

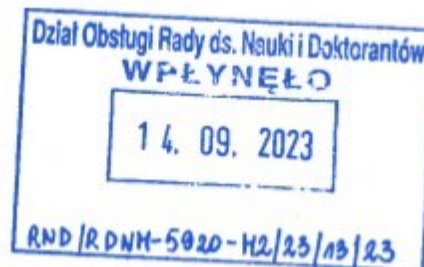
Profesor Cezary Szczylik

Warszawa 01.09.2023

Kierownik Oddziału Onkologii

Europejskie Centrum Zdrowia Otwock

05-400 Otwock



Recenzja dorobku dr n med. Piotra Zapały

Na podstawie uchwały nr 301/2023 Rady Dyscypliny Nauk Medycznych z dnia 19.04.2023

Tytuł osiągnięcia naukowego

„Optymalizacja kwalifikacji do prostatektomii radykalnej z uwzględnieniem markerów radiologicznych, immunohistochemicznych oraz hematologicznych”.

Przedstawiony do oceny dorobek – to zestaw 5 prac opublikowanych w latach 2019- 2023 w recenzowanych czasopismach naukowych , obecnych w bazach Journal Citation reports (JCR) w dziedzinie medycyna : International Urology and Nephrology, Central European Journal of Urology, Journal of Clinical Medicine , Cancers oraz Scientific Reports.

Wszystkie te prace opublikowane zostały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych

Celem poszukiwań badawczych dr n med. Piotra Zapały było poszukiwanie narzędzi oceny do optymalizacji zabiegów radykalnej prostatektomii.

Rak prostaty jest drugim nowotworem pod względem częstości występowania w populacji męskiej na świecie i co należy podkreślić jest najczęstszym nowotworem w wysoko cywilizowanych społeczeństwach, w których populacja mężczyzn dożywa późnej starości. Z punktu widzenia chirurgicznego oraz onkologicznego jest możliwość wczesnego rozpoznawania choroby co umożliwia możliwość radykalnego leczenia tych chorych i zaoferowanie im wyleczenia lub możliwie długiego przeżycia oraz możliwie optymalnej jakości życia w okresie pooperacyjnym.

Dlatego też w codziennej praktyce klinicznej stosujemy pewne standardy kwalifikacji do leczenia radykalnego wyłaniające grupy chorych o optymalnych kryteriach przedoperacyjnych. Już na tym etapie kwalifikacji wyróżniamy dwie grupy chorych – tych u których można dokonać radykalnego zabiegu bez konieczności usuwania węzłów chłonnych i

tych u których należy rozszerzyć leczenie operacyjne o limfaadenektomię (ang eNLD – extended lymph node dissection).

Już w tym momencie z onkologicznego jak i urologicznego punktu widzenia mamy dwie zupełnie różne grupy chorych, o różnym stopniu zaawansowania oraz innym rokowaniu co do czasu możliwej wznowy i progresji choroby. Tak więc elementem krytycznym staje się przedoperacyjna diagnostyka, która w optymalny i możliwie precyzyjny sposób wskazuje na rodzaj leczenia operacyjnego.

Obecność nowotworu w układzie chłonnym w przebiegu każdego nowotworu jest pośrednim dowodem obecności komórek nowotworu w układzie krwionośnym i w większości przypadków jest mylnie interpretowana jako izolowana obecność komórek nowotworowych w strukturach układu chłonnego. Struktura unaczynienia każdego guza jest bardzo złożona i jest to spleciona siatka naczyń zarówno krwionośnych jak i chłonnych. Z onkologicznego punktu widzenia zakładamy, iż przedostanie się komórek nowotworu do naczyń chłonnych jest zjawiskiem równoległym do pojawienia się tych komórek w naczyniach krwionośnych i zagrożeniem odległymi przerzutami. Równie trudnym jest równolegle określić „jakości” tych komórek które znajdujemy w węzłach chłonnych oraz ich rzeczywistym potencjale przerzutowym.

Dlatego te pytania postawione przez dr Zapałę wymagają zastosowania możliwie subtelnych narzędzi i kryteriów diagnostycznych zarówno w badaniach obrazowych oraz laboratoryjnych.

Przedstawione prace prezentują konstruowane przez dr Zapałę algorytmy kwalifikacyjne, jak też są omówieniem i porównaniem z innymi stosowanymi w praktyce przedoperacyjnej algorytmami kwalifikacyjnymi.

Główne kryteria kwalifikacyjne wymienione w pracach dr Zapały to – zysk onkologiczny, kwalifikacja do leczenia oszczędzającego pęczki naczyniowo nerwowe oraz decyzja o podjęciu usunięcia węzłów chłonnych.

Rozziew celów postawionych w tych pracach jest ogromny – każdy z omawianych celów jest niezwykle ważny bo dotyczy długości życia, jego jakości o także wskazań do zakresu leczenia operacyjnego i jego zakresu.

