



Dr hab. n. med. Kajetan Juszczak, prof. UMK

Bydgoszcz, 27.12.2023

Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. Pawła Kiełba 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”

Promotor: Dr hab. n. med. Bartosz Małkiewicz

Rak gruczołu krokowego (RGK) jest drugim najczęściej rozpoznawanym nowotworem wśród mężczyzn na świecie. Powszechnie wiadomo, że obecność przerzutów węzłowych RGK jest bardzo istotnym czynnikiem ryzyka negatywnie wpływającym na przeżycie oraz ryzyko wznowy po leczeniu pierwotnym. Stwierdzenie choroby węzłowej po leczeniu pierwotnym (radykałnym) determinuje dalsze leczenie i ścisły nadzór w celu wykrycia wczesnej wznowy po leczeniu. Aktualnie dostępne badania obrazowe nie pozwalają na pewne wykrywanie przerzutów węzłowych. W tym zakresie nadal rozszerzona limfadenektomia miednicza pozostaje złotym standardem, pomimo zwiększonego ryzyka powikłań pooperacyjnych.

W codziennej pracy klinicznej bardzo przydatne są różne klasyfikacje (uwzględniające stopień zaawansowania klinicznego TNM, wynik w skali Gleasona oraz poziom PSA) oraz nomogramy (m.in. nomogram Brigantiego i tabele Partina) pozwalające prognozować przeżycie, wystąpienie przerzutów czy ryzyka progresji po pierwotnym leczeniu RGK.

Niemniej nadal poszukuje się lepszych metod diagnostycznych (w tym tzw. nowych markerów immunohistochemicznych) pozwalających lepiej ocenić agresywność przebiegu RGK oraz ryzyko wznowy RGK.

Doktorant podjął się analizy ekspresji wybranych markerów immunohistochemicznych oraz oceny ich wartości klinicznej i prognostycznej u pacjentów leczonych z powodu RGK z obecnością przerzutów w węzłach chłonnych.

Przekazana do recenzji rozprawa doktorska liczy 119 stron maszynopisu, którego podstawą są 3 artykuły, w tym 1 praca przeglądowa (publikacja nr 1) oraz 2 artykuły



oryginalne (publikacja nr 2 i 3). We wszystkich opracowaniach Doktorant jest pierwszym autorem:

1. Kiełb P, Kowalczyk K, Gurwin A, Nowak Ł, Krajewski W, Sosnowski R, Szydełko T, Małkiewicz B. **Novel Histopathological Biomarkers in Prostate Cancer: Implications and Perspectives.** *Biomedicines.* 2023; 11(6): 1552. doi: 10.3390/biomedicines11061552.
(IF – 4,7; 100 pkt. MEiN)
2. Kiełb P, Kaczorowski M, Kowalczyk K, Piotrowska A, Nowak Ł, Krajewski W, Gurwin A, Dudek K, Dzięgiel P, Hałoń A, Szydełko T, Małkiewicz B. **Comparative analysis of GOLPH3 expression in lymph node-positive prostate cancer: immunohistochemistry staining patterns and clinical significance.** *Front Oncol.* 2023; 13:1265788. doi: 10.3389/fonc.2023.1265788.
(IF – 4,7; 100 pkt. MEiN)
3. Kiełb P, Kaczorowski M, Kowalczyk K, Piotrowska A, Nowak Ł, Krajewski W, Chorbińska J, Dudek K, Dzięgiel P, Hałoń A, Szydełko T, Małkiewicz B. **Role of IL-17A and IL-17RA in Prostate Cancer with Lymph Nodes Metastasis: Expression Patterns and Clinical Significance.** *Cancers (Basel).* 2023; 15(18):4578. doi: 10.3390/cancers15184578.
(IF – 5,2; 200 pkt. MEiN)

Łączna punktacja przedstawionego cyklu prac wynosi: IF – 14,6 i 400 punktów MEiN.

Dysertacja została przygotowana bardzo starannie od strony edytorskiej. Spis treści rozprawy doktorskiej sporządzony jest w sposób przejrzysty i pozwala czytelnikowi w prosty sposób zorientować się w poszczególnych częściach rozprawy.

