

Białystok, 30.07. 2019

Ocena
rozprawy doktorskiej mgr Julity Sirak

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

Ostatnie dane epidemiologiczne donoszą niestety o zwiększonej zachorowalności na nowotwory wątroby. Zmiany ogniskowe w wątrobie o charakterze łagodnym dotyczą głównie chorych poniżej 40 roku życia natomiast te o charakterze złośliwym stanowią prawie 10 krotnie częstrzą przyczynę zachorowań u pacjentów powyżej 60 roku życia.

Istnieje sporo opracowań statystyk występowania poszczególnych zmian wątroby zależnie od wieku w populacjach światowych. Niezbyt natomiast w takie opracowania bogata jest literatura krajowa.

W związku z powyższym uważam, że wybór tematu pracy doktorskiej **mgr Julity Sirak** jest w pełni uzasadniony i ważny. Należy podkreślić, iż wykonanie opracowania na bazie pacjentów leczonych w Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej Wątroby Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego zaliczanego do największych Ośrodków w Polsce w zakresie

leczenia operacyjnego wątroby. Pozwolił zapewne Doktorantce na zdobycie poglądowego przekroju chorych objętych badanym tematem.

Praca doktorska przedstawiona mi do oceny obejmuje typowy układ dla rozpraw doktorskich. Wydzielono dziesięć kluczowych części: wstęp, cele pracy, materiał i metodyka, wyniki, dyskusja, wnioski. Streszczenie zarówno w języku polskim jak i angielskim załączone zostało w XI części. Spis treści wraz ze spisem rycin, tabel oraz piśmiennictwo wieńczą pracę.

Wstęp zajmuje strony od 8 do 33 wprowadza czytającego w przedmiot badań, przedstawia szczegółowo i skrupulatnie poszczególne zmiany ogniskowe badane przez Doktorantkę. Jednocześnie doktorantka dzieli poszczególne zmiany na nienowotworowe, nowotworowe łagodne i nowotworowe złośliwe. Należy podkreślić, że każda opisana zmian zawiera dokumentację fotograficzną co w dużym stopniu ubogaca opracowanie.

Oceniając tę część rozprawy doktorskiej pragnę podkreślić, że świadczy ona o zgłębieniu zagadnień patomorfologicznych przez doktorantkę w badanym zagadnieniu co zapewne dla osoby nie będącej lekarzem z wykształcenia może stanowić nie lada wyzwanie.

W związku z problemem diagnostycznym zmian ogniskowych u chorych poniżej 40 roku życia w wątrobie podjęte przez Doktorantkę cele:

1. Ocena częstości występowania zmian ogniskowych w wątrobie u osób dorosłych poniżej 40-tego roku życia;
2. Stworzenie listy najczęściej występujących zmian ogniskowych w grupie operowanych młodych dorosłych;
3. Przeprowadzenie analizy kliniczno-morfologiczną zmian ogniskowych wątroby u osób poniżej 40-tego roku życia hospitalizowanych w Katedrze i

ZAKŁAD PATOMORFOLOGII OGÓLNEJ

Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Guzińska-Ustymowicz

15-269 Białystok, ul. Waszyngtona 13

TEL. (085) 7485942

Klinice Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby oraz diagnozowanych w Katedrze i Zakładzie Patomorfologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2002-2012, w tym: analizę rozpoznań histopatologicznych; analizę danych klinicznych badanych chorych uwzględniającą wiek, płeć, wyniki badań laboratoryjnych (w tym wirusy hepatotropowe, markery nowotworowe, enzymy wątrobowe);

4. Przeprowadzenie oceny korelacji zmian morfologicznych z danymi klinicznymi;

5. Ocena morfologii i fenotypu raków wątrobowokomórkowych u ludzi młodych w grupie badanej z uwzględnieniem udziału komórek progenitorowych wydają się być uzasadnione i słuszne.

Materiał do pracy stanowiły:

1. Księgi przyjęć pacjentów Katedry i Kliniki Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z lat 2010-2012 celem sprawdzenia jaki jest rzeczywisty odsetek pacjentów poniżej 40-tego roku życia ze zmianą ogniskową wątroby (z uwzględnieniem leczonych zachowawczo). W okresie tym przyjęto 9174 pacjentów, w tym 2477 z wpisaną w rozpoznaniu zmianą ogniskową wątroby.
2. Wyniki badań histopatologicznych i historie chorób pacjentów poniżej 40-tego roku życia ze zmianą ogniskową wątroby leczonych operacyjnie w Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz diagnozowanych w Katedrze i Zakładzie Patomorfologii Warszawskiego Uniwersytetu

ZAKŁAD PATOMORFOLOGII OGÓLNEJ

Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Guzińska-Ustymowicz

15-269 Białystok, ul. Waszyngtona 13

TEL. (085) 7485942

Medycznego w latach 2002-2012. W Katedrze i Zakładzie Patomorfologii WUM zdiagnozowano 3396 zmian ogniskowych wątroby, w tym 344 u osób poniżej 40-tego roku życia (kompletną bazę danych uzyskano od 183 osób). W pracy analizowano wyniki badań na obecność wirusów hepatotropowych (WZW B i WZW C), które zostały podzielone na dodatnie bądź ujemne. Korelowano również wyniki enzymów wątrobowych (ALT, AST, GGTP) i markerów nowotworowych (AFP, CA 19-9 i CEA). Wyniki te podzielono umownie na trzy grupy: norma, wysoki i bardzo wysoki (tab.1). Zakres norm badań laboratoryjnych został ustalony przez Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

3. Bloki parafinowe zawierające wycinki z raków wątrobowokomórkowych pobrane w celach diagnostycznych od pacjentów poniżej 40-tego roku życia. Spośród 55 przypadków z rakiem wątrobowokomórkowym ze względów technicznych do badań zakwalifikowano 37 bloków parafinowych.

