



WL.KNCH .6000.342.2022

Olsztyn, dnia 31.08.2022 r.

Prof. dr hab. n. med. Wojciech Maksymowicz  
Kierownik Katedry Neurochirurgii  
Wydział Lekarski Collegium Medicum  
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

**Ocena rozprawy doktorskiej lek. Roberta Rutkowskiego  
pt. „ Czynniki adhezji i angiogenezy w oponiakach  
o różnym stopniu złośliwości histologicznej i klinicznej”  
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku**

Rozprawa doktorska przedstawiona do oceny jest napisana w sposób tradycyjny. Obejmuje 65 stron tekstu. Składa się z 5 rozdziałów: wstępu, celu pracy, opisu materiału i metod, wyników i dyskusji. Całość wzbogaca 28 tabel, 11 wykresów, 161 pozycji piśmiennictwa oraz streszczenie w języku polskim i angielskim.

Wstęp jest obszerny, obejmuje 21 stron i został podzielony na 9 podrozdziałów. Pierwszych osiem z nich podsumowuje ogólną wiedzę dotyczącą historii badań nad oponiakami i poglądów o ich etiologii. Szczegółowo opisana została budowa histologiczna oponiaków i ich klasyfikacja. Już w pierwszym podrozdziale ujawnia się godna szacunku tendencja autora do „filozofowania”, co odpowiada tradycji rozprawy doktorskiej. Wszak przez wieki chodziło o uzyskanie stopnia doktora filozofii, rozumianej co prawda bardzo szeroko. Cytat z Sun Tzu, o konieczności poznania wroga i własnych możliwości jest bardzo na miejscu. W podrozdziale 1,4, na 13-tej stronie rozprawy pojawił się błąd gramatyczny : powinno być „9 postaci odpowiadających pierwszemu stopniowi”, a nie jak napisano „stopniu”. Podrozdziały od piątego do ósmego podsumowują informacje niezbędne w szczególności neurochirurgom, a więc diagnostyka, cechy kliniczne, naturalny przebieg kliniczny choroby i metody leczenia.





Zarówno w zakresie metod diagnostycznych jak i leczniczych zabrakło omówienia znaczenia badań naczyniowych i możliwości zmniejszenia unaczynienia oponiaków poprzez embolizację naczyń żywiających. Arteriografia obecnie ma znaczenie uzupełniające i właśnie może pokazać możliwość zatkania unaczynienia mocno ukrwionych guzów, co w wybranych przypadkach znacząco wpływa na zmniejszenie ryzyka operacji. W pamięci recenzenta, który rozpoczął przygodę z neurochirurgią przed ponad 40 laty arteriografia była w latach 70-tych praktycznie jedyną metodą obrazującą oponiaki, zanim z tej roli wyparło ją rozpowszechnienie tomografii komputerowej, a około 10 lat później także rezonansu magnetycznego. W podrozdziale 1.9, w części 1.9.1. „Zaburzenia genetyczne” autor błędnie podał, że nerwiakowłókniakowość II typu (NF2) nazywano *Chorobą Recklinghausena*. Nazwy tej używa się przy rozpoznaniu nerwiakowłókniakowości typu I (NF1).

Mimo wyczerpującego przedstawienia problematyki oponiaków we wstępie rozprawy i podkreślenia znaków zapytania dotyczących możliwości zastosowania oceny występowania czynników adhezji i angiogenezy dla rozpoznania bardziej złośliwych postaci omawianego nowotworu i groźby wystąpienia obrzęku mózgu, w kolejnym rozdziale pt. „Cele pracy” zabrakło jednoznacznego postawienia takiej tezy. Tezy, której potwierdzenie lub wykluczenie powinno stanowić właśnie główny cel badań. Autor jako cel podał jedynie samo przeprowadzenie obserwacji ekspresji czynników adhezji i angiogenezy, nieśmiało pisząc też, co prawda, o „*próbie powiązania aktywności tych substancji z histologiczną i kliniczną naturą oponiaka*”. Podanie celów pracy ma znaczenie dla analizy wartości pracy, biorąc pod uwagę wnioski wynikające z wyników badania i dyskusji z piśmiennictwem.

W rozdziale pt. „Pacjenci i metody” autor podał, że materiał pochodził od 159 pacjentów, bez określenia przedziału czasu w którym byli oni operowani. Wyjaśnienie takiej prezentacji chorych odnajdujemy dopiero na 58 stronie, w rozdziale 5 pt. Dyskusja. Tam autor podaje, że zebrany materiał nie tworzy serii klinicznej kolejnych przypadków oponiaków. Było to poniekąd związane z ograniczeniem finansowym





nie pozwalającym na przebadanie wszystkich kolejnych przypadków. Konieczne natomiast było zbadanie materiału pochodzącego od chorych ze złośliwą postacią oponiaka, w większym odsetku niż to wynika z ogólnych danych statystycznych. To wytłumaczenie, choć przychodzi w pracy dość późno, jest akceptowalne. Pozwala to na realizację głównego domyślnego jej celu, czyli określenia przydatności oceny adhezji i angiogenezy jako czynników przemawiających lub nie za procesem złośliwym. Metodyka badań histologicznych i immunohistochemicznych, podobnie jak ocena statystyczna materiału nie budzą wątpliwości. Jest zrozumiałe, że w większości ten etap badań został przeprowadzony przez ekspertów pracujących w Akademickim Ośrodku Diagnostyki Patomorfologicznej i Genetyczno-Molekularnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

W rozdziale pt. „Wyniki” zaprezentowano liczne informacje o częstotliwości występowania różnych typów histologicznych, złośliwości, lokalizacji i wielkości guza, a także występowania obrzęku wokółguzowego w badanej grupie chorych. Ze względu na decyzję o sztucznym niejako doborze grupy, tak aby więcej niż normalnie występowało guzów złośliwych, wyciąganie wniosków z tych korelacji ma ograniczone podstawy. Praca skupia się na analizie korelacji pomiędzy różnymi cechami klinicznymi i histopatologicznymi a czynnikami wskazującymi na skłonność do adhezji i angiogenezy nowotworów i ta część wyników badań ma niewątpliwe znaczenie poznawcze. Pokazano, że ekspresję N-kadheryny, jako czynnika adhezji, istotnie statystycznie częściej obserwuje się w oponiakach złośliwych (G2 i G3) niż w postaci łagodnej (G1). Podobnie wysoce istotne okazało się powiązanie pomiędzy ekspresją N-kadheryny a nasileniem okółguzowego obrzęku mózgu. Natomiast korelacja obecności tego czynnika z lokalizacją i wielkością guza nie wykazała znamienności statystycznej. Również wiek chorych nie był czynnikiem wpływającym na stopień ekspresji N-kadheryny. Podobnej analizie poddano korelacje występowania innego czynnika adhezji komórkowej -  $\beta$ -kateniny. Ciekawym znaleziskiem okazało się stwierdzenie ekspresji tego czynnika w jądrze komórkowych wszystkich chorych ze złośliwym oponiakiem i tylko u 34% postaci łagodnych. Ogólna ekspresja  $\beta$ -kateniny w cytoplazmie i jądrze komórkowym, chociaż częściej występowała w postaci złośliwej, to jednak ta obserwacja nie miała istotności statystycznej. Nie stwierdzono też korelacji z innymi





