

Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. med. Małgorzaty Niedzielskiej

pt. „Znaczenie kinazy pirogronianowej guza (tumor M2-PK) w diagnostyce polipów jelita grubego”

Polipy należą do najczęstszych zmian patologicznych jelita grubego. Szacuje się, że w krajach wysoko rozwiniętych występują u około 30% ogólnej populacji, a częstość ich wzrasta wraz z wiekiem. Świadomość, że większość przypadków raka jelita rozwija się na podłożu polipów gruczolowych uzasadnia szczególne nimi zainteresowanie. Przekształcenie nowotworowe w polipach zależy od ich cech morfologicznych, struktury histologicznej i innych czynników. Ryzyko transformacji nowotworowej w gruczolakach cewkowych szacuje się na 5-10%, ale w gruczolakach kosmkowych – na 29-70%.

W Polsce obserwowana jest stała tendencja wzrostowa zarówno zachorowalności jak i umieralności na raka jelita grubego. Stanowi on drugą przyczynę zgonów u mężczyzn i trzecią u kobiet.

Wiedza dotycząca mechanizmów rozwoju raka jelita grubego jest ciągle niepełna. Jest to jednak proces wieloetapowy, długi, wieloletni. Stanowi to wyzwanie do profilaktyki i rozpoznawania nowotworu we wczesnych stadiach jego rozwoju. W tym celu prowadzone są badania przesiewowe. Do podstawowych sposobów należy badanie kału na krew utajoną, ale mimo udoskonalenia testów jego wartość jest niezadawalająca i ma swoje ograniczenia. Polipy często nie krwawią w ogóle lub tylko okresowo, a z drugiej strony obecność krwi utajonej w kale może wynikać także z innych przyczyn. Dodatni wynik testu stanowi jedynie wskazanie do pogłębienie diagnostyki o badania endoskopowe.

Przełomem w diagnostyce wczesnych form nowotworów w jelicie grubym było wprowadzenie nowoczesnej endoskopii, co pozwoliło o kilkadziesiąt procent zredukować zachorowalność i umieralność. Jednak badania endoskopowe należą do inwazyjnych, związanych z ryzykiem poważnych powikłań i nie są dobrze akceptowane przez ogół populacji.

Mniej obciążające dla pacjentów są badania obrazowe, tj. wlew doodbytniczy i kolonoskopia wirtualna, ale ich czułość dla małych zmian w błonie śluzowej jest niska. Nie spełniają tych oczekiwań badania antygenów nowotworowych – CEA i Ca 19.9. Antygen rakowo-łagodny uznany jest natomiast za wczesny marker wznowy procesu nowotworowego.

Z powyższych powodów ciągle poszukuje się nieinwazyjnych metod wczesnego rozpoznawania nowotworów jelita grubego. Służyć temu mogą badania DNA wyizolowanego z kału, ale ze względu na koszty badania trudne będą do upowszechnienia.

Stosunkowo prostą i nieinwazyjną metodą jest badanie izoforny tkankowej kinazy pirogronianowej guza – tumor M2-PK. Enzym ten katalizuje ostatni etap szlaku glikolizy w komórkach. W komórkach nowotworowych proces glikolizy jest odmienny i nastawiony przede wszystkim na dostarczanie produktów

niezbędnych do syntezy kwasów nukleinowych, białek i lipidów, co sprzyja wysokiemu tempu ich podziału. Za ten odmienny metabolizm komórek nowotworowych odpowiedzialna jest zmieniona ekspresja kinazy pirogronianowej; jej dimerową formę nazwano kinazą pirogronianową guza (tumor M2-PK).

Należy podkreślić, że podwyższony poziom tego enzymu we krwi i w kale stwierdzano w wielu chorobach nienowotworowych, w tym w chorobach zapalnych jelit i innych. Wiele doniesień dotyczy raka żołądka i raka jelita grubego; wykazano w nich znacznie większą czułość tego testu w porównaniu do oznaczania antygenów nowotworowych.

Mniej publikacji dotyczy polipów jelita grubego, co zachęciło Doktorantkę do podjęcia własnych badań poświęconych temu zagadnieniu.

