

Łódź, 12 sierpnia 2023 r.

Ocena dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego
Dr n. med. Marcina Markuszewskiego
w sprawie postępowania o nadanie tytułu naukowego doktora habilitowanego

Przebieg pracy zawodowej

Dr n. med. Marcin Markuszewski ukończył studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Gdańsku w 1991 roku. Po zakończeniu studiów staż podyplomowy odbył w Klinice Urologii Akademii Medycznej w Gdańsku. Od roku 1994 do 1998 pracował jako asystent i następnie w latach 1998-2007 jako starszy asystent w Klinice Urologii Akademii Medycznej w Gdańsku.

W roku 2007 został zatrudniony na stanowisku adiunkta, a w roku 2012 stał się zastępcą Kierownika Kliniki Urologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

W roku 1994 uzyskał dyplom specjalizacji I stopnia z chirurgii ogólnej, a w roku 1998 zdał egzamin specjalizacyjny z urologii. Dodatkowo w roku 1999 uzyskał tytuł specjalisty europejskiego (Fellow of the European Board of Urology-FEBU).

W 2007 roku Rada Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Gdańsku (obecnie Gdański Uniwersytet Medyczny) nadała Marcinowi Markuszewskiemu stopień doktora nauk medycznych po obronie pracy doktorskiej zatytułowanej „*Wyniki leczenia operacyjnego zwężenia połączenia miedniczkowo-moczowodowego zmodyfikowanym sposobem Andersona i Hynesa z zastosowaniem szwu ciągłego u chorych leczonych w Klinice Urologii Akademii Medycznej w Gdańsku w latach 1991-2001*”. Promotorem rozprawy doktorskiej był prof. Kazimierz Krajka.

W latach 2013-2015 przeprowadził i prezentował kilka operacji pokazowych w Bydgoszczy, Kościerzynie, Grudziądzu i Olsztynie, które popularyzowały małoinwazyjną technikę T-LESS (laparoendoscopic single-site surgery).

Odbył wiele szkoleń i staży naukowych w renomowanych ośrodkach urologicznych w Europie (Mediolan, Bruksela, Salzburg, Elancourt, Paryż, Manchester, Amsterdam, Lille) w latach 1997-2019. Staże dotyczyły przede wszystkim nowoczesnych technik zabiegowych w urologii, m.in. techniki jednoportowej (LESS), technik hemostazy, czy biopsji fuzyjnej stercza.

Ocena osiągnięcia naukowego, jako podstawy wniosku o nadanie stopnia dr hab. n. med.

Swoje osiągnięcie naukowe, które jest podstawą do złożenia wniosku o postępowanie habilitacyjne, Habilitant zatytułował: **„Ocena wartosci uwidaczniania (mapowania) węzłów chłonnych z użyciem zieleni indocyjaninowej, ze szczególnym uwzględnieniem uwidaczniania węzła wartowniczego w wybranych nowotworach urologicznych”**

Osiągnięciem naukowym jest cykl powiązanych tematycznie czterech artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach z Listy Filadelfijskiej. Sumaryczny Impact Factor (IF) przedstawianych publikacji wynosi 13,019 pkt, zaś punktów MEiN-185. W dwóch publikacjach Habilitant jest pierwszym autorem, a w pozostałych dwóch - drugim autorem.

Celem dociekań naukowych Habilitanta było poszukiwanie optymalnego sposobu wykrywania węzłów chłonnych określonych jako wartownicze (sentinel lymph nodes, SNL), czyli pierwszych, w których pojawiają się przerzuty w przebiegu choroby nowotworowej. Badania dotyczyły różnych urologicznych schorzeń onkologicznych (w tym raka prącia i raka pęcherza moczowego) i różnych technik obrazowania przerzutów węzłowych.

Pierwsza praca z cyklu artykułów poświęcona była możliwościom zwiększenia skuteczności lokalizowania węzła wartowniczego u chorych na raka prącia. Autor porównał efekty podawania radioznacznika ^{99m}Tc -nanocolloid) w odniesieniu do skuteczności odnajdowania węzłów chłonnych z użyciem zieleni indocyjaninowej (ICG). Habilitant wykazał, że obie metody cechowała porównywalna efektywność, jednak metoda z wykorzystaniem ICG okazała się tańsza i prostsza w rutynowym stosowaniu w porównaniu do zastosowania radioznacznika.

