

Akceptuję  
[Podpis]

**Recenzja rozprawy doktorskiej**  
**Rada Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu**  
**Medycznego**

**Imię i nazwisko kandydata:** Marcin Łykowski  
**Tytuł rozprawy doktorskiej:** Ocena nasilenia dolegliwości i powikłań po biopsji gruczołu krokowego wykonywanej pod kontrolą ultrasonografii przezodbytniczej  
**Promotor:** prof. dr hab. n. med. Piotr Radziszewski  
**Promotor pomocniczy:** dr n. med. Tomasz Piecha  
**Recenzent:** dr hab. n. med. Jakub Żołnierek, onkolog kliniczny

1. **Wartość naukowa rozprawy**

Badania podjęte przez Doktoranta oraz analiza opisana w dysertacji dotyczą istotnego problemu bezpieczeństwa i tolerancji biopsji gruczołu krokowego – od lat i po dziś dzień kluczowej w diagnostyce raka gruczołu krokowego - inwazyjnej niemniej niezbędnej do pozyskania materiału tkankowego i weryfikacji patomorfologicznej procedury umożliwiającej postawienie ostatecznego rozpoznania lub wykluczenia nowotworu – ze wszystkimi tego konsekwencjami.

Przeprowadzone badania są tym istotniejsze, iż dane epidemiologiczne jednoznacznie wskazują na utrwalony rosnący trend częstości zachorowań na raka stercza globalnie i w Polsce a co za tym idzie - rosnącą liczbę procedur biopsji gruczołu krokowego wykonywanych z roku na rok tak na Świecie jak i w naszym kraju. W tym kontekście na znaczeniu zyskuje dbałość o właściwą kwalifikację pacjentów do tego zabiegu oraz doskonalenie techniki samej biopsji wraz z całą procedurą przygotowania do zabiegu jak i interwencyjnych działań w okresie pozabiegowym. Autor dysertacji dał wyraz dojrzałego i krytycznego podejścia do inicjowania diagnostyki w czym uwzględnia szkodliwe zjawisko „nadrozpoznawalności” raków prostaty niskiego ryzyka progresji i rozsiewu oraz w konsekwencji – nadmiernego ich leczenia.

Planując swoje badania Pan Doktor Marcin Łykowski uwzględnił tak ważne aspekty jak ocenę wpływu zakresu biopsji (liczby pobieranych rdzeni tkankowych), premedykacji (leczenia przeciwbólowego / przeciwzapalnego), profilaktyki antybiotykowej na częstość oraz rodzaj występujących działań niepożądanych związanych z zabiegiem. Dokonał praktycznego, uzasadnionego klinicznie podziału stwierdzonych działań niepożądanych. Budując modele predykcji zidentyfikował czynniki ryzyka ich wystąpienia. Co istotne, dokonał też oceny wpływu biopsji stercza na jakość życia pacjentów poddanych procedurze czego surogatem jest ocena „uciążliwości powikłań pobiopsyjnych” oraz ocena „dyskomfortu psychicznego oraz stosunku do kolejnej biopsji”. Ten ostatni aspekt jest niezwykle istotny z perspektywy praktyki klinicznej i dotyczy trudnego zagadnienia powtórnej kwalifikacji do inwazyjnego badania jakim jest biopsja stercza.

Choć problem kliniczny będący przedmiotem rozprawy wiąże się z biopsją przezodbytniczą gruczołu krokowego wykonywaną pod kontrolą ultrasonografii przezodbytniczej a zatem techniką tracącą dziś na znaczeniu z racji dostępu (na rzecz biopsji przekroczonej) oraz obrazowania w trakcie wykonywania procedury (na rzecz biopsji fuzyjnych czy wykonywanych pod kontrolą rezonansu magnetycznego) to jest niepowtarzalną okazją do rzetelnego przeanalizowania bezpieczeństwa inwazyjnego badania oraz jego optymalnego wykorzystania. Zgromadzone dane wraz z ich analizą dają możliwość przeprowadzenia w przyszłości oceny nowoczesnych technik stanowiąc mocny punkt odniesienia do takich porównań.

