



*recenzje*  
Prof. dr hab. Małgorzata Pawłowska  
Prodziekan  
Wydziału Lekarskiego  
ds. Nauki

# UNIwersytet Medyczny

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Katedra Patologii Klinicznej i Doświadczalnej  
Zakład Patologii Klinicznej  
Ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław Tel.: (71) 7343960; Fax.: (71) 7343968  
Kierownik: prof. dr hab. Agnieszka Hałoń

---

**RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ**  
**lek. med. ADAMA KOWALEWSKIEGO**  
**pt. „Origination of the concept of targeted, anti-evolutionary cancer therapy**  
**and identification of potential molecular targets for such therapy**  
**against clear cell renal cell carcinoma”**  
**wykonanej w Katedrze Patomorfologii Klinicznej**  
**pod kierunkiem prof. dr hab. Dariusza Grzanki i dr hab. Łukasza Szyłberga**

## I. TEMAT PRACY I ZIDENTYFIKOWANIE ZADANIA BADAWCZEGO

**Wiedza dotycząca diagnostyki i leczenia nowotworów** rozwija się niezwykle dynamicznie w okresie ostatnich dwóch dekad, co stanowi poważną trudność we wdrażaniu jej w szerokiej praktyce przez specjalistów w dziedzinie onkologii klinicznej. W każdym roku publikowane są badania kliniczne – dowody naukowe, które mają wpływ lub wprost istotnie zmieniają praktykę kliniczną i schematy leczenia, a w każdym tygodniu czytamy doniesienia zawierające przyczynki do rozwoju tej dziedziny. Ten postęp wiedzy przyczynia się do poprawy skuteczności leczenia i wzrostu wskaźników przeżycia widoczny m. in. w raportach światowych rejestrów epidemiologicznych. **W przypadku raka nerkowokomórkowego (RCC) będącego przedmiotem rozprawy**, dodatkowe utrudnienie stanowi liczba kilkunastu już scharakteryzowanych odmiennych podjednostek kliniczno-patologicznych (typy, podtypy, warianty) oraz złożoność patomechanizmów, biologii, dynamiki przebiegu i obrazu klinicznego choroby.

**Rak nerkowokomórkowy** stanowi około 3% wszystkich nowotworów złośliwych i ponad 80% pierwotnych nowotworów złośliwych nerek (wyjątkiem są pacjenci z endemiczną nefropatią bałkańską). Jest dziesiąty na liście najczęstszych nowotworów złośliwych u mężczyzn i trzynasty u kobiet. Zapadalność na raka nerkowokomórkowego szacuje się na 2.5/100 000 u kobiet i 4.5/100 000 u mężczyzn, co oznacza, że w Europie rozpoznaje się około 40 000 nowych przypadków rocznie, a około 20 000 osób na tę chorobę umiera. Częstość występowania tego raka rośnie o około 2% rocznie, na co bez wątpienia może mieć wpływ coraz większa dostępność nieinwazyjnych badań obrazowych nerek i jamy brzusznej. Ocenia się, że około 1/3 wszystkich przypadków raka nerkowokomórkowego rozpoznaje się przy okazji badania USG wykonywanego z innych wskazań, bez podejrzenia choroby nowotworowej, coraz mniejsza jest zatem przeciętna wielkość guza w chwili rozpoznania. Z całą pewnością jednak największy problem stanowią pacjenci z zaawansowanym/przerzutowym rakiem nerki. Leczenie tych chorych ma charakter multidyscyplinarny i wielokierunkowy. Jednym z elementów postępowania terapeutycznego u chorych na zaawansowanego raka nerki może być cytoredukcyjna nefrektomia, którą można rozważyć u pacjentów w dobrym stanie ogólnym, kwalifikujących się do zabiegu chirurgicznego. Ale we współczesnej onkologii olbrzymie nadzieje pokładane są już nie tyle w postępie technik chirurgicznych i klasycznej chemioterapii, co przede wszystkim w poszukiwaniu i konstruowaniu nowych klas leków przeciwnowotworowych lub ich kombinacji z substancjami potęgującymi działanie przeciwnowotworowe. Istotnym zatem elementem leczenia tych chorych jest immunoterapia wykorzystująca m.in. ipilimumab, niwolumab, interferon alfa, bewacizumab oraz

interleukinę 2. Ważną rolę odgrywają również terapie celowane z inhibitorami kinazy tyrozynowej (sorafenib, sunitinib, pazopanib, aksitinib, cabozantinib, lenwatinib, tiwozanib) oraz inhibitory mTOR (temsirolimus, ewerolimus). Stosowane terapie systemowe mogą być ze sobą łączone, a odpowiednie leczenie dobiera się dzięki modelowi The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC).