Praca została opublikowana w czasopiśmie *Clin Genitourin Cancer* w roku 2015, z punkcją IF=2,599 oraz MEiN=25.

Druga praca zajmowała się oceną możliwości mapowania dróg odprowadzających chłonkę u pacjentów z rakiem pęcherza moczowego naciekającym błonę mięśniową (MIBC- muscle invasive bladder cancer). W publikacji tej Autor porównał dwie metody śledzenia spływu chłonki. Pierwszą była limfoscintygrafia SPECT/CT z wykorzystaniem ^{99m}Tc -nanocolloidu. Następnie Habilitant zastosował śródoperacyjną weryfikację dróg spływu chłonki z użyciem gamma-kamery. Autor ocenił, że spływ limfatyczny z pęcherza moczowego jest różnokierunkowy i złożony, a próby dokładnej oceny dróg spływu chłonki mogą pomóc odnaleźć tzw. „gorące punkty” i ułatwić przeprowadzenie skuteczniejszej i bardziej bezpiecznej limfadenektomii.

Pracę opublikowano w czasopiśmie *Clin Nucl Med* w roku 2016, z punktacją IF=4,563 oraz MEiN=35.

Trzecia praca stanowiła kontynuację poprzedniej i również dotyczyła porównania dwóch metod lokalizacji spływu chłonki u pacjentów z rakiem pęcherza moczowego. Ponownie zastosowano ^{99m}Tc -nanocolloid, którego rozmieszczenie oceniano sondą do detekcji promieniowania gamma. Równolegle obrazowano położenie zieleni indocyjaninowej wykorzystując w tym celu kamerę fluorescencyjną na podczerwień. Habilitant wykazał, że metoda fluorescencyjna z wykorzystaniem ICG pozwala na wykrycie większej ilości węzłów chłonnych w porównaniu do techniki z wykorzystaniem radiokoloidu. Jako przyczynę tego zjawiska Autor przyjął łatwiejszy pasaż mniejszych cząsteczek zieleni indocyjaninowej do kolejnych grup węzłów chłonnych, niż to obserwowano w przypadku radiokoloidu.

Praca została opublikowana w czasopiśmie *Clin Genitourin Cancer* w roku 2017, z punktacją IF=2,539 oraz MEiN=25.

W czwartej swojej pracy Habilitant postanowił rozwinąć dociekania naukowe rozpoczęte w czasie badań, których dotyczyła poprzednia publikacja. Projekt ten zakładał przeprowadzenie badań *in vitro*, w czasie których dobierano stężenie zieleni indocyjaninowej, tak aby otrzymać optymalne połączenie tego związku z cząsteczką albuminy ludzkiej (HSA-human serum albumin). Autorzy zbadali wpływ stężenia molowego ICG na jego zdolność do tworzenia kompleksu z HSA. Dokonano także pomiarów luminescencji barwnika oraz zbadano stabilność kompleksu ICG:HSA. Wykazano, że połączenie barwnika ICG i albuminy ludzkiej w proporcji 3:1 umożliwiło wykrycie świecenia o najlepszej jakości i przedłużonej widoczności.

Praca została opublikowana w czasopiśmie *Arch Med Sci* w roku 2022, z punktacją IF=3,318 oraz MEiN=70.

