

Bydgoszcz, dn. 30.04.2021

Dr hab. n. med. Piotr Jarzemski, prof. UMK
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum w Bydgoszczy
Kierownik Katedry i Kliniki Urologii
Szpital Uniwersytecki nr 2, im. dr. Jana Bizuela w Bydgoszczy

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Pawła Porzyckiego

Do recenzji została przesłana rozprawa doktorska lek. Pawła Porzyckiego pt. „Ocena przydatności nowych biomarkerów, a w szczególności cząstek mikroRNA, w diagnostyce i prognozowaniu u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego”.

Rak gruczołu krokowego należy do grupy nowotworów dominujących pod względem zapadalności i umieralności i jest obecnie najczęściej rozpoznawanym rakiem u mężczyzn, uznanym za jeden z największych problemów medycznych. Kluczowym elementem skutecznej diagnostyki jest posiadanie odpowiedniego markera pozwalającego na rozpoznanie raka w jak najwcześniejszym stadium umożliwiającym podjęcie skutecznego leczenia oraz odróżnienie nowotworu istotnego od nieistotnego klinicznie. Przełomem w diagnostyce nowotworów gruczołu krokowego było odkrycie i wprowadzenie do powszechnego użycia Specyficznego Antygeny Sterczowego PSA (Prostate Specific Antygen). Podwyższenie poziomu PSA we krwi może wskazywać na proces toczący się w gruczole krokowym w tym również na zmiany nowotworowe. Wskaźnik poziom PSA okazał się lepszym markerem prognostycznym raka niż badanie przezodbytnicza (DRE) ale PSA nie jest markerem doskonałym. Podwyższone wartości PSA obserwujemy w stanach zapalnych stercza oraz u pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego. Wzrost poziomu PSA u pacjentów z nowotworem prostaty nie wynika bezpośrednio z jego produkcji przez nowotwór, a jedynie z uszkodzenia bariery błony podstawnej nabłonka gruczołu, co umożliwia przedostanie się większej ilości PSA do krwi. Potwierdzenie nowotworu otrzymujemy na podstawie biopsji gruczołu krokowego. Jest to zabieg inwazyjny obciążony ryzykiem powikłań infekcyjnych. Dlatego każdorazowo należy rozważyć wskazań do biopsji tak aby niepotrzebnie nie narazić pacjenta na ew. powikłania,

a jednocześnie nie ominąć raków istotnych klinicznie. Aktualnie prowadzone są badania nad wyizolowaniem nowego doskonalszego markera, który będzie uzupełnieniem dla już dostępnych. Intencją badaczy jest odkrycie markera, który z największym prawdopodobieństwem wskaże grupę chorych dla których dalsza diagnostyka i leczenie jest niezbędne. Aktualnie znane są inne biomarkery oparte na PSA takie jak Indeks Zdrowia Prostaty (PHI - The Prostate Health Index) i 4KScore, biomarkery oparte na RNA: PCA3, SelectMDX, normogramy Mi-Prostate, biomarkery tkankowe: ConfirmMDx, ExoDx, Oncotype Dx Genomic Prostate Score, Prolaris, test Mitomic Prostate Core, oraz testy immunologiczne APIFINY przeznaczone do wykrywania autoprzeciwciał związanych z nowotworem prostaty.

Lek. Paweł Porzycki podjął temat oceny obecnie dostępnych metod diagnostycznych oraz nowych markerów w tym ze szczególnym uwzględnieniem mikroRNA krążącego w krwi pacjenta oraz w tkankach gruczołu krokowego. Przedstawiona do oceny praca stanowi zestawienie 6 spójnych artykułów, których wspólnym tematem jest diagnostyka raka gruczołu krokowego.

Publikacja „*Modern biomarkers in prostate cancer diagnosis*” opublikowana w *Central European Journal of Urology*. Autorzy: Paweł Purzycki, Ewa Ciszewicz obejmuje przegląd aktualnie dostępnych metod diagnostycznych. W pracy pogładowej opisano komercyjnie dostępne markery. Autorzy konkludują, co jest zgodne z aktualną wiedzą, że nie ma doskonałego markera oraz, że jeden test nie wystarczy do postawienia spójnej diagnozy. Dowodzi to zasadności podjętych przez doktoranta badań.

