

Katedra Urologii I Andrologii  
CM UMK w Bydgoszczy  
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

## **Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Adama Kurpika**

**pt.: „Infekcja HPV u mężczyzn oraz jej udział w etiologii raka gruczołu krokowego”.**

**Przygotowana pod kierunkiem promotora – prof. dr hab. Marcina Słojewskiego**

### **Ocena hipotezy badawczej**

Dla oceny rozprawy doktorskiej kluczowe znaczenie ma jej hipoteza badawcza, ponieważ wysiłek wkładany w przygotowanie rozprawy doktorskiej jest ukierunkowany na udowodnienie lub weryfikację trafności sformułowanej hipotezy. Doktorant nie wskazuje w swojej rozprawie hipotezy w sposób klarowny. Jako cel prowadzonych badań wskazuje zbadanie obecności DNA wirusa HPV w łagiewce sterczowej mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego poddanych radykalnej prostatektomii laparoskopowej. Dodatkowym celem była identyfikacja infekcji HPV u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego oraz ocena jej korelacji z występowaniem nowotworu w tej grupie pacjentów. Z tak przedstawionych kierunków badawczych wynika, że doktorant będzie dążył do próby ustalenia związku pomiędzy procesem karcenogenezy w raku gruczołu krokowego a infekcją HPV. Karcenogeneza jest procesem wieloetapowym, ale domyślam się, że doktorant dążył do zweryfikowania hipotezy, że wirus HPV może być czynnikiem indukującym lub podtrzymującym rozwój raka gruczołu krokowego. Pozwala to na stwierdzenie, że kluczowy dla oceny pracy doktorskiej aspekt, jakim jest postawienie i próba udowodnienia hipotezy badawczej, został spełniony. W toku lektury pracy doktorskiej poszczególne założenia badawcze są wyszczególniane i doprecyzowywane w nieuporządkowany sposób. Należałoby zatem postulować, aby jasne sformułowanie hipotezy badawczej znalazło swoje miejsce w rozdziale wyszczególniającym cele pracy. Przypuszczam, że przyjęta asekuracyjna strategia sformułowania hipotezy badawczej mogła być konsekwencją uzyskania negatywnych rezultatów badań. Osobiście bardzo doceniam przygotowanie pracy doktorskiej w oparciu o wyniki negatywne, ponieważ ich publikacja jest nieodzowna dla rozwoju nauki. Pomaga uniknąć powielania błędów, analizować przyczyny niepowodzeń i skierować wysiłki w bardziej owocne kierunki. Dzielenie się takimi wynikami oszczędza czas i wysiłek innych naukowców oraz ułatwia selekcję kierunków badań, które kształtuje postęp nauki.

## **Ocena tematu badawczego**

Podjęcie tematu badawczego dotyczącego określania potencjalnego znaczenia infekcji wirusa HPV w rozwoju raka gruczołu krokowego uważam za bardzo nowatorskie i perspektywiczne. W tej decyzji dopatruje się roli Promotora, który w środowisku urologicznym znany jest z wyznaczania kierunków badań idących z duchem czasu. Temat podjęty przez doktoranta jest aktualnie dyskutowany w literaturze światowej i należy do zagadnień, na które poszukuje się odpowiedzi. Dotychczasowe próby udowodnienia indukcji lub podtrzymania onkogenezy w sterczu przez wirusa HPV nie były rozstrzygające. Określenie ewentualnego powiązania między infekcją HPV i rozwojem raka gruczołu krokowego stanowiłoby krok milowy w poszukiwaniu przyczyn tego powszechnego nowotworu, który został zakwalifikowany jako choroba cywilizacyjna. Badanie roli infekcji HPV w powstawaniu raka gruczołu krokowego ma ważne implikacje dla zdrowia publicznego. Nowotwór gruczołu krokowego jest jednym z najczęstszych nowotworów u mężczyzn, a odkrycie nowych czynników ryzyka związanych z tą chorobą ma kolosalne znaczenie dla prewencji, wczesnego wykrywania i leczenia. Należy z uznaniem podkreślić, że doktorant wybrał wymagający kierunek prac doświadczalnych i przeprowadził prospektywne pionierskie w skali światowej badanie. Świadczy to o dojrzałości naukowej doktoranta i gotowości do dalszej pracy badawczej. Dzięki ambitnemu projektowi pracy doktorskiej badanie nie miało charakteru odtwórczego i uzyskane wyniki są atrakcyjne i rozwojowe dla środowiska naukowego.