Na podkreślenie zasługuje fakt, iż opracowanie jest analizą danych ankietowych zbieranych prospektywnie i dwuśrodkiem. Jest ponadto pierwszym tego typu badaniem przeprowadzonym w warunkach polskich i uwzględniającym rodzime realia, opartym na codziennej praktyce klinicznej w Polsce. Powyższe są bez wątpienia atutem pracy.

#### Wartość naukowa rozdziałów:

Wstęp pracy stanowi szczegółowe podsumowanie wiedzy podstawowej niezbędnej do zrozumienia wagi zagadnienia analizowanego w dysertacji.

Cele badawcze odnoszą się do istotnego problemu klinicznego.

Niezmiernie wartościową częścią opracowania jest starannie przeprowadzona dyskusja uzyskanych wyników będąca dowodem krytycznej analizy problemu klinicznego z praktycznym aspektem ich wykorzystania.

### 2. Wartość merytoryczna rozprawy

Wstęp rozprawy stanowi rzetelne zarysowanie kontekstu klinicznego.

Doktorant zdefiniował siedem celów badawczych poprzedzając ich podjęcie krytycznym uzasadnieniem. Szczegółowo opisał przyjętą metodykę badawczą kolejno określając grupę badaną, przyjętą technikę wykonywania biopsji gruczołu krokowego, sposób gromadzenia danych i ich analizowania – w szczególności dotyczącej oceny dolegliwości związanych z procedurą przezodbytniczej biopsji gruczołu krokowego pod kontrolą TRUS, oceny nastawienia pacjenta do wykonania kolejnej biopsji stercza, oceny konieczności korzystania z zasobów opieki zdrowotnej po biopsji prostaty i oceny występowania chorób towarzyszących. Przedstawił i uzasadnił przyjęty podział działań niepożądanych poddanych ocenie. Scharakteryzował grupę włączonych do analizy mężczyzn oraz opisał stwierdzone działania niepożądane przeprowadzonej biopsji gruczołu krokowego zgodnie z przyjętym podziałem.

Dobór metod badawczych i narzędzi statystycznych do analizy danych nie budzi zastrzeżeń.

Doktorant w sposób systematyczny przedstawił wyniki analizy, której celem była ocena profilu działań niepożądanych wraz z oceną ich natężeniem, identyfikacja czynników predykcyjnych ich wystąpienia oraz dyskomfort i stosunek do kolejnych biopsji.

Atutem opracowania jest obszerna i szczegółowa dyskusja uzyskanych wyników przeprowadzona w kontekście dostępnych w formie publikacji danych pochodzących z badań przeprowadzonych uprzednio w innych ośrodkach na Świecie.

### 3. Poprawność redakcyjna rozprawy

Przedstawione do recenzji opracowanie liczy sobie 112 stron i zostało podzielone na 12 rozdziałów. Rozpoczyna je spis treści, w którym znajdziemy spis tabel (Rozdział 1) w liczbie dwudziestu (20), spis rycin (Rozdział 2) w liczbie siedmiu (7) oraz wykaz stosowanych skrótów (Rozdział 3), który powinien zostać uzupełniony (patrz Uwagi krytyczne).

Po nich na stronach od 12 do 14 doktorant zamieścił ustrukturyzowane streszczenie w języku polskim (Rozdział 4) a na stronach od 15 do 17 - streszczenie w języku angielskim (Rozdział 5). Oba streszczenia w sposób zwięzły prezentują kontekst kliniczny, cele pracy, materiał i przyjętą metodykę badawczą, uzyskane wyniki oraz wnioski. Zawierają także właściwie dobrane słowa kluczowe, odpowiednio: w języku polskim i w języku angielskim.

