

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kemon

Ocena

rozprawy doktorskiej le. Macieja Lenzioszka pt.: Białko PRL – 3 w raku błony śluzowej trzonu macicy – ocena ekspresji tkankowej w korelacji z „VEGF”.

Rak błony śluzowej trzonu macicy należy do najczęściej występujących nowotworów złośliwych u kobiet. Częstość występowania guza jest zróżnicowana w różnych regionach geograficznych świata. Również śmiertelność spowodowana tym nowotworem jest różna w poszczególnych krajach. Rak gruczołowy błony śluzowej trzonu macicy częściej występuje u kobiet starszych według różnych statystyk szczyt zachorowań przypada na 55 – 65 rok życia. Powszechnie znanym czynnikiem ryzyka rozwoju guza są: otyłość, cukrzyca, nadciśnienie, niepłodność i późna menopauza. Wymieniane są również inne czynniki ryzyka.

Histologicznie wyróżnia się trzy typy raka endometrium: gruczolakorak endometrioidalny rozwijający się na bazie atypowego rozrostu błony śluzowej macicy – jest to najczęstsza postać raka endometrium i najlepiej rokująca. Do rzadszych postaci histologicznych raka błony śluzowej trzonu macicy rak brodawkowaty surowiczy i rak jasnokomórkowy. Guzy te rozwijają się w endometrium zanikowym.

Wśród różnych objawów klinicznych raka endometrium, najczęstszym jest nieprawidłowe krwawienie z jamy macicy. Podstawą diagnostyki jest histologiczne badanie wyskrobin pobranych z jamy macicy. Główną metodą leczenia raka błony śluzowej trzonu macicy jest operacyjne usunięcie narządu rodnego, przeważnie z wykonaniem badania śródoperacyjnego. Po zabiegu operacyjnym stosowane jest leczenie uzupełniające, głównie radio i chemioterapia.

Rokowanie i czas przeżycia pacjentek zależy przede wszystkim od stadium klinicznego zaawansowania nowotworu.

Pomimo licznych, wielodyscyplinarnych badań naukowych, dotyczących raka błony śluzowej trzonu macicy, ciągle poszukuje się nowych czynników prognostycznych mogących mieć znaczenie w planowaniu leczenia, szczególnie leczenia spersonalizowanego.

W ostatnich latach w badaniach naukowych dotyczących nowotworów złośliwych różnych narządów zwraca się uwagę na aktywność białka określonego jako białko PRL – 3. Jest to białko należące do rodziny białkowych fosfataz tyrozynowych oznaczonych symbolem 4A3 (protein tyrosine phosphatase 4A3). Białko to określa się również jako trzecia fosfatazę regenerującą wątrobę (phosphatase of regenerating Liver – 3).

Białko PRL – 3 według badań licznych autorów ma powiązanie z progresją choroby nowotworowej. Wykazano, że białko to ma udział w pobudzaniu angiogenezy nowotworowej.

W literaturze naukowej jest niewiele doniesień powiązania aktywności białka PRL – 3 w tkance nowotworowej z aktywnością czynnika wzrostu komórek śródnabłonka naczyń (VEGF) w gruczolakoraku endometrioidalnym. Dlatego uważam wybór tematu pracy doktorskiej lek. Macieja Lendzioszka za w pełni uzasadniony zarówno z naukowego jak i klinicznego punktu widzenia.

Przedstawiona mi do oceny praca ma typowy układ dla rozpraw doktorskich i liczy 60 stron, w tym 6 tabel, 7 rycin i 125 pozycji piśmiennictwa oraz streszczenia w języku polskim i angielskim.

Obszerny, liczący 20 stron wstęp doktorant podzielił na podrozdziały dotyczące wszystkich zagadnień związanych z rakiem błony śluzowej trzonu macicy. Na początku wstępu omówiona została epidemiologia guza, gdzie lek. Maciej Lendzioszek przedstawia zachorowalność i śmiertelność na świecie i w Polsce, wskazuje że omawiany nowotwór będzie coraz większym problemem w opiece zdrowotnej.

W kolejnym podrozdziale wstępu doktorant bardzo szczegółowo przedstawia czynniki ryzyka zachorowania na raka endometrium – czynniki te zostały zobrazowane w bardzo przejrzystej tabeli. Następnie omówiono opierając się na najnowszym piśmiennictwie podstawy molekularne rozwoju raka błony śluzowej trzonu macicy. Najobszerniejszą częścią wstępu jest obraz kliniczny i metody diagnostyczne stosowane w rozpoznaniu raka endometrium. Bardzo szczegółowo omówione zostały współczesne metody diagnostyczne z zamieszczeniem klasyfikacji stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu. Również szczegółowo lek. Maciej Lendzioszek omawia metody leczenia operacyjnego. Postępowanie terapeutyczne przedstawiono w bardzo czytelnej tabeli.