Do analizy statystycznej mgr **Julity Sirak** zastosowała odpowiednie testy które pozwoliły jej uwzględnić ocenę badanych korelacji.

W rozdziale VII **wyniki** w jasnych czytelnych zestawieniach kolumnowych przedstawiono charakterystykę badanych zagadnień. Rozdział zatytułowany wyniki zajmuje strony od 38 do 69. W mojej ocenie jest napisany poprawnie a zamieszczone w nim ryciny dodają przejrzystości opracowaniu. Pozwalają czytającemu w prosty sposób śledzić poszczególne etapy analizy.

Rozdział X dyskusja. Doktorantka obszernie omawia uzyskane w badaniach rezultaty jednocześnie zapoznając nas ze światowymi opracowaniami literaturowymi innych autorów zajmujących się podobnymi problemami. Należy podkreślić rzeczowy sposób przeprowadzenia dyskusji. Co w mojej ocenie świadczy o dobrym przygotowaniu doktorantki do pracy naukowej oraz umiejętności posługiwania się międzynarodową literaturą naukową. Zacytowane 81 pozycji obejmuje najnowsze opracowania z badanego przez Doktorantkę tematu.

Mozolnie wykonane badania i analizy pozwoliły na wyciągnięcie wniosków. Z których wynika, że:

1. W grupie młodych dorosłych zmiany ogniskowe wątroby występują niemal 10-krotnie rzadziej, niż w grupie pacjentów powyżej 40-tego roku życia.
2. Zmiany ogniskowe wątroby u dorosłych pacjentów poniżej 40-tego roku życia występują niemal dwukrotnie częściej u kobiet.
3. Wśród nowotworów złośliwych w grupie pacjentów poniżej 40-tego roku życia najczęstsze były przerzuty nowotworu złośliwego do wątroby (najczęściej raka jelita grubego). Drugie miejsce zajmował rak wątrobowokomórkowy (łącznie w postaci klasycznej jak i włóknisto-blaszkowej).
4. Wśród nienowotworowych zmian wątroby najczęściej diagnozowano ogniskowy rozrost guzkowy (FNH). W grupie badanej zmiana ta występowała częściej niż rak wątrobowokomórkowy.
5. U pacjentów poniżej 40-tego roku życia częściej występuje rak wątrobowokomórkowy w postaci klasycznej niż włóknisto-blaszkowej.

ZAKŁAD PATOMORFOLOGII OGÓLNEJ

Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Guzińska-Ustymowicz

15-269 Białystok, ul. Waszyngtona 13

TEL. (085) 7485942

6. Wariant włóknisto-blaszkowy raka wątrobowokomórkowego występuje istotnie częściej u młodych kobiet, aniżeli postać klasyczna raka wątrobowokomórkowego.
7. Podwyższony poziom enzymu gammaglutamylotranspeptydazy (GGTP) może sugerować istnienie zmiany ogniskowej wątroby u młodych dorosłych.
8. Brak koincydencji występowania raka wątrobowokomórkowego (zarówno postaci klasycznej jak i fibrolamellarnej) z zakażeniem wirusem HCV może świadczyć o innej ścieżce patogenetycznej dla tego nowotworu u osób poniżej 40-tego roku życia.
9. Zakażenie wirusem HBV u młodych dorosłych może mieć wpływ na powstawanie raka wątrobowokomórkowego tylko w klasycznej postaci. Tego związku nie wykazano w przypadku wariantu włóknisto-blaszkowego.
10. W grupie pacjentów poniżej 40-tego roku życia alfafetoproteina jest dobrym markerem wykrywania jedynie postaci klasycznej raka wątrobowokomórkowego.
11. Podwyższenie poziomu enzymów gammaglutamylotranspeptydazy (GGTP) i aminotransferazy asparaginianowej (AST) w surowicy krwi pacjentów poniżej 40-tego roku życia z rakiem wątrobowokomórkowym może sugerować postać klasyczną tego nowotworu. Dla postaci włóknisto-blaszkowej bardziej charakterystyczne jest wysokie stężenie aminotransferazy alaninowej.

ZAKŁAD PATOMORFOLOGII OGÓLNEJ

Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Guzińska-Ustymowicz

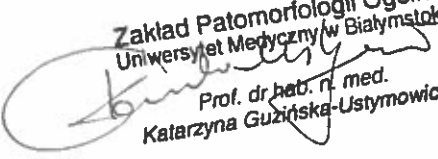
15-269 Białystok, ul. Waszyngtona 13

TEL. (085) 7485942

12. W badanej grupie pacjentów operowanych z powodu zmiany ogniskowej w wątrobie wariant włóknisto-blaszkowy raka wątrobowokomórkowego w porównaniu do postaci klasycznej charakteryzował się immunofenotypem wskazującym na mniejszy udział w jego obrębie komponentu komórek progenitorowych.

Reasumując należy podkreślić, że Doktorantka postawiła sobie niezmiernie ważne i potrzebne klinicznie zadania badawcze, które w pełni zrealizowała odpowiadając na postawione cele.

W oparciu o szczegółową analizę stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr **Julity Sirak** 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.595z późn.zm.) i zwracam się prośbą do Rady Wydziału Nauki o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Zakład Patomorfologii Ogólnej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Prof. dr hab. n. med.
Katarzyna Guzińska-Ustymowicz