Zaprezentowany wstęp (Rozdział 6) na trzydziestu (30) stronach w sposób dokładny i wyczerpujący omawia zagadnienia związane z anatomią, fizjologią, embriologią gruczołu krokowego. Doktorant w tej części wzbogacił tekst dokładnymi i atrakcyjnymi graficznie rycinami. Następnie przechodzi do omówienia problemu klinicznego jakim jest rak gruczołu krokowego rozpoczynając od epidemiologii, etiologii, klasyfikacji histologicznej, stopni zaawansowania klinicznego i klasyfikacji stopni złośliwości histologicznej tego nowotworu (z uzupełnieniem dwoma tabelami), wreszcie przechodząc do

szczegółowego opisu strategii badań przesiewowych stosowanej w prewencji wtórnej raka gruczołu krokowego.

Rozdział 7 to przedstawienie celów badawczych poprzedzone uzasadnieniem ich podjęcia. Rozdział 8 szczegółowo opisuje przyjętą metodykę badawczą w tym charakterystykę grupy badanej, przyjętą technikę wykonywania biopsji gruczołu krokowego, sposób gromadzenia danych i ich analizowania, przyjęty podział działań niepożądanych poddanych ocenie. Rozdział 9 poświęcony jest omówieniu uzyskanych wyników.

Rozdział 10 stanowi obszerną i szczegółową dyskusję uzyskanych wyników. Opracowanie zamyka Rozdział 11, w którym autor formułuje wnioski z przeprowadzonej analizy zebranych danych, Rozdział 12 będący listą cytowanych pozycji piśmiennictwa oraz Rozdział 13 – stanowiący załącznik dokumentujący Opinię Komisji Bioetycznej działającej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym. Struktura rozprawy nie budzi zastrzeżeń.

Należy podkreślić, iż, styl, składnia i interpunkcja wymagają istotnych zmian.

#### 4. Uwagi krytyczne

**Tytuł** dysertacji jest czytelny i jasny choć w opinii recenzenta korzystna byłaby zmiana jego brzmienia z: „Oceny nasilenia dolegliwości i powikłań po biopsji gruczołu krokowego wykonywanej pod kontrolą ultrasonografii przezodbytniczej” na: „Ocenę profilu i natężenia działań niepożądanych biopsji gruczołu krokowego wykonywanej pod kontrolą ultrasonografii przezodbytniczej”. Proponowana modyfikacja dostosuje nazewnictwo do współcześnie obowiązującej terminologii czyniąc ją jednocześnie bardziej precyzyjną i zasadniczo nie zmieni znaczenia samego tytułu.

**Rozdział 1** – Spis tabel. Zmian wymagają opisy następujących tabel:

Tabeli 2. na „Stopnie złośliwości histologicznej raka gruczołu krokowego wg EAU Guidelines, zmodyfikowany przez Marcina Łykowskiego [49]”.

Tabeli 3. Ryzyko rozwoju raka prostaty przy wartościach stężenia PSA w surowicy krwi poniżej 4 ng/ml wg EAU Guidelines, zmodyfikowany [53]”

Tabeli 4. na „Techniki wykonania biopsji stercza [53, 98-100]”.

Tabeli 6. na „Liczba pacjentów w poszczególnych grupach ryzyka – w oparciu o przedziały stężeń PSA w surowicy krwi.”

Tabeli 13. na „Analiza regresji logistycznej – czynniki ryzyka wystąpienia istotnego klinicznie bólu”.

Tabeli 16. na „Zastosowana profilaktyka antybiotykowa”

Opisy tabel zamieszczone w tekście dysertacji powinny być umieszczane konsekwentnie nad lub pod nimi co wymaga ujednoczenia w recenzowanym opracowaniu. Nie znalazłem opisu „Tabeli Y” pojawiającej się w tekście opracowania ani samej tabeli. Modyfikacji wymaga Tabela 11 – w formie przedstawionej w dysertacji jest ona niekompletna.

**Rozdział 2** - Spis rycin. Zmian wymagają opisy następujących tabel:

Ryciny 6. na „Stratyfikacja istotności klinicznej działań niepożądanych względem subiektywnej oceny pacjenta – doba 0”.