Kolejna publikacja „*Combination of three miRNA (miR-141, miR-21, and miR-375) as potential diagnostic tool for prostate cancer recognition*”, opublikowanej w *International Urology and Nephrology*. 2018. Autorzy: Paweł Porzycki, Ewa Ciszewicz, Małgorzata Semik, Mirosław Tyrka. Autorzy dokonali analizy krążących mikroRNA w surowicy, jako biomarkerów u pacjentów z rozpoznaniem rakiem gruczołu krokowego. Autorzy badając 62 pacjentów (grupę kontrolną stanowiło 8 zdrowych mężczyzn) wykazali, istotnie wyższe poziomy miR-141, miR-21, i miR-375 w grupie z rozpoznaniem rakiem. Badanie potwierdza tym samym doniesienia innych autorów wskazując na bardzo dobre właściwości diagnostyczne tego biomarkera.

Celem pracy: „*MiR-93/miR-375: Diagnostic Potential, Aggressiveness Correlation and Common Target Genes in Prostate Cancer*, opublikowana w *International Journal of*

Molecular Sciences”. 2020. Autorzy: Ewa Ciszkowicz, Paweł Porzycki, Małgorzata Semik, Ewa Kaznowska, Mirosław Tyrka była ocena ekspresji zwalidowanych wcześniej miRNA w raku prostaty w tkance oraz surowicy. Dodatkowo autorzy pracy dokonali korelacji między stopniem zróżnicowania histopatologicznego nowotworu, a ekspresją miRNA w badanym materiale. Istotna statystycznie korelacja między ekspresją miRNA w tkance oraz grupami ryzyka raka gruczołu krokowego wg. EAU, daje wiele nadziei w kwalifikacji pacjentów do biopsji gruczołu krokowego. Jednak mając na uwadze potrzebę istnienia bezinwazyjnych testów z krwi pozwalających na różnicowanie pacjentów na grupy ryzyka oraz wymagających biopsji stercza, brak istotnej statystycznej korelacji ekspresji miRNA w surowicy, a GS wymaga dalszych badań.

Doktorant w kolejnej publikacji: *“Detection of individual prostate cancer via multiparametric magnetic resonance imaging in own material - initial experience, opublikowanej w Journal of Contemporary Brachytherapy”*. Autorzy: Paweł Porzycki, Ewa Ciszkowicz. wykorzystuje badanie mpMRI w diagnostyce raka stercza. Mimo niepodważalnej i dobrze udokumentowanej roli badania mpMRI w diagnostyce raka gruczołu krokowego istotnego klinicznie, powyższa praca wpisuje się w zalecenia Europejskiego Towarzystwa Urologicznego w kwestii konieczności walidowania obrazów rezonansu magnetycznego w ośrodkach prowadzących jego leczenie. Na podstawie wykonanych 40 badań mMRI w jednym ośrodku badawczym, autorzy wykazali istotną statystycznie korelację między wyższą wartością punktacji w skali PIRADS, a wartością PSA i zróżnicowaniem histopatologicznym. Należy zwrócić jednak uwagę, że biopsji zostali poddani jedynie pacjenci z grupy PIRADS 4 i 5 co mogło mieć odzwierciedlenie w wynikach (metodologia). Należy podkreślić, że ominięcie wykonywania biopsji u pacjentów grupy PIRADS 3 może wiązać się z 30% ryzykiem pominięcia raka istotnego klinicznie.

Doniesienie kongresowe opublikowane w *European Urology Supplements* „*Initial experience with SelectMDx test in patients considered for prostate biopsy*” Autorzy: Porzycki P. Ciszkowicz E. stanowi o roli grupy biomarkerów (mRNA genu DLX1 i HOXC6) w diagnostyce raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka. Podobnie jak badania kliniczne dopuszczające do sprzedaży komercyjnej testu SelectMDx, badanie autorów powyższej pracy potwierdziło użyteczność wykorzystania testu SelectMDx w kwalifikacji pacjentów do biopsji gruczołu krokowego. Jednak test ten nie jest rekomendowany jako jedyny i niezależny czynnik do podjęcia decyzji o biopsji.

