

Recenzja pracy doktorskiej lekarz Anny Korzeniewskiej pt.: „Ekspresja erytropoetyny i jej receptora w raku niedrobnokomórkowym płuca oraz ich znaczenie kliniczne”

Rak płuca ciągle pozostaje jednym z najczęstszych nowotworów człowieka. Stanowi on 17% przypadków wśród wszystkich nowotworów. Rocznie na świecie notuje się ~1,3 mln nowych zachorowań. Choroba nadal występuje częściej u mężczyzn, niż u kobiet.

Rak płuca jest pierwszą przyczyną zgonu wśród nowotworów złośliwych ogółem. Z powodu tej choroby umiera w ciągu roku więcej osób, aniżeli z powodu raka okrężnicy, sutka i prostaty łącznie. Rak płuca w 2008 roku był na świecie najczęstszą przyczyną zgonu wśród chorych na nowotwory mężczyzn (23% wszystkich zgonów z powodu nowotworów M) i drugą po raku sutka wśród kobiet (11% wszystkich zgonów z powodu nowotworów K). W Europie liczbę zgonów na raka płuca oceniono na 334 800 (19.7% wszystkich zgonów z powodu nowotworów).

W Polsce rak płuca jest najczęstszym nowotworem u mężczyzn (25,2% ogółu zachorowań) i trzecim najczęstszym (po raku piersi i jelita grubego) u kobiet (7,8% ogółu nowotworów). W 2009 roku zmarło z powodu raka płuca 22 304 chorych (16 357 M i 5 947 K). Liczba ta była większa w porównaniu do roku 2004. Obecnie u kobiet obserwuje się stały wzrost liczby zachorowań, a u mężczyzn stopniowy spadek. Zagrożenie rakiem płuca zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet rośnie z wiekiem, począwszy od 40 roku życia, osiągając najwyższe wartości u kobiet między 65-74 rokiem życia, u mężczyzn od 55 do 74 roku życia. Mediana wieku zarejestrowanych chorych obojga płci wynosi 60–69 lat i wzrasta wraz z wiekiem. Ryzyko raka płuca do 40 roku życia jest niskie (w roku 2009 w grupie wieku 35-39 lat u mężczyzn wskaźnik zachorowalności wynosił 1,9/100tys, a wśród K 1,7/100tys.). Wraz z wiekiem rejestrowano dynamiczny wzrost zachorowań, osiągający najwyższą wartość w wieku 70–79 lat (462,1/100tys zachorowań w 79 roku życia M i 96,9/100tys w 74 roku życia K). Począwszy od lat 80-tych ubiegłego wieku obserwowany jest spadek zachorowalności u mężczyzn. U kobiet liczba zachorowań na raka płuca ciągle zwiększa się. Umieralność stale wzrasta zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. U kobiet jest obecnie w naszym kraju większa niż umieralność z powodu raka piersi..

Rak płuca charakteryzuje się złym rokowaniem. Odsetek 5-letniego względnego czasu przeżycia chorych jest nadal bardzo niski. Według danych *National Cancer Institute* w USA w okresie 1974-1976 do 1995-2001 5-letni czas przeżycia bardzo powoli poprawiał się (z 12,5% do 15,7%). Czas ten jest zależny od stadium zaawansowania raka płuca w momencie rozpoznania choroby i wynosi od 49% (zaawansowanie miejscowe) przez 16% (przerzuty regionalne) do 2% (choroba rozsiana). Ponad 70-80% chorych na raka niedrobnokomórkowego operowanych w I stopniu zaawansowania przeżywa 5 lat. Jednak odsetek chorych, u których wykryto guza we wczesnym stadium choroby jest nadal bardzo niski.

Rak płuca charakteryzuje się dużą aktywnością auto- i parakrynną. Produkowane w toku jego rozwoju substancje oddziałują nie tylko miejscowo na komórki nowotworu, ale również na komórki różnych narządów. Zespoły paranowotworowe z tym związane występują u ok. 3-8% chorych, ale nie wszystkie one do tej pory są poznane. Rozwój technik badawczych, metod immunohistochemicznych rozszerza naszą wiedzę w tym zakresie. Poznanie tych czynników być może pozwoli na poznanie nowych czynników predykcyjnych i prognostycznych, być może pozwoli też na rozwój nowych metod leczenia.

Określeniu wartości dwóch z tych czynników, jakim wg Doktorantki może być erytropoetyna i receptor dla niej w niedrobnokomórkowym raku płuca, poświęcona jest oceniana przeze mnie praca.

