



**Dr hab. n. med. Sławomir Poletajew, prof. CMKP**

II Klinika Urologii

Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego

---

## **Ocena rozprawy doktorskiej lek. Jakuba Karwackiego pod tytułem „Ocena wartości klinicznej limfoangioinwazji w raku gruczołu krokowego u chorych poddanych radykalnej prostatektomii”**

### **Wstęp**

Rak stercza jest najczęstszym nowotworem złośliwym rozpoznawanym u mężczyzn w Polsce. Wśród licznych czynników przepowiadających wyniki leczenia i przeżycie pacjentów od lat wymienia się obecność komórek nowotworowych w świetle naczyń krwionośnych i chłonnych, definiowaną jako limfoangioinwazję (LVI, ang. *lymphovascular invasion*). O ile wiedza na temat jej praktycznego znaczenia była przedmiotem zainteresowania badawczego w przeszłości, o tyle podjęte wysiłki naukowe nie przyniosły dotąd odpowiedzi na wszystkie ważne pytania kliniczne.

### **Uwagi ogólne i redakcyjne**

Przekazana mi do oceny rozprawa doktorska lekarza Jakuba Karwackiego pod tytułem „Ocena wartości klinicznej limfoangioinwazji w raku gruczołu krokowego u chorych poddanych radykalnej prostatektomii” stanowi zbiór opublikowanych i powiązanych tematycznie trzech artykułów naukowych wraz z omówieniem. Druk komputerowy obejmuje 98 stron, w tym przedruk przedmiotowych trzech publikacji. Układ pracy jest typowy, właściwie i logicznie zaplanowany. Cechuje się godną podziwu zwięzłością i przejrzystością. Pozwala na całościowy ogląd dotychczasowego życia zawodowego Doktoranta oraz poznanie imponującego dorobku naukowego, który wyjściowo stawia lekarza Jakuba Karwackiego w świetle młodego, acz doświadczonego naukowca. Tekst jest napisany starannie, poprawną polszczyzną.

Na początku rozprawy czytelnik odnajdzie spis treści, który wyjściowo narzuca porządek dokumentowi. Na kolejnych stronach przedstawiono wykaz publikacji

stanowiących rozprawę doktorską, praktyczny wykaz stosowanych skrótów oraz streszczenia w języku polskim i angielskim. Następnie Doktorant omówił badania, których pokłosem był przedstawiony cykl trzech publikacji. Po krótkim wprowadzeniu do podjętej tematyki badawczej, przedstawiono cele naukowe, materiał i metodę prowadzenia badań, podsumowano wyniki oraz jednoznacznie opisano sześć głównych wniosków. Na dalszych stronach zamieszczono oświadczenie o braku zasadności uzyskania opinii komisji bioetycznej i wykaz piśmiennictwa.

Zasadniczą część rozprawy stanowi przedruk trzech publikacji Doktoranta, stanowiących cykl. Układ tych stron został edytowany zgodnie z wymogami czasopism *International Journal of Molecular Sciences*, *Cancers* oraz *Frontiers in Oncology*, w których artykuły zostały opublikowane w 2024 roku. We wszystkich publikacjach Doktorant jest pierwszym autorem oraz autorem korespondencyjnym. Czasopisma należą do wydawnictwa MDPI oraz grupy Frontiers. Znajdują się w „Wykazie czasopism naukowych i recenzowanych materiałów z konferencji międzynarodowych” MNiSW i MEiN, są indeksowane między innymi w dyscyplinie nauki medyczne. Łączna liczba punktów MNiSW wynosi 440. Sumaryczny współczynnik Impact Factor wynosi 15.5. Wszystkie trzy czasopisma charakteryzuje rygorystyczny i wystandaryzowany proces recenzji, wysoka jakość oraz znaczny zasięg.

Na kolejnych stronach rozprawy przedstawiono oświadczenia autorów o wkładzie w przygotowanie przedmiotowych trzech publikacji, z których wnioskować należy o jednoznacznie dominującej roli Doktoranta w zaplanowaniu i przeprowadzeniu badań oraz przygotowaniu i opublikowaniu artykułów. Rozprawę zamyka skrócony życiorys zawodowy Doktoranta oraz przedstawienie imponującego dorobku naukowego Doktoranta.

