

Recenzja pracy doktorskiej lekarza Adama Kurpika pt.

„Infekcja HPV u mężczyzn oraz jej udział w etiologii raka gruczołu krokowego”

Rozprawa doktorska została przeprowadzona w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu.

Promotorem rozprawy jest Pan prof. dr hab. n. med. Marcin Słojewski, a projekt naukowy został zrealizowany w Klinice Urologii i Onkologii Urologicznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie i

przedstawiony do oceny przez Radę Naukową Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.

Rak gruczołu krokowego zgodnie z najnowszym raportem Krajowego Rejestru Nowotworów z 2022 roku jest najczęściej rozpoznawanym nowotworem u mężczyzn i uznaje się go za kluczowy problem w urologii onkologicznej. Charakteryzuje się największą dynamiką wzrostu zachorowań oraz wykazuje wzrostową tendencję umieralności, zajmując aktualnie drugą pozycję po nowotworze płuc w klasyfikacji liczby zgonów rocznie w Polsce i na świecie. Jak podaje autor do wzrostu liczby stwierdzanych przypadków raka gruczołu krokowego przyczyniło się rozpowszechnienie badań specyficznego antygenu sterczowego (PSA), ale głównym powodem jest przede wszystkim zjawisko starzejącej się populacji mężczyzn, ponieważ wiek jest najistotniejszym czynnikiem predysponującym do zachorowania.

Pomimo istotnych różnic w zachorowalności, zależnie od czynników geograficznych, etnicznych oraz środowiskowych, obecny stan wiedzy nie pozwala na identyfikację konkretnych czynników mogących przyczynić się w sposób jednoznaczny do wzrostu lub spadku zachorowania na raka stercza.

Analizując czynniki ryzyka wpływające na rozwój raka gruczołu krokowego możemy między innymi wyodrębnić w dostępnym piśmiennictwie wiele prac na temat wpływu drobnoustrojów przenoszonych drogą płciową na rozwój tego nowotworu, jednak udowodniony statystycznie wpływ ma jedynie zakażenie dwóinką rzeżączki, zwiększające zapadalność na ten rodzaj nowotworu. Pozostałe drobnoustroje takie jak: Chlamydia,

Trichomonas, cytomegalowirus (CMV) oraz wirus Epsteina–Barra (EBV), mogą odgrywać pośrednią rolę, stanowiąc jednak podłoże dla progresji nowotworu.

Mając na uwadze szerokie rozpowszechnienie wirusa HPV nie tylko wśród populacji kobiet, ale również wśród populacji mężczyzn o czym coraz częściej się mówi autor podjął się przygotowania i przeprowadzenia innowacyjnego projektu badawczego określającego przypuszczalny wpływ infekcji wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) na rozwój raka gruczołu krokowego.

Należy zwrócić uwagę, że istnieje wiele prac badających wpływ tej infekcji na różne rodzaje nowotworów narządów układu moczowo-płciowego u mężczyzn, jednak do tej pory infekcja ta ma udowodniony wpływ jedynie w onkogenezie raka prącia.

Jak podaje autor i co należy podkreślić do tej pory opublikowano niewiele doniesień na temat ewentualnego wpływu infekcji HPV w patomechanizmie powstawania raka gruczołu krokowego i żadne z tych badań nie zostało przeprowadzone w Polsce. Dotychczasowe badania oparte były przede wszystkim na identyfikacji wirusa HPV w materiale histopatologicznym gruczołu krokowego oraz na wynikach badań serologicznych krwi, moczu oraz nasienia, stwierdzających obecność odpowiednich przeciwciał. Wyniki te dostarczają nam coraz więcej dowodów sugerujących korelację pomiędzy zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego, a wzrostem ryzyka rozwoju raka gruczołu krokowego.

Jak dotychczas opublikowano zaledwie kilka metaanaliz, w których badano korelację między zakażeniem HPV a ryzykiem raka gruczołu krokowego i w większości przypadków nie przyniosły one jednoznacznych, rozstrzygających odpowiedzi. Tylko jedna z nich wykazała istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia raka gruczołu krokowego u pacjentów z infekcją HPV typu 16 i autorzy pracy uznali ją za potencjalny czynnik ryzyka. Należy przypuszczać, że ze względu na to, że dostępne są dane na temat obecności wirusa brodawczaka ludzkiego w nasieniu u około 10% populacji ogólnej mężczyzn, a jako główny podtyp występującego tam wirusa wskazuje się również onkogenny typ 16 autor rozprawy zdecydował się na przeprowadzenie projektu badawczego, aby spróbować potwierdzić czy przenoszenie wirusa z gruczołu krokowego do nasienia, zgodnie z drogą wyprowadzającą nasienie może korelować z onkogenezą w obrębie właśnie tego narządu.

