



KLINIKA CHORÓB WEWNĘTRZNYCH I GASTROENTEROLOGII
CENTRALNY SZPITAL KLINICZNY MSWiA
02-507 Warszawa, ul. Wołoska 137.
Kierownik Kliniki: *Prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska.*
Tel. (+48) 22- 508-12-40; Fax (+48) 22 508-10-44

Recenzja pracy doktorskiej pani Barbary Włodarczyk z tytułem:

„Poszukiwanie przyczyn powstawania zaburzeń endokrynych u chorych
z rakiem trzustki i przewlekłym zapaleniem trzustki “.

Zaburzenia endokryne są znanym elementem praktycznie we wszystkich chorobach trzustki i mają niewątpliwie ogromne znaczenie zarówno w przewlekłym zapaleniu narządu (PZT) jak i w raku trzustki (RT). Zaburzenie glikemii lub świeżo wykryta cukrzyca, często nie do odróżnienia fenotypowo od cukrzycy typu 2, może być jednym z pierwszych objawów raka trzustki i wielokrotnie w literaturze podnoszona jest konieczność badań przesiewowych w tej grupie chorych, ze świeżo wykrytą cukrzycą, po pięćdziesiątym roku życia. Tym niemniej efektywność kosztowa takiego skriningu, opartego li tylko na badaniach obrazowych, jest niestety podważana. Tym bardziej zasadne wydaje się więc stworzenie modeli klinicznych, lub opracowanie prostych testów diagnostycznych, które umożliwiłyby różnicowanie cukrzycy trzustkowej, rozwijającej się w przebiegu raka trzustki od cukrzycy typu 2, stanowiłyby poszukiwanie „drugie sito”, poprawiające efektywność kliniczną i efektywność kosztową badań przesiewowych w tej grupie pacjentów.

Również w przewlekłym zapaleniu trzustki nieodwracalne uszkodzenie części egzokrynej prowadzi do uszkodzenia endokrynej i do zaburzeń glikemii, z cukrzycą w końcowym obrazie. Długotrwałe PZT jest niezależnym czynnikiem

ryzyka rozwoju RT. Pomimo wieloletnich rozważań i badań naukowych, przyczyny i mechanizm powstania cukrzycy w przebiegu chorób trzustki, to sprawa nadal niejasna i prawdopodobnie różna, w przebiegu różnych chorób. W PZT wydaje się iż podstawowym problemem jest zmniejszone wydzielanie insuliny, podczas gdy w RT stwierdza się na ogół zwiększoną syntezę tego hormonu. Niewydolność wewnątrzwydzielnicza w obu tych chorobach może wynikać więc zarówno z deficytu insuliny, związanego z mniejszą sekrecją tego hormonu, jak i z insulinooporności obwodowej.

Dotychczasowe dane literaturowe wskazują na istotną rolę w regulacji zaburzeń endokrynnych w chorobach trzustki insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF), w tym głównie białka IGF-1 oraz IGFBP-2. Być może oznaczenie białek osi IGF może być pomocne w różnicowaniu cukrzycy typu 2 od cukrzycy związanej z RT. Również lipokaliny, a w tym szczególnie adipokina, mogłyby spełniać rolę biomarkera wczesnych zmian o charakterze RT.

Dlatego też zrozumiałe jest zainteresowanie Autorki tym niezwykle istotnym problemem, jakim jest ocena zaburzeń funkcji endokryennej w pacjentów z PZT i rakiem gruczołowym narządu. Dodatkowo cel opracowania to także ocena IGF-1, białka wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu 2 (IGFBP-2) oraz białka wiążącego retinol 4 (RBP-4) w surowicy pacjentów z PTZ oraz nowo wykrytym RT, a także poszukiwanie korelacji pomiędzy stężeniami tych białek a długotrwałą bądź świeżo wykrytą cukrzycą, oraz ocena użyteczności ilorazu IGF-1/IGFBP-2 we wczesnym wykryciu raka gruczołowego trzustki.

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska to właściwie opublikowany już jednorodny materiał, stanowiący 4 publikacje, w tym jedną pracę poglądową, opublikowane w pismach o znaczącym współczynniku oddziaływania (IF) i/lub punktacji MNiSW. We wszystkich publikacja pani Barbara Włodarczyk jest pierwszym Autorem.

