



Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej
Uniwersytecki Szpital Kliniczny
im. Wojskowej Akademii Medycznej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Centralny Szpital Weteranów

I Klinika Urologii
tel. +48 42 639 35 31
fax +48 42 636 82 14

e-mail: urologialodz@poczta.onet.pl

Łódź, dnia 14.01.2016r.

**Recenzja pracy na stopień doktora nauk medycznych lekarza medycyny
Piotra Farona pt.: „Wpływ wybranych zabiegów diagnostycznych na stężenie
specyficznego antygenu sterczowego w surowicy krwi”.**

Obserwowany w ostatnim dwudziestoleciu wzrost zachorowalności na nowotwory złośliwe a szczególne na raka gruczołu krokowego, skłania wielu współpracujących z urologami specjalistów do poszukiwań nie tylko nowych sposobów wczesnej diagnostyki tego raka ale i do poprawy czułości oraz swoistości istniejących metod diagnostycznych czy testów. Wśród nowotworów złośliwych układu moczowo-płciowego pod względem zachorowalności, rak gruczołu krokowego(RGK) znajduje się na 1-im miejscu po raku płuc u mężczyzn(12 162 pacjentów) i na 3-cim miejscu wśród zgonów z powodu nowotworów (4281 chorych) wg danych z Krajowego Rejestru Nowotworów. Stwierdza się 3 krotny wzrost zachorowalności na RGK w ostatnich 2 dekadach. Obserwowany wzrost liczby zachorowań i zgonów dotyczy populacji mężczyzn po 65 roku życia. Umieralność z powodu RGK w Polsce jest wśród mężczyzn jednak niższa niż przeciętna dla krajów Unii Europejskiej - w 2012 roku współczynniki standardowe zachorowalności czy umieralności były o około 100% niższe niż średnie dla krajów zachodniej części Unii Europejskiej (dane z 2012 roku).

Dlatego też z prawdziwym zainteresowaniem podjąłem się recenzji pracy doktorskiej lekarza medycyny Piotra Farona, w której przeprowadził ocenę wpływu stosowanych metod diagnostycznych w rozpoznawaniu RGK na dynamikę zmian



Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej
Uniwersytecki Szpital Kliniczny
im. Wojskowej Akademii Medycznej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Centralny Szpital Weteranów

I Klinika Urologii
tel. +48 42 639 35 31
fax +48 42 636 82 14

e-mail: urologialodz@poczta.onet.pl

wartości stężeń antygenu sterczowego we krwi (PSA) u pacjentów z podejrzeniem raka tego narządu. Porównał też otrzymane wyniki stężeń PSA od stanu klinicznego chorób stercza(raka i łagodnego rozrostu) oraz wskaźnika masy ciała – indeksu BMI.

Przedstawiona mi do recenzji praca posiada typowy układ rozpraw doktorskich i składa się ze wstępu obejmującego 4 podrozdziały w których Autor omawia kolejno w zarysie; anatomię i fizjologię gruczołu krokowego, epidemiologię i metody diagnostyczne stosowane w rozpoznawaniu RGK. W kolejnym podrozdziale przedstawia zagadnienia dotyczące czynników wpływających na stężenie PSA w surowicy krwi.

W następnych rozdziałach są przedstawione; cele pracy, materiał i metodyka badań własnych, wyniki, dyskusja, wnioski i spis piśmiennictwa. Do rozprawy dołączono streszczenie w języku polskim i angielskim oraz dokumentację ze spisami tabel i wykresów.

W pierwszych 4 podrozdziałach wstępu Autor omawia podstawowe zagadnienia związane z rakiem gruczołu krokowego. Przedstawia w nich dane dotyczące budowy stercza, epidemiologii, ryzyka zachorowalności i klasyfikacje kliniczne postaci RGK. Następne dwa podrozdziały wstępu są poświęcone omówieniu stosowanych metod diagnostycznych w rozpoznawaniu tego nowotworu. Autor wprowadza nas w problematykę podstawowych zagadnień dotyczących badań gruczołu krokowego jak; badanie palcem przez odbytnicę(DRE), ultrasonografia przezodbytnicza(TRUS), biopsja grubo igłowa stercza pod kontrolą TRUS i stężenie antygenu sterczowego we krwi - PSA. Dokładnie omawia wszystkie czynniki wpływające na wartość stężeń PSA we krwi; konstytucjonalne, ogólne, stany chorobowe stercza, procedury i zabiegi medyczne. Podkreśla znaczenie wartości optymalizacji badań PSA np. we wskazaniach do powtórnych biopsji stercza tzn. referencyjność poziomu odcięcia stężeń w zależności od wieku, dynamikę wzrostu PSA w czasie, gęstość PSA, przewidywania wartości PSA (PPSA), iloraz wolnego PSA do całkowitego PSA czy oznaczania stężeń związanego PSA (complex PSA) –cPSA).



Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej
Uniwersytecki Szpital Kliniczny
im. Wojskowej Akademii Medycznej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Centralny Szpital Weteranów

I Klinika Urologii
tel. +48 42 639 35 31
fax +48 42 636 82 14

e-mail: urologialodz@poczta.onet.pl

Przedstawione przez Autora w tych podrozdziałach teorie i hipotezy związane z tematyką jego rozprawy doktorskiej są interesujące, chociaż brakuje cytowani publikacji naukowych z ostatnich lat.

Celem badań Doktoranta według założeń pracy było zbadanie wpływu zastosowanych metod diagnostycznych na dynamikę zmian stężenia całkowitego PSA oraz jego frakcji wolnej w surowicy krwi. Drugim celem było porównanie zmian stężeń PSA w zależności od stanu klinicznego gruczołu krokowego – łagodnego rozrostu(BPH) i raka oraz od wskaźnika masy ciała – BMI.

Wybór tej tematyki badań jest bardzo istotny dla praktycznej codziennej urologii, ponieważ swoistość diagnostyczna antygenu PSA w rozpoznawaniu RGK jest niska a wiele badań diagnostycznych, zabiegów czy stanów chorobowych wpływa na wartość stężeń we krwi tego markera. Wskazania do biopsji gruczołu krokowego są wtedy postawione na podstawie „fałszywie” podwyższonych/wysokich stężeń PSA. W tej sytuacji wykazanie różnic stężeń PSA w zależności od przeprowadzonych u mężczyzn badań per rectum, ultrasonografii przezodbytnicznej czy biopsji stercza w schorzeniach jak łagodny rozrost czy rak stercza, uważam za bardzo istotne i pomocne w ustalaniu obiektywnych wskazań do biopsji gruczołu krokowego czy powtórnej biopsji tego narządu.

Ocena materiału i metodyki badań.

Badania prospektywne wykonano w Ambulatorium Urologicznym Instytutu Onkologii w Krakowie. Badaniami objęto 200 mężczyzn diagnozowanych i leczonych w tym ośrodku w latach 2009 – 2012 z powodu podejrzenia raka gruczołu krokowego. Do badań nie kwalifikowano pacjentów z zakażeniami układu moczowego, chorobami



Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej
Uniwersytecki Szpital Kliniczny
im. Wojskowej Akademii Medycznej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Centralny Szpital Weteranów

I Klinika Urologii
tel. +48 42 639 35 31
fax +48 42 636 82 14

e-mail: urologialodz@poczta.onet.pl

nowotworowymi narządów miednicy, zatrzymaniem moczu, stanami zapalnymi stercza i pobierających leki obniżające stężenie PSA. U wszystkich pacjentów przeprowadzono dokładne badanie podmiotowe łącznie z międzynarodową oceną punktową skali objawów ze strony dolnych dróg moczowych – IPSS. Do oceny stanu klinicznego badanych pacjentów wybrano parametry kliniczne jak; wiek, wzrost, ciężar ciała z BMI, badania laboratoryjne w tym analiza moczu i stężenie PSA całkowitego wraz z frakcją wolną we krwi oraz wyniki badań obrazowych – USG jamy brzusznej i miednicy wraz z TRUS.

Jako nieprawidłowe wartości PSA przyjęto stężenie całkowitego PSA (tPSA) > 10ng/ml lub przy wartościach tPSA w przedziale od 4ng/ml do 10ng/ml przy stosunku wolnej frakcji PSA(fPSA) do tPSA < 20%. Następnie oceniano u każdego pacjenta gruczoł krokowy na podstawie badania per rectum(DRE).

Badanych mężczyzn podzielono na 3 grupy; grupa kontrolna z prawidłowymi wynikami badań tPSA, bez objawów z dolnych dróg moczowych – LUTS i prawidłowym badaniem per rectum, grupa druga pacjentów również z prawidłowymi wynikami tPSA i w badaniu DRE ale z objawami LUTS i 3 grupa z nieprawidłowymi wynikami tPSA lub zmianami patologicznymi w sterczu wykrytymi DRE i skierowanymi na biopsję grubo igłową stercza (BGI). W grupie kontrolnej u 50 mężczyzn, oznaczano stężenie tPSA i jego frakcję wolną następnego dnia i po 14 dniach od badania per rectum. W grupie drugiej u 47 mężczyzn, wykonywano dodatkowo badanie ultrasonograficzne stercza na drodze przez odbytniczej i badanie stężenia tPSA wraz z frakcją wolną oznaczano w pierwszym i 14 dniu po badaniu TRUS. 103 pacjentów w 3 grupie kwalifikowano do BGI gruczołu krokowego wg. w/w wskazań pod kontrolą TRUS i również stężenia tPSA wraz z frakcją wolną oznaczano przed biopsją, następnego dnia i w 14 dniu od wykonania biopsji. Do badań stężeń PSA używano testów firmy ABBOTT a badania przeprowadzono w Zakładzie Biochemii Instytutu Onkologii w Krakowie.



Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej
Uniwersytecki Szpital Kliniczny
im. Wojskowej Akademii Medycznej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Centralny Szpital Weteranów

I Klinika Urologii
tel. +48 42 639 35 31
fax +48 42 636 82 14

e-mail: urologialodz@poczta.onet.pl

Uzyskane wyniki badań zostały poddane szczegółowej analizie statystycznej. Liczba zakwalifikowanych do badań pacjentów oraz ocenianych diagnozowanych chorych jest taka sama a liczba wyników jest wystarczająca dla oceny statystycznej i wyciągnięcia wniosków. Sposób przeprowadzenia badań i ich metodyka odpowiada założonej koncepcji postawionych uprzednio celów badań.

Ocena wyników badań

Wyniki badań zostały przedstawione w 6-tym rozdziale i podzielone wg założeń celów pracy. Zamieszczone w pracy wykresy i tabele ułatwiają interpretację przedstawionych badań i wyników. Należy podkreślić pieczołowitość i dokładność metodyki prowadzonych badań statystycznych przez Doktoranta celem uzyskania jak największej dokładności wyników.

W grupie kontrolnej wykazał Doktorant istotną statystycznie różnicę w wysokościach stężeń tPSA przed DRE a stężeniami tPSA w pierwszym i 14 dniu po badaniu DRE. Podobną różnicę zaobserwowano w stężeniach fPSA w pierwszym dniu po badaniu DRE, która jednak ustępowała po 14 dniach od badania.

W grupie drugiej u pacjentów z objawami LUTS, wyniki badań stężeń tPSA i fPSA przed DRE nie różniły się statystycznie znamienne od wyników badań stężeń tPSA i fPSA w 1-ym i 14-tym dniu od badania DRE. Podobnie brak różnic w wynikach fPSA i tPSA uzyskano po badaniu TRUS.

Oceniając wyniki 3 grupy badanych pacjentów, analizowano oddzielnie wyniki dla dwóch podgrup; pierwsza podgrupa to 51 pacjentów u których nie wykryto po biopsji raka gruczołu krokowego i druga podgrupa w której u 52 pacjentów poddanym biopsji stercza stwierdzono raka tego narządu. Autor przedstawił dodatkowo wyniki badań stężeń tPSA i jego frakcji wolnej przed DRE i w 1-ym oraz 14-tym dniu po tym



Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej
Uniwersytecki Szpital Kliniczny
im. Wojskowej Akademii Medycznej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Centralny Szpital Weteranów

I Klinika Urologii
tel. +48 42 639 35 31
fax +48 42 636 82 14

e-mail: urologialodz@poczta.onet.pl

badaniu nie umieszczając tego celu badań w metodyce pracy (str. 32 i 33 rozprawy). Wg. uzyskanych wyników, badanie DRE wpływa na wysokość stężeń tPSA tylko u pacjentów którym po BGI stercza nie wykryto raka gruczołu krokowego i wykazuje różnicę statystycznie znamioną. Wpływ biopsji gruczołu krokowego na wartości PSA przedstawiono w podrozdziale 6.3. W obydwu w/w podgrupach Doktorant stwierdził statystycznie istotne różnice między wynikami badań stężeń tPSA i fPSA przed BGI a wynikami tych stężeń w pierwszym dniu po biopsji. Pozostałe w/w wartości PSA zbadane w obydwu podgrupach nie wykazały różnic statystycznie znamionnych. Autor porównał również wpływ badania DRE na wyniki badań stężeń tPSA, fPSA i f/tPSA między dwoma podgrupami i wykrył żadnej zależności statystycznej – str. 50 w podrozdziale 6.4 rozprawy. Podobne wyniki uzyskał badając również w/w parametry PSA w obydwu podgrupach po BGI gruczołu krokowego.