## **Ogólna ocena pracy doktorskiej**

Struktura recenzowanej rozprawy jest co do zasady prawidłowa. Praca jest zwięzła, przejrzysta i autor klarownie zredagował poszczególne rozdziały. Język pracy jest klarowny, zrozumiały. Składnia i stylistyka są bardzo dobre. Praca jest prawidłowa z perspektywy językowej, a na docenienie zasługuje konsekwentne posługiwanie się językiem naukowym bez stosowania form beletrystycznych. W efekcie, pracę czyta się bardzo dobrze, bo w zasadzie nie ma błędów utrudniających percepcję.

## **Ocena merytoryczna pracy doktorskiej**

W ramach przygotowania do recenzji pracy doktorskiej zrobiłem przegląd literatury dotyczącego ewaluowanego przez doktoranta powiązania pomiędzy HPV i rakiem gruczołu krokowego. Recenzja jest krytyczną analizą przeprowadzonego badania na podstawie dostępnego piśmiennictwa. Zalety pracy jak i krytyczne uwagi zostaną przeze mnie wyszczególnione przy ocenie poszczególnych rozdziałów rozprawy.

### **Ocena wstępu**

Napisany wstęp stanowi zadawalające ogólne wprowadzenie do omawianego kierunku badawczego. Doktorant podzielił rozdział na klarownie zdefiniowane i odpowiednio zatytułowane paragrafy. Wstęp jest bardzo informatywny pod kątem ogólnego stanu wiedzy o raku gruczołu krokowego. Niemniej jednak uważam, że przygotowany wstęp jest zbyt uniwersalny i brakuje w poszczególnych paragrafach konkretnych nawiązań narracyjnych do głównego tematu badania, tak aby czytelnik uzyskał kompleksowe wprowadzenie w zawilości tematu pracy doktorskiej. We wstępie do innowacyjnego badania powinno się uwypuklić dyskusyjne aspekty podjętego tematu, np. budowę histologiczną łagiewki sterczowej, jej zmienną budowę morfologiczną lub selektywny tropizm do komórek nabłonka rogowaciejącego wirusa HPV. Należy zaznaczyć, że te informacje są zawarte później w rozdziale dotyczącym omówienia wyników. Rozbudowane przedstawianie krytycznych zagadnień pracy doktorskiej przy zredukowaniu informacji podstawowych np. tabela TNM, system Gleasona itd. uczyniłoby wstęp bardziej interesującym i stanowiłoby bardziej rzeczowe wprowadzenie.

### **Ocena metodologii**

Opracowaną metodę pracy doktorskiej, która polegała na próbie identyfikacji wirusa HPV w łagiewce sterczowej u pacjentów poddanych prostatektomi, oceniam jako bardzo innowacyjną i wartościową. Jest to nowatorska strategia, która po publikacji wyników może zainspirować inne zespoły badawcze. Dotąd w opublikowanych badaniach poszukiwano cech infekcji HPV w gruczole krokowym w sposób nieuporządkowany lub nawet niezgodny z cyklem życiowym HPV, który jest ściśle związany z różnicowaniem rogowaciejącego nabłonka płaskiego. Pod względem koncepcyjnym, wybranie łagiewki sterczowej jako struktury

potencjalnie infekowanej przez wirusa HPV, jest w pełni uzasadnione. Dodatkowo, przeprowadzono próby identyfikacji DNA wirusa bezpośrednio w obrębie potwierdzonych ognisk nowotworowych, okolicy napletka i ujścia zewnętrznego cewki moczowej. Dwupoziomowa strategia identyfikacji infekcji jest przemyślana i wskazuje na zrozumienie biologii zarówno raka gruczołu krokowego jak i wirusa HPV. Szkoda jedynie, że pierwotnie i tak nieliczna grupa pacjentów, została podzielona na dwie podgrupy. Mogę jedynie przypuszczać, że zabieg ten został wymuszony ograniczonymi środkami finansowymi.

Populacja pacjentów w badaniu jest dokładnie scharakteryzowana i przedstawione dane umożliwiają analizę współzależności pomiędzy rakiem gruczołu krokowego a infekcją HPV. Pod dyskusję chciałbym jednak poddać wiek badanej populacji pacjentów. Dostępne badania wskazują, że onkogeneza związana z infekcją HPV trwa średnio ok 20 lat. Z tego powodu nasuwa mi się pytanie, czy nie warto byłoby poszukiwać śladów infekcji wirusa HPV w grupie młodszych pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Biorąc pod uwagę, że większość infekcji HPV następuje w krótkim okresie od rozpoczęcia współżycia, można oczekiwać, że szczyt zachorowania na raka stercza warunkowanego HPV, nastąpi na przełomie 4 i 5 dekady życia. Jednocześnie w przypadku kontynuacji badań z tego obszaru, można uzupełnić charakterystykę populacji o wiek rozpoczęcia współżycia płciowego i liczbę partnerów seksualnych.