Powyższe fakty ukazują rangę i istotność problemu dotyczącego raka nerkowokomórkowego i rozwiewa to ewentualne wątpliwości, czy podejmowanie tej tematyki badań przez Autora jest uzasadnione i pożądane. Bez wątpienia warto podjąć temat badawczy związany z RCC, ponieważ ma on niebywale poglądowy i - przede wszystkim - w perspektywie praktyczny aspekt. Po lekturze wstępu i wynikających z niego konsekwencjach odnośnie treści rozprawy nie mam wątpliwości, że tak określone przez Autora zadanie badawcze jest zasadne i potrzebne.

## II. CEL BADAWCZY I PRZEDMIOT PRACY

**Wybór tematu pracy doktorskiej** i określenie celu zadania badawczego budzi już we wstępie zainteresowanie i oczekiwania dotyczące efektu końcowego rozprawy.

Recenzowana praca jest kompleksowa i w dużej mierze przeglądowa, a jednocześnie synoptyczna, metodyczna i uporządkowana merytorycznie, zważywszy na fakt, że jej przedmiotem jest temat dość szeroki, jakim jest zagadnienie patomechanizmów rozwoju i podłoża molekularnego raka nerkowokomórkowego. W sposób naturalny prowokuje to pytanie, czy Doktorant posiadał cechę badawczą odzwierciedlającą cenną umiejętność ważenia kwestii wyboru informacji najistotniejszych i syntezy w miejscach, w których jest ona pożądana, i nie sprawi, że narazi go to na zarzut powierzchowności z hasłowym li tylko i migawkowym podejściem do tematu. Odniosłam wrażenie, że **Autorowi udało się sprawnie wykonać zadanie** w zakresie wspomnianych wyborów zagadnień wartościowych i mniej istotnych z punktu widzenia podjętej problematyki, a w konsekwencji **powiodła się selekcja materiału poglądowego i badawczego**, na podstawie której budował swoją wiedzę. Rozważania prowadzone są w sposób dość szeroki, a jednocześnie wyselekcjonowany i rozprawa nie jest nasycona „elementami nadmiarowymi”.

## III. OCENA FORMALNA I METODOLOGICZNA PRACY

**Przedstawiona do recenzji praca ma formę cyklu trzech publikacji stanowiących tematyczne, merytoryczne i koncepcyjne kontinuum badawcze** zestawione w formułę opracowania książkowego typowego dla tego rodzaju edycji.

Cykl stanowią: 1 (jedna) publikacja przeglądowa i 2 (dwie) publikacje oryginalne – we wszystkich pracach Doktorant jest oczywiście pierwszym autorem:

1. **Adam Kowalewski**, Marek Zdrenka, Dariusz Grzanka, Łukasz Szyłberg. Targeting the Deterministic Evolutionary Trajectories of Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Cancers* (Basel) 2020 Nov 9; 12(11): 3300. doi: 10.3390/cancers12113300.
2. **Adam Kowalewski**, Damian Jaworski, Paulina Antosik, Marta Smolińska, Joanna Ligmanowska, Dariusz Grzanka, Łukasz Szyłberg. TRIP13 predicts poor prognosis in clear cell renal cell carcinoma. *Am J Cancer Res* 2020 Sep 1;10(9):2909-2918. eCollection 2020.
3. **Adam Kowalewski**, Damian Jaworski, Paulina Antosik, Marta Smolińska, Joanna Ligmanowska, Dariusz Grzanka, Łukasz Szyłberg. Overexpression of KIF11 is a poor prognostic factor in clear cell renal cell carcinoma. *Pol J Pathol* 2022; 74 (2): 1-5. Doi: 10.5114/pjp.2022.118137.