Praca ma układ typowy dla dysertacji doktorskich. We wstępie Autorka zaznajamia nas z danymi na temat raka płuca: epidemiologią, etiologią, histopatologią oraz z wpływem zaawansowania na terapię i rokowanie. Następnie omawia zagadnienia związane z erytropoetyną i jej receptorem, w tym zagadnienia występowania tej substancji i jej receptora w nowotworach, szczególnie w niedrobnokomórkowym raku płuca. Wszystkie te omawiane zagadnienia wzbogacają naszą wiedzę na temat realizowanego problemu badawczego, pozwalają zrozumieć przesłanki do jego wykonania. Na podkreślenie zasługuje piękne przedstawienie wiedzy podstawowej dotyczącej erytropoetyny i jej receptora, z graficznym przedstawieniem ich struktury. Na wyróżnienie zasługuje również omówienie pozahematologicznego działania tej substancji oraz wprowadzenie w temat znaczenia

erytropoetyny i jej receptora w chorobie nowotworowej, w tym jej praktycznego zastosowania.

Cele pracy są jasno sformułowane i dotyczą one określenia ekspresji dla erytropoetyny (epo) i jej receptora w niedrobnokomórkowym raku płuca (ndrp), oceny tej ekspresji w zależności od cech demograficznych i klinicznych a także oceny ekspresji tych czynników jako wartości prognostycznych w tej chorobie.

Doktorantka przeprowadził analizę danych 103 operowanych chorych na ndrp w stadium IA-IIIa, w tym 83 mężczyzn i 20 kobiet. Średni wiek chorych wynosił 64 lata, wahał się od 52 do 84 roku życia. Czas przeżycia chorych oceniono po trzech latach. W tabeli III podano zestawienie cech demograficznych i klinicznych. Zainteresowanie wzbudził we mnie podany zakres paczkołat u palących badanych. Trudno mi sobie wyobrazić osobę palącą 150 paczkołat, nawet jeżeli miała 84 lata. Wszyscy chorzy mieli potwierdzone rozpoznanie histopatologiczne, a największą grupę stanowili chorzy z rakiem płaskonabłonkowym. Większość, bo prawie 70%, stanowili chorzy w I i II stopniu zaawansowania raka. Trzy lata przeżyło tylko 45% z nich. Nasuwa się pytanie czy chorzy ci po zabiegu operacyjnym, w trakcie którego ustalono stopień zaawansowania, byli leczeni odpowiednio, zgodnie z wytycznymi. Nie znalazłem tej informacji w pracy a określano wartość epo i jej receptora w aspekcie również rokowniczym.

Metodyka nie budzi istotnych zastrzeżeń. Uważam jednak, że powinno się kilka słów napisać o kontroli pozytywnej – jak była przeprowadzona. Ponieważ ocena ekspresji białek jest oceną półilościową, nie wiem czy właściwszym nie byłoby dokonanie tej oceny przez dwóch niezależnych patologów. Ciekaw jestem czy byłyby różnice w tych odczytach?

Wyniki przedstawiono w czytelnych tablicach i na licznych rycinach, które pozwalają czytającemu szczegółowo i przystępnie zapoznać się z nimi. Prezentacja zdjęć z badań immunohistochemicznych epo/epor daje czytelnikowi pracy wgląd w metodykę badań – warto by, moim zdaniem, dołączyć opisy pod zdjęciami, wyjaśniające co na nich widzimy (np. kolor, lokalizacja itp.).

W badaniach nie stwierdzono zależności między typem hist-pat a stopniem zaawansowania. Czy można powiedzieć, że badano taką zależność czy tylko występujące różnice?

Wyjaśnienia wymaga moim zdaniem informacja na stronie 52, że „niektóre stadia zaawansowania spotyka się częściej a inne rzadziej a obserwowane różnice nie są przypadkowe”.

Uwagi dotyczące czasu przeżycia napisałem powyżej. Jeżeli badani chorzy byli leczeni chemio-radioterapią zgodnie z wytycznymi, to ocena ekspresji epo/epor w aspekcie czynnika prognostycznego jest wątpliwa.

