacją układu plazminogenu, obejmujący PAI-1, suPAR, IL-8 (oznaczane w surowicy) oraz VEGF, APOE i IL-8 (oznaczane w moczu), w połączeniu z modelem prognostycznym EORTC, może prognozować nawrót i progresję NMIBC po zabiegu TURB.
- Pojedyncze biomarkery białkowe mają niewystarczającą wartość predykcyjną w przewidywaniu nawrotu lub progresji w tej grupie chorych.
- Pojedyncze biomarkery zapalne oparte na liczebności elementów morfotycznych krwi charakteryzują się niską wartością prognostyczną w kontekście przewidywania nawrotu lub progresji w badanej populacji.
- Wskaźniki odżywienia, takie jak GPS, mGPS i PNI, pozbawione są wartości predykcyjnej w omawianym kontekście.
- Badane biomarkery nie mogą zastąpić ani zmniejszyć częstości wykonywania cystoskopii w okresie obserwacji u pacjentów z NMIBC po TURB.

W trakcie studiowania dysertacji nasunęło mi się kilka uwag i pytań, które warto rozważyć w kontekście dalszego dopracowania pracy:

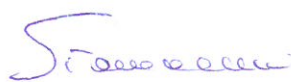
- Brak jednostek dla badanych biomarkerów. W opisie wyników nie odnajduję jednoznacznie podanych jednostek miary stężeń biomarkerów, co utrudnia mi pełną interpretację przedstawionych wartości i porównanie z danymi literaturowymi.
- Normalizacja biomarkerów w moczu. Nie znalazłem informacji, czy oznaczane w moczu biomarkery (IL-8, VEGF, APOE) były normalizowane do stężenia kreatyniny.
- Spis skrótów. Rozdział „Wykaz skrótów” obejmuje aż trzy strony, jednak znalazły się w nim skróty użyte tylko raz (np. APC, ChNS, FGF-2 i kilka innych). W mojej ocenie ich obecność nie była konieczna.
- Nieprecyzyjne sformułowania.
 - „Płeć i wiek” nie powinny być określane jako dane antropometryczne, natomiast BMI nie jest wartością „zbieraną”, lecz wyliczaną. Zapis: „Od pacjentów włączonych do badania zebrano dane antropometryczne: płeć, wiek, wzrost, masa ciała, BMI” należałoby więc doprecyzować.
 - Sformułowanie „APOE ekspresjonowana jest zarówno w zdrowych, jak i nowotworowych komórkach urotelialnych w pęcherzu moczowym” byłoby poprawniejsze jako: „ApoE jest ekspresjonowane zarówno w zdrowych, jak i nowotworowych komórkach

urotelialnych pęcherza moczowego” lub „Ekspresja ApoE występuje zarówno w zdrowych, jak i nowotworowych komórkach urotelialnych pęcherza moczowego.”

- Fragment „*Mimo spodziewanego działania przeciwnowotworowego PAI-1, opisano jego paradoksalny udział w procesach związanych z kancerogenezą*” wymagałby doprecyzowania, na czym polega wspomniany paradoks.
- Stosowana terminologia. W pracy używany jest skrót *TURB*, jednak w literaturze międzynarodowej (m.in. EAU Guidelines) powszechnie stosuje się skrót *TURBT (Transurethral Resection of Bladder Tumor)*. Wydaje się, że posługiwanie się tym standardem byłoby bardziej właściwe.

Wyżej wymienione uwagi w żadnej mierze nie umniejszają wysokiej wartości merytorycznej przeprowadzonych badań. Wyniki rozprawy stanowią istotny wkład w poznanie roli badanych markerów w patogenezie i przebiegu raka pęcherza moczowego. Są one spójne z aktualnym stanem wiedzy, a jednocześnie wnoszą nowe dane, które mogą mieć znaczenie praktyczne w diagnostyce oraz prognozowaniu tej choroby. Autorka w sposób przekonujący udowodniła zasadność prowadzenia dalszych badań, w szczególności w kierunku walidacji markerów w większych populacjach chorych. Na szczególną uwagę zasługuje uwypuklenie potencjalnej roli metod uczenia maszynowego jako narzędzia wspierającego praktykę kliniczną. Stanowi to bardzo aktualny i perspektywiczny kierunek badań w onkourologii, który może w przyszłości przyczynić się do poprawy personalizacji leczenia i monitorowania pacjentów z NMIBC. Warto podkreślić, że dane przedstawione w rozprawie stały się podstawą publikacji, która została zaaprobowana przez Redakcję oraz recenzentów czasopisma *World Journal of Urology* (IF 2,9) i ukazała się na jego łamach w 2025 r. (<https://doi.org/10.1007/s00345-025-05485-9>)

Doktorantka w pełni odpowiedziała na postawione pytania badawcze, wykazała się umiejętnością prowadzenia pracy naukowej oraz właściwej interpretacji uzyskanych wyników. Stwierdzam zatem, iż przedstawiona do recenzji rozprawa pt. „*Biomarkery nawrotu i progresji w rakach pęcherza moczowego nienaciekających mięśniówki – związek z reakcją zapalną i aktywacją układu plazminogenu*” spełnia wszystkie kryteria określone w art. 187 ust. 1 i 2 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r., poz. 1668 ze zm.). Wnoszę zatem do Wysokiej Rady Naukowej Uniwersytetu Opolskiego o dopuszczenie lek. Klaudii Bardowskiej do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora.



dr hab. med. Sławomir Lizakowski
specjalista chorób wewnętrznych,
nefrologii i transplantologii klinicznej
6762782