Przedstawiony cykl czterech publikacji jest spójny i logiczny. Habilitant skupia się na ocenie przydatności i dokładności każdej z ocenianych technik obrazowania dróg spływu chłonki i węzłów chłonnych. Najogólniej porównuje jakość metody izotopowej z wykorzystaniem ^{99m}Tc -nanocolloidu oraz metody fluorescencyjnej z zastosowaniem zieleni indocyjaninowej (ICG). Autor podnosi problem istotnych ograniczeń zastosowania techniki z wykorzystaniem radioizotopu z uwagi na konieczność stosowania zasad ochrony radiologicznej w czasie każdej operacji, co w praktyce nie jest łatwe do zrealizowania. Takich ograniczeń i utrudnień nie spotyka się przy zastosowaniu zieleni indocyjaninowej, a więc techniki fluorescencyjnej. Co więcej metoda ta wykrywa więcej węzłów i obrazuje szerszy

zakres dróg sływu chłnki w porównaniu do zastosowania radiokoloidu. Z drugiej strony szerokie obrazowanie wszystkich obszarów sływu chłnki niekoniecznie musi przekładać się na lepsze rozumienie właściwego zakresu limfadenektomii u pacjentów z nowotworem, a zakres wycięcia struktur chłnnych może być nawet niepotrzebnie szeroki.

Rozumiejąc ten problem Habilitant zrealizował projekt opisany w pracy nr 4, który zakładał ocenę *in vitro* przydatności połączenia zieleni indocyjaninowej z cząsteczką albuminy ludzkiej w celu optymalnego uwidocznienia dróg chłnnych. Połączenie barwnika ICG i albuminy ludzkiej w odpowiednich proporcjach umożliwiło poprawę jakości obrazowania oraz wydłużenie czasu luminescencji, co potencjalnie zwiększa precyzję operacji i ogranicza możliwe powikłania.

Uważam, że osiągnięcie naukowe, jakim jest cykl powiązanych tematycznie czterech artykułów to dzieło niewątpliwie wyjątkowe, rzetelnie opracowane i bardzo potrzebne w momencie dynamicznego wzrostu zachorowalności na nowotwory urogenitalne. Należy pamiętać, że onkologia urologiczna odpowiada za leczenie ok. 1/3 wszystkich nowotworów złośliwych występujących u mężczyzn. Zdecydowana większość nowotworów układu moczowo-płciowego powinna być leczona operacyjnie, ale w miarę możliwości z zastosowaniem technik o małej inwazyjności. Lekarz podejmujący wspólnie z pacjentem decyzję o rodzaju i zakresie zabiegu bierze zawsze pod uwagę planowany efekt onkologiczny (wyleczenie z choroby nowotworowej), ale też możliwe konsekwencje dla jakości życia pacjenta po operacji. Badania Habilitanta przyczyniają się do lepszego zrozumienia zakresu operacji onkologicznej, po to, żeby była ona przeprowadzona radykalnie, ale bez niepotrzebnego zwiększania ryzyka powikłań.

Ocena istotnej działalności naukowej Habilitanta

Dorobek naukowy dr n. med. Michała Markuszewskiego jest wartościowy i związany z różnorodnością poruszanych tematów naukowych. Według oceny bibliometrycznej sporządzonej przez Bibliotekę Główną Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego dorobek naukowy Habilitanta obejmuje 26 oryginalnych prac pełnotekstowych, 8 opisów przypadków oraz 6 prac poglądowych.

Łączna suma IF prac oryginalnych wynosi 67,156 pkt, a punktacja wg. MEiN - 938 punktów.

W okresie całej swojej działalności naukowej 123 razy występował na krajowych oraz 82 razy na międzynarodowych zjazdach i konferencjach naukowych. Czternastokrotnie prezentował wystąpienie na zaproszenie organizatorów wydarzenia naukowego.

Warto podkreślić te niemierzalne punktacją osiągnięcia, zwłaszcza dotyczące działalności naukowej w czasie licznych kongresów i zjazdów międzynarodowych. Fakt wygłoszenia 14 wykładów na zaproszenie, jak również przewodniczenie wielu sesjom na zjazdach o charakterze międzynarodowym świadczy o istotnej i ważnej pozycji dr n.med. Marcina Markuszewskiego nie tylko w urologii polskiej, ale także poza granicami naszego kraju.