Praca przeglądowa prezentuje zagadnienie ścieżek ewolucyjnych raka nerki, a prace doświadczalne/oryginalne dotyczą ekspresji immunohistochemicznej dwóch białek TRIP13 i KIF11 jako potencjalnych markerów prognostycznych i predykcyjnych w tym raku.

Wszystkie prace składające się na cykl opublikowane zostały w renomowanych czasopismach, dwie pierwsze w roku 2020 i trzecia w 2022. Parametry naukometryczne cyklu są wysokie jak na publikacje wchodzące w skład rozprawy doktorskiej: sumaryczna wartość IF 13,714 oraz sumaryczna punktacja ministerialna (punkty MNiE) 280.

**Całość opracowania książkowego** liczy 42 strony maszynopisu i podzielona jest na następujące przyjęte zgodnie z normami dla tego typu pracy rozdziały:

- syntetyczne *Streszczenie w języku polskim i angielskim* (2 strony),
- bardzo oszczędny *Wstęp* (2 strony),
- skrajnie lakoniczne *Założenia i cele pracy* (1 strona),
- *Publikacje wchodzące w skład Cyklu* (3 publikacje, odrębne 29 stron),
- *Omówienie publikacji wchodzących w skład cyklu z podziałem na podrozdziały: Wprowadzenie do zagadnienia* (4 strony), *Materiały i metody* (2 strony), *Wyniki* (2 strony), *Dyskusja* (2 strony), *Wnioski* (2 strony),
- *Piśmiennictwo* (5 stron).

Bardzo cenne i praktyczne są dwa (2) obowiązkowe elementy publikacji:

- zamieszczony już na początku pracy *Wykaz skrótów* (1 strona) - staranny i pomocny w analizie anglojęzycznego w całości tekstu,
- suplement zawierający kopie *Oświadczeń współautorów* (12 stron).

**Wstęp** jest skrajnie oszczędny, skoncentrowany do granic możliwości, zawiera powszechne i pospolite dane epidemiologiczne o raku nerki i stanowi zaledwie uwerturę i krótki prolog do tematu – a przecież tematu wspaniałego i szerokiego, bo takim bez wątpienia rak nerki jest. Aż się prosi, aby napisać nieco więcej, aby profesjonalnie zaprezentować molekularny i patologiczny „background” tego nowotworu, wartościowy nawet – a może zwłaszcza – dla czytelników, którzy nie zajmują się na co dzień tą tematyką. Można było skonstruować rozdział, z którego wprost czerpać by można i podstawową i specjalistyczną wiedzę dotyczącą tych zagadnień – miały by one dużą moc edukacyjną i dydaktyczną. Szansy tej Autor w tym miejscu nie wykorzystał. Najpewniej założył, że absolutnie wszystko o raku nerki powiedział i napisał w zaprezentowanych publikacjach. Nie zgadzam się z tym i czuję wielki niedosyt: jako czytelnik, naukowiec oraz – przede wszystkim – jako „koleżanka po fachu”, patomorfolog diagnozujący mikroskopowo nowotwory układu moczowego, w tym raki nerki. Autor spokojnie mógł sobie pozwolić na kilka stron więcej ciekawego tekstu bez niebezpieczeństwa znudzenia/utraty czytelników.

**Streszczenie w języku polskim** jest bardzo lapidarne, wręcz migawkowe. Niestety pod względem lingwistycznym jest wprost kalką i dosłownym tłumaczeniem z języka angielskiego, co powoduje, że niektóre sentencje brzmią nadzwyczaj sztucznie i pretensjonalnie, a momentami wręcz niezrozumiale, np. pierwsze zdanie streszczenia, w którym dosłowne tłumaczenie pociąga za sobą kontekstualne zaprzeczenie: cyt. „**W przeciwieństwie do ewolucji organizmów, nowotwory podlegają podobnym** początkowym warunkom i podążają ograniczonym zakresem możliwych trajektorii ewolucyjnych”.

