

RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ

Mgr Julity Sirak

pt. „*Analiza kliniczno-morfologiczna zmian ogniskowych wątroby
u młodych dorosłych*”

Promotor; prof. dr hab. n. med. Barbara Górnicka

Promotor pomocniczy; dr n. med. Magdalena Bogdańska

Mgr Julita Sirak jest doktorantką Wydziału Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Praca doktorska została wykonana w Katedrze i Zakładzie Patomorfologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Promotorem pracy jest Kierownik ww Katedry prof. dr hab. n. med. Barbara Górnicka, a promotorem pomocniczym dr n. med. Magdalena Bogdańska, Adiunkt niniejszej Katedry.

Zmiany ogniskowe wątroby występują w około 20% populacji, a podstawą ich rozpoznania są badania obrazowe jak ultrasonografia, trzy- lub czterofazowa tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny. U większości chorych powyższe badania pozwalają na ustalenie rozpoznania, a tylko w wątpliwych przypadkach wykonywane jest badanie histopatologiczne, zwykle biopsja gruboigłowa z panelem przeciwciał w badaniu immunohistochemicznym. W ustaleniu rozpoznania podkreślana jest wartość diagnostyczna danych klinicznych o przebiegu choroby oraz stanu mięszu wątroby, w którym doszło do rozwoju zmiany ogniskowej. W marskiej wątrobie zwykle rozwija się rak wątrobowokomórkowy (HCC), a mnogie zmiany ogniskowe sugerują satelity HCC lub wielogniskowy HCC, jak również regeneracyjne guzki rozrostowe, rzadko chłoniaki. Zdrowa wątroba może być natomiast miejscem występowania przerzutów zwykle z układu pokarmowego, najczęściej raka jelita grubego, lub nowotworów z innych lokalizacji. Mogą w niej również występować łagodne zmiany ogniskowe jak

torbiele, naczyniaki lub gruczolaki. W aktualnym algorytmie diagnostycznym „złotym standardem” są obrazowe badania kontrastowe pozwalające ustalić rozpoznanie i ustalić metodę leczenia chorych.

W sytuacji, gdy ocena mikroskopowa w diagnostyce zmian ogniskowych schodzi na dalszy plan i zastępowana jest badaniami obrazowymi, temat pracy podjętej przez Doktorantkę jest uzasadniony. Przeprowadzona przez Nią analiza dotycząca danych morfologicznych i klinicznych w zmianach ogniskowych wątroby zależnych od wieku, patogenezы, czy immunofenotypu u chorych poniżej 40 roku życia, jest próbą identyfikacji odmiennych parametrów w młodszej grupie, niż u starszych chorych. W związku z powyższym wybrany przez Doktorantkę temat na rozprawę doktorską należy zaliczyć do przydatnych w aspekcie poznawczym, diagnostycznym i klinicznym.

Oceniana praca na stopień dr nauk medycznych liczy 94 strony, ma typowy układ i składa się z następujących części: Wstępu, trzech rozdziałów wprowadzenia, celu pracy, materiałów i metod, wyników badań przedstawionych w pięciu podrozdziałach, podsumowania wyników, wniosków i dyskusji. Dołączono streszczenie w języku polskim i angielskim. W tekście Autorka umieściła 7 tabel oraz liczne ryciny w liczbie 37, odpowiadające obrazom mikroskopowym w barwieniu hematoksyliną i eozyną oraz odczynom immunohistochemicznym. Na końcu pracy Autorka umieściła spis rycin i tabel, co poprawia jakość czytania i analizy wyników. Piśmiennictwo jest wyczerpujące, obszerne, liczy 81 pozycji, większość anglojęzycznych powstałych po 2010 roku.

Pierwszy i drugi rozdział stanowią wprowadzenie do rozprawy doktorskiej. Przedstawiają zagadnienia związane z wiedzą podstawową stanowiącą podłoże pracy doktorskiej. Autorka przedstawiła na 28 stronach zagadnienia związane z badanym przez Nią tematem zmian ogniskowych spotykanych w wątrobie z kręgu nienowotworowych, nowotworów łagodnych i złośliwych. Na podkreślenie zasługuje dobra jakość dołączonych zdjęć mikroskopowych omawianych zmian.