Łączna suma wszystkich uzyskanych **punktów z prac pełnotekstowych:** oryginalnych, poglądowych = **1095 punktów wg. MEiN oraz IF = 78,659 pkt.** Bardzo ważna z punktu widzenia oceny dorobku naukowego dr n. med. Marcina Markuszewskiego jest liczba cytowań Jego publikacji, która wynosi **394 wg bazy Web of Science, a wartość indeksu Hirscha = 10. Liczba cytowań wg bazy Scopus wyniosła 436, zaś indeks Hirscha wg tej bazy-11.**

Pozostały dorobek naukowy dr n. med. Marcina Markuszewskiego oceniam bardzo pozytywnie nie tylko ze względu na jego wartość naukową jak i również z powodu różnorodności poruszanych tematów naukowych.

Na wyróżnienie zasługują publikacje naukowe, które dotyczyły następujących zagadnień klinicznych oraz z zakresu nauk podstawowych:

- 1/ wykorzystanie laparoskopii przez pojedynczy port (laparoscopic single-site surgery, LESS),
- 2/ poszukiwanie potencjalnych biomarkerów raka układu moczowo-płciowego,
- 3/ zastosowanie innowacyjnych technik chirurgicznych i ich wariantów.

Szczególnie obszerny okazuje się dorobek dotyczący zastosowania innowacyjnych technik chirurgicznych. Nowe i modyfikowane metody operacyjne dotyczyły uroonkologii, urologii rekonstrukcyjnej, uroginekologii oraz operacji transseksualizmu. Większość opracowań dotyczących tej tematyki przybrało postać filmów naukowych i dydaktycznych. W okresie od 1993 do 2019 roku Habilitant był autorem i współautorem 75 filmów przedstawiających różne aspekty urologii. Dorobek ten był prezentowany na wielu kongresach

krajowych i międzynarodowych m.in. w czasie obrad Video Urology World Congress oraz kongresów SIU. Za całokształt aktywności w zakresie filmografii Habilitant otrzymał w roku 2014 nagrodę Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Działalność naukowa dotycząca poszukiwania potencjalnych biomarkerów raka układu moczowo-płciowego obejmowała zastosowanie analiz metabolomicznych oraz przeprowadzenia zaawansowanej statystycznej analizy danych. Badania były realizowane w ramach współpracy z Katedrą Biofarmacji i Farmakodynamiki Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Z tego okresu pochodzi 10 publikacji o wysokich współczynnikach wpływu (IF) oraz wysokiej punktacji MEiN. Pierwsza grupa publikacji dotyczy zastosowania celowanych analiz metabolomicznych do poszukiwania potencjalnych biomarkerów chorób nowotworowych z próbek moczu. Spośród 17 oznaczonych metabolitów wyselekcjonowano 10 o największym potencjale prognostycznym w raku pęcherza moczowego. Druga grupa publikacji dotyczy zastosowania strategii niecelowanej analizy metabolomicznej, tzw. metabolomicznego odcisku palca (*Metabolite fingerprinting*) w celu poszukiwania wskaźników diagnostycznych w różnych rodzajach raka układu moczowo-płciowego. Potwierdzono użyteczność N-2metyloguanozyny oraz N,N-dimetyloguanozyny jako potencjalnych markerów związanych z dużym ryzykiem wystąpienia choroby nowotworowej.

Dorobek naukowy dotyczący zastosowania technik laparoskopowych przez pojedynczy port (LESS) obejmuje 9 publikacji, w których Habilitant jest drugim autorem. Nowatorskie techniki operacyjne wykonywane były wraz z prof. Markiem Roslanem. Autorzy opracowali i wykorzystali metodę jednoportowego dostępu do pęcherza moczowego w celu wycięcia uchyłka pęcherza moczowego, przeszczepienia moczowodu i celem naprawy przetoki pęcherzowo-pochwowej. Dostęp ten został wykorzystany po raz pierwszy na świecie, a technika zabiegu i wyniki leczenia pacjentów prezentowane były na wielu międzynarodowych kongresach naukowych oraz publikowane w takich czasopismach jak *J. Endourol, Videosurgery* czy *Int Braz J Urol*.

