# RECENZJA

**Ocena dorobku naukowego**

dr n. med. Leszka Gottwalda

i jego pracy habilitacyjnej p.t. **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 med. Leszek Gottwald studia medyczne odbył na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Łodzi w latach 1992-1998. Od IV do VI roku realizował program indywidulany studiów w zakresie położnictwa i ginekologii. Staż podyplomowy kontynuował w latach 1998-1999 w Państwowym Szpitalu Klinicznym Nr 2 Akademii Medycznej w Łodzi. W latach 2000-2006 realizował szkolenie specjalistyczne w zakresie położnictwa i ginekologii w I Katedrze Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi pod kierunkiem prof. Piotra Sieroszewskiego . W 2006 roku uzyskał specjalizację z zakresu położnictwa i ginekologii

Od 2004 roku do chwili obecnej zatrudniony jest w Regionalnym Ośrodku Onkologicznym w Łodzi i Katedrze Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

W 2003 roku na podstawie pracy **Wartość oceny stref organizatorów jąderkowych ( AgNORs ) w surowiczych nowotworach nabłonkowych jajnika** ( promotor dr hab. Andrzej Bieńkiewicz ) uzyskał stopień naukowy doktora nauk medycznych.

**Działalność dydaktyczna**

Pracę dydaktyczną rozpoczął habilitant w trakcie studiów doktoranckich odbywanych w Instytucie Położnictwa i Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, prowadząc ćwiczenia ze studentami V i VI roku Wydziału Lekarskiego. Następnie jako asystent Kliniki Ginekologii Onkologicznej w latach 2004 – 2007 prowadził ćwiczenia i seminaria z ginekologii onkologicznej w języku polskim i angielskim. W latach 2007 – 2012 jako asystent Pracowni Medycyny Paliatywnej - prowadził ćwiczenia i seminaria z medycyny paliatywnej ze studentami Wydziału Lekarskiego w języku polskim i angielskim oraz ze studentami Wydziału Nauki o Zdrowiu. Od roku 2012 jako asystent Zakładu Radioterapii, prowadzi ćwiczenia z radioterapii ze studentami Wydziału Lekarskiego w języku polskim i angielskim i studentami Wydziału Nauki o Zdrowiu. Od roku 2007 dr med. Leszek Gottwald uczestniczy jako wykładowca w kursach CMKP do specjalizacji z onkologii klinicznej i medycyny paliatywnej, a od 2011 roku również do specjalizacji z radioterapii onkologicznej.

**Działalność organizacyjna**

Habilitant jest aktywnym członkiem Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego ( od 2000 roku ), Polskiego Towarzystwa Onkologicznego ( od 2005 roku ) oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej ( od 2013 roku ).

**Działalność naukowa**

W dzielności naukowej dr Leszka Gottwalda zwraca uwagę konsekwencja w zakresie tematyki badań naukowych, począwszy od działalności w studenckim kole naukowym aż po rozprawę habilitacyjną dotyczy ona zagadnień ginekologicznych, a w szczególności kliniki i patologii nowotworów układu rodnego.

Dorobek naukowy habilitanta obejmuje 71 prac oryginalnych pełnotekstowych, w tym 25 prac w czasopismach posiadających *impact factor* ( IF ), 22 opisów przypadków ( w tym 6 w czasopismach posiadających IF), 5 prac poglądowych w tym jedna w czasopiśmie z IF. Ponadto jest on autorem 4 rozdziałów w wydawnictwach monograficzno-podręcznikowych oraz 26 streszczeń w materiałach zjazdowych zarówno krajowych jak i zagranicznych.

*Suma punktów MNiSW za publikacje dr L. Gottwalda wynosi 807, w tym 413 za publikacje w których jest pierwszym autorem. Współczynnik oddziaływania ( IF ) tych prac wynosi 27,430 w tym 12,346 za prace oryginalne których jest pierwszym autorem i 4,273 za prace kazuistyczne w których jest pierwszym autorem.*

Otrzymana do recenzji rozprawa zatytułowana: *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.* jest obszernym, szczegółowym opracowaniem uzyskanych wyników. Praca ma typowy układ rozprawy habilitacyjnej i obejmuje: Wstęp, Cel pracy, Materiał i Metody, Wyniki, Dyskusje i Wnioski, a także streszczenie, piśmiennictwo i dokumentację fotograficzną.