Ustalenie wskazań do eNLD powinniśmy podejmować oceniając jednocześnie wpływ tego leczenia na wyniki onkologiczne, o których wiemy iż ta strategia nie wpływa istotnie na wydłużenie czasów przeżycia. Dr Zapała omawiając kryteria kwalifikacji do leczenia operacyjnego podaje iż 10 letnie przeżycia u pacjentów z chorobą ograniczoną do narządu wynosi 82-87%, a u tych z zaawansowaniem cT1/2 w przypadku nieleczonego, nieprzerzutowego raka prostaty (M0) wynosi nawet 80-95%. Gry jednak popatrzmy na śmiertelność – w analizach konkurujących wykazano że w grupie poddanych radykalnej prostatektomii 10 letnie odsetki zgonów nie związanych z nowotworem wahały się pomiędzy 29 a 94%.

Zadziwia to duży rozziew w tych wynikach i rodzi pytanie jak kwalifikowany tych chorych, jakie parametry kliniczne zostały lub nie zostały uwzględnione. Z wielu badań wiemy iż

przeżywalność w tej grupie zależy od wieku i stanu klinicznego- współistniejących schorzeń metabolicznych i układu krążenia. I w tym miejscu zaczynamy zadawać pytanie - czy przy tak dużej ilości parametrów które należy uwzględnić przed planowanym leczeniem istnieje prosty w użyciu, nie zajmujący czasu algorytm, które wesprze proces decyzyjny?

Kontrowersyjnym tematem jest określenie umieralności pacjentów z przyczyn nienowotworowych w okresie pooperacyjnym – wg mnie jest parametrem nie mieszczącym w się w spektrum tej analizy. Kwalifikujemy chorego do zabiegu radykalnego i analizujemy parametry określające możliwość radykalności oraz parametry jakości życia. Parametry nienowotworowe jako cele odległe mogą utrudniać precyzję analizy. Są istotne ale z innego punktu widzenia – indeks wielochorobowości winien być uwzględniany w kwalifikacji do zabiegu i ocenie szans na sukces zabiegu. Jak podkreśla dr Zapała wskazanie grupy pacjentów z najwyższym ryzykiem zgonu staje się jednym z najważniejszych celów Europejskiego Towarzystwa Urologicznego od 2022 roku i jest zadaniem wielospecjalistycznym.

Istotnym parametrem ocenianym w okresie przedoperacyjnym jest naciek zewnątrztorbkowy (ECE ang. Extracapsular extension) i analizowany przez dr Zapałę pod kątem kwalifikacji do zabiegu oszczędzania pęczka naczyniowo nerwowego. W tej analizie uwzględnia się zmienne kliniczne i biopsyjne – stosowane są tzw nomogramy Partina, które są stale aktualizowane. Podkreśla przy tym stały rozwój technik wieloparametrycznego rezonansu magnetycznego, pozwalającego na wykrywanie ognisk wymagających biopsji celowanej, przy czym podkreśla rozliczne trudności związane z tą analizą.

W kolejnej części dr Zapała omawia nomogramy wskazujące na ryzyko zmian metastatycznych do węzłów chłonnych i ustalenie wskazań do limfadenektomii.

W przedstawionych pracach pierwsza po uzyskaniu tytułu doktorskiego jest podsumowaniem jego dotychczasowych analiz i badań nad zmiennymi radiologicznymi, biopsyjnymi i klinicznymi w prognozowaniu nowotworów stercza z zaawansowaniem mniejszym niż T3. W trakcie czytania i omówienia wyników tej pracy utrudnieniem jest brak na początku pracy wyjaśnienia stosowanych skrótów oraz często hermetyczny i niezrozumiały język analizy (zmiany deskryptywne). To co dla czytającego onkologa jest istotne w pracach dr Zapały jest jego pochylenie się nad subtelnościami diagnostycznymi i umiejętność prowadzenia analizy tych przypadków. Zaawansowanie kliniczne pT3 nie zawsze klinicznie jest trudniejszym do leczenia niż niektóre postaci o zaawansowaniu pT1. Praca ta poprzedzała opracowanie skali PIRADS oraz implementację analizy za pomocą rezonansu magnetycznego.

Kolejna praca jest walidacją powstałego wcześniej algorytmu (powstał w badaniu retrospektywnym) – w autoreferacie pojawia się zdanie „racjonal dla walidacji stworzonego narzędzia w kohorcie zewnętrznej wynikał z”. Jestem zmuszony zacytować kolejne zdanie – „wykorzystanie w pierwotnej pracy do oceny wartości prognostycznej algorytmu metod symulacyjnych pozwoliło na wyznaczenie przedziałów ufności, które jednak ograniczał fakt wygenerowania zbioru bootstrapowego ze zbioru pierwotnego, w którym przecież kalibrowano model.