czynnikami takimi jak lokalizacja, wielkość oponiaka i wiek chorych. Stwierdzono też, podobnie jak w przypadku N-kadheryny, istotną statystycznie korelację ekspresji  $\beta$ -kateniny z występowaniem obrzęku wokół guza. Dalsza pogłębiona analiza statystyczna pozwoliła na wyciągnięcie wniosku o wyższym stopniu istotności korelacji występowania obu badanych czynników adhezji jednocześnie z obserwacją złośliwości guza. Podobne korelacje jak w przypadku ekspresji czynników adhezji, autor przeprowadził odnośnie czynników angiogenezy VEGF i HIF-1. W tym wypadku zaobserwowano, że wyższy stopień ekspresji każdego z nich wiązał się z istotną statystycznie większą częstością rozpoznania złośliwego nowotworu. Również i tutaj potwierdziło się, że jednoczesne stwierdzenie ekspresji obu czynników angiogenezy jeszcze bardziej koreluje z rozpoznaniem złośliwości procesu. Obecność żadnego z badanych czynników nie korelowała z lokalizacją, wielkością guza i wiekiem chorych. Wszystkie te obserwacje zebrano w podrozdziale 4.4: „Podsumowanie uzyskanych wyników”, co dla przejrzystości pracy korzystniej byłoby określić „wnioskami” odpowiadającymi na wcześniej określone cele pracy.

W ostatnim rozdziale pt. „Dyskusja” autor posiłkując się międzynarodowym piśmiennictwem przedstawia aktualny stan wiedzy na temat zdolności przewidywania złośliwości oponiaków. Brak jednoznacznych predyktorów tak klinicznych jak i molekularnych takiego procesu przedstawione jest tutaj jako uzasadnienie przeprowadzonych badań, co jak już wcześniej wspominałem powinno się znaleźć w części pracy poprzedzającej sformułowanie jej celów. W dalszej części autor omawia uzyskane wyniki wykazując godną uznania pokorę, gdy przyznaje, że „nie stanowią one żadnego istotnego novum”. Słusznie interpretuje je jako faktycznie negatywne wobec niejednoznacznie postawionego, czyli hipotetycznego celu pracy. Mimo istotnych statystycznie korelacji występowania ekspresji czynników adhezji (zwłaszcza N-kadheryny) i angiogenezy ze złośliwością oponiaka, nie mogą one być zastosowane jako jednoznacznie przydatne w diagnostyce histopatologicznej oponiaków. Co najwyżej mogą mieć wartość wspomagającą. W oparciu o aktualne publikacje autor przeprowadza wywód o patomechanizmie aktywacji angiogenezy ogólnie w procesie nowotworzenia, posiłkując się





teoriami o znaczeniu hipoksji dla złośliwej ewolucji komórek dla tłumaczenia takich zjawisk również w przypadku oponiaków, włączając w to teorię o wyższym poziomie obrzęku wokół guza jako wyniku przesączania płynu wysokobiałkowego przez niedojrzałe ściany patologicznych naczyń nowotworu. Autor zwraca także uwagę na znaczenie obserwacji większej ilości N-kadheryny, jako wyniku utraty ekspresji, jak to nazywa „normalnej” cząsteczki adhezyjnej – E-kadheryny na skutek złośliwienia procesu, przejawiającego się odstąpieniem cech komórek nabłonka na rzecz bardziej ekspansywnych komórek mezenchymalnych (EMT – Epithelial-to Mesenchymal Transition). W sumie chodzi opisywaną w biologii nowotworów złośliwych ewolucję, czy też kaskadę zmian od błędu genetycznego powodującego uszkodzenie E-kadheryny z utratą zdolności adhezyjnych komórek, poprzez aktywację ich proliferacji stymulowanej przez  $\beta$ -kateninę, dalej przez reakcję na ischemię, w postaci aktywacji angiogenezy. Na koniec dyskusji autor nie bezpodstawnie stwierdza, że prezentowane wyniki są unikalne i po raz pierwszy opisują w materiale względnie nie najbardziej złośliwej grupy nowotworów jakie stanowią oponiaki, procesy analogiczne do obserwowanych w bardziej złośliwych nowotworach.

**Prezentowana do oceny praca, mimo niedoskonałości konstrukcyjnych i pojedynczych błędów gramatycznych i redakcyjnych, spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim i w pełni zasługuje na pozytywną ocenę. Dlatego też wnoszę do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lekarza Roberta Rutkowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

KIEROWNIK  
KATEDRY NEUROCHIRURGII  
  
prof. dr hab. n. med. Wojciech Maksymowicz