**Cele pracy** są wyjątkowo proste i czytelne (takie miały zapewne być), zostały jasno i trafnie sformułowane i wynikają wprost z przygotowania merytorycznego i warsztatowego Autora. Ale znowu: całkowita asceza – brak nawet krótkiego w tym miejscu autorskiego komentarza i merytorycznego uzasadnienia podjęcia badań. Szkoda.

**Omówienie publikacji wchodzących w skład cyklu** jest syntetyczne, streszcza i kondensuje zawarte w publikacjach informacje i wyniki badań. Dyskusja jest rzec by można chirurgicznie związała i konkretna, zwłaszcza w świetle przeprowadzonych doświadczeń i otrzymanych wyników oraz mnogości poruszonych wątków związanych z rakiem nerki. Konkluzje Autora i finał doświadczeń ukazuje świadomość badacza, że przeprowadzone analizy mają zaledwie charakter wstępny i mogą stanowić podstawę do dalszych badań. Wnioski końcowe i konkluzje (szkoda że nie wypunktowane) świadczą, że - zgodnie z zasadami rozprawy doktorskiej - Autor osiągnął założone cele. Wnioski może nie są szokująco odkrywcze, ale spójne, proste i bardzo rzeczowe. No i mają znaczenie praktyczne niosąc informacje wprost wynikające z przeprowadzonych badań.

#### IV. OCENA MERYTORYCZNA PRACY - PUBLIKACJI WCHODZĄCYCH W SKŁAD CYKLU

**1. Publikacja pierwsza** – praca przeglądowa dotycząca zagadnienia celowania terapeutycznego w deterministyczne szlaki ewolucyjne raka nerki o wysokim IF 6.639 i punktacji MNiE 140 jest (może paradoksalnie wszak nie jest to praca oryginalna) w mojej opinii najlepszym i najwartościowszym (adekwatnie do punktacji) elementem cyklu. Autor przedstawił szeroką, przemyślaną koncepcję zakładającą możliwość wpływania na ewolucję ccRCC poprzez hamowanie procesów ją napędzających lub manipulowanie jej przebiegiem jako potencjalną strategię terapeutyczną. Zaprezentował siedem deterministycznych ścieżek ewolucyjnych, które korelują z fenotypami klinicznymi raka i pokazał, że każda z nich ma swoje unikalne słabe punkty, które mogą być analizowane i potencjalnie wykorzystane do celów leczenia, monitorowania przebiegu choroby i jej prognozowania. Podsumował także wielotorowo ostatnie postępy w leczeniu ccRCC i pokazał, jak udoskonalić terapie systemowe z perspektywy koncepcji ewolucyjnej. Wyczerpująco, z naukową dojrzałością, ale i krytycyzmem przeanalizował zagadnienie i zaprezentował swoje opinie i sugestie na tle wyników badań i obserwacji innych autorów. Publikacja jest syntetyczna, ale bardzo gęsta w wiedzę i dane. Autor formułuje swoje uwagi i komentarze w sposób klarowny i wnikliwy, ale jednocześnie dość powściągliwy i rozważny. Dyskretnie akcentuje własne poglądy i przemyślenia dotyczące wartości omawianych zagadnień. Praca jest wieloaspektowa, wszechstronna, erudycyjna. Ma bardzo silny i istotny kontekst i wydźwięk kliniczny. Czytałam ją i analizowałam z dużym zainteresowaniem. Konkluzje Autora i finał dyskursu naukowego ukazuje świadomość badacza, że przeprowadzone dociekania mają zaledwie charakter wstępny i mogą stanowić podstawę do dalszych badań. W moim odbiorze, ta publikacja stanowi najlepszy element rozprawy. Pozostałe publikacje, choć mają być naturalnym doświadczalnym rozwinięciem koncepcji, odstają wręcz poziomem od tej pracy.