W ostatnim podrozdziale wyników badań, Doktorant przedstawił ocenę zmian badanych parametrów PSA u mężczyzn z nadwagą i mających wagę w normie po badaniu DRE i po BGI stercza. Uzyskane przez Autora wyniki jednoznacznie potwierdziły brak zależności statystycznie znamiennej dla badanych parametrów PSA między grupą mężczyzn z nadwagą a mężczyznami posiadającymi wagę ciała w normie.

W dyskusji Autor w sposób systematyczny, obiektywnie i krytycznie ustosunkowuje się do wdrożonej metodyki badań, wykrytych zależności oraz zbieżności w nawiązaniu do własnych wyników wg. danych z piśmiennictwa. W każdej części dyskusji Doktorant rozwija osobno zagadnienia związane postawionym celem badań, uzyskanymi wynikami oraz danymi z piśmiennictwa. W ten sposób uzyskał dyskusję przedstawioną w sposób bardzo uporządkowany, przejrzysty i nawiązujący do każdego z celów badań oddzielnie. W/w rozważania dyskusyjne,



Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej
Uniwersytecki Szpital Kliniczny
im. Wojskowej Akademii Medycznej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Centralny Szpital Weteranów

I Klinika Urologii
tel. +48 42 639 35 31
fax +48 42 636 82 14

e-mail: urologialodz@poczta.onet.pl

wywody i rzeczowa ocena metodyki oraz wyników znajdują uznanie w ocenie Recenzenta.

Pracę kończy pięć rozwiniętych wniosków wysnutych na podstawie przeprowadzonych badań i uzyskanej analizy ich wyników. Zdaniem Recenzenta trzeci wniosek w swojej końcowej części jest zbyt pochopnie wysnuty cytując: „*podczas gdy po BGI oznaczenia stężenia PSA wykonywane w tym czasie są fałszywie zawyżone*„? Co Doktorant miał na myśli określając uzyskanie wyniki PSA po BGI w raku stercza jako fałszywe?

Recenzowana praca liczy 84 strony komputerowego maszynopisu, w której znajdują się wspomniane uprzednio; rozdziały, wnioski, streszczenia i piśmiennictwo. Założenia i metodyka pracy są zaplanowane prawidłowo a badania przeprowadzone rzetelnie co pozwoliło uzyskać Doktorantowi swój własny materiał i interesujące wyniki w rozwiązaniu oryginalnego problemu naukowego. Praca jest napisana w sposób bardzo zwięzły, ze znajomością tej tematyki z pogranicza dwóch dziedzin medycyny, diagnostyki biochemicznej i urologii. Pojedyncze błędy w maszynopisie są moim zdaniem przypadkowe i nie mają większego znaczenia dla całości oceny pracy, którą oceniam wysoko. 126 pozycji piśmiennictwa jest cytowane w tekście pracy. Przeważają jednak pozycje piśmiennictwa z przed 10 lat, a tylko 17 cytowanych pozycji było opublikowanych po 2005 roku. Układ piśmiennictwa w pracy jest przyjęty wg. sposobu kolejności cytowania Autorów w tekście.

Ważnym podkreślenia jest fakt, że prezentowany materiał jest interesujący i może być przedstawiany z powodzeniem na każdym urologicznym kongresie naukowym.

Wyniki przeprowadzonych badań pozwoliły Autorowi uzyskać interesujący materiał badawczy na podstawie, którego zrealizował postawione uprzednio cele swoich badań. Oceniana praca lekarza medycyny Piotra Farona pt.; „*Wpływ wybranych zabiegów diagnostycznych na stężenie specyficznego antygenu*



Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej
Uniwersytecki Szpital Kliniczny
im. Wojskowej Akademii Medycznej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Centralny Szpital Weteranów

I Klinika Urologii
tel. +48 42 639 35 31
fax +48 42 636 82 14

e-mail: urologialodz@poczta.onet.pl

sterczowego w surowicy krwi”, jest samodzielnym dorobkiem naukowym Autora, wykazuje jego ogólną i dobrze ugruntowaną wiedzę w badanej dziedzinie, a także umiejętność prowadzenia badań naukowych. Doktorant zrealizował cele swojej pracy, a sama dysertacja odpowiada wymogom stawianym rozprawom doktorskim określonym w art. 11 Ustawy o tytule naukowym i stopniach naukowych.

Stawiam, przeto wniosek Wysokiej Radzie Naukowej Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie o jej przyjęcie i dopuszczenie lekarza medycyny Piotra Farona do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kierownik I Kliniki Urologii i III Katedry Chirurgii

Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Prof. dr hab. med. Marek Sosnowski