Pierwsza praca pogładowa, pokazująca rolę osi insulinopodobnego czynnika wzrostu we wczesnej diagnostyce RT, opublikowana została w roku 2018 w piśmie *J Clin Gastroenterol* (**IF 2,724, 70 punktów MNiSW**), omawia potencjalny mechanizm fenomenu insulinooporności obwodowej w RT, oraz opublikowane dotychczas dane na ten temat i stanowi nie tylko znakomity wstęp do dalszych prac badawczych, ale także uzasadnienie podjętych przez Autorkę badań.

Kolejna publikacja dotycząca tego samego zagadnienia to badanie poziomu IGF-1 oraz białka wiążącego retinol u pacjentów ze świeżo wykrytym rakiem trzustki. Praca ta została opublikowana w *Pancreatology* (**IF 2,763, 70 punktów MNiSW**). W konkluzji Autorka pisze, że cukrzyca towarzysząca RT nie wpływa na poziom IGF-1, w przeciwieństwie do cukrzycy u pacjentów z PZT. Także stężenie białka wiążącego retinol nie okazało się przydatnym markerem w diagnostyce RT.

Trzecia praca z załączonego cyklu publikacji, opublikowana w *J Clin Gastroenterol* (**IF 2,973, 70 punktów MNiSW**), dotyczy badania stężenia IGF-1 oraz IGFBP-2 jako nowych biomarkerów w wykrywaniu raka trzustki. Uzyskane wyniki pozwoliły na określenie roli współczynnika IGF-1 do IGFBP-2 w detekcji RT. Zgodnie z badaniami przedstawionymi przez zespół, współczynnik mniejszy bądź równy 0,85, okazał się przydatnym testem diagnostycznym u pacjentów z rakiem trzustki.

Ostatnia praca z załączonego cyklu opublikowana jest w *Przeglądzie Gastroenterologicznym* (**punkty MNiSW – 40**). Praca ta dotyczy roli stężenia IGF-1 oraz IGFBP-2 jako potencjalnych biomarkerów w diagnostyce różnicowej RT oraz PZT, szczególnie w odniesieniu do występującej w obu chorobach cukrzycy trzustkowej. W konkluzji Autorzy stwierdzają, iż oznaczanie obu markerów może wesprzeć diagnostykę różnicową raka i przewlekłego zapalenia trzustki w grupie pacjentów ze współistniejącą cukrzycą.

Dodatkowo przedstawiona mi do oceny praca, poza przedstawionymi publikacjami zawiera obszerny wstęp, w którym Autorka omawia obraz kliniczny PZT oraz raka trzustki, skupiając się głównie na konieczności badań przesiewowych

u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą. Omawia szeroko dostępne dane na temat patogenezы cukrzycы związanej z chorobami trzustki, a także funkcjonowanie osi IGF i jej potencjalne znaczenie w różnicowaniu cukrzycы. Wstęp napisany jest poprawnym, zrozumiałym językiem, wskazuje na swobodne poruszanie się Autorki w przedstawianych zagadnieniach, a także bardzo dobrą znajomość przedstawianej literatury.

W podsumowaniu danych uzyskanych w przedstawionym cyklu prac Autorka stwierdza:

1. Cukrzyca została zdiagnozowana u ponad 1/3 pacjentów z PZT i RT. U ponad połowy chorych z rakiem gruczołowym narządu była to świeżo wykryta cukrzyca, ze średnim czasem trwania 6 miesięcy.
2. Nie uzyskano konstruktywnych wyników dotyczących zmian stężenie IGF-1 u pacjentów z RT
3. U pacjentów ze współistniejącą cukrzycą wykazano obniżenie IGF-1, zarówno w grupie chorych z rakiem gruczołowym narządu jak i przewlekłym zapaleniem
4. U pacjentów z PZT stwierdzono wyższe stężenia IGFBP-2 niż w raku trzustki, nie wykazano natomiast różnicy stężeń tego parametru w przypadku współistnienia cukrzycы
5. Wykazano przydatność diagnostyczną ilorazu IGF-1/IGFBP-2, gdzie wartość niższa lub równa 0,85 skutkuje 99% czułością i 97% swoistością w wykrywaniu raka trzustki
6. Stężenie lipokaliny RBP-4 nie jest związane z wystąpieniem zaburzeń endokrynnych zarówno w przebiegu PZT jak i RT

Uzyskane wyniki można określić jako nowatorskie i przydatne w pracy klinicznej, wpisują się one znakomicie w prowadzoną od lat dyskusję na temat markerów przydatnych w różnicowaniu pomiędzy rakiem trzustki a jej przewlekłym zapaleniem, co do dzisiaj jest ogromnym wyzwaniem klinicznym.