**2. Publikacja druga** – praca oryginalna oceniająca rolę i ekspresję białka TRIP13 w raku nerki o IF 6,166 i punktacji MNiE 100. Praca na poziomie eksperymentalnym i warsztatowym dość prosta, można by rzec podstawowa, ale wykonana bardzo rzetelnie i solidnie. Badanie całościowo bardzo dobrze zaplanowane, a dobrane przez Doktoranta metody i techniki badawcze (precyzyjnie, przejrzystie i wyczerpująco przedstawione i scharakteryzowane) pozwoliły na zrealizowanie założonego celu badania. Charakterystyka materiału i metod ma wręcz charakter instruktażowy i może stanowić swoisty model i algorytm wykonywania tego typu doświadczeń immunohistochemicznych. Nie jest natomiast imponująca liczebność grupy badanej – chyba jednak „zaledwie” 87 przypadków raka nerki. Rozumiem, że całą część doświadczalną patomorfologiczną Doktorant przeprowadził samodzielnie. Kwestia analizy statystycznej – czy sam przeprowadził również obliczenia statystyczne? Wśród współautorów publikacji nie widzę dedykowanego statystyka, wnioskuje zatem, że Autor/Autorzy sami te obliczenia przeprowadzili.

**3. Publikacja trzecia** – praca oryginalna w zasadzie zbliżona (by nie rzec identyczna) koncepcyjnie i metodologicznie do publikacji poprzedniej, oceniająca rolę i ekspresję tym razem białka KIF11 jako potencjalnego złego czynnika prognostycznego w raku nerki. Praca jest skromniejszą i uboższą wersją artykułu drugiego. Praca jest opublikowana w polskim czasopiśmie patologicznym i w zestawieniu z poprzedniczką ma zaledwie IF 0,909 i punktację MNiE 40. Zdecydowanie najśłabsze ogniwo cyklu, badanie nie jest przełomowe, a i dyskusja o wynikach eksperymentu powściągliwa, a momentami nawet zdawkowa i kończąca się nie tyle zdecydowaną naukową konkluzją, ale obietnicą dalszych badań (czy one rzeczywiście nastąpią...?).

**W obu pracach doświadczalnych – a tym samym w całości rozprawy - widzę 2 (dwa) warte komentarza słabe punkty.**

**1)** Po pierwsze – wielka szkoda, że Autor pracuje i badania doświadczalne (IHC) prowadzi na materiale histopatologicznym w postaci macierzy tkankowych komercyjnych (TMA zakupione wraz z danymi u dostawcy), a nie na kolekcjonowanym własnym materiale tkankowym i klinicznym. Oczywiście nie ma w tym nic złego, takie są reguły i zdobycze współczesnej nauki, ale wydaje się, że dla patologa i badacza własne archiwum tkankowe i zaplecze materiałowe będące zarazem wynikiem współpracy

z klinicystami – urologami (dane kliniczne) jest bez wątpienia cenną bazą i świadczy o świadomym budowaniu szeroko rozumianego własnego warsztatu i zaplecza doświadczalnego.

2) Drugim w mojej ocenie bardzo istotnym, a wprost zadziwiającym mankamentem i dobitnie zauważalnym niedostatkiem oraz jak na pracę patologa przystało niedosytem jest brak jakiejkolwiek dokumentacji fotograficznej przeprowadzonych badań - barwień immunohistochemicznych! Przecież sam Autor i współautorzy są patologami! Doktorant obficie prezentuje wykresy statystyczne oraz estymatory Kaplana-Meiera, tymczasem w obu pracach oryginalnych i w samej książce doktorskiej nie ma ani jednej (choćby symbolicznej i pogładowej) mikrofotografii dokumentującej przeprowadzone barwienia, ale i prezentujące środowisku patologów i onkologów interesujące przecież i nowatorskie wyniki. Przecież mnogość wykonanych barwień i odczynów z opisanymi w tekście istotnymi różnicami w ekspresji białek w rakach o różnym stopniu złośliwości pozwoliłoby na przygotowanie wręcz mini-atlasu immunohistochemicznego. W sposób naturalny rodzi się pytanie - dlaczego...?

