
**KATEDRA I KLINIKA UROLOGII I ONKOLOGII UROLOGICZNEJ
UNIwersYTETU MEDYCZNEGO
20-954 LUBLIN, UL. JACZEWSKIEGO 8
KIEROWNIK KLINIKI: PROF. DR HAB. KRZYSZTOF BAR
TEL/FAX: (0-81) 7244-794
E-mail: oddzial.urologii@spsk4.lublin.pl**

Lublin, 15.04.2021r

Recenzja rozprawy doktorskiej

Lek. Med. Pawła Porzyckiego

pt.: „Ocena przydatności nowych biomarkerów a w szczególności cząstek mikro RNA w diagnostyce i prognozowaniu u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego ”

W związku z uchwałą Rady Naukowej Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego podjętą w dniu 11.03.2021 r o powołaniu mnie na recenzenta w przewodzie doktorskim lekarza Pawła Porzyckiego w dyscyplinie nauk medycznych - tytuł rozprawy „Ocena przydatności nowych biomarkerów a w szczególności cząstek mikroRNA w diagnostyce i prognozowaniu u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego” mam zaszczyt przedstawić następującą opinię.

Z zainteresowaniem i przyjemnością zapoznałem się z powierzoną mi do oceny rozprawą doktorską. Wybór tematu uważam za bardzo trafny, aktualny i stanowiący przedmiot licznych badań naukowych.

Na pracę doktorską składa się cykl 6 monotematycznych prac dotyczących oceny przydatności nowych biomarkerów ze szczególnym zwróceniem uwagi na cząstki mikroRNA i ich rolę w diagnostyce i

prognozowaniu postępowania z chorymi z rakiem gruczołu krokowego ograniczonym do narządu. Tematyka raka stercza została podzielona na kilkanaście podrozdziałów, w których Autor stara się przybliżyć czytającemu zagadnienie tej jednostki chorobowej w różnych jego aspektach.

Lek Paweł Porzycki w podrozdziale „Epidemiologia” podaje, że w związku z wydłużeniem się życia oraz wzrostem wykrywalności tego schorzenia w krajach Unii Europejskiej jak i w Stanach Zjednoczonych zajmuje on pierwsze miejsce pod względem zachorowalności wśród mężczyzn. Rak gruczołu krokowego stanowi 15,5% wszystkich nowo rozpoznanych schorzeń nowotworowych u mężczyzn w Polsce co stawia tą chorobę na drugim miejscu po raku płuc.

Wykrywalność raka stercza znamienne wrosła pod koniec XX wieku co jest tłumaczone wzrostem zdrowotnej świadomości pacjentów oraz rozpowszechnieniem oznaczania wartości stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA –prostatic specific antygen) w surowicy krwi i tym samym znacznie zwiększą rozpoznawalność tego nowotworu.

W kolejnym podrozdziale Doktorant przybliży nam klasyfikację raka stercza, której stopień zaawansowania klinicznego raka gruczołu krokowego określany jest według klasyfikacji TNM zmodyfikowanej w 2017 roku. Oprócz szeregu różnorodnych nowotworów stercza, które stanowią zdecydowanie niewielki odsetek podstawowe miejsce zajmuje gruczolakorak i jest stwierdzony w 75-98% wszystkich rozpoznań zmian nowotworowego tego narządu.

W celu określenia stopnia złośliwości raka gruczołu krokowego została wprowadzona skala Gleasona, która bazuje na ocenie cytoarchitektoniki i niejednorodności gruczołów stercza. Obecnie modyfikacja tej skali z 2005 roku zatwierdzona przez International Society of Urological Pathology (ISUP) jest

aktualnie obowiązująca. Jest to bardzo znamienne osiągnięcie ponieważ zarówno histopatolodzy jak i urolodzy znajdują tą samą płaszczyznę porozumienia. Pozwala ona lepiej prognozować i postępować z pacjentami dotkniętymi tym schorzeniem. Zgodnie ze skalą Gleasona określone są punkty od 3 do 5 tj komórkom raka stercza, które zajmują największy odsetek powierzchni badanego preparatu oraz komórkom zajmującym drugą pod względem wielkości powierzchnię lub też komórkom o największej złośliwości.