Cel pracy Doktorantka sformułowała przejrzyście zwracając uwagę na diagnostykę ogniskowych zmian u ludzi młodych poniżej 40 roku życia. W pięciu punktach Autorka przedstawiła drogi realizacji postawionego sobie celu. Dotyczą one kolejnych etapów badań, na które składa się w badanej grupie chorych analiza najczęściej występujących zmian ogniskowych w wątrobie, analiza kliniczno-morfologiczna oraz immunohistochemiczna ocena fenotypu raków wątrobowokomórkowych z uwzględnieniem roli komórek

progenitorowych. Jedynie zwróciłabym uwagę na niepotrzebne umieszczenie miejsca skąd pochodzi materiał badawczy. Tę informację zawiera prawidłowo rozdział Materiał i Metody.

W rozdziale Materiał i Metody Doktorantka w wyczerpujący sposób opisała grupę badawczą oraz źródło wyników badań uzyskanych z historii chorób pacjentów. Analizowała księgi pacjentów Katedry i Kliniki Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (WUM) oraz wyniki badań histopatologicznych przeprowadzonych w Katedrze i Zakładzie Patomorfologii WUM. Wykorzystała wyniki badań laboratoryjnych uzyskanych z Zakładu Diagnostyki Laboratoryjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, jak wirusów hepatotropowych (WZW B i WZW C), enzymów wątrobowych (ALT, AST, GGTP) i markerów nowotworowych (AFP, CA 19-9 i CEA). Autorka uzyskała bloczki parafinowe od 37 chorych z rakiem wątrobowokomórkowym celem wykonania badań immunohistochemicznych. W podrozdziale Metody szczegółowo opisała procedury histopatologiczne i immunohistochemiczne jakim poddawano materiał tkankowy uzyskany od operowanych chorych.

Zastosowane metody statystyczne zostały wybrane i zastosowane w sposób prawidłowy.

Wyniki badań Doktorantka przedstawiła czytelnie w pięciu etapach. Analizie poddała 2477 pacjentów z rozpoznaniem zmiany ogniskowej wątroby, co stanowiło 27% wszystkich przyjętych i leczonych chorych w Klinice WUM w okresie 3 lat, czyli w latach 2010-2012. W wyselekcjonowanej grupie pacjenci młodzi poniżej 40 roku życia stanowili 8% tj. 196 osób. W grupie tej leczonych operacyjnie było 116 (60%) osób, pozostałych 80 chorych (40%) zachowawczo. W kolejnym etapie przedstawiła analizą kliniczno-morfologiczną u pacjentów poniżej 40 roku życia leczonych operacyjnie w okresie 11 lat, między 2002 a 2012 rokiem. W tym czasie zdiagnozowano 3396 zmian ogniskowych, z czego 344 zmiany (10%) rozpoznano u 337 młodych chorych. Analiza wykazała, iż najczęściej diagnozowaną zmianą ogniskową wątroby w ostatniej wymienionej grupie były przerzuty raka gruczołowego jelita grubego, na drugim miejscu znalazł się ogniskowy rozrost guzkowy (FNH), a na trzecim rak wątrobowokomórkowy (HCC). Tak więc w ciągu 11 lat HCC wystąpił w 389 przypadkach (13%) u młodych chorych z zauważalną tendencją wzrostową w kolejnych latach. Analiza dostępnych badań w historii choroby pozwoliła wyłonić grupę 183 młodych chorych, u których przeanalizowano badania laboratoryjne. Następnie poddano analizie kliniczno-morfologicznej młodych chorych ze zdiagnozowanym rakiem wątroby w okresie 11 lat (2002-2012). Postać klasyczną raka wątrobowokomórkowego wykryto u 37 chorych z

podobną częstością u kobiet i mężczyzn, natomiast postać włóknisto-blaszkową u 18 pacjentów, znacznie częściej u kobiet (72%). Korelacje kliniczne Doktorantka przedstawiła uwzględniając pełne dane uzyskane z historii choroby tj. 12 pacjentów z postacią włóknisto-blaszkową i u 8 chorych z klasyczną raka wątrobowokomórkowego. Następnie Doktorantka przeprowadziła dokładną analizę statystyczną w zakresie występowania wirusów hepatotropowych HCV i HBV, markerów nowotworowych AFP, CA 19-9 i CEA oraz enzymów wątrobowych w obu postaciach raka wątrobowokomórkowego. W ostatnim etapie badań Autorka rozprawy doktorskiej u 37 młodych chorych z rakiem wątrobowokomórkowym wykonała badania immunohistochemiczne celem wykrycia komórek progenitorowych. Doktorantka w obu postaciach raka wątrobowokomórkowego badała ekspresję markerów CK19, cKIT, EpCAM, CD56 mogących świadczyć o obecności komórek progenitorowych. Szczegółowe wyniki wraz z analizą statystyczną przedstawiono w tabelach i na rycinie. Najistotniejsze okazały się wyniki z przeciwciałem EpCAM, gdzie stwierdzono różnice statystyczne między postacią klasyczną, a włóknisto-blaszkową. Odczyn z CK19 dominował również w typie klasycznym raka nad włóknisto-blaszkową postacią, ale wyniki nie były istotne statystycznie.