We wstępie rozprawy doktorskiej Doktorant umiejętnie zaznajamia czytelnika z podjętą tematyką. Przedstawia dostępne klasyfikacje i nomogramy stosowane u pacjentów z RGK w praktyce klinicznej. Omawia znaczenie choroby węzłowej u pacjentów z RGK i jej wpływ na dalsze postępowanie. Ponadto opisuje potencjalne markery immunohistochemiczne (m.in. fosfoproteinę 3 aparatu Golgiego – *GOLPH3*, interleukinę 17A – *IL-17A* i receptor dla interleukiny 17 – *IL-17RA*) RGK, które mogą mieć



zastosowanie w praktyce poprzez poprawę diagnostyki, oceny rokowania lub progresji RGK.

Założenia i cele pracy są sformułowane poprawnie. Doktorant wyznaczył 5 celów szczegółowych pracy doktorskiej.

Doktorant starannie zaplanował i wykonał bardzo pracochłonna doświadczalną część pracy badawczej obejmującej ocenę ekspresji markerów w materiałach tkankowych (guz pierwotny i przerzutowy węzeł chłonny) u pacjenta z RGK. Do celów doświadczalnych przygotowywano mikromacierze tkankowe z materiału histopatologicznego. Stosowano techniki immunohistochemiczne z wykorzystaniem przeciwciał mono- i poliklonalnych. Dodatkowo używał skal oceny immunoreaktywności tkanek (oceniające odsetek komórek barwionych oraz intensywność tego barwienia).

Przedstawione artykuły oryginalne przygotowane zostały w oparciu o typowy układ dla prac doświadczalnych, z zachowaniem wymogów poszczególnych rad redakcyjnych. Zgodnie z przyjętą zasadą, w wstępie poszczególnych prac Doktorant szczegółowo zaznajamia czytelnika z tematem opracowania, a część tę kończy jasno sprecyzowany cel pracy. Opis metodyki badań nie budzi zastrzeżeń. Każdy artykuł zawiera dokładny i przejrzysty opis przeprowadzonego doświadczenia i uzyskanych wyników. Wszystkie prace kończą się szczegółowo dyskusją, w których otrzymane wyniki badań są umiejętnie zestawiane z wynikami innych badaczy. Charakter prowadzonej dyskusji w przedstawionych pracach wskazuje na dojrzałość naukową Doktoranta.

Pierwszy Artykuł (Publikacja nr 1) jest przeglądem narracyjnym dostępnych danych literaturowych na temat potencjalnych, nowych, markerów histopatologicznych RGK oraz ich możliwego wykorzystania w praktyce klinicznej. Doktorant szczegółowo opisuje potencjalne wykorzystanie szeregu markerów w procesie diagnostyki, prognozowania i leczenia RGK. W artykule podkreślono, że większość dostępnych badań nad omawianymi markerami jest na wstępnym etapie i aktualne wyniki nie są wystarczające by jednoznacznie ocenić ich wartość w zastosowaniu klinicznym. Niemniej Doktorant zwraca uwagę, że w przyszłości wspomniane markery mogą stać się bardzo pomocne w procesie diagnostyki i prognozowaniu przebiegu RGK. Przedstawiony artykuł zawiera przegląd literatury obejmujący 240 pozycji piśmiennictwa.