Celem badań było m.in.:

- określenie czułości i swoistości badania tumor M2-PK w kale w wykrywaniu polipów i gruczolaków jelita grubego
- ocena zależności pomiędzy poziomem tumor M2-PK w kale a obrazem makro- i mikroskopowym polipów
- określenie korelacji pomiędzy poziomem tego enzymu a wynikami testu na obecność krwi utajonej w kale oraz poziomem antygenów nowotworowych (CEA i Ca 19.9)

Badania przeprowadzono w grupie 245 pacjentów. W grupie tej u 164 podczas kolonoskopii stwierdzono obecność polipów, a u pozostałych 81 nie znaleziono zmian makroskopowych (grupa kontrolna). Wszyscy zostali poddani szczegółowym badaniom klinicznym, z uwzględnieniem wywiadu rodzinnego, badań laboratoryjnych, topografii polipów oraz ich struktury histologicznej.

Aktywność kinazy pirogronianowej guza w kale oceniano przy użyciu testu immunoenzymatycznego –Tumor M2-PK firmy Schebo. Przyjęto normy zalecane przez producenta, tj. aktywność w zakresie 0-4 U/ml jako zakres fizjologiczny, a powyżej 4 U/ml jako aktywność podwyższoną.

Do najważniejszych uzyskanych wyników badań można zaliczyć:

- stwierdzenie podwyższonej aktywności kinazy pirogronianowej guza u 75 osób; średnia wartość 7.86 U/ml, a maksymalna 60 U/ml
- czułość testu tumor M2-PK w rozpoznaniu polipów jelita grubego wynosiła 45.7%, a swoistość 100%
- aktywność enzymu i czułość w/w testu wzrastała wraz z wielkością polipów i była wyższa w gruczolakach cewkowo-kosmkowych i kosmkowych niż hiperplastycznych oraz w przypadku zmian o wysokim stopniu dysplazji - czułość badania na krew utajoną w kale w przypadku polipów jak i gruczolaków była niska i wynosiła odpowiednio 14% i 19%
- nie wykazano zależności statystycznej pomiędzy wynikami testu tumor M2 –PK a zgłaszanymi dolegliwościami, dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku nowotworów przewodu pokarmowego, ilością usuniętych polipów, wynikami badań na krew utajoną w kale oraz poziomem antygenów nowotworowych (CEA, Ca 19.9).

Do innych, godnych uwagi spostrzeżeń zaliczam stwierdzenie u ¼ badanych obecności polipów w prawej części okrężnicy. Wskazuje to na słabą przydatność sigmoidoskopii do przesiewowych badań w kierunku raka jelita grubego.

Uwagę zwraca fakt, że najliczniejszą grupę z polipami i gruczolakami stanowili pacjenci powyżej 60 roku życia. W związku z tym Doktorantka sugeruje potrzebę przesunięcia górnej granicy wieku do wykonywania przesiewowej kolonoskopii.

Wszystkie wymienione wyniki badań Doktorantka przedstawiła graficznie oraz szczegółowo zinterpretowała i porównała z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

Na podkreślenie zasługuje odniesienie wyników testu tumor M2-PK do rodzaju i struktury polipów, czego nie czynili inni badacze.

Na uwagę zasługuje także konstrukcja pracy, z jasno postawionymi celami i adekwatnie do nich wyciągniętymi wnioskami.


Uznaję, że jest to praca bardzo wartościowa, o dużym znaczeniu poznawczym i praktycznym. Jest poprawnie zaplanowana, starannie opracowana pod względem stylistyki językowej i analizy statystycznej. Liczy 126 stron, zawiera 50 tabel i 8 rycin oraz wykaz 204 pozycji piśmiennictwa, właściwie wyselekcjonowanych i wykorzystanych w treści pracy.

Stanowi samodzielne rozwiązanie ważnego zadania, dotyczącego problemu klinicznego. Doktorantka poza umiejętnością planowania, prowadzenia i dokumentowania badań naukowych oraz interpretowania wyników badań, wykazała się gruntowną wiedzą dotyczącą tematu rozprawy.

Mam więc zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. Małgorzaty Niedzielskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie tej pracy.

Łódź, 22.07.2015


prof. dr hab. med. Jan Chojnacki