

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpł. dnia	20-02-2024
L. dz. RN-BM/	301

Łódź, dnia 15.02.2024 r.

Recenzja pracy na stopień doktora nauk medycznych 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”

Rak stercza zostanie zdiagnozowany u około 1 na 8 mężczyzn w ciągu ich życia. Ryzyko zachorowania na raka prostaty u każdego mężczyzny może się różnić w zależności od wieku, rasy/pochodzenia etnicznego i innych czynników.

Rak stercza częściej rozwija się u starszych mężczyzn. Około 6 na 10 przypadków tego nowotworu diagnozuje się u mężczyzn w wieku 65 lat lub starszych, a u mężczyzn w wieku poniżej 40 lat jest on rzadkością. Średni wiek mężczyzn w momencie pierwszej diagnozy wynosi około 67 lat.

W latach 1965–2019 liczba zachorowań nowotworowych w Polsce wzrosła czterokrotnie (o 66 tysięcy wśród mężczyzn i 62 tysiące wśród kobiet). W roku 2019 na nowotwór złośliwy zachorowało w Polsce 85 559 mężczyzn, z tego 17 638 na raka stercza.

Rak stercza to najczęściej rozpoznawany w Polsce nowotwór złośliwy u mężczyzn. W 2019 r. odpowiadał za 20,6 proc. zachorowań w tej grupie.

Rak stercza charakteryzuje się najwyższą dynamiką wzrostu zachorowalności, szczególnie przyspieszeniem tempa wzrostu i od 2016 roku pozostaje w naszym kraju najczęstszym nowotworem u mężczyzn. Jednocześnie obserwuje się stabilizację umieralności i znaczącą poprawę wskaźników przeżyć w ostatniej dekadzie. Niemniej jednak w roku 2020 odnotowano w Polsce aż 5748 przypadków zgonów z powodu raka gruczołu krokowego.

Chirurgiczny zabieg usunięcia prostaty jest skuteczną i uznaną metodą leczenia raka ograniczonego do narządu pozwalający uzyskać 5 i 10 letnie całkowite przeżycie na poziomie 80% i 75%. Przeżycie wolne od wznowy biochemicznej wynosi odpowiednio 70-90% i 60-80%. W Stanach Zjednoczonych oceniono, że piętnaście lat po diagnozie przeciętny pacjent z rakiem prostaty ma jedynie o 5 procent mniejsze szanse na przeżycie niż mężczyzna bez raka prostaty. Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych obserwuje się u 5-12% pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Ocenia się jednak, że pacjenci z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych miedniczych mają nadal niemal 100% szans na przeżycie 5 lat od rozpoznania choroby.

Podjęty przez Autora temat badań w pracy doktorskiej polegający na ocenie wartości klinicznej i prognostycznej nowych markerów immunohistochemicznych u chorych na raka stercza z przerzutami do węzłów chłonnych uważam za niezwykle interesujący, aktualny i ważny dla urologii.

Przedmiotem rozprawy doktorskiej są 3 oryginalne publikacje.

Wszystkie publikacje są spójne tematycznie i stanowią zwarty cykl prac dotyczący postawionego zadania badawczego. We wszystkich przedstawionych publikacjach Doktorant jest pierwszym autorem.

Zbiorczy cel artykułów sprowadzał się do oceny przydatności potencjalnych nowych markerów immunohistochemicznych u pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych leczonych operacyjnie z powodu raka stercza. Autor ocenił rolę trzech wybranych czynników: fosfoproteiny 3 aparatu Golgiego (GOLPH3), interleukiny 17A (IL-17A) oraz jej receptora (IL-17RA) w prognozowaniu przebiegu choroby nowotworowej gruczołu krokowego. Autor założył, że oceniane nowe markery mogą stanowić niezależny parametr oceniany w materiale pobranym podczas biopsji stercza lub w materiale po zabiegu operacyjnym. Obecnie nadal „złotym standardem” wykrywania przerzutów do węzłów chłonnych u pacjentów z rakiem stercza pozostaje rozszerzona limfadenektomia miednicza.

W publikacji nr 1 Autor dokonał przeglądu dostępnych danych literaturowych na temat nowych biomarkerów histopatologicznych raka stercza oraz ich potencjalnego zastosowania w praktyce klinicznej. Prace zostały wyselekcjonowane z dwóch baz danych elektronicznych: Scopus i PubMed. Doktorant ostatecznie wybrał do analizy 211 artykułów opublikowanych do grudnia 2022. Na tej podstawie szczegółowo opisał możliwe wykorzystanie do diagnostyki, prognozowania i leczenia takich markerów jak: makrofagi CD169, neuropilina-1, CD15, interleukina 17, kofilina-1, STAT3, LIMK-1, AMACR, PSMA, App11, Sortylina, Syndekan-1 oraz p63. Autor ocenił, że wyżej wymienione markery mogą w przyszłości stanowić pożyteczne narzędzie poprawiające diagnostykę i ułatwiające prognozowanie przebiegu choroby nowotworowej stercza.

Praca została opublikowana w czasopiśmie: *Biomedicines* w roku 2023 z punktacją IF = 4,7 oraz punktacją MNiSW = 100 pkt.