Doktorantka podsumowała wyniki badań odpowiadających kolejnym etapom przeprowadzonej analizy kliniczno-morfologicznej. Są one przedstawione bardzo szczegółowo i są podsumowaniem poprzedniego rozdziału.

Wnioski Doktorantka zawarła w 12 punktach. Istotne jest, iż zmiany ogniskowe w wątrobie występują 10 krotnie rzadziej u młodych chorych, niż po 40 roku życia i niemal dwukrotnie częściej spotykane są u kobiet. Wyniki uzyskane w niniejszej pracy zgodne są z powszechnie znaną wiedzą, iż przerzuty raka jelita grubego są pierwszą przyczyną ogniskowej zmiany złośliwej w wątrobie, a rak wątrobowokomórkowy zajmuje drugie miejsce. Dwie postaci raka wątrobowokomórkowego, klasyczna i włóknisto-blaszkowa, spotykane są u młodych chorych. Pierwsza wymieniona postać raka występuje częściej niż druga. Istotnym wnioskiem wynikającym z analizy danych jest brak koicydencji między występowaniem obu postaci raka wątrobowokomórkowego, a zakażeniem wirusem HCV. Natomiast infekcja wirusem HBV może mieć znaczenie tylko u chorych z postacią klasyczną raka wątrobowokomórkowego. Spośród markerów nowotworowych jedynie AFP jest dobrym markerem wykrywania postaci klasycznej HCC. Ponadto podwyższone poziomy enzymów CGTP i AST w surowicy krwi mogą sugerować postać klasyczną HCC. Analiza immunohistochemiczna wykazała, iż wariant włóknisto-blaszkowy HCC w porównaniu do

klasycznego charakteryzował się immunofenotypem wskazującym na mniejszy udział komórek progenitorowych.

Po przeprowadzeniu dyskusji nad uzyskanymi wynikami i w oparciu o dane z piśmiennictwa Doktorantka reasumuje, iż zmiany ogniskowe w wątrobie występują rzadziej u młodych chorych, niż po 40 roku życia. Wymagają szczególnej uwagi ze względu na specjalne cechy kliniczno-morfologiczne obu typów raka wątrobowokomórkowego.

Na zakończenie chciałabym podkreślić takie zalety przedstawionej mi pracy do recenzji jak umiejętność wyciągnięcia danych z historii chorób, która była bardzo żmudną i szczegółową pracą na wyjątkowo dużej liczbie chorych, blisko 10 000 chorych. Umiejętność eliminacji danych nieistotnych, a skupienie się na danych klinicznych, wynikach badań laboratoryjnych i diagnozach patomorfologicznych wymagało od Doktorantki dużej dokładności i wskazuje na umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Przystąpienie Doktorantki do zaplanowania badań w niniejszej pracy wymagało kilkuaspektowego poznania ogólnej wiedzy teoretycznej. Podkreślenia wymaga, iż Doktorantka, która nie jest lekarzem, swobodnie korzysta z danych w bazach szpitalnych i umie interpretować uzyskane wyniki. Oryginalność rozwiązania naukowego problemu zasługuje na pozytywną ocenę.

Stwierdzam z pełnym przekonaniem, że przedstawiona mi do recenzji dysertacja spełnia wszystkie kryteria stawianych rozprawom doktorskim na stopień doktora nauk o zdrowiu wymagane w Ustawie o Stopniach i Tytule Naukowym.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 z póź. Zm.)

Zaprezentowana przeze mnie ocena upoważnia mnie do skierowania do Rady Wydziału Nauki o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie mgr Julity Sirak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

**Prof. dr hab. n. med.
Anna Nasierowska-Guttmejer
specjalista patomorfolog
1604330**


Prof. dr hab. n. med. Anna Nasierowska-Guttmejer