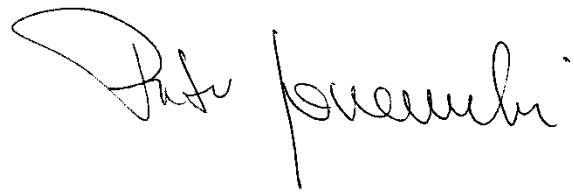
Podsumowaniem roli miRNA w diagnostyce raka gruczołu krokowego stanowi praca przeglądowa „Potencjalne kliniczne zastosowanie cząsteczek miRNA w diagnostyce raka prostaty”. Autor przedstawia dostępne obecnie na rynku komercyjne testy mające na celu poprawę diagnostyki raka gruczołu krokowego. Co ważne, żaden z opisywanych testów molekularnych, ze względu na stosunkowo niską czułość oraz swoistość nie uzyskał wysokiej klasy zaleceń w gremiach eksperckich tworzących guidelinesy urologiczne. Stąd na przestrzeni ostatnich lat, dzięki obiecującym wynikom laboratoryjnym przedmiotem zainteresowania stały cząsteczki krążącego miRNA, których ekspresja dodatkowo koreluje z rozwojem i przebiegiem klinicznym poszczególnych nowotworów. Poszukiwanie związku między molekułami miRNA specyficznymi dla danego etapu karcinogenezy oraz cyklu komórkowego, daje szansę na poprawę diagnostyki raka gruczołu krokowego na wczesnym jego etapie. Jakkolwiek należy podkreślić, że uwarunkowania genetyczne oraz ekspresja genów może zmieniać się w trakcie życia mężczyzny np. pod wpływem czynników środowiskowych.

Podsumowując. Podjęty przez doktoranta Pawła Porzyckiego temat „Ocena przydatności nowych biomarkerów, a w szczególności cząstek mikroRNA, w diagnostyce i prognozowaniu u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego” jest trafny i ciekawy. Przeprowadzone analizy, wyniki i wysunięte wnioski wpisują się w nurt aktualnie prowadzonych badań. Struktura rozprawy, kompletność tez, obecność założeń metodologicznych pracy i narzędzi badawczych są zgodne z przyjętymi standardami pracy badawczej. Autor podnosi bardzo ważny temat dotyczący poszukiwania markeru diagnostycznego i predykcyjnego w nowotworze gruczołu krokowego. Praca tym samym wpisuje się w aktualną dyskusję prowadzoną przez innych badaczy.

Z obowiązku recenzenta chciałbym wskazać dwie uwagi. Po pierwsze, badania molekularne owszem mają ogromną przyszłość w triagu pacjentów pomiędzy grupami ryzyka, kwalifikacji do biopsji, natomiast dodatni wynik testu nie dostarcza informacji o lokalizacji zmiany nowotworowej oraz rozległości procesu chorobowego. To może przełożyć się na większość ilości fałszywie ujemnych wyników biopsji. Na obecnym etapie wiedzy optymalnym rozwiązaniem w trakcie diagnostyki raka gruczołu krokowego wydaje się połączenie wykonywania testów molekularnych np. z badaniem multiparametrycznego rezonansu magnetycznego. Po drugie w pracy *“Detection of individual prostate cancer via multiparametric magnetic resonance imaging in own material - initial experience.* autorzy poddali biopsji jedynie pacjentów z grupy PIRADS 4 i 5 co mogło mieć odzwierciedlenie w

wynikach. Ominięcie wykonywania biopsji u pacjentów grupy PIRADS 3 mogło wiązać się z 30% ryzykiem pominięcia raka istotnego klinicznie. Nie umniejsza to wartości pracy ale warto w przyszłości skorygować wskazania.

Stwierdzam, że przedstawiony przez lek. Pawła Porzyckiego spójny cykl prac spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim w obowiązujących przepisach. W związku z tym zwracam się do Rady Dziekańskiej Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Rzeszowskiego z wnioskiem o dopuszczenie autora do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Piotr Jarzemski'.

Dr hab. Piotr Jarzemski, prof. UMK