W obszernym wstępie, omówiono na podstawie dostępnego piśmiennictwa aktualny stan wiedzy dotyczący: epidemiologii, etiopatogenezy, diagnostyki i zasad leczenia raka endometrium. Zwrócono uwagę na dwa odrębne – uwarunkowane znamionami genetycznymi typy raków endometrium a przedmiotem rozprawy jest częstszy typ tego nowotworu określany jako gruczolakorak endometrioidalny endometrium ( GEE ) – Omówiono znane dotychczas czynniki prognostyczne w tym nowotworze i wreszcie jako wprowadzenie do metodyki planowanych badań przedstawiono zagadnienie

apoptozy, ze szczególnym uwzględnieniem ligandu TRAIL i podstaw metodyki mikromacierzy tkankowej ( TMA ).

Celem rozprawy była weryfikacja dwóch hipotez badawczych sformułowanych następująco:

1. W badaniach naukowych nad gruczolakorakiem endometrium metoda mikromacierzy tkankowych może zastąpić klasyczną metodę histopatologiczną.

2 . Ekspresja błonowa receptorów dla TRAIL ( DR4,DR5, DcR1, DcR2 ) jest różna w prawidłowym endometrium, w rozroście atypowym endometrium i gruczolakoraku endometrium a jej wartość w sposób istotny związana jest z rokowaniem w GEE.

**Materiał obejmował** 171 chorych z gruczorakorakiem endometrioidalnym endometrium ( GEE ) operowanych w latach 2000-2007, z których do ostatecznej oceny włączono 150 pacjentek. Grupę porównawczą stanowiło 39 chorych w tym 21 z histologicznie prawidłowym endometrium (PE), a 18 z rozrostem atypowym endometrium ( RAE ).

Z bloczków parafinowych tych zmian ( bloczki–dawcy ) pobrano materiał w celu wykonania MTA (bloczki-biorcy). Bloczki MTA stanowiły podstawę oceny immunohistochemicznej. Habilitant szczegółowo przedstawił sposób wykonywania bloczków MTA – zwracając uwagę na pionierskie, jego zdaniem, modyfikacje w tej metodyce.

We wszystkich przypadkach wykonano barwienia immunohistochemiczne dla oceny i porównania ekspresji błonowej receptorów dla TRAIL ( DR4, DR5, DcR1 i DcR2 ), a ponadto u chorych z GEE dokonano dodatkowo oceny ekspresji receptorów PR i ER oraz antygenu Ki-67. Uzyskane wyniki poddano szczególnej analizie korelując je z danymi patomorfologicznymi i klinicznymi

takimi jak: wiek, zaawansowanie kliniczne, zróżnicowanie histologiczne nowotworu, a przede wszystkim czasem wolnym od nawrotu ( DFS ) i całkowitym przeżyciem chorych ( OS).

**Wyniki** przedstawiono szczegółowo, ilustrując je licznymi tabelami i wykresami. Na podstawie badania podgrupy 81 przypadków wykazano zgodność wynoszącą 88% w zakresie odczynów immuohistochemicznych wykonanych w standardowych preparatach histologicznych w porównaniu do preparatów TMA. W ocenie preparatów TMA stwierdzono wyraźną zależność pomiędzy ekspresją DR4,DR5, DcR1 iDcR2 a rodzajem tkanki endometrium ( PR, RAE, i GEE ), co zdaniem recenzenta podkreśla zasadność stosowanych klasyfikacji i terminologii histopatologicznych. Nie stwierdzono znamiennych zależności pomiędzy odczynami immunohistochemicznymi w TMA a zróżnicowaniem histologicznym i zaawansowaniem w GEE jak też wiekiem chorych.

W szczegółowej analizie wieloczynnikowej DFS wykazano znaczenie prognostyczne tylko w odniesieniu do zaawansowania nowotworu i indeksu Ki-67. Nie stwierdzono takiej zależności w odniesieniu do wyników oceny ekspresji receptorów TRIAL ani też receptorów ER i PR. W przypadku analizy wieloczynnikowej OS statystycznie znamienną różnicę stwierdzono tylko w odniesieniu do zaawansowania nowotworu i obecności lub braku odczynu dla receptora DcR2.

**Dyskusja** która stanowi jednocześnie omówienie uzyskanych wyników własnych jest też wnikliwą ich konfrontacje z danymi z piśmiennictwa. Ta część pracy świadczy nie tylko o głębokiej znajomości omawianych przez habilitanta zagadnień, ale także o umiejętności krytycznej analizy uzyskanych wyników. Szkoda że nie znalazło to odzwierciedlenia we **Wnioskach** rozprawy. Świadczy o tym między innymi pierwszy wniosek, którego treść jest ogólnikowa i nie wynika – według oceniającego – z uzyskanych wyników. Drugi z

przedstawionych wniosków znajduje uzasadnienie wynikające z przeprowadzonych badań. Wykazano między innymi że ekspresja receptorów dla TRAIL koreluje z typem histologicznym zmian w endometrium. W przeprowadzonych badaniach wykazano że z receptorów dla TRAIL tylko ekspresja DcR2 miała wartość czynnika rokowniczego w gruczolakoraku endometrialnym endometrium ( GEE ).

