



RPW/15929/2022
Data: 2022-08-16
UMB

Bydgoszcz, 4.08.2022 r.

Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

lekarza Roberta Rutkowskiego

„Czynniki adhezji i angiogenezy w oponiakach o różnym stopniu złośliwości histologicznej i klinicznej.”

Leczenie operacyjne oponiaków jest jednym z podstawowych zadań neurochirurgów. Guzy, które są wcześnie zdiagnozowane czyli nie osiągają zbyt dużych rozmiarów oraz mają lokalizację pozwalającą na bezpieczny dostęp mają dobre rokowania. Dość duża grupa oponiaków, pomimo wydawałoby się doszczętnej resekcji wykazuje skłonność do wznowy. Należy więc zweryfikować opinię o oponiaku jako guzie o zwykle dobrym rokowaniu w kontekście wieloletniej obserwacji. Część oponiaków wykazuje w dodatku cechy złośliwości histologicznej. Obserwujemy to po pierwszej operacji, jak również można zauważyć że początkowo korzystne rozpoznanie histologiczne ulega zmianie w czasie kolejnej wznowy guza. Leczenie oponiaka atypowego lub anaplastycznego jest znacznie większym wyzwaniem i ma złe rokowanie. Guzy te wymagają leczenia skojarzonego z radioterapią. Poznanie zmian molekularnych glejaka spowodowało lepsze przewidywanie czasu przeżycia pacjentów, zmieniło klasyfikację guzów, chociaż jak dotychczas nie skutkowało nowymi lepszymi sposobami leczenia. Ta wiedza którą uzyskaliśmy z badań molekularnych glejaków powoduje że należy również spodziewać się że w oponiakach lepsze poznanie zmian molekularnych, mechanizmów angiogenezy oraz innych istotnych szlaków metabolicznych charakterystycznych dla nowotworów pozwoli nam na bardziej precyzyjne rokowania co do wyników leczenia.

Praca lekarza Roberta Rutkowskiego jest kontynuacją tych bardzo interesujących i w mojej ocenie również bardzo obiecujących kierunków badań w neuroonkologii. Powstanie jej było możliwe tylko w ośrodku który dysponuje dużą ilością leczonych oponiaków oraz co jest bardzo ważne bardzo dobrą współpracą ze świetnie wyposażonym ośrodkiem patomorfologii.

Przedstawiona mi do recenzji praca jest właśnie efektem takiej współpracy i wpisuje się w istotne z punktu widzenia klinicznego kierunki badań.

Rozprawa liczy 87 stron, zawiera 28 tabel, 11 wykresów oraz 10 rycin.

Układ pracy jest typowy dla pracy badawczej chociaż zwraca uwagę brak rozdziału wnioski. Informacje zawarte w rozdziale wnioski autor zawarł w podrozdziale zatytułowanym: Podsumowanie otrzymanych wyników umieszczonym w rozdziale Wyniki. Rozprawa składa się ze wstępu, celu pracy, opisu grupy badanych pacjentów i metody badań, wyników, dyskusji, piśmiennictwa i streszczenia w języku polskim oraz angielskim.

We wstępie autor w sposób zwięzły i jasny przedstawia przegląd aktualnej wiedzy dotyczącej epidemiologii, budowy histologicznej, klasyfikacji, diagnostyki i cech klinicznych oponiaków. W części dotyczącej leczenia oponiaków koncentruje się na leczeniu operacyjnym, brakuje mi w tej części informacji o bardzo szybko rozwijającej się technice stereotaktycznej radiochirurgii, która zastępuje leczenie operacyjne. Z całą pewnością jest niezwykle wartościowym uzupełnieniem leczenia operacyjnego w przypadkach gdy nie możemy osiągnąć doszczętności. Bardzo interesująca jest część wstępu dotycząca molekularnego podłoża rozwoju oponiaków oraz potencjalnej roli czynników adhezji i angiogenezy w oponiakach. Ta część wstępu doskonale uzasadnia podjęcie problemu badawczego przedstawionej mi do oceny rozprawy.

Cel pracy jest przedstawiony bardzo zdawkowo. Autor zawarł go w jednym zdaniu. Powinny być w tej części pracy przedstawione co najmniej hipotezy badawcze oraz szczegółowe problemy badawcze. Czytający miałyby wtedy przeświadczenie, że autor ma dobrze przemyślany projekt badania.

Przebadano oponiaki pochodzące od 159 pacjentów operowanych w Klinice Neurochirurgii Uniwersytetu w Białymstoku. Nie była to grupa kolejnych leczonych przypadków lecz grupa wyselekcjonowana z nadreprezentacją oponiaków atypowych, które stanowiły aż 30% grupy. Autor uzasadnia to tym, że grupa guzów, które są uznawane jako złośliwe musiała być liczniejsza aby można było badany materiał poddać analizie statystycznej. Argumentacja ta jest dla mnie zrozumiała, szczególnie jeżeli te dwie grupy mają być ze sobą porównywane. W rozdziale autor podaje również rozkład typów histopatologicznych, lokalizacji badanych guzów, występowania i wielkości obrzęku okołoguzowego oraz płci i wieku pacjentów. Następnie opisuje

