

RECENZJA

rozprawy doktorskiej lek. Michała Właźlaka

pt. **Przydatność oznaczania markerów nowotworowych Ca 19.9 i CEA
w diagnostyce różnicowej guzów torbielowatych trzustki**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Janusz Strzelczyk

- I. Praca jest maszynopisem liczącym 53 strony. Zilustrowana jest 10 tabelami, 9 rycinami i zawiera 93 pozycje piśmiennictwa. Autor podzielił treść pracy na 11 rozdziałów, z czego 2 ostatnie to streszczenia w języku polskim i angielskim.
- II. **Temat** rozprawy stanowi ocena przydatności oznaczania markerów nowotworowych Ca 19.9 i CEA w diagnostyce różnicowej guzów torbielowatych trzustki.
Tematyka rozprawy jest wybitnie interesująca pod kątem poznawczym jak i klinicznym. Wykrycie idealnego markera nowotworowego, który byłby wysoce swoisty dla raka trzustki i pozwolił na pewne zróżnicowanie charakteru zmiany torbielowatej trzustki jest oczekiwane

od dłuższego czasu. Jak dotąd nie ma jednego, powszechnie stosowanego, swoistego narzędzia, które z dostateczną czułością wykryje odpowiedni typ nowotworu torbielowatego trzustki. Niesie to za sobą między innymi możliwość przeoczenia nowotworu u pacjenta obserwowanego z powodu zmiany torbielowatej trzustki lub doprowadzić może do podjęcia błędnej decyzji o operacji resekcyjnej (łagodne nowotwory torbielowate surowicze u pacjentów z dużym ryzykiem okołoperacyjnym), a jak powszechnie wiadomo wyselekcjonowanie pacjentów z SCN zmniejsza ryzyko podjęcia błędnej decyzji terapeutycznej u wybranych pacjentów i obniża koszty leczenia

- III. **Wstęp**, zawierający się w 15 stronach maszynopisu, jest obszernym wykładem dotyczącym podziału i charakterystyki zmian torbielowatych trzustki, ich diagnostyki różnicowej z uwzględnieniem badań obrazowych i laboratoryjnych. Tutaj Doktorant wspomina też o sposobach postępowania terapeutycznego. Rozdział ten stanowi dobre wprowadzenie do poruszanych w pracy zagadnień. Dokumentuje szeroką znajomość zarówno zagadnień klinicznych, jak i biochemicznych podstaw diagnostyki oraz monitorowania wyników leczenia torbieli trzustki.

Autor w swojej rozprawie skupił się na opracowaniu metod diagnostycznych, które pozwoliłyby na różnicowanie zmian torbielowatych nienowotworowych z torbielami nowotworowymi nie – i śluzowymi. Zdaje sobie sprawę z tego, że w powszechnym użyciu są różne markery wykrywane we krwi, tkankach i płynach ustrojowych, które mogą świadczyć o zaawansowaniu procesu nowotworowego. Natomiast kliniczna poszczególnych markerów jest różna, zależy od ich powszechnej dostępności w diagnostyce, jak i, co jest oczywiste, czułości i specyficzności. Zatem biorąc pod uwagę to, że diagnostyka nowotworów torbielowatych trzustki na podstawie markerów w surowicy jest kontrowersyjna, a prawidłowe stężenie markera CEA i Ca 19.9 w surowicy krwi nie wyklucza zarówno torbieli śluzowej jak i złośliwego charakteru guza torbielowatego, temat poruszany przez doktoranta jest niezwykle ciekawy

- IV. **Cele pracy** są przedstawione klarownie i jednoznacznie, a ich wybór jest dobrze uzasadniony zarówno z punktu widzenia poznawczego, jak i praktycznego. Autor postawił dwie hipotezy badawcze, które następnie weryfikował.
- V. W rozdziale **Materiały i Metody**, na 3 stronach maszynopisu opisana jest grupa badana, metodyka badawcza i analiza statystyczna uzyskanego materiału. Do badania zakwalifikowano 125 pacjentów, u których bezpośrednio przed leczeniem operacyjnym zmiany torbielowatej trzustki oznaczono stężenie markerów nowotworowych: Ca 19.9 i CEA

w surowicy krwi oraz u których wykonano pooperacyjne badanie histopatologiczne. W celu weryfikacji hipotez badawczych wykonano dwa podziały pacjentów. Pierwszy obejmował grupę chorych z pseudotorbielami trzustki (n = 70) stanowiącą kontrolę oraz grupę badawczą obejmującą chorych na nowotwory torbielowate trzustki (n = 55). Drugi podział różnicował potencjał złośliwości zmian torbielowatych trzustki obejmując chorych z pseudotorbielami (n = 70), oraz chorych z torbielami nowotworowymi nie-śluzowymi (SCN i SPN, n = 25) i torbielami nowotworowymi śluzowymi (MCN i IPMN, n = 30)

Chorzy nie byli przed zabiegiem operacyjnym leczeni onkologicznie. Retrospektywnie przeanalizowano stężenie CEA i CA19.9, oznaczone z krwi żyłnej pobranej przy zastosowaniu standardowej procedury obowiązującej w USK nr 1 im. N. Barlickiego w Łodzi.

Opis analizy statystycznej jest bogaty i dowodzi dobrego opanowania przez Doktoranta metod analitycznych. Dobór metod statystycznych jest właściwy i pozwala na właściwą ocenę uzyskanych wyników.

- VI. Rozdział **Wyniki** zajmuje 10 stron maszynopisu. W analizie pierwszego podziału, czyli chorych z pseudotorbielą lub torbielą nowotworