



Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Piotra Farona

pt.: „Wpływ wybranych zabiegów diagnostycznych na stężenie specyficznego antygenu sterczowego w surowicy krwi”

Tkankę gruczołu krokowego cechuje zdolność wytwarzania i uwalniania do krążenia w znacznych ilościach enzymów spotykanych tylko w śladowych ilościach w innych narządach organizmu ludzkiego. Ten fakt stwarza wyjątkowe możliwości dla rozwoju diagnostyki biochemicznej raka stercza. Już z początkiem lat czterdziestych XX wieku Huggins i wsp. zaproponowali wykorzystanie oznaczeń aktywności kwaśnej fosfatazy w monitorowaniu hormonoterapii chorych na raka stercza z przerzutami do kośćca. Dalsze badania nad kwaśną fosfatazą doprowadziły do wyodrębnienia jej izoenzymu sterczowego, poznania jego własności antygenowych, co pozwoliło na opracowanie metod immunochemicznych oznaczania stężenia kwaśnej fosfatazy sterczowej (PAP) i wykorzystania ich wyników w diagnostyce i monitorowaniu leczenia chorych na raka stercza. Przy pełnej świadomości ograniczonej czułości i swoistości diagnostycznej PAP spełnia wymagania stawiane markerom nowotworowym i przez szereg lat był uznawany za marker z wyboru w diagnostyce raka stercza.

Prawdziwy przełom w diagnostyce biochemicznej raka stercza przyniosły jednak badania zespołu Wang i wsp. Badacze ci nie tylko wyizolowali z tkanki gruczołu krokowego swoisty antygen prostaty (PSA), proteazę serynową należącą do rodziny kallikrein (hK3), przeprowadzili pełną charakterystykę jego własności biochemicznych, ale również wykazali, że u znacznego odsetka chorych na raka stercza, nawet we wczesnych stadiach zaawansowania, spotyka się podwyższone jego stężenia w surowicy krwi. Relatywnie wysoka czułość diagnostyczna wyników oznaczeń PSA dała nawet podstawy do wysuwania sugestii odnośnie możliwości wykorzystania oznaczeń antygenu w szeroko pojmowanych

badaniach przesiewowych. w kierunku wykrywania raka gruczołu krokowego. Dalsze badania, a zwłaszcza stwierdzenie niskiej swoistości diagnostycznej wyników oznaczeń PSA – wynikającej w znacznej mierze ze swoistości narządowej tego antygenu - zweryfikowała te nazbyt optymistyczne założenia wykorzystania PSA w skринningu populacyjnym. Jednak PSA w kompleksie z badaniem przezodbytniczym (DRE) i badaniem ultrasonograficznym gruczołu (TRUS) należy do „triady” badań pozwalających na wykrywanie raka stercza we wczesnych stadiach zaawansowania. Podejmowanych było szereg inicjatyw dla poprawy efektywności diagnostycznej, zwłaszcza zwiększenia swoistości diagnostycznej wyników badań PSA. Wymienić tu można badania gęstości PSA (PSAD), ocenę szybkości zmian stężenia antygenu w czasie (PSA velocity), czy wprowadzenie odrębnych wartości odcinających dla dekad wieku badanych. Działania te nie przyniosły niestety oczekiwanych efektów, dopiero wykazanie przez Lilja i wsp., że PSA w surowicy występuje zarówno w postaci wolnej jak związanej z serpinami, zwłaszcza z alfa -1 chymotrypsyną i opracowanie metod oznaczeń wolnego PSA (fPSA), a także wykazanie, że odsetkowa zawartość tej frakcji wolnej (f/tPSA) jest istotnie niższa u chorych na raka stercza aniżeli u zdrowych mężczyzn, czy pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu (BPH), przyczyniło się do wyraźnej poprawy efektywności diagnostyki biochemicznej tego nowotworu. Stężenie całkowite PSA i odsetkowa zawartość frakcji wolnej antygenu wnoszą istotne informacje odnośnie celowości wykonania biopsji gruczołu. Z tego względu znajomość różnych czynników mogących wpływać na stężenie całkowite PSA i jego frakcji wolnej ma kluczowe znaczenie dla prawidłowej interpretacji wyników i podejmowanych w oparciu o nie decyzji medycznych.

Rozprawa doktorska lek. Piotra Farona pt.: **„Wpływ wybranych zabiegów diagnostycznych na stężenie specyficznego antygenu sterczowego w surowicy krwi”** dotyczy właśnie wybranych problemów z tej dziedziny, poświęcona jest mianowicie ocenie wpływu na stężenie PSA całkowitego i jego frakcji wolnej wybranych procedur diagnostycznych: badania *per rectum*, badania ultrasonograficznego oraz biopsji gruczołowej (BGI), a także zależności nasilenia tych zmian od stanu klinicznego badanych.

Licząca 84 strony rozprawa ma typową dla tego rodzaju prac strukturę: Wstęp, Cel badań, Materiał i metody, Wyniki, Dyskusja, Wykaz 126 pozycji cytowanego piśmiennictwa, Streszczenie (w języku polskim i angielskim), a dokumentacja faktograficzna obejmuje 13 tabel i 24 ryciny. Na uznanie zasługuje umieszczenie na początku rozprawy wykazu stosowanych skrótów ułatwiającego lekturę pracy a także bardzo staranna szata graficzna.

Doktorant w pierwszych podrozdziałach „Wstępu” w sposób zwięzły przedstawił podstawowe informacje odnośnie rozwoju, budowy i fizjologii gruczołu oraz epidemiologii i klasyfikacji raka gruczołu krokowego. W następnych podrozdziałach omówił metody stosowane w diagnostyce raka stercza, ze szczególnym odniesieniem się do wykorzystania w tym zakresie badań swoistego antygenu sterczowego. Oprócz informacji dotyczących budowy i własności biochemicznych antygenu i funkcji spełnianych w warunkach fizjologicznych, omówione zostały w tych podrozdziałach w sposób wyczerpujący czynniki konstytucyjne, ogólne, stany chorobowe, jak i procedury medyczne mogące mieć wpływ na stężenie PSA w surowicy, a także podejmowane działania na rzecz poprawy użyteczności diagnostycznej badań PSA (gęstość PSA, ocena nasilenia zmian stężenia antygenu w czasie, odrębne zakresy referencyjne dla dekad wieku badanych, oszacowanie stężenia antygenu na podstawie objętości gruczolaka). Ostatnie fragmenty „Wstępu” dotyczą postępu w zakresie poprawy efektywności diagnostyki raka stercza wyrażającej się m.in. zmniejszeniem liczby biopsji gruczołu z wynikiem ujemnym.

Informacje przedstawione we „Wstępie”, a zwłaszcza w jego końcowej części stanowią uzasadnienie celu podjętych badań. W założeniach Doktoranta, wyniki podejmowanych badań powinny przynieść odpowiedź na dwa pytania tj. jaki wpływ mogą mieć stosowane metody diagnostyczne na poziom całkowitego PSA, jego frakcji wolnej oraz odsetkowej jej zawartości oraz w jakiej mierze nasilenie tych zmian można wiązać ze stanem klinicznym badanych oraz ich masą ciała. Badania o charakterze prospektywnym, przeprowadzone były u 200 pacjentów, kolejno zgłaszających się Ambulatorium

Urologicznego Centrum Onkologii, Oddział w Krakowie, wśród których w zależności od oceny wstępnej wyodrębniono trzy grupy

- kontrolną (pacjenci bezobjawowi, z prawidłowym wynikiem badania per rectum i prawidłowym stężeniem PSA),
- pacjenci z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (prawidłowy wynik badania per rectum, prawidłowy poziom PSA, prawidłowy wynik TRUS),
- pacjenci z nieprawidłowym wynikiem badania per rectum i/lub nieprawidłowym stężeniem PSA i/lub nieprawidłowym wynikiem TRUS. W tej grupie na podstawie wyników badania mikroskopowego materiału po BGI wyodrębniono dwie podgrupy: z rozpoznaniem gruczolaka stercza i bez obecności komórek nowotworowych w materiale biopsyjnym.

Oznaczenia stężenia tPSA, fPSA i wyliczenia stosunku stężenia frakcji wolnej antygenu do całkowitego stężenia (f/tPSA) dla oceny wpływu badania per rectum, TRUS i BGI wykonywano trzykrotnie: przed badaniami oraz w 1 i 14 dobie po badaniach.

O ile u pacjentów grupy kontrolnej jak i u pacjentów, u których badanie mikroskopowe materiału po BGI nie wykazało komórek nowotworowych stwierdzano istotne różnice w stężeniach tPSA i fPSA oraz wartościach f/tPSA przed badaniami DRG i w 1 dobie po ich wykonaniu, to takich różnic nie obserwowano w pozostałych grupach. Badania przeprowadzone przed i po TRUS nie wykazały wpływu tej procedury na poziom wskaźników PSA, natomiast chociaż w 1 dobie po BGI obserwowano drastyczny wzrost stężenia tPSA, fPSA to brak było istotnych różnic w wartościach odsetkowej zawartości wolnego PSA (f/tPSA). Analiza zależności pomiędzy poziomem badanych wskaźników biochemicznych a wartościami BMI nie potwierdziła wpływu otyłości na poziom tPSA, jego frakcji wolnej i wartości f/tPSA.