metodykę badań histologicznych, immunohistochemicznych i metody statystyczne. W rozdziale wyniki najbardziej interesującą i najważniejszą częścią jest porównanie ekspresji czynników adhezji i angiogenezy pomiędzy grupami oponiaków niezłośliwych oraz o podwyższonym stopniu złośliwości (G2 i G3). Stwierdzono że oponiaki niskiego stopnia wykazywały znaczącą czyli obecną w ponad 10% komórek ekspresję N-katheryny w 51 na 107 próbek co stanowiło 48% natomiast w oponiakach o podwyższonej złośliwości 36 na 52 próbki czyli w 69%. Różnica w ekspresji tego czynnika pomiędzy oponiakami „złośliwymi” a „nie złośliwymi” okazała się istotna statystycznie przy $p < 0.05$. Stwierdzono również, że wysoce statystycznie istotne jest powiązanie pomiędzy ekspresją N-katheryny a nasileniem okołoguzowego obrzęku mózgu przy $p < 0.01$. Wiek nie był czynnikiem który wpływałby na stopień ekspresji N-katheryny. Różnica ekspresji β -kateniny w zależności od stopnia złośliwości histologicznej oponiaków nie okazała się istotna statystycznie. Interesujące okazały się obserwacje dotyczące lokalizacji komórkowej β -kateniny gdyż w oponiakach złośliwych stwierdzono ekspresję w obrębie jąder komórkowych podczas gdy w oponiakach niezłośliwych częściej ekspresję β -kateniny obserwowano w cytoplazmie. Stwierdzono wysoce istotną różnicę w ekspresji tego czynnika pomiędzy pacjentami u których wystąpił obrzęk mózgu a tymi u których obrzęku nie obserwowano – $p < 0.01$. Nie potwierdzono różnic ekspresji β -kateniny w zależności od lokalizacji oponiaków oraz ich rozmiarów, jak również wieku pacjentów. Przebadano ekspresję N-katheryny w relacji do β -kateniny i stwierdzono, że obecność obu tych czynników wykazuje silniejsze powiązanie ze stopniem złośliwości oponiaka niż tylko ekspresja każdego z nich oddzielnie – $p < 0.05$. Zbadano również jakie jest nasilenie obrzęku mózgu kiedy mamy do czynienia z ekspresją tylko jednego z nich a jakie jest kiedy następuje ekspresja obu naraz. Zależność ta była silniejsza niż w przypadku stopnia złośliwości guza - $p < 0.01$. Zbadano ekspresję czynników angiogenezy. Czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyniowego – VEGF oraz czynnik indukowany hipoksją - 1 (HIF-1). Nie stwierdzono powiązania ekspresji VEGF i HIF-1 z lokalizacją, wielkością guza oraz wiekiem pacjenta natomiast ekspresja tych czynników była znamienne wyższa w oponiakach złośliwych niż nie wykazujących złośliwości $p < 0.01$. Wysoce znamienne okazało się powiązanie ekspresji VEGF oraz HIF-1 z reakcją obrzękową mózgu na obecność guza $p < 0.01$. Pojawienie się ekspresji obu czynników VEGF oraz HIF-1 wywiera wyraźnie wyższy wpływ na stopień złośliwości oponiaka oraz obrzęk okołoguzowy niż obecność jednego z tych czynników. Na koniec porównano łączne występowanie obu czynników adhezji

(N-kaheryny i β -kateniny) oraz angiogenezy (VEGF i HIF-1). Okazało się, że łączne występowanie tych czynników zwiększało prawdopodobieństwo wystąpienia złośliwości guza oraz obrzęku okołoguzowego.

Brakuje wniosków, które byłyby czymś więcej niż podsumowaniem wyników.

Rozdział dyskusja jest bardzo zwarty, mieści się na 9 stronach. Autor omawia swoje wyniki w kontekście publikacji które ukazały się w ostatnich 10 latach. Omówienie wyników w kontekście badań dotychczas publikowanych jest na dobrym poziomie, świadczy o znajomości tematu przez autora i o dobrym posługiwaniu się literaturą.

W rozdziale piśmiennictwo autor zawarł 161 pozycji. Wszystkie umieszczone w tym rozdziale prace były przez autora zacytowane.

Streszczenie w języku polskim i angielskim jest napisane jasno i zwięźle.

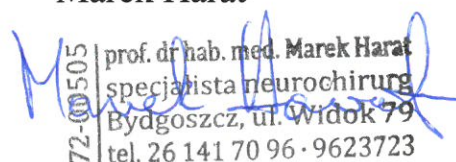
Praca napisana jest ciekawie, poprawną polszczyzną, czyta się ją ciekawie. Błędy literowe są nieliczne.

Przedstawione powyżej uwagi krytyczne nie pomniejszają ogólnej wartości pracy.

Przedłożona rozprawa spełnia warunki stawiane pracom doktorskim w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.) oraz art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Mam zatem przyjemność przedstawić Wysokiemu Senatowi Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie lekarza Roberta Rutkowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med.

Marek Harat


72-00505 | prof. dr hab. med. Marek Harat
specjalista neurochirurg
Bydgoszcz, ul. Widok 79
tel. 26 141 70 96 · 9623723