Nie stwierdzono zależności między danymi demograficznymi i klinicznymi, w tym ilością wypalanych papierosów, a ekspresją epo. Natomiast wykazano związek między ekspresją epor a liczbą wypalanych papierosów oraz występowaniem przerzutów do węzłów chłonnych. W związku z tym nasuwa się pytanie o funkcję płuc tych chorych. U ilu z nich występowała przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP)? Przewlekły stan zapalny w układzie oddechowym oraz uwalnianie w jego przebiegu cytokiny prozapalne powodują występowanie zmian ogólnoustrojowych u chorych na POChP. Częstość występowania tych zmian wzrasta w miarę zaawansowania procesu chorobowego i zależy od częstości zaostrzeń choroby. Jedną z tych zmian, występującą u ok. 13 – 25 % chorych z ciężką postacią choroby, jest niedokrwistość. Anemia ogranicza możliwość stosowania chemioterapii u chorych na raka płuca i jest w tej grupie złym czynnikiem rokowniczym. Około jednej trzeciej chorych na POChP zachorowuje na raka płuca, a wśród nich 50-65% stanowią chorzy z POChP. Ponieważ chorzy byli operowani, zakładam że nie stwierdzono u nich niedokrwistości. Ale czy zmniejszenie liczby erytrocytów u konkretnego chorego nie może mieć wpływu na ekspresję epor u tych chorych, mimo, że wartości mieszczą się w granicach normy?

Doktorantka napisała, że ekspresja epor zależy od ilości wypalanych papierosów i częściej występuje u mężczyzn, gdyż oni częściej palą większe ilości papierosów. Ale też w naszym kraju w tej grupie częściej występuje POChP. Czy były u nich cechy hipoksemii? Być może nie, bo chorzy byli poddani zabiegowi operacyjnemu, ale być może występowała u nich hipoksemia powysiłkowa. Zabiegi chirurgiczne, w tym resekcje brzeżne, były w materiale Doktorantki wykonywane. Czy resekcje brzeżne, a więc zabiegi oszczędzające, były wykonywane ze względu na

obecność zmian czynnościowych u tych chorych czy wskazaniem do nich była niewielka i obwodowa lokalizacja zmiany?

Ciekawym jest wynik wskazujący na związek między ekspresją epor a przerzutowaniem do węzłów chłonnych (epor jako czynnik prognostyczny?).

Dyskusja

Na wstępie tego rozdziału Doktorantka pisze, że w niektórych pracach stwierdzano, że epo lub/i jej receptor odpowiadają za pogorszenie rokowania. Ciekaw jestem czy podwyższone czy obniżone ich wartości. Wyniki tych dwóch cytowanych prac powinny być tutaj w tym zakresie przedstawione.

Pracom cytowanym w tabeli 28 powinny być przypisane numery piśmiennictwa.

Należy zapytać czy istnieje wytłumaczenie braku związku między poziomem epo a epor. Nie znalazłem też w omówieniu próby uzasadnienia związku między ekspresją receptora dla erytropoetyny a zajęciem przez proces chorobowy węzłów chłonnych – przerzutowaniem. Co bardzo ciekawe, proces ten jest procesem skokowym. Co wg Doktorantki sprawia, że zjawisko takie obserwujemy? Czy może to być proponowana przez cytowanego Wanga i wsp. teza, że odpowiedzialny jest za to zwiększony rozwój naczyń włosowatych w nowotworze? Jak wyglądało oznaczane przez niego stężenie VEGF w tej pracy? W wynikach dysertacji nie było różnicy między epo/epor a typem histologicznym raka, a wiemy, że stężenia VEGF są różne w raku płaskonabłonkowym i gruczolakoraku.

Przedstawione wnioski – 2, 3 i 4 odpowiadają założonym celom pracy. Moje wątpliwości budzi wniosek pierwszy. Moim zdaniem byłby on zasadny, gdyby porównać otrzymane wyniki z wynikami uzyskanymi innymi metodami służącymi ocenie ekspresji epo i epor.

Piśmiennictwo obejmuje 157 pozycje literaturowe, dobrane odpowiednio do treści pracy. Prace ułożone są wg. kolejności cytowań.

Przedstawione uwagi moim zdaniem powinny być uwzględnione przy przygotowywaniu pracy do druku. Rozprawę uważam za bardzo ciekawą, rozwojową. Pytania, które pojawiły się w toku jej realizacji, są ważne z punktu

widzenia naukowego i klinicznego. Wyniki dysertacji oparto o analizę dużego materiału. Praca wskazuje na dojrzałość Doktorantki jako badacza. Dlatego też wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lekarz Anny Korzeniewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Katedry i Kliniki
Chorób Płuc i Gruźlicy SUM
prof. dr hab. med. Jerzy Koziełski