Jedyna istotna uwaga krytyczna recenzenta z zakresu oceny ogólnej dotyczy finansowania prowadzonych badań. W treści przedmiotowych publikacji odnaleźć można informację o finansowaniu z wewnętrznych grantów Uniwersytetu, czego nie wskazano w innych miejscach rozprawy. Ma to oczywiste znaczenie formalne, ale przede wszystkim wartościowe dla recenzenta byłoby poznanie roli Doktoranta w uzyskaniu i realizacji tych grantów.

## Podsumowanie i ocena merytoryczna cyklu publikacji

Doktorant opublikował wyniki trzech badań, z czego jedno stanowi przegląd systematyczny z metaanalizą, zaś dwa pozostałe miały charakter oryginalnych analiz retrospektywnych. Wszystkie publikacje dotyczą problemu LVI, głównie pod kątem czynników prognostycznych i znaczenia praktycznego.

1. Karwacki J, Stodolak M, Nowak Ł, Kiełb P, Krajewski W, Lemiński A, Szydełko T, Małkiewicz B. Preoperative Factors for Lymphovascular Invasion in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2024 Jan 10;25(2):856
2. Karwacki J, Gurwin A, Jaworski A, Jarocki M, Stodolak M, Dłubak A, Szuba P, Lemiński A, Kaczmarek K, Hałoń A, Szydełko T, Małkiewicz B. Association of Lymphovascular Invasion with Lymph Node Metastases in Prostate Cancer-Lateralization Concept. *Cancers (Basel).* 2024 Feb 25;16(5):925
3. Karwacki J, Łątkowska M, Jarocki M, Jaworski A, Szuba P, Poterek A, Lemiński A, Kaczmarek K, Hałoń A, Szydełko T, Małkiewicz B. The clinical meaning of lymphovascular invasion: preoperative predictors and postoperative implications in prostate cancer - a retrospective study. *Front Oncol.* 2024 May 3;14:1349536

Uzasadnienie podjęcia badań Doktorant czytelnie przedstawił we wstępach opublikowanych artykułów. Podjęte tematy są ważne z punktu widzenia rozwoju dyscypliny i mają istotne znaczenia dla praktyki klinicznej.

Przyjęte cele badań są uzasadnione i wartościowe, ponadto przedstawione w omówieniu w postaci czterech zasadniczych i jednoznacznych punktów. W swoich badaniach Doktorant postanowił określić czynniki ryzyka obecności LVI zarówno w oparciu o systematyczny przegląd literatury, jak i bogaty materiał własny. Ponadto przyjął ciekawą i nowatorską hipotezę, zakładającą związek pomiędzy umiejscowieniem anatomicznym LVI w obrębie stercza, a umiejscowieniem przerzutów węzłowych.

Materiał, na którym prowadzono badania jest bezwzględnie adekwatny. Opiera się na dużych grupach pacjentów z materiału własnego (dotyczy dwóch prac oryginalnych) lub zasobach najważniejszych medycznych baz danych i odpowiedniej jakości publikacjach (dotyczy przeglądu systematycznego i metaanalizy). Metoda prowadzenia badań jest jasno przedstawiona, typowa, nie budząca zastrzeżeń.

W pierwszej publikacji „*Preoperative Factors for Lymphovascular Invasion in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis*”, stanowiącej przegląd systematyczny literatury i metaanalizę, Doktorant wskazał obecność licznych

parametrów klinicznych związanych z ryzykiem obecności LVI, przy czym jako najistotniejsze uznał przedoperacyjne stężenie PSA, stopień zaawansowania klinicznego nowotworu oraz stopień złośliwości według skali Donalda Gleasona. Wyniki mają niepodważalne znaczenie praktyczne i sugerują kierunki możliwej optymalizacji procesu kwalifikacji do leczenia radykalnego pacjentów. Nie mniej ważna jest lista czynników klinicznych, które nie mają wpływu na ryzyko LVI i związanego z nią gorszego rokowania.