Przedstawione publikacje mają **łącznie IF 8,46 oraz 250 punktów MNiSW**, co jest wystarczającą oceną wagi i jakości przedstawionych wyników. Rzadko zdarza się oceniać rozprawę doktorską o tak wysokiej wartości naukowej. Nic zresztą dziwnego, praca powstała przecież w wiodącym i znanym nie tylko w Polsce ośrodku trzustkowym, pod kierownictwem wybitnych specjalistek w tej dziedzinie.

Również Autorka przedstawionej rozprawy nie jest w środowisku gastroenterologów postacią anonimową, była wielokrotnie wyróżniana i nagradzana przez PTG-E, ostatnia nagroda za najlepszą pracę wśród młodych gastroenterologów została przyznana przed kilkoma dniami. Dodatkowo uzyskała w tym roku wyróżnienie Fundacji „Złoty Otis” za najlepszy debiut naukowy, jest także obecnie członkiem grupy *Pancreas 2000*, co na pewno pozwoli Jej na nawiązanie współpracy zagranicznej z młodymi pankreatologami.

Jednym słowem jestem głęboko przekonana nie tylko o wysokiej wartości przedstawionej rozprawy, co zresztą dobitnie podkreśla wysoki IF przedstawionych prac, ale także o dalszym rozwoju naukowym Doktorantki.

Z obowiązku recenzenta powinnam zgłosić także swoje uwagi do rozprawy doktorskiej, co w przypadku tak dobrze opublikowanego cyklu prac nie ma większego znaczenia. Pozwolę sobie jedynie zwrócić uwagę na drobne nieścisłości językowe w pisany po polsku wstępie czy też wnioskach, jak np. określenie, że „oznaczenie lipokaliny nie jest związane z...”. Jest to oczywisty lapsus językowy, ponieważ oznaczenie tego parametru na pewno było w jakiś sposób związane, choćby intencjami i zamysłem pracy, z przedstawionymi chorobami, natomiast wnioskuję z tego, że nie było zależności pomiędzy stężeniem tego parametru a występowaniem zaburzeń endokrynnych.

Oczywiście drobne uwagi stylistyczne w niczym nie umniejszają wartości tej interesującej pracy, w której poza wszystkimi omówionymi zasługami Autorki widać też logiczne i precyzyjne myślenie zarówno Promotorki jak i oczywiście Kierownika Kliniki i konsekwentne dążenie do rozwikłania ważnych aspektów

występowania zaburzeń endokrynych w przebiegu raka trzustki oraz jej przewlekłego zapalenia, co przełożyć się może w przyszłości na poprawę nie tylko różnicowanie pomiędzy tymi chorobami, ale także mieć znaczenie z perspektywy badań przesiewowych w kierunku RT u pacjentów ze świeżo wykrytą cukrzycą.

W podsumowaniu chciałam podkreślić iż rozprawa jest bardzo ciekawa, dobrze udokumentowana, przedstawiająca ciekawe i nowatorskie wyniki o niewątpliwym aspekcie poznawczym, z ewentualną możliwością znaczenia praktycznego w przyszłości. Jak już podkreślałam, wskazuje to zarówno na dużą dojrzałość Autorki, jak również na profesjonalny nadzór nad pracą na wszystkich etapach jej powstawania.

Pracę oceniam bardzo wysoko, zarówno ze względu na interesujący problem badawczy, prawidłową metodykę zastosowanych badań jak też i umiejętność samodzielnego rozwiązania postawionego problemu przez Autorkę.

Zwracam się przeto do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z wnioskiem o dopuszczenie pani Barbary Włodarczyk do dalszych etapów przewodu doktorskiego, **wnioskuje jednocześnie o wyróżnienie tej niezwykle wartościowej i ocenionej przecież wysoko nie tylko przeze mnie, ale także przez wielu recenzentów przedstawionych publikacji, pracy.**

05.08.2020

