Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kemona
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Białystok, 2018.06.07.

OCENA

rozprawy doktorskiej lek. Karola Ostrowskiego pt.:

„Ocena wartości diagnostycznej białek JAK/STAT w materiale cytologicznym z raka wątrobowokomórkowego."

Wątroba jest narządem, do którego bardzo często przerzutują nowotwory złośliwe rozwijające się w innych narządach. Rzadziej rozwijają się tam guzy nowotworowe wywodzące się ze struktur tego narządu. Większość pierwotnych guzów wątroby zarówno łagodnych jak i złośliwych jest zmianami rzadkimi, wyjątek stanowi pierwotny rak wątroby wywodzący się z komórek wątrobowych – rak wątrobowokomórkowy. Nowotwór ten według różnych badań epidemiologicznych stanowi od 80 do 90% wszystkich raków pierwotnych wątroby. Rak wątrobowokomórkowy – carcinoma hepatocellulare – w języku angielskim – hepatocellular carcinoma (HCC) jest nowotworem o wysokiej złośliwości, obarczonym złym rokowaniem i wysoką śmiertelnością. Wynika to z faktu, że objawy kliniczne są bardzo niecharakterystyczne, stanowią maskę wielu innych schorzeń i ważne, występują późno, gdy choroba jest znacznie zaawansowana. Lepsze rokowanie występuje u chorych, u których choroba została wykryta bardzo wcześnie, gdy guz jest niewielkich rozmiarów. Nie jest to łatwe, dlatego stosuje się badania przesiewowe populacji obarczonych największym ryzykiem rozwoju raka wątrobowokomórkowego.

Diagnostyka raka wątrobowokomórkowego jest wielodyscyplinarna, obejmuje badania diagnostyczne z różnych specjalności. Wśród tych badań ważne miejsce zajmują badania patomorfologiczne, w wielu przypadkach kończące proces diagnostyczny i kierujące chorego na odpowiednie leczenie. Materiał tkankowy i cytologiczny uzyskany z guza może być poddany badaniom różnymi metodami, w zależności od potrzeb – metodami histochemicznymi, immunohistochemicznymi, molekularnymi czy badaniami w mikroskopie elektronowym. Aby uzyskać pewne rozpoznanie krąg tych metod jest poszerzany i udoskonalany.

Biorąc pod uwagę trudności diagnostyczne w rozpoznawaniu raka wątrobowokomórkowego uważam wybór tematu pracy doktorskiej lek. Karola Ostrowskiego za bardzo trafny, przede wszystkim ze względów klinicznych, ale również naukowych.

Przedstawiona mi do oceny praca ma typowy układ dla rozpraw doktorskich i liczy 102 strony, w tym 4 ryciny, 9 tabel, 8 zdjęć oraz 157 pozycji piśmiennictwa.

Obszerny, liczący 28 stron wstęp doktorant podzielił na tematyczne podrozdziały dotyczące różnych aspektów raka wątrobowokomórkowego. Wstęp rozpoczyna się opisem budowy anatomicznej i histologicznej wątroby i epidemiologią raka wątrobowokomórkowego. W następnym podrozdziale doktorant na podstawie piśmiennictwa bardzo szczegółowo przedstawia czynniki ryzyka rozwoju badanego nowotworu. Kolejne podrozdziały bardzo szczegółowo przybliżają nam wiedzę na temat patogenezy raka wątrobowokomórkowego, prewencji rozwoju guza oraz obrazu klinicznego tego nowotworu.

Na szczególną uwagę zasługują przedstawione we wstępie metody diagnostyczne stosowane w rozpoznawaniu raka wątrobowokomórkowego. Autor zwraca uwagę na ograniczoną wartość różnych metod, możliwość błędnej interpretacji wyników badań oraz na konieczność ścisłej współpracy specjalistów z różnych dziedzin w procesie diagnostycznym. Wstęp kończy podrozdział poświęcony wyborowi metod leczenia badanego nowotworu. Oceniając tę część pracy doktorskiej pragnę podkreślić, że świadczy ona o doskonałej znajomości piśmiennictwa oraz dużą wiedzę doktoranta dotyczącą nowotworów wątroby.

Badania patomorfologiczne materiału tkankowego i cytologicznego odgrywają w diagnostyce raka wątrobowokomórkowego ważną rolę. Duże trudności występują w różnicowaniu guzów nienowotworowych np. regeneracyjnych z wysokodojrzałymi postaciami raka wątrobowokomórkowego. Ciągle poszukujemy metod zwiększających bardziej precyzyjne rozpoznanie. Badania naukowe podjęte przez lek. Karola Ostrowskiego, które zaowocowały rozprawą doktorską wychodzą naprzeciw tym potrzebom. Doktorant postanowił ocenić wartość diagnostyczną oznaczenia białek JAK/STAT w komórkach raka wątrobowokomórkowego uzyskanych drogą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej. Ponadto celem badań była ocena parametrów morfotycznych komórek nowotworowych. Uzyskane wyniki poddano porównaniu z obrazem klinicznym.

Materiałem badanym były preparaty cytologiczne pochodzące z biopsji aspiracyjnych cienkoigłowych 44 pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym. Pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy: grupa I – 15 chorych z zaawansowaniem choroby w stopniu O i A wg skali barcelońskiej oraz grupa II – 29 chorych ze stopniami B, C, D w tej samej skali. Każda z grup

została dodatkowo podzielona na dwie podgrupy – pacjentów z marskością i bez marskości wątroby. Grupę kontrolną stanowiło 17 chorych z pozapalną marskością wątroby. Badania morfometryczne i immunohistochemiczne zostały przeprowadzone zgodnie ze standardami naukowymi. Wyniki badań poddano analizie statystycznej.

Na szczególne podkreślenie zasługuje sposób prezentacji wyników badań. Zostały one przedstawione w przejrzystych tabelach, rycinach i mikrofotografiach z uzupełniającymi opisami.

W obszernej, przeprowadzonej na wysokim poziomie naukowym dyskusji lek. Karol Ostrowski przedstawia wyniki najnowszych badań naukowych dotyczących diagnostyki raka wątrobowokomórkowego zamieszczonych w piśmiennictwie, porównując je z wynikami badań własnych. Sposób przeprowadzonej dyskusji świadczy o bardzo dobrej znajomości badanego zagadnienia i solidnym przygotowaniu do pracy naukowej.

Piśmiennictwo liczące 157 pozycji obejmuje praktycznie całą literaturę naukową dotyczącą badanego zagadnienia.

Przeprowadzone badania upoważniły lek. Karola Ostrowskiego do wyciągnięcia 5 ciekawych i spójnych wniosków. Moim zdaniem ważny jest wniosek 4 mówiący o dodatniej korelacji pomiędzy ekspresją białek JAK2/STAT3 a stopniem zaawansowania klinicznego raka wątrobowokomórkowego. Bardzo obiecująco prezentuje się wniosek 5 – mówiący o praktycznej przydatności diagnostycznej oznaczania JAK2/STAT3 w różnicowaniu wysokodojrzałego raka wątrobowokomórkowego ze zmianami regeneracyjnymi.

Rozprawę doktorską lek. Karola Ostrowskiego oceniam bardzo pozytywnie. Doktorant podjął bardzo aktualne zagadnienie kliniczne i naukowe, w pełni realizując postawione sobie cele badawcze.

Reasumując stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Karola Ostrowskiego spełnia wszystkie wymagania stawiane pracom doktorskim, dlatego zwracam się z uprzejmą prośbą do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie doktoranta do dalszych etapów przewody doktorskiego.

Prof. dr hab. n med. Andrzej Kemona