Prof. dr hab. med. Wojciech Biernat
Katedra i Zakład Patomorfologii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Gdańsk, dnia 18 listopada 2013 roku

Ocena dorobku naukowego i rozprawy habilitacyjnej dr n. med. Leszka GOTTWALDA pt. „Wartość prognostyczna błonowej ekspresji receptorów dla TRAIL, receptorów estrogenowych i progesteronowych oraz indeksu Ki-67 u chorych z gruczolakorakiem endometrioidalnym endometrium. Badanie metodą mikromacierzy tkankowych"

Dr n. med. Leszek Gottwald ukończył studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Łodzi w 1998 roku. Po odbyciu stażu podyplomowego podjął szkolenie specjalizacyjne w dyscyplinie położnictwo i ginekologia, które zakończył pozytywnym zdaniem egzaminu w 2006 roku. Od 2004 roku został zatrudniony w Regionalnym Ośrodku Onkologicznym w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym im. Kopernika (WSS) w Łodzi oraz w Katedrze Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. W latach 2004-2007 pracował w Klinice Chirurgii i Ginekologii Onkologicznej, a następnie do roku 2012 w Oddziale Medycyny Paliatywnej. Od 2012 roku do chwili obecnej jest zatrudniony jako starszy asystent w Pracowni Radioterapii Ginekologicznej Zakładu Teleradioterapii w WSS w Łodzi oraz w Zakładzie Radioterapii Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.
W 2003 roku Kandydat uzyskał stopień doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy pt. „Wartość oceny stref organizatorów jąderkowych (AgNORs) w surowiczych nowotworach nabłonkowych jajnika" (promotor: dr hab. med. Andrzej Bieńkiewicz).

Ocena rozprawy habilitacyjnej

W swojej rozprawie habilitacyjnej, dr L. Gottwald postanowił poddać weryfikacji dwie hipotezy badawcze. W pierwszej ocenił możliwość zastąpienia klasycznej metody histopatologicznej metodą mikromacierzy tkankowych (TMA). Drugim zadaniem badawczym było określenie różnic w ekspresji błonowej receptorów dla TRAIL w prawidłowym endometrium, jego rozroście atypowym oraz gruczolakoraku endometrioidalnym endometrium (GEE), jak również analiza ich znaczenia rokowniczego u chorych z rakiem gruczołowym typu endometrioidalnego trzonu macicy.

Materiałem do badań były fragmenty tkanek nowotworowych pobranych w trakcie rutynowej diagnostyki pooperacyjnej od 171 chorych z GEE. Ostatecznie badanie zostało wykonane na 150 chorych. W 13 przypadkach TMA nie zawierało utkania nowotworu, zaś w pozostałych ośmiu Habilitantowi nie udało się wykonać pełnego profilu wszystkich badanych markerów, co spowodowało wyłączenie ich z analizowanej grupy. Grupę kontrolną stanowiło 21 chorych z „prawidłowym" endometrium oraz 18 z rozrostem atypowym endometrium.
Habilitant przeprowadził analizę ekspresji immunohistochemiczną receptorów dla TRAIL metodą TMA i skonfrontował uzyskane wyniki z badaniem przeprowadzonym na wybranych losowo 81 przypadkach, w których wykonał analogiczną ocenę na całych skrawkach histologicznych z materiału pooperacyjnego. U chorych z GEE wykonał dodatkowo oznaczenie ekspresji receptorów steroidowych dla estrogenu (ER) i progesteronu (PR) oraz wykładnika proliferacji Ki67. Uzyskane wyniki badań immunohistochemicznych i scharakteryzowanych czynników klinicznych odniósł do czasu wolnego od wznowy (DFS) oraz całkowitego przeżycia chorych.
Wykonane badania tkankowe pozwoliły dr Gottwaldowi stwierdzić, iż wyniki uzyskane metodą TMA były zgodne z klasyczną metodą oceny ekspresji na całych skrawkach tkankowych w 88% przypadków. Dodatkowo, analizy przeprowadzone na TMA nie zawierały wyników fałszywie dodatnich.
Potwierdzając wiarygodność TMA jako alternatywnej metody oceny badania tkanki w stosunku do analizy klasycznych skrawków histopatologicznych, Habilitant przystąpił do określenia ekspresji błonowej receptorów dla TRAIL (DR4, DR5, DcR1, DcR2), oraz ekspresji jądrowej receptorów steroidowych (ER, PR) i antygenu proliferacji Ki67.
Wśród najistotniejszych wniosków wypływających z podjętych badań jest stwierdzenie korelacji pomiędzy ekspresją receptorów dla TRAIL oraz typem patologicznego / nowotworowego rozrostu endometrium, wykrycie niekorzystnego wpływu ekspresji DcR2 na długość całkowitego przeżycia chorych z GEE oraz stwierdzenie znaczenia rokowniczego jakie na czas wolny od choroby mają ekspresja ER i PR (korzystny) oraz Ki67 (niekorzystny).
W mojej ocenie rozprawa ta jest napisana poprawnie. Pewne wątpliwości budzi jednak sposób doboru grupy badanej. Autor stwierdza bowiem (str. 49), że zdyskwalifikował od udziału w badaniu „przypadki, w których preparaty były złe jakościowo (martwica, gnicie tkanek) lub też pola odpowiadające naciekowi nowotworowemu były niewystarczające do biopsji igłą TMA". Niewątpliwie taki sposób doboru może wykluczać z badania nowotwory niżej dojrzałe, w których nasilona proliferacja może powodować rozległą martwicę zarówno wskutek niedokrwienia, jak i inicjacji apoptozy. Znajdować może to pośrednie odzwierciedlenie w niskiej reprezentacji raków nisko zróżnicowanych (11%) w prowadzonym badaniu. Odrębną kwestią jest zastosowanie przez Habilitanta kryterium niewystarczającej wielkości nacieku nowotworowego jako powodu do odrzucenia danego przypadku z serii badanej. Opublikowaliśmy niedawno wyniki badania wyskrobin z jamy macicy analizowanych metodą TMA i technika ta okazała