Przedstawiona praca dotyczyła stwierdzenia obecności infekcji HPV w grupie 50 mężczyzn poddanych zabiegowi laparoskopowej prostatektomii radykalnej i jej ewentualnym udziale w etiologii raka gruczołu krokowego. Praca została zrealizowana w Klinice Urologii i Onkologii Urologicznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie po uzyskaniu zgody nr KB-0012/13/19 Komisji Bioetycznej.

Praca liczy 57 stron i napisana jest w układzie zawierającym 7 rozdziałów głównych (wprowadzenie, cel pracy, materiał i metody, wyniki, omówienie wyników, wnioski i ograniczenia pracy) uzupełnionych o spis skrótów używanych w tekście, listę 90 pozycji piśmiennictwa, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz spisy 10 tabel i 9 rycin.

We wprowadzeniu autor w sposób jasny i zwięzły omawia w kolejnych podrozdziałach epidemiologię raka gruczołu krokowego, czynniki ryzyka, podstawy onkogenezy, klasyfikację nowotworu oraz budowę anatomiczną gruczołu krokowego. Ze względu na charakter zaplanowanej pracy omówione zostały niektóre elementy embriologii układu płciowego oraz zagadnienia związane z charakterystyką wirusa brodawczaka ludzkiego, infekcją przez niego powodowaną oraz korelacją z rakiem gruczołu krokowego.

Na zakończenie tego rozdziału autor przedstawił założenia projektu badawczego, które wskazują na bardzo dobre przygotowanie autora do przeprowadzenia badania oraz prawidłową analizę dostępnego piśmiennictwa wykonaną dla potrzeb przygotowania założeń badania.

Kolejne rozdziały dotyczą opisu celu badania, opisu zastosowanych metod, uzyskanych wyników i ich omówienia. Przedstawiony materiał świadczy o prawidłowej metodologii przeprowadzonego badania oraz prawidłowo przeprowadzonej analizie statystycznej. W omówieniu autor pokazuje, że na 50 wymazów z łagiewki sterczowej w ani jednym przypadku nie uzyskano wyniku potwierdzającego obecność infekcji typami wysokiego ryzyka onkogennego HPV w tej strukturze i zwraca uwagę, że uzyskanych danych nie można porównać z innymi w dostępnym piśmiennictwie z uwagi na brak wcześniejszych badań o podobnym kierunku. Badanie tego parametru było innowacyjne i wcześniej niewykonywane, jednak jednoznacznie dało odpowiedź, że łagiewka sterczowa nie jest miejscem bytowania i replikacji wirusa brodawczaka ludzkiego u pacjentów z rakiem

gruczołu krokowego oraz że jest wysoce prawdopodobne, że wirus HPV nie ma również powinowactwa do nabłonka wyściełającego tę część gruczołu krokowego.

Wnioski zostały przedstawione w sposób prawidłowy, ale warto zwrócić uwagę na ograniczenia pracy, na które uwagę zwrócił sam autor. Ograniczenia dotyczą przede wszystkim zbyt małej populacji pacjentów zakwalifikowanych do badania, co w przypadku chorych z rozpoznaniem rakiem gruczołu krokowego i ewentualnie współistniejącej obecności infekcji HPV ma istotne znaczenie. Dodatkowym ograniczeniem był fakt kwalifikacji pacjentów z nowotworem ograniczonym do narządu, co wynikało ze standardów kwalifikowania chorych do zabiegu laparoskopowej prostatektomii radykalnej. W takiej sytuacji nie mamy odniesienia do pacjentów z zaawansowanymi postaciami raka gruczołu krokowego. Autor słusznie zresztą zwraca uwagę, że sposób pobrania materiału (materiał pooperacyjny) ogranicza możliwości kwalifikowania pacjentów do badania. Sugestia autora, że uzyskane wyniki mogą być fałszywie ujemne, jest trudna do głębszej analizy, czy dyskusji ze względu na unikatowe miejsce wykorzystane do pobrania materiału.

Osiągnięte wyniki wskazują na prawidłową kwalifikację pacjentów do badania, prawidłową skuteczność i efektywność zastosowanych techniki badawczych, co w efekcie wskazuje na dobre merytoryczne przygotowanie autora, znajomość tematu, umiejętność doboru parametrów i ich statystycznego analizowania, a przede wszystkim na umiejętność prawidłowego formułowania wniosków przy jednoczesnym zrozumieniu ograniczeń pracy wynikających z założeń przeprowadzonego projektu badawczego.

W podsumowaniu rozprawa doktorska spełnia warunki określone w ustawie z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych (...) (Dz. U. 2003 nr 65 poz. 595 z późniejszymi zmianami) i rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 26 września 2016 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim (...) (Dz. U. 2016 poz. 1586).

Tym samym mam zaszczyt i przyjemność zwrócić się do Wysokiej Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie z prośbą o dopuszczenie lek. Adama Kurpika do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kierownik
II Kliniki Urologii
Centrum Medyczne i Szkoła Podyplomowego
dr hab. n. med. Piotr Kryst, prof. CMKP