Praca i dorobek są badaniami klinicznymi, których wyniki wymagają wręcz klarownego wyjaśnienia zawartości statystycznych stosowanych metod. To też obawa recenzenta, który nie ma pewności swej oceny przedstawionych wyników.

Całe zdanie jest niezrozumiałe i budzi obawy ukrycia niedoskonałości analizy.

Oczywistym jest iż badacze zajmujący się analizami statystycznymi używają słownictwa bardzo swoistego, jednak w śledzeniu wartości tego typu prac pomocnym jest używanie określeń prostszych.

W kolejnej pracy dr Zapała sięga po markery molekularne wyselekcjonowane z bazy TCGA, w tym analiza białek adhezyjnych oraz próba utworzenia na podstawie analizy wybranych białek modelu wieloczynnikowego. Potwierdziła się przydatność analizy ekspresji Tfr1 oraz e-kadheryny, CD49b.

Kolejne wnioski z tej pracy są zbyt daleko idące, być może są prawdziwe – ale wymagają potwierdzenia w badaniach – np. utrata białek adhezyjnych (integryny CD49b i E-kadheryny) może być jednym z czynników promujących łatwiejszą migrację komórek nowotworowych. Uważam iż jest to bardzo cenne spostrzeżenie i zachęta dla przyszłych doktorantów dr Zapały do rozszerzenia badań nad molekularnymi mechanizmami rozsiewu tego nowotworu a zwłaszcza fenomenu migracji tych komórek do układu kostnego, jednak w omawianym dorobku potwierdzających wyników nie ma.

W kolejnej pracy określającej przeżycia grupy 421 pacjentów w 6 letniej obserwacji w badaniu jednoośrodkowym i ocena wartości markera SII (systemic immune inflammation index), wskaźnika już wcześniej opisywanego w wielu nowotworach (Chrom i wsp2019). Wykazaliśmy w tej pracy iż wysoki indeks SII jest złym czynnikiem prognostycznym co długości przeżycia. Wyniki tej analizy potwierdzają wcześniejsze prace wskazujące na wysoką przydatność tego wskaźnika. Dr Zapałą dokonuje w tej pracy badania przydatności innych modeli jak nieskorygowany wskaźnik wielochorobowości, wskaźnik skorygowany , wskaźnik CAPRA-S.

W kolejnej pracy podejmuje się analizy użyteczności wskaźnika liczby neutrofili do liczby limfocytów w predykcji zajęcia węzłów chłonnych, ale też rokowania u pacjentów z potwierdzoną cechą N1 i w celu potwierdzenie potencjalnej przydatności klinicznej skonstruował cztery modele regresji logistycznej pod kątem realnego przewidywania zajęcia węzłów chłonnych. Finalnie wskaźnik NLR wydaje się najczulszym predyktorem i co warto podkreślić opiera się na podstawowych badaniach hematologicznych, nie wymaga też od operującego i planującego zabieg urologa dogłębnej wiedzy statystycznej. Potwierdza to wyniki prac członka mojego zespołu z 2018 roku dr Pawła Chroma.

Dalsze wnioski z tej pracy sugerujące ochronną funkcję wysokiej liczby limfocytów lub „wyczerpanie” immunologiczne uważam za zbyt daleko posunięte, niemniej jednak lixczę iż są auto-zachęta do rozszerzenia aktywności naukowej w okresie po habilitacji.

Uwaga ogólna – czy w prowadzonych badaniach Dr Zapała zbadał czasy wykonywania analizowanych analiz oraz w jaki sposób przybliżały one moment wykonania leczenia operacyjnego. Już dziś wiemy iż oczekiwanie na wyniki badań histopatologicznych, nie mówiąc o analizach molekularnych wydłużają czas do zabiegu, a ponadto czy znajomość badanych parametrów jest powszechna w większości ośrodków urologicznych.

Chcę w tym miejscu zaznaczyć iż moja recenzja jest dla mnie formą fascynującej dyskusji z dr Zapałą i jestem pod wrażeniem jego bogatego warsztatu badawczego, umiejętnością dostrzegania subtelności w diagnostyce zaawansowania raka prostaty i poszukiwania optymalnych i na zakończenie pytanie o nie uwzględnienie badań diagnostycznych dostępnych obecnych w diagnostyce radiologicznej od kilkunastu lat - mam na myśli technikę pozytonowej emisyjnej tomografia - PET/CT i PET-MRI.

Po zapoznaniu się z dotychczasowym dorobkiem publikacyjnym, aktywnością dydaktyczną i naukową, których opisywanie uważam za zbędne przedstawiam Wysokiej Radzie swą pozytywną opinię do promowania dr Piotra Zapały na stopień dr habilitowanego nauk medycznych i dopuszczenie go do dalszych etapów postępowania.