się efektywna także z odniesieniu do tak drobnego i niejednorodnie zlokalizowanego materiału w bloku parafinowym[1]. Trudno zatem uznać zasadność wprowadzenia wspomnianego kryterium wyłączającego, gdy materiałem do TMA jest tkanka z narządu resekowanego operacyjnie.
Wątpliwości moje wzbudza również nadmiernie rozbudowana część rozprawy poświęcona badaniom prowadzonym metodą mikromacierzy tkankowych (TMA). Technika ta znajduje zastosowanie w badaniach materiału tkankowego od kilkunastu lat. Ma zarówno swoje zalety i wady, które zostały zresztą wymienione w rozprawie habilitacyjnej. Wbrew temu co Autor pisze, nie jest nowatorskim rozwiązaniem umieszczanie w bloku bioptatów tkanki odmiennej od badanej (tu: śledziony), lecz dość powszechnie stosowaną praktyką pozwalającą „orientowanie" danej kostki mikromacierzy. Dyskusyjne jest również umieszczanie bioptatów w układzie „szachownicy", które proponuje dr Gottwald, gdyż gęste i równomierne umieszczenie bioptatów w bloku „biorcy" ma tę zaletę, że dość długo pozwala identyfikować przypadki nawet gdy poszczególne z nich stopniowo „znikają" skrojone w kolejnych skrawkach. Te kwestie są dobrze znane patologom doświadczonym w długotrwałym stosowaniu tej techniki, natomiast Autor jako klinicysta bardzo dobrze dokonał jej wyboru oraz, co warto podkreślić i co wynika z tekstu rozprawy, w dużym stopniu brał udział w laboratoryjnej części tego projektu. Fakt ten moim zdaniem wymaga zauważenia.
Moja całościowa ocena rozprawy jest zatem pozytywna i nie zmieniają jej wymienione powyżej zastrzeżenia, w sumie o drugorzędnym znaczeniu.

Ocena dorobku naukowego

Dorobek dr Leszka Gottwalda obejmuje 71 publikacji oryginalnych, 22 opisów przypadków, pięć prac poglądowych, trzy rozdziały w podręcznikach i jedną pracę popularno-naukową. Jest także współautorem 26 publikacji w materiałach i streszczeniach materiałów z sympozjów i zjazdów naukowych. Łączny współczynnik oddziaływania (*impact factor*) publikacji Habilitanta wynosi 27,430 (KBN/MNiSW = 807), liczba cytowań – 91, a indeks h – 5 (według bazy Scopus). Współczynnik IF prac, w których Kandydat występuje jako pierwszy autor wynosi 12,346 wśród prac oryginalnych, a 4,273 – w pracach kazuistycznych.
Dorobek dr Gottwalda obejmuje kilka grup tematycznych poza zagadnieniem, które stanowiło przyczynek do publikacji ujętych w rozprawie habilitacyjnej. Poszczególne prace tworzą dość zwarte tematycznie bloki zagadnień, którymi Habilitant interesował się w kolejnych etapach swojej kariery naukowej. Pierwszą grupę stanowią publikacje dotyczące przerzutów nowotworowych do jajnika. Są to głównie doniesienia kazuistyczne lub krótkie serie nowotworów wtórnie zajmujących jajnik.

---

[1] Pieczyńska B, Wojtylak S, Zawrocki A, Biernat W. Analysis of PTEN, estrogen receptor α and progesterone receptor expression in endometrial hyperplasia using tissue microarray. Pol. J. Pathol. 2011;62:133-8.

Kolejnym zagadnieniem podjętym przez Habilitanta były przerzuty nowotworów narządu rodnego do lokalizacji odległych, głównie kości i ośrodkowego układu nerwowego. Ocena stref organizatorów jąderkowych w nowotworach nabłonkowych jajnika stanowiła treść rozprawy na stopień doktora nauk medycznych oraz dwóch publikacji, które ukazały się w pismach recenzowanych.
Nie znajduję w dostarczonych mi materiałach informacji o prowadzeniu własnego projektu lub udziale dr Gottwalda w naukowych projektach badawczych finansowanych ze źródeł pozauczelnianych.
Dorobek własny dr Gottwalda oceniany według kryterium samodzielnego przygotowania własnej koncepcji prowadzenia badań i ich przeprowadzenia uważam za wystarczający do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego.

Ocena dorobku dydaktycznego

Według dostępnego mi autoreferatu, dr L. Gottwald posiada doświadczenie dydaktyczne, gdyż prowadził przez wiele lat zajęcia seminaryjne i ćwiczenia ze studentami Wydziału Lekarskiego oraz Wydziału Nauk o Zdrowiu zarówno z przedmiotu Położnictwo i ginekologia, Ginekologia onkologiczna, Medycyna paliatywna jak i z Radioterapii onkologicznej. Dodatkowo, prowadzi wykłady z Radioterapii onkologicznej oraz Onkologii klinicznej i Medycyny paliatywnej dla osób specjalizujących się.

Reasumując, moja ocena zarówno dorobku jak i rozprawy habilitacyjnej dr Leszka Gottwalda jest **pozytywna**. Uważam, że całościowa ich analiza **upoważnia** mnie do rekomendowania go jako spełniającego wymagania stawiane kandydatom na stopień doktora habilitowanego przez Ustawę z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym (z późniejszymi zmianami).

KIEROWNIK
Katedry i Zakładu Patomorfologii
prof. dr hab. Wojciech Biernat