Dane te mają istotne znaczenie w klasyfikacji chorych na grupy pacjentów małego, średniego i dużego ryzyka wznowy biochemicznej czy miejscowej po leczeniu radykalnym - prostatektomia lub radykalna radioterapia z pól zewnętrznych (EBRT- External Beam Radiotherapy). Badanie, które przeprowadzono pozwoliło na wprowadzenie terminów: raka stercza nieistotny klinicznie (nsPCa- nonsignificant prostate cancer) oraz rak istotny klinicznie (csPCa- clinical significant prostate cancer), który jest schorzeniem o dużym ryzyku progresji i tym samym potencjalną możliwością śmierci z powodu tej choroby. Z kolei w tym pierwszym przypadku mężczyźni umierają z rakiem nsPCa z nie z powodu raka gruczołu krokowego.

Rozpoznanie raka stercza jest ustalane za pomocą wielopunktowej biopsji rdzeniowej gruczołu krokowego, która przeprowadzana jest pod kontrolą przezodbytniczej ultrasonografii (TRUS- transrectal ultrasonography)

Decyzję o wykonaniu biopsji podejmuje się w przypadku podwyższonego powyżej normy stężenia PSH, nieprawidłowościami stwierdzonymi podczas badania przezodbytniczego (DRE- digital rectal examination) czy też podejrzanymi zmianami w sterczu podczas badania TRUS. Ponieważ test PSH jest specyficzny dla gruczołu krokowego, a nie dla raka stercza z tego powodu zostały wprowadzone pochodne wykorzystujące PSA: PSAD-PSA density czyli tzw. gęstość PSA, PSAV-PSV- velocity- tj narastanie wartości stężenia PSA w

czasie, FPSA free PSA- frakcja wolna PSA i jej stosunek do PSA całkowitego TPSA;FPSA/TPSA, APSA – age specific PSA – tzn stężenie PSA w odniesieniu do wieku chorego, PSADT –PSA Doubling time to czas podwojenia wartości stężenia PSA w czasie.

W związku z tym, że biopsja stercza jest zabiegiem dość inwazyjnym z możliwością powikłań w tym ciężkich (posocznica) zachodzi potrzeba zastosowania nowych, nieinwazyjnych markerów nowotworowych, które umożliwiały by wczesne wykrycie agresywnych zmian nowotworowych. Pozwalało by to na uniknięcie zbędnych biopsji u chorych z podwyższonym stężeniem PSA spowodowanych zmianami zapalnymi czy też łagodnymi rozrostem gruczołu krokowego (BPE). Z kolei w przypadku agresywnych nowotworów stercza pomimo niskiego (poniżej normy) stężenia PSA dawałoby szansę wykrycia tych zmian nieplazmatycznych wraz z uniknięcie biopsji gruczołu. Jednym z biomarkerów w diagnostyce raka stercza z możliwością klinicznego zastosowania jest mikroRNA.

Badania wykazały, że większość ludzkich mikroRNA znajduje się w obszarach genomu określanymi kruchymi miejscami, które mają związek z rakiem ekspresja mikroRNA koreluje z różnymi nowotworami i ocenia się, że geny te działają jak supresory nowotworów jak i onkogeny. W związku z tym należy przyjąć iż mikroRNA mogą odgrywać istotną rolę w rozwoju oraz progresji choroby nowotworowej.

W zaprezentowanych monotematycznych publikacjach Autor udowodnił że użycie różnych biomarkerów diagnostycznych jak: multiparametryczny rezonans magnetyczny mpMRI (radiological biomarkers) test genetyczny select MDx (genetic biomarkers), cząstki mikroRNA (molecular biomarkers) stwarza uzyskanie większej skuteczności postępowania diagnostycznego pozwalając na osobnicze i kliniczne postępowanie z chorym.

Chciałbym dodać, że sumeryczny IF oraz punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego publikacji lekarza Pawła Porzyckiego wynosi odpowiednio 13.872 oraz 450 punktów, co jest znaczącym dorobkiem biorąc pod uwagę to, że Doktorant nie jest zatrudniony w Uniwersytecie Medycznym.

Reasumując stwierdzam, że przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska zgodnie z wytycznymi wynikającymi z artykułu 16 ustawy 2 z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595) stanowi cenne opracowanie dotyczące tej tematyki i spełnia wymogi stawiane w pracach na stopień doktora nauk medycznych. W związku z powyższym składam wnioski do Wysokiej Rady Naukowej Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego o dopuszczenie lekarza Pawła Porzyckiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.