Publikacja nr 2 to oryginalna praca badawcza, w której u 78 pacjentów z rakiem stercza, u których przeprowadzono prostatektomię radykalną z rozszerzoną limfadenektomią oceniono ekspresję GOLPH3 w materiale pooperacyjnym. U badanych pacjentów stwierdzono obecność przerzutów węzłowych. Ocenę przeprowadzono wykorzystując materiał z guza gruczołu krokowego oraz z węzłów chłonnych z przerzutami. Ekspresję GOLPH3 stwierdzono zarówno w guzie pierwotnym stercza jak i w przerzutowych węzłach chłonnych, przy czym ekspresja GOLPH3 w węzłach okazała się wyższa niż w guzie pierwotnym, a pomiędzy poziomami ekspresji „guzowej” i „węzłowej” zachodziła dodatnia korelacja. Co więcej wraz ze wzrostem poziomu ekspresji GOLPH3 w przerzutowych węzłach chłonnych zwiększał się odsetek węzłów chłonnych zajętych nowotworem. W praktyce klinicznej przekładało się to na niższą efektywność prostatektomii u pacjentów z wyższym odsetkiem komórek wykazujących ekspresję GOLPH3 w gruczole krokowym. Jednocześnie poziom ekspresji GOLPH3 nie korelował z takimi zmiennymi jak BMI, grupa ryzyka wg EAU czy przedoperacyjne stężenie PSA.

Praca została opublikowana w czasopiśmie *Frontiers in Oncology* w roku 2023 z punktacją IF=4,7 pkt. oraz punktacją MEiN 100 pkt.

Trzecia analiza objęła 77 chorych na raka gruczołu krokowego, których poddano radykalnej prostatektomii z limfadenektomią oraz stwierdzono przerzuty do węzłów chłonnych. U pacjentów oceniono ekspresję IL-17A oraz IL-17RA w materiale z guza stercza oraz w przerzutowych węzłach chłonnych. Ekspresję IL-17A oraz IL-17RA wykryto zarówno w guzie pierwotnym stercza jak i w przerzutowych węzłach chłonnych, a pomiędzy poziomami ekspresji występowała dodatnia korelacja. Poziom ekspresji IL-17A w sterczu dodatnio korelował z BMI pacjentów. Poziom ekspresji IL-17A w przerzutowych węzłach chłonnych dodatnio korelował z odsetkiem zajętych węzłów chłonnych oraz grupą ryzyka wg EAU, częściej także u pacjentów z wysoką ekspresją węzłową stwierdzano przekraczanie torebki gruczołu krokowego przez nowotwór (*ECE-extracapsular extension*).

W przypadku IL-17RA ekspresja w guzie pierwotnym stercza okazała się istotnie statystycznie wyższa w porównaniu do wartości uzyskanych w przerzutowych węzłach chłonnych. „Węzłowy” poziom ekspresji tego markera dodatnio korelował z grupą ryzyka wg EAU, jak również wskazywał na przekraczanie torebki węzła chłonnego przez nowotwór.

Praca została opublikowana w czasopiśmie *Cancers* w roku 2023 z punktacją IF=5,2 pkt. oraz punktacją MEiN 200 pkt.

Wyniki przeprowadzanych badań pozwoliły Autorowi uzyskać interesujący materiał naukowy, na podstawie którego zrealizował postawione cele i wysnuł interesujące wnioski. Zastosowanie nowych, proponowanych przez Autora markerów immunohistochemicznych może, w mojej ocenie, wpłynąć na poprawę decyzji diagnostyczno-terapeutycznych u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego.

Łączna wartość punktowa publikacji stanowiących przedmiot rozprawy doktorskiej jest bardzo wysoka i wynosi 14,6 IF oraz 400 pkt. MEiN.

Poza publikacjami wchodzącymi w skład rozprawy doktorskiej autor zamieścił obszerne streszczenia w języku polskim i angielskim doskonale przybliżające założenia pracy badawczej jak również opisujące w zwarty sposób uzyskane wyniki oraz dalsze zamierzenia naukowe.

Wartość merytoryczną przeprowadzonych badań oceniam bardzo wysoko. Opracowanie doktoranta jest bardzo wnikliwe, przekrojowe i nowatorskie, a liczebność omawianych grup, ich jednorodność i kompletność materiału pozwala na równorzędną dyskusję z autorami zagranicznymi.

Oceniana praca 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*” jest samodzielnym dorobkiem naukowym Autora i wykazuje jego dużą ogólną wiedzę w tematach związanych z epidemiologią, patogenezą, diagnostyką i leczeniem chorych na raka gruczołu krokowego. Praca dowodzi także sprawności i umiejętności w prowadzeniu badania naukowego.

Uważam, że Doktorant zrealizował cele swojej pracy, a sama dysertacja odpowiada wymogom stawianym rozprawom doktorskim i odpowiada warunkom określonym w art.187 ust.1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” (tj. Dz.U. 2018 poz. 1668).

Stawiam przeto wniosek Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o jej przyjęcie i dopuszczenie lek. Pawła Kiełba do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Dodatkowo, ze względu na dużą wartość naukową ocenianego projektu wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

Prof. dr hab. n. med.
ZBIGNIEW JABŁONOWSKI
specjalista urolog
7767033

Zbigniew Jabłonowski

Prof. dr hab.n. med. Zbigniew Jabłonowski

I Klinika Urologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