Ocena osiągnięć organizacyjnych i dydaktycznych Habilitanta

Do osiągnięć naukowych i organizacyjnych należy zaliczyć udział Habilitanta w 2 projektach badawczych Narodowego Centrum Nauki realizowanych w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym. Pierwszy projekt to grant Sonata realizowany w latach 2015-2020, dotyczący analizy metabolomicznej w raku gruczołu krokowego. Drugi projekt

realizowany był w latach 2013-2016 (grant Opus 3) i dotyczył badania profili metabolicznych w raku pęcherza moczowego. W obu projektach naukowych Habilitant był współbadaczem.

Autor jest obecnie koordynatorem krajowym projektu CLINMARK, który jest randomizowanym, podwójnie zaślepionym, trójramiennym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym typu non-inferiority, oceniającym bezpieczeństwo i skuteczność DEBN (*drug eluting biopsy needle*) u pacjentów poddawanych przezodbytniczej biopsji stercza, w porównaniu z grupą kontrolną, u których zastosowano rozszerzoną profilaktykę powikłań infekcyjnych.

Poza tym Habilitant uczestniczył jako współbadacz w 3 badaniach III fazy dotyczących leczenia zespołu pęcherza nadaktywnego z wykorzystaniem fezoterodiny, darifenacyny i tolterodiny.

Dr n. med. Marcin Markuszewski był współorganizatorem 20 zjazdów i sympozjów naukowych, m.in. 25 Zjazdu Polskiego Towarzystwa Urologicznego w Gdańsku.

Jest także współtwórcą 75 filmów naukowo-dydaktycznych służących studentom medycyny, lekarzom w trakcie specjalizacji oraz specjalistom w dziedzinie urologii.

Od roku 1992 jest członkiem Polskiego Towarzystwa Urologicznego, a od roku 1996 Europejskiego Towarzystwa Urologicznego. Jest członkiem Sekcji Endourologii PTU od roku 1998.

Wniosek końcowy i podsumowanie

W podsumowaniu recenzji po zapoznaniu się z cyklem powiązanych tematycznie czterech artykułów zatytułowanym „*Ocena wartosci uwidaczniania (mapowania) węzłów chłonnych z użyciem zieleni indocyjaninowej, ze szczególnym uwzględnieniem uwidaczniania węzła wartowniczego w wybranych nowotworach urologicznych*” wskazanym przez Habilitanta jako Jego „osiągnięcie naukowe” oraz pozostałymi publikacjami naukowymi i dokonaniai stwierdzam, że dorobek naukowy i dydaktyczny dr n. med. Marcina Markuszewskiego jest znaczny i wystarczający do ubiegania się o tytuł naukowy doktora habilitowanego. Jestem przekonany, że Habilitant posiada umiejętności planowania i realizowania oryginalnych badań, jest samodzielnym badaczem posiadającym

dorobek naukowy świadczący o jego pracowitości, sumienności i dociekliwości. Jego nowatorskie publikacje stanowią istotny wkład w rozwoju i postępie urologii.

W powszechnej opinii środowiska urologicznego z Jego między innymi nazwiskiem kojarzone będą prace dotyczące tematyki mapowania węzłów chłonnych u pacjentów z nowotworami układu moczowo-płciowego oraz publikacje dotyczące zastosowania techniki jednoportowej w urologii.

Działalność dr n med. Marcina Markuszewskiego bardzo dobrze służy wizerunkowi polskiej urologii i medycyny również na forum międzynarodowym, a wiele Jego prac jest indeksowanych w bazie Pubmed. W związku z tym uważam, że osiągnięcie naukowe będące podstawą habilitacji jak i całokształt pracy naukowej, dydaktycznej i organizacyjnej spełniają kryteria wymagane do nadania stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Z przekonaniem przedkładam swoją ocenę Komisji Habilitacyjnej powołanej przez Radę Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, że dorobek naukowy dr n. med. Marcina Markuszewskiego spełnia warunki określone w art. 219 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20.07.2018 (Dz.U. 2022, poz. 574 z późn. zm. i wnioskuję o przeprowadzenie dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Zbigniew Jabłonowski

Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Jabłonowski

I Klinika Urologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Prof. dr hab. n. med.
ZBIGNIEW JABŁONOWSKI
specjalista urolog
7167033