Tematem badań naukowych lek. Macieja Lendzioszka które zaowocowały rozprawą doktorską była ocena białka PRL – 3 w raku endometrium, dlatego charakterystyce tego białka doktorant poświęca we wstępie dużo miejsca. Jest to przegląd piśmiennictwa

dotyczący budowy, klasyfikacji, lokalizacji komórkowej i tkankowej białka PRL – 3 oraz jego występowania w chorobach ginekologicznych i różnych nowotworach. Wstęp kończy opis znaczenia omawianego białka w angiogenezie.

Podsumowując ocenę tej części rozprawy doktorskiej pragnę podkreślić dużą wiedzę doktoranta oraz znajomość literatury dotyczącej raka błony śluzowej trzonu macicy.

Planując badania naukowe, które są tematem pracy doktorskiej lek. Maciej Lendzioszek postawił sobie za cel badań porównanie występowania białka PRL – 3 i czynnika wzrostu komórek śródbłonna naczyń (VEGF) w gruczolakoraku endometrioidalnym. Zaplanowano również porównanie wartości ekspresji białka PRL – 3 z wiekiem chorych, stopniem zaawansowania klinicznego, stopniem zróżnicowania histologicznego, głębokością nacieku mięśnia macicy, obecnością przerzutów nowotworowych w węzłach chłonnych miedniczych i okołoaortalnych.

Badania przeprowadzono u 44 pacjentek w wieku 48 – 78 lat z rozpoznaniem raka endometrioidalnego błony śluzowej trzonu macicy. Typ histologiczny guza ustalany był w oparciu o klasyfikację WHO a stopień zaawansowania klinicznego w oparciu o kryteria podane przez FIGO.

Na przeprowadzenie badań lek. Maciej Lendzioszek uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Pacjentki były leczone operacyjnie według współcześnie obowiązujących standardów. Materiał pooperacyjny poddany był badaniu histopatologicznemu z którego sporządzone były raporty. Pacjentki przed leczeniem operacyjnym nie były poddane radio i chemioterapii.

Z guzów usuniętych operacyjnie pobierano materiał do badań naukowych.

Pobieranie, przygotowanie materiału do badań, badania immunohistochemiczne białka PRL – 3 i Western blot VEGF wykonano zgodnie z wymogami współczesnych badań naukowych. Wyniki badań poddano analizie statystycznej przy pomocy pakietu Statistica 13.0PL.

Wyniki przeprowadzonych badań naukowych lek. Maciej Lendzioszek opisał w tekście pracy oraz przedstawił w postaci bardzo przejrzystych tabel i rycin. Na uwagę zasługują 4 dobrej jakości barwne mikrofotografie, obrazujące ekspresję białka PRL – 3 w raku endometrioidalnym.

W obszernej, przeprowadzonej na wysokim poziomie naukowym dyskusji lek. Maciej Lendzioszek dokonuje przeglądu współczesnej wiedzy na temat białka PRL – 3, skupiając uwagę głównie na znaczeniu tego białka w nowotworach złośliwych różnych narządów. lek. Maciej Lendzioszek porównuje wyniki badań własnych z zamieszczonymi w piśmiennictwie wynikami badań innych autorów.

Pragnę podkreślić że sposób przeprowadzenia dyskusji świadczy o bardzo dobrym przygotowaniu do pracy naukowej.

Piśmiennictwo obejmuje 125 pozycji, zawiera praktycznie całą literaturę naukową dotyczącą badanego przez doktoranta zagadnienia.

Przeprowadzone przez lek. Macieja Lendzioszka badanie naukowe zaowocowały 8 praktycznymi wnioskami.

Doktorant wykazał, że białko PRL – 3 występuje we wszystkich rakach endometrialnych badanych kobiet a poziom ekspresji nie zależy od wieku chorych. Wysoka immunoekspresja PRL – 3 łączy się z obecnością VEGF i jest skorelowana ze stopniem zaawansowania klinicznego guza oraz obecnością przerzutów w węzłach chłonnych. Nasilenie immunoekspresji białka PRL – 3 nie zależy od stopnia zróżnicowania histologicznego guza ale łączy się z głębokością nacieku nowotworowego mięśnia macicy. Ważnym wnioskiem z przeprowadzonych badań jest istotna statystycznie korelacja między wysoką immunoekspresją białka PRL – 3 w ognisku pierwotnym i obecnością VEGF w tkance nowotworowej. Bardzo ważnym wnioskiem jest również stwierdzenie, że wysoka immunoekspresja białka PRL – 3 w raku endometrioidalnym może być niekorzystnym czynnikiem prognostycznym.

Rozprawę doktorską lek. Macieja Lendzioszka oceniam bardzo pozytywnie. Doktorant zajął się bardzo ważnym klinicznie zagadnieniem, dotyczącym często występującego nowotworu złośliwego u kobiet. Zrealizował w pełni postawione cele badawcze.

W przygotowaniu rozprawy doktorskiej lek. Maciej Lendzioszek nie ustrzegł się drobnych błędów, zostały one omówione z doktorantem, dlatego nie zostały przedstawione w recenzji.

Reasumując stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Macieja Lendzioszka spełnia wszystkie wymagania stawiane pracom doktorskim, dlatego zwracam się do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z uprzejmą prośbą o dopuszczenie doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.