Ryciny 7. na „Stratyfikacja istotności klinicznej działań niepożądanych względem subiektywnej oceny pacjenta – doba 14”.

**Rozdział 3** - wykaz stosowanych skrótów - powinien zostać uzupełniony o skróty zastosowane w tekście a nieznajdujące rozwinięcia w wykazie.

Ponadto zmiany wymaga opis następujących skrótów:

fPSA – free PSA na „Stężenie PSA występujące w surowicy w formie nie związanej”;

PSAv – PSA velocity na „Tempo wzrostu stężenia PSA w surowicy krwi w ciągu roku”;

tPSA – total PSA na „całkowite stężenie PSA w surowicy krwi”.

**Rozdział 4** - Streszczenie w języku polskim wymaga zmian stylistycznych i korekty błędów interpunkcyjnych.

Przykładowo modyfikacji wymagają takie sformułowania jak: „Uczestnicy badania wypełniali kwestionariusz oceniający dolegliwości bólowe [...]”, [...] „Powikłania po biopsji ustalone w oparciu o formularz podzielono na grupy.” czy [...] „Mediana PSA przed biopsją [...]” itp.

**Rozdział 6 – Wstęp**

Rozdział stanowi szerokie i kompleksowe zarysowanie kontekstu dla przeprowadzonej i opisanej w dysertacji analizy problemu klinicznego. Autor starannie przygotował tą część wzbogacając ją dokładnymi, przejrzystymi i estetycznymi rycinami co świadczy o dobrej orientacji doktoranta w eksplorowanym obszarze. W mojej opinii część zagadnień – zwłaszcza dotyczących embriologii z elementami anatomii albo klasyfikacji histologicznej, stopni zaawansowania klinicznego i klasyfikacji stopnia złośliwości histologicznej tego nowotworu mogłyby zostać przygotowane w formie załączników.

**Rozdział 7 – Cele pracy.**

Doktorant zdefiniował siedem celów badawczych poprzedzając ich przedstawienie uzasadnieniem. W opinii recenzenta ich liczba mogłaby zostać zredukowana do pięciu - Cel 4 i Cel 5 zawiera się w opisie Celu 3 i w tym aspekcie ta część powinna zostać zmodyfikowana.

**Rozdział 11 – Wnioski wymaga przeredagowania.**

Prezentowane wnioski powinny odnosić się do stawianych celów badawczych i mieć swoje źródło w wynikach przeprowadzonej analizy. Tym czasem, pomimo tego, iż przeprowadzona analiza umożliwia ich wyciągnięcie i klarowne przedstawienie, zaprezentowane wnioski w liczbie dziewięciu (9) w części wypływają z szerszej analizy zagadnień przeprowadzonej w Rozdziale 10 dyskusji. Pomimo tego, iż świadczy to o przeprowadzeniu przez Pana Doktora Marcina Łykowskiego bardzo wnikliwej oceny wyników zgromadzonych danych w kontekście tych prezentowanych w dostępnych pozycjach literatury to, w mojej opinii, wymaga ponownego zredagowania. Dodatkowe konkluzje powinny, w tej sytuacji, stanowić osobny, wartościowy, komentarz końcowy.

**Rozdział 12 – Piśmiennictwo**

Przedstawione pozycje cytowanego piśmiennictwa będą wymagały formatowania w sposób ujednoczony i zgodny z przyjętymi wymogami.

Opracowanie przed jego publikacją będzie wymagało wprowadzenia niezbędnych zmian redakcyjnych co, w mojej opinii, nie umniejsza jego wartości merytorycznej.

**5. Ocena końcowa**

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska Lek. Marcina Łykowskiego spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki ( Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn. zm.) i wnioskuje do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Lek. Marcina Łykowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

LAGRAZA 14/10/2024  
data sporządzenia recenzji

podpis re  
Dr hab. n. med. Jakub Zomierek  
Specjalista chorób  
645043  
patologii klinicznej