W kolejnym artykule (Publikacja nr 2) przedstawiono wyniki badania przeprowadzonego przez Doktoranta, którego celem była ocena ekspresji markeru fosfoproteiny 3 aparatu Golgiego (GOLPH3) u pacjentów z RGK po prostatektomii radykalnej z limfadenektomią, która potwierdziła obecność przerzutów w węzłach chłonnych. Wyniki przeprowadzonego eksperymentu wykazały obecność GOLPH3 w guzie pierwotnym oraz w przerzutowych węzłach chłonnych. Ponadto wykazano dodatnią korelację pomiędzy poziomem ekspresji GOLPH3 w guzie pierwotnym, a przerzutowymi węzłami chłonnymi oraz odsetkiem zajętych węzłów chłonnych. Dodatkowo zaobserwowano, że u pacjentów z RGK i wyższym odsetkiem komórek z ekspresją GOLPH3 obserwowano częściej inwazję naczyń chłonnych (*LVI – Lymphovascular Invasion*). Intensywność barwienia w kierunku GOLPH3 w przerzutowym węzle chłonnym dodatkowo korelowała z grupą ryzyka wg EAU. Dodatkowo ekspresja GOLPH3 negatywnie korelowała z efektywnością radykalnej prostatektomii (zdefiniowanej jako spadek poziomu PSA poniżej 0,1 ng/ml po upływie 6 tyg. od zabiegu). Celami kolejnego eksperymentu przeprowadzonego przez Doktoranta, była ocena ekspresji IL-17A oraz IL-17RA w guzie pierwotnym i w przerzutowych węzłach chłonnych u pacjentów z RGK. Ponadto określił zależności pomiędzy poziomem ekspresji badanych markerów, a danymi klinicznymi pacjentów z RGK w stadium choroby węzłowej. Wyniki badania przedstawiono w publikacji nr 3. Wyniki badania wykazały, że poziom ekspresji IL-17A dodatkowo korelował z odsetkiem zajętych węzłów chłonnych oraz grupą ryzyka EAU. U pacjentów z wysoką ekspresją IL-17A i IL-17RA w węzłach chłonnych częściej obserwowano przekraczanie torebki gruczołu korkowego przez guz pierwotny (*ECE – Extracapsular Extension*).

W redagowaniu wszystkich prac oraz przygotowanej rozprawy doktorskiej wykorzystano aktualną i bogatą literaturę. W rozprawie doktorskiej Doktorant w sposób czytelny podsumowuje uzyskane wyniki przeprowadzonych badań.

W wnioskach Doktorant wskazuje na udział fosfoproteiny 3 aparatu Golgiego (GOLPH3) w patogenezie RGK i choroby węzłowej (wniosek nr 1, 2 i 3). Ponadto zwraca uwagę, że podobnie jak GOLPH3, również kolejne markery immunohistochemiczne (tj. IL-17A i IL-17RA) wydają się istotne w tej patogenezie (wniosek nr 4, 5, 6). Doktorant w sposób wywarzony i krytyczny podchodzi do wyników przeprowadzonych badań (wniosek nr 7 i 8).



Przedstawiona od oceny rozprawa doktorska nie zawiera poważniejszych błędów. Napisana jest poprawnie, ale z pozycji recenzenta chciałbym zauważyć że Autor nie ustrzegł się kilku, drobnych, błędów edytorskich (np. strona 24, wiersz 4).

Wartym uwagi jest bogaty dorobek naukowy Doktoranta (sumaryczny IF – 65,589 punktów / 1941 punktów MEiN).

Wniosek końcowy:

Po dokładnym zapoznaniu się z pracą doktorską lek. Pawła Kielba uważam że Autor pracy posiadał wymaganą znajomość warsztatu metodycznego, potrafi ten warsztat samodzielnie rozbudowywać i odpowiednio wykorzystywać w pracy eksperymentatorskiej, a otrzymane wyniki logicznie interpretować i łączyć z dotychczasową wiedzą. Przedstawiona dysertacja dobrze dokumentuje w moim przekonaniu kilka ważnych spostrzeżeń dotyczących wartości klinicznej i prognostycznej nowych markerów immunohistochemicznych u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego w stadium choroby węzłowej. Drobne uwagi Recenzenta nie umniejszają wysokiej wartości dysertacji.

Mając powyższe na uwadze pragnę stwierdzić, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska Pana lek. Pawła Kielba 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” w pełni odpowiada wymogom stawianym tego rodzaju opracowaniom. Oceniana 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 powyższym wnioskuję do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Pawła Kielba do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Kajetan Juszczyk
SPECJALISTA UROLOG, FEBU
2130549

