

Dr hab. n. med. Piotr Bryniarski FEBU, prof. SUM

8 listopad 2023

Kierownik Kliniki Urologii Wydziału Nauk Medycznych w Zabrzu

Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE

prof. dr hab. Agnieszka Haloń

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpł. dnia	15-11-2023
L. dz. RN-BM/	2054

Recenzja rozprawy doktorskiej pt. „Badanie ekspresji nowych markerów immunohistochemicznych oraz ocena ich wartości klinicznej i prognostycznej u pacjentów leczonych z powodu raka gruczołu krokowego z obecnością przerzutów w węzłach chłonnych” autorstwa lek. Pawła Kiełba

W związku z uchwałą Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu nr 1071/X/2023 z dnia 26 października 2023 o powołaniu mnie na recenzenta wyżej wymienionej pracy mam zaszczyt przedstawić następującą opinię.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska wraz z streszczeniem w języku polskim oraz piśmiennictwem liczy 97 stron i składa się z cyklu trzech prac naukowych o łącznym IF: 14,6 Liczba punktów MNiSW/KBN: 400.

Badania zostały przeprowadzone w Klinice Urologii Małoinwazyjnej i Robotycznej Uniwersyteckiego Centrum Urologii na grupie 77 chorych z rakiem prostaty poddanych radykalnej prostatektomii, u których rozpoznano przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych.

Na doktorat składa się cykl 3 publikacji, z czego jedna to przegląd piśmiennictwa podsumowujący aktualną wiedzę na temat nowoczesnych histopatologicznych markerów raka prostaty, oraz dwie prace oryginalne w bardzo dobrych czasopismach urologicznych posiadających wysoki współczynnik oddziaływania.

W pierwszej pracy, będącej przeglądem piśmiennictwa, autor w sposób bardzo skrupulatny opisał potencjalne nowe markery raka stercza takie jak makrofagi CD169, neutropilina-1, CD15, interleukina 17, kofilina-1, STAT3, LIMK-1, AMACR, PSMA, Appl11, Sortylina, Syndekan-1 czy białko p63. Na uwagę zasługuje fakt bardzo szczegółowego podejścia autora do problemu nowoczesnych markerów raka stercza, ale również to, iż opisuje zagadnienie w sposób niesłychanie przystępny.

W drugiej publikacji, będącej pracą oryginalną, autor ocenił proteinę GOLPH3 jako potencjalny histologiczny marker niekorzystnego rokowania po radykalnej prostatektomii u chorych z rakiem stercza. Istotnie ekspresja GOLPH3 wiązała się z częstszym naciekiem na naczynia chłonne (lymphovascular invasion), większą liczbą przerzutowych węzłów chłonnych, a także zakwalifikowaniem chorego do grupy wysokiego ryzyka progresji. Ponadto autor wykazał, że poziom ekspresji GOLPH3 był wyższy w przerzutowych węzłach chłonnych niż w gruczole krokowym, jednak różnica widoczna była na granicy istotności statystycznej. Bardzo ciekawy jest ostatni aspekt pracy dotyczący użyteczności GOLPH3 jako markera efektywności radykalnej prostatektomii, gdzie autor udowodnił, iż umiarkowane barwienie częściej wiązało się z radykalnością zabiegu.

W mojej opinii temat, którego podjął się doktorant jest bardzo aktualny i dotyczy bardzo częstego problemu oceny rokowania po radykalnej prostatektomii. Znany jest fakt, iż przerzuty do węzłów chłonnych wiążą się z niekorzystnym rokowaniem, a jedyną wiarygodną metodą oceny obecności takich przerzutów jest rozszerzona limfadenektomia miedniczna. Niestety jest to procedura wydłużająca sam zabieg radykalnej prostatektomii, z istotnym ryzykiem rozwoju lymphocele oraz bez pozytywnego wpływu na przeżycie tych pacjentów. Stąd poszukiwanie innych metod, które mogłyby w sposób nieinwazyjny ocenić takie rokowanie. Dzięki pracom autora wiemy, że korelacja w barwieniu preparatu stercza i węzłów chłonnych jest wysoce dodatnia, co daje nadzieję, że w przyszłości limfadenektomia miedniczna będzie niepotrzebna.

Nie mniej ważne są wnioski płynące z drugiej pracy oryginalnej, gdzie lek. Paweł Kiełb wykazał, że dwa kolejne markery – cytokina IL-17A oraz jej receptor IL-17RA potencjalnie mogą nieść informację o rokowaniu po radykalnej prostatektomii. Co ważne, ta informacja jest nieco inna niż wcześniej prezentowany marker GOLPH3. Cytokina IL-17A była dodatnio skorelowana z BMI, a chorych z przerzutami do węzłów chłonnych również z liczbą przerzutów, oraz kategorią ryzyka wg EAU. Autor wykazał, że wysoka ekspresja IL-17A była związana z obecnością stopnia zaawansowania raka stercza pT3a. Drugi z markerów – IL-17RA również dodatnio korelował z grupą ryzyka raka stercza wg EAU oraz z ECE (extracapsular extension) ocenianym w węzle chłonnym.

Nie mam żadnych uwag co do metodologii przeprowadzonych analiz. Prace te były poddane rygorystycznej recenzji w bardzo dobrych czasopismach, a w mojej opinii są publikacjami wysokiej jakości.

Z obowiązku recenzenta pragnę zapytać doktoranta o następujące kwestie:

1. Czy markery oznaczane w węzłach chłonnych mogą przewyższać informację otrzymaną ze standardowej histopatologicznej oceny węzłów chłonnych po limfadenektomii miednicznej?
2. Czy wystarczającym jest pobranie jednego węzła chłonnego (np. wartownika) na badanie barwienia IL-17A, IL-17RA lub GOLPH3 do oceny rokowania chorych z rakiem stercza?
3. Czy któryś z ocenianych markerów histopatologicznych odznacza się najlepszą dokładnością w przewidywaniu rokowania u chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem stercza?

Wszystkie powyższe fakty skłaniają mnie nie tylko do wystawienia pozytywnej oceny rozprawy doktorskiej lek. Pawła Kiełba, ale też wnioskuję o jej wyróżnienie.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. Art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2018 poz. 1668). W związku z tym pozwalam sobie przedłożyć Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. Pawła Stanisława Kiełba do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

2329550

Dr hab. n. med. prof. SUM
Piotr Bryniarski
specjalista urolog FEBU