Zasadnicze zastrzeżenie oceniającego rozprawę budzi sformułowanie celu pracy ( hipotezy1 ): „ metoda mikromacierzy tkankowych może zastąpić klasyczna metodę histopatologiczną" Metoda mikromacierzy tkankowych nie może być stosowana bez klasycznego badania histopatologicznego. tzw, *bloczek-dawca* stanowi **podstawę materiału** w mikromacierzach tkankowych ( *bloczek-biorca* ) i nie może więc być zastąpiona przez mikromacierze tkankowe. Pośrednio można wnioskować że habilitant miał na myśli standardowe już badania immunohistochemiczne a nie klasyczną metodę histopatologiczną ( barwienie H&E ). W takim przypadku należy pamiętać że chociaż technika mikromacierzy tkankowych umożliwia standaryzację badań immunologicznych to jednak nie może być stosowana w rutynowej diagnostyce z uwagi na konieczność zebrania odpowiedniej liczby przypadków danego nowotworu. TMA jest cenną metodą badawczą zapewniającą wykonanie odczynów immunohistochemicznych identycznie w kilku lub kilkunastu przypadkach nie jest pozbawiona jednak subiektywności w ocenie odczynów. W pracy nie podano na ile ocena odczynów immunohistochemicznych była zgodna w przypadkach obu oceniających patomorfologów i jaki był sposób postępowania w przypadkach rozbieżności.

Wyniki prac habilitanta dotyczące znaczenia mikromacierzy tkankowych w ocenie raka endometrium zostały opublikowane w 6 doniesieniach w czasopismach z IF.

Na podstawie publikacji w dorobku naukowym habilitanta poza zagadnieniami związanymi z rozprawą habilitacyjną można wyodrębnić trzy zasadnicze zagadnienia:

1. przerzuty nowotworowe do jajników,
2. przerzuty odległe nowotworów złośliwych narządów płciowych u kobiet,
3. ocena strefy organizatorów jąderkowych w nowotworach nabłonkowych jajnika.

**Ad 1.** Prace dotyczące przerzutów nowotworowych do jajników miały charakter głównie szczegółowych opisów przypadków, których podsumowanie jak też analiza piśmiennictwa umożliwiły opracowanie zbiorcze poświęcone temu zagadnieniu i przedstawione w podręczniku Chirurgia Onkologiczna ( PZWL 2009 ) oraz w Transworld Research Network Kerala, (Indie 2010).

**Ad 2.** W oparciu o doświadczenie kliniczne dr L Gottwald opublikował cyklu związanych z biologią i kliniką odległych przerzutów nowotworów narządów płciowych u kobiet. Wykazano że spośród nowotworów ginekologicznych rak szyjki macicy cechuje się najwyższym ryzykiem przerzutów do kości, a kręgi kręgosłupa są ich najczęstszą lokalizacją. Wykazano również że do przerzutów w raku piersi do ośrodkowego układu nerwowego dochodzi najczęściej u chorych z pierwotnie zaawansowanym nowotworem, z reguły 2 do 3 lat po rozpoznaniu nowotworu. Przerzuty te występują zwykle synchronicznie z przerzutami w innych lokalizacjach.

**Ad 3** Zagadnieniu oceny strefy organizatorów jąderkowych poświęcona była praca doktorska habilitanta w której wykazał że w nowotworach nabłonkowych jajnika występuje wzrost liczby AgNORs począwszy od gruczolaków, poprzez guzy o złośliwości granicznej do raków, liczba AgNORs jest jednym z wykładników stopnia złośliwości surowiczych raków jajnika. Do tematyki tej dr med. Leszek Gottwald powrócił w 2013 roku dokonując oceny zależności pomiędzy parametrami AgNORs, a rokowaniem u chorych z

gruczolakorakiem surowiczym jajnika, tylko wartość pAgNOR wykazuje związek z rokowaniem.

Pomimo poczynionych uwag krytycznych, dotyczących głównie rozprawy habilitacyjnej, uważam że na podstawie oceny dotychczasowej działalności zawodowej oraz znaczącego dorobku naukowego, **dr med. Leszka Gottwalda** wykazuje kwalifikacje samodzielnego pracownika nauki, jest też dojrzałym specjalistą w zakresie ginekologii, w związku z czym składam wniosek do Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o uznanie pracy p.t **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.** jako odpowiadającej kryteriom rozprawy habilitacyjnej i wnoszę o dopuszczenie do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Warszawa, styczeń 2014

Prof. dr med. Włodzimierz Olszewski