## V. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

1. Po wnikliwej lekturze dysertacji Pana Adama Kowalewskiego oceniam ją pozytywnie – praca pod względem merytorycznym, metodologicznym i warsztatowym zasługuje na uwagę. Uzyskane w rozprawie wyniki są spójne i ważne dla podjętej problematyki badawczej. Doktorant udowodnił, że potrafi samodzielnie sformułować i – co ważne – rozwiązać problem naukowy, dobrać i opanować nowoczesne techniki pracy, które posłużyły do uzyskania wyników na dobrym poziomie, a także przeprowadzić rzeczową dyskusję swoich wyników z wynikami innych grup badawczych. Pokazał, że dużo wie i sprawnie porusza się w zagadnieniach dotyczących raka nerkowokomórkowego.

2. Rozprawa stanowi rzetelne opracowanie materiału badawczego przy użyciu nowoczesnych metod posiadające ponadto niekwestionowany wymiar praktyczny, co w przypadku pracy naukowej w medycynie jest zaletą bezsprzeczną. Jest to całościowo sprawne studium naukowe dobrze oddające problemy złożonego i trudnego leczenia chorych na raka nerki. Odbieram ją jako skromną, ale solidną, staranną i wyważoną. Praca stanowi obserwacje jeszcze nie w pełni dojrzałego, ale już usamodzielnionego badacza, rzucające może nie całkowicie nowe, ale bez wątpienia godne uwagi światło na zagadnienie terapii w oparciu o podłoże molekularne chorób nowotworowych w patologii i onkologii urologicznej.

3. Doktorant jest bez wątpienia reprezentantem nowego wartościowego pokolenia patologów i naukowców, łączących badania podstawowe i molekularne, wykorzystanie nowych technik w nauce i diagnostyce oraz zagadnień sztucznej inteligencji w patomorfologii. I tu rodzi się otwarte, wspaniałe perspektywiczne pytanie – jaką drogą podąży Doktorant? Czy będzie pogłębiał i udoskonalał swój własny warsztat diagnostyczny i naukowy czy będzie dominująco korzystał ze zdobyczy technik i technologii oferowanych przez osiągnięcia innych...? Czy będzie budował własne zaplecze i armamentarium materiałowo-badawcze czy też jego praca (choć przecież nic w tym złego) będzie powielaniem koncepcji innych badaczy i oprze się o wykorzystywanie pomysłów już zaistniałych? Czy będzie miał odwagę śmiałego formułowania własnych koncepcji i hipotez czy będzie naukowym epigonem rekapitulującym koncepty naukowców i idee innych?

Warsztat badawczy, rozmach intelektualny i zasoby merytoryczne implikują przypuszczenie, że Doktoranta stać na dużo więcej i znacznie bardziej wartościowe i nowatorskie badania niż zaprezentowane w pracy. Mam wielką nadzieję – i tego Mu szczerze życzę – że w (najbliższej już) przyszłości podąży własną, autorską, oryginalną drogą naukową i zawodową w jakże ciekawej, rzadkiej, dynamicznej i wyjątkowo perspektywicznej dziedzinie jaką jest współczesna patologia.

4. **Zdaniem recenzenta, oceniana rozprawa doktorska** będąca cyklem trzech publikacji pt. „Origination of the concept of targeted, anti-evolutionary cancer therapy and identification of potential molecular targets for such therapy against clear cell renal cell carcinoma” **spełnia kryteria przypisane rozprawom na stopień naukowy doktora** przez Ustawę o Stopniach Naukowych i Tytule Naukowym (Ustawa z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce; Dz. U. 2021 poz. 478

z późn. zm.). Zaprezentowana dysertacja prezentuje adekwatną ogólną wiedzę teoretyczną Kandydata w dyscyplinie oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej potwierdzonej publikacją wyników będących podstawą rozprawy w renomowanych czasopismach naukowych o istotnym współczynniku wpływu. Przedmiotem rozprawy jest oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, a indywidualny wkład Kandydata w powstanie pracy jest wystarczający i udokumentowany.

**Dlatego zwracam się z pełnym przekonaniem do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu o dopuszczenie lek. med. Adama Kowalewskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
KATEDRA PATOLOGII KLINICZNEJ  
I DOSWIADCZALNEJ  
Kierownik  
  
prof. dr hab. Agnieszka Hałoń

---

**prof. dr hab. Agnieszka Hałoń**

**Wrocław, 20 czerwca 2023 r.**