Druga publikacja „*Association of Lymphovascular Invasion with Lymph Node Metastases in Prostate Cancer-Lateralization Concept*” jest retrospektywną analizą kohorty 1016 kolejnych pacjentów z rakiem stercza poddanych radykalnej prostatektomii, z których do analizy włączono grupę 96 mężczyzn z obecnością LVI i przerzutów węzłowych. Odważna i oryginalna hipoteza o związku umiejscowienia anatomicznego LVI w sterczu z umiejscowieniem przerzutów węzłowych znalazła potwierdzenie. Odkrycie związku jednostronnej LVI z ryzykiem ipsilateralnych przerzutów węzłowych jest wyrazistym i ważnym głosem w dyskusji o wskazaniach i zakresie limfadenektomii towarzyszącej radykalnemu wycięciu gruczołu krokowego.

Trzecia publikacja „*The clinical meaning of lymphovascular invasion: preoperative predictors and postoperative implications in prostate cancer - a retrospective study*” stanowi kolejną analizę retrospektywną materiału własnego. Włączono doń 861 pacjentów poddanych radykalnej prostatektomii aby wskazać przedoperacyjne czynniki ryzyka obecności LVI oraz zbadać związek LVI z innymi parametrami pooperacyjnymi. W materiale własnym potwierdzono związek ryzyka obecności LVI z przedoperacyjnym stężeniem PSA i stopniem złośliwości nowotworu, wskazując dodatkowo dwa inne czynniki prognostyczne, to jest przekroczenie granic narządu przez nowotwór w obrazie MRI oraz zajęcie >50% bioptatów. Można w tym miejscu zauważyć, że w świetle bieżących zmian w zakresie wskazań i schematów biopsji prostaty, ostatni wynik ma już ograniczone znaczenie praktyczne. Ponadto Doktorant wskazał, iż obecność LVI wiąże się z ryzykiem dłuższego czasu operacji, wyższego pooperacyjnego stężenia PSA oraz rozpoznania szeregu niekorzystnych rokowniczo parametrów w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym (między innymi przekraczanie torebki stercza, dodatni margines chirurgiczny, wyższy stopień zaawansowania i złośliwości). Publikacja w przeważającej mierze stanowi umocnienie

i w niewielkim stopniu uzupełnienie dostępnej wcześniej wiedzy w przedmiotowym temacie, jest jednak również ważnym naukowym spoiwem cyklu tematycznego prac badawczych, który podjął Doktorant.

Badania Doktoranta mają pewne wady, które mogą w nieznacznym stopniu ograniczać wnioskowanie, czy raczej jego uniwersalność. Bez wątplenia jest to retrospektywny charakter badań oryginalnych (zarówno własnych Doktoranta, jak i znacznej części badań innych autorów włączonych do przeglądu systematycznego i metaanalizy), ograniczone dane dotyczące przeżycia pacjentów, czy pominięcie aspektu podtypów histologicznych raka stercza. Należy jednak podkreślić, że w zasadzie wszystkie możliwe ograniczenia własnych badań Doktorant trafnie, odpowiedzialnie i dojrzałe identyfikuje oraz raportuje w przedmiotowych publikacjach. Stanowi to dobitne podkreślenie dojrzałości naukowej Doktoranta, wspomniane już we wstępie niniejszej recenzji.

### **Podsumowanie i wnioski końcowe**

Praca doktorska lekarza Jakuba Karwackiego przedstawia cykl wartościowych i oryginalnych badań naukowych. Podjęto w nich problematykę LVI w raku stercza o niepodważalnym znaczeniu praktycznym i naukowym. Zagadnienie naukowe i przyjęte założenia badawcze zostały właściwie określone oraz satysfakcjonująco wyczerpane. Uzyskane wyniki są cenne i niosą wartość praktyczną. Sformułowane wnioski są trafne i wynikają bezpośrednio z uzyskanych wyników. Poprawność edytorska rozprawy jest na najwyższym poziomie.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). Wnioskuje do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lekarza Jakuba Karwackiego do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora. Jednocześnie wobec bardzo wysokiej jakości przeprowadzonych badań, przedstawienia wyników i wniosków o znacznej wartości praktycznej dla urologii oraz wzorowej ogólnej charakterystyce naukowej Doktoranta, wnioskuje o wyróżnienie rozprawy.

Warszawa, 4 września 2024