Doktorant wielokrotnie w rozprawie postuluje związek przewlekłego stanu zapalnego w obrębie gruczołu krokowego jako domniemanego czynnika proonkogenego. Przy takiej argumentacji należałoby rozważyć, aby przeanalizować wyniki mpMRI i/lub badanie histopatologiczne pod kątem obecności stanu zapalnego w gruczole krokowym. Byłaby to cenna informacja, rozszerzająca możliwość interpretacji uzyskanych wyników.

## **Ocena wyników i dyskusji**

Czytelny opis wyników umożliwia dokładną interpretację zebranych danych, ułatwiającą porównanie ich z innymi badaniami i sprzyjającą praktycznemu wykorzystaniu w dalszych pracach. Sformułowane przez doktoranta wnioski są trafne i dowodzą umiejętności analizy zebranego materiału. Doktorant nie znalazł korelacji pomiędzy występowaniem raka stercza a infekcją HPV w badanej populacji. Mimo prawidłowej metodologii diagnostycznej, w ani jednym przypadku, nie udało się wykryć obecności wirusa HPV w łagiewce sterczowej. Prezentacja wyników negatywnych pozwala wykluczyć pewne hipotezy, przyczyniając się w przyszłości do skierowania wysiłków badawczych w bardziej obiecujące kierunki.

Przedstawienie wyników pracy badawczej w sposób klarowny i czytelny jest godne pochwały. Doktorant zdecydował się na hybrydowe rozwiązanie, w którym połączył prezentację wyników z dyskusją. Jestem zwolennikiem tego zabiegu edytorskiego, dzięki któremu tekst jest bardziej treściwy, jednak uważam, że niektóre wątki mogłyby być relatywnie obszerniejsze. Generalnie prowadzona dyskusja jest bardzo skąpa. W mojej ocenie, najbardziej brakuje próby wyjaśnienia procesu karcenogenezy indukowanej wirusem HPV na poziomie molekularnym. Doktorant perfekcyjnie zaznajomiony z aktualną literaturą, powinien spróbować logicznie wyjaśnić związek przyczynowo skutkowy pomiędzy rakiem stercza z infekcją HPV. Jednocześnie, nie zgadzam się z Doktorantem, który niejasno sugeruje, że zależności pomiędzy infekcją HPV i rakiem stercza należy upatrywać w wywołaniu stanu zapalnego w gruczole krokowym.

Akapit, w którym zawarte są rozważania dotyczące powiązania nikotynizmu z infekcją HPV i rakiem stercza (strona 39), jest bardzo nieprecyzyjny. Na wstępie Doktorant informuje, że będzie omawiał zależność pomiędzy nikotynizmem i infekcją HPV u pacjentów z rakiem stercza, po czym całkowicie pomija domniemaną onkogeną rolę wirusa HPV. Skupia się jedynie na przedstawieniu nikotynizmu jako ogólnego czynnika ryzyka raka gruczołu krokowego.

Godne pochwały jest samodzielne sformułowanie rozdziału dotyczącego ograniczeń pracy. Doktorant precyzyjnie wypunktowuje elementy pracy, które w jego ocenie są niedoskonałe lub mogą stanowić istotne ograniczenie badania.

## **Podsumowanie**

W świetle przeprowadzonej analizy i oceny rozprawy doktorskiej lek. Adama Kurpika, w kontekście przewidzianych prawem kryteriów wymagających spełnienia dla uzyskania stopnia naukowego doktora, należy stwierdzić, że kryteria te zostały spełnione. Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska stanowi oryginalne uzupełnienie badań. Ponadto, analiza zawarta w pracy dowodzi pogłębionej ogólnej wiedzy teoretycznej Doktoranta w zakresie nauk medycznych, a także umiejętności prowadzenia samodzielnie pracy naukowej. Praca jest wartościowa, ciekawa, na wysokim poziomie merytorycznym. Zdecydowanie zasługuje na publikację. Podsumowując, recenzowana praca spełnia wszystkie kryteria właściwe dla rozpraw doktorskich, co uzasadnia postawienie wniosku o przyjęcie rozprawy doktorskiej, dopuszczenie jej do publicznej obrony i kontynuowanie czynności w ramach przewodu doktorskiego lek. Adama Kurpika.