Doktorant w rozdziale „Dyskusja” dokonał krytycznej analizy uzyskanych wyników w konfrontacji z danymi z piśmiennictwa, zwracając szczególną uwagę na rozbieżności w opiniach prezentowanych przez różnych badaczy. Należy z pełnym uznaniem odnieść się do

treści tego rozdziału, jego zwartej formy a równocześnie umiejętności Doktoranta dla właściwego wyeksponowania najbardziej istotnych zagadnień. Odnosząc się z uznaniem do doboru cytowanego piśmiennictwa, można tylko zauważyć, że ze 126 wymienionych w wykazie pozycji 17 stanowią podręczniki. Jednak można to tłumaczyć ogromnym bogactwem monografii i podręczników, dotyczących diagnostyki raka stercza i wielu różnych aspektów wykorzystania w tym zakresie badań PSA.

Zgodnie z obowiązującymi zasadami rozprawę kończą wnioski, stanowiące formę odpowiedzi na postawione w „Celu pracy” pytania.

Z obowiązku recenzenta chciałbym zwrócić uwagę na pewne drobne niedociągnięcia jakie w mojej opinii pojawiają się w rozprawie. Nie dotyczą one zasadniczo zagadnień merytorycznych, mają charakter czysto formalny lub stylistyczny. Wynikiem zawodności korekty maszynopisu jest bardzo frustrująca uwaga (str. 13), że w Europie rak stercza rozpoznawany jest w 214 przypadkach na 1000 mężczyzn. Do błędnych można zaliczyć np. stwierdzenie (str. 18), że „Co czwarty mężczyzna z sPSA poniżej 4,0 ng/ml ma CaP, a nowotwór ten występuje u 70% mężczyzn z sPSA wyższym od 10,0 ng/ml [54]”. Czymś zupełnie innym jest stwierdzenie, że ok. 1/4 przypadków raka stercza jest rozpoznawana u mężczyzn ze stężeniem PSA poniżej 4,0 ng/ml. Autorzy cytowanej w tym miejscu pracy podkreślają, że w ponad 85 % przypadków są to nowotwory ograniczone wyłącznie do gruczołu. Odnosząc się do drugiej części, budzącego wątpliwości, zdania to poprawne byłoby stwierdzenia, że blisko 70% raków stercza rozpoznawanych jest u mężczyzn ze stężeniem antygenu wyższym od 10,0 ng/ml. Jednak należy pamiętać, że wyższe od 10,0 ng/ml stężenia PSA spotyka się u stosunkowo znacznego odsetka mężczyzn z łagodnym rozrostem gruczołu (BPH) lub stanem zapalnym gruczołu. Można wyrazić pewien żal, że Doktorant nie odniósł się szerszym komentarzem do braku różnic w odsetkowej zawartości wolnego PSA po BGI. Stałość tego parametru stanowi pewne potwierdzenie jego roli w diagnostyce raka stercza. Odnosząc się do wniosków zamykających pracę należy zauważyć, że we wniosku Nr 1 stwierdzenie dotyczące istotnych zmian w stężeniu tPSA,

fPSA i wartościach f/tPSA bezpośrednio po TRUS nie znajduje swojego potwierdzenia w wynikach badań. Pewnej korekty stylistycznej wymaga również treść wniosku Nr 5, dotyczącego wpływu masy ciała (BMI) na stężenia tPSA i fPSA.

Podsumowując moją opinię, chciałbym wyrazić moje uznanie dla lek. Piotra Farona i podkreślić, że wyniki Jego badań mają nie tylko wartość poznawczą, ale wnoszą szereg cennych informacji praktycznych w aspekcie właściwej interpretacji wyników badań antygenu sterczowego. Uznanie budzi staranny dobór pozycji cytowanego piśmiennictwa i umiejętność ich wykorzystania dla obiektywnej oceny wyników własnych badań. Wymienione uwagi krytyczne, jak zostało to już wcześniej zaznaczone, mają jedynie charakter formalny i dotyczą w szeregu przypadków pewnych niedociągnięć stylistycznych. Te uwagi w żadnym stopniu nie umniejszają wartości rozprawy doktorskiej lek Piotra Farona jako samodzielnego dzieła naukowego.

W związku z powyższym mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Naukowej Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie wniosek o dopuszczenie lek. Piotra Farona do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kraków, 19.02.2016


Prof. dr hab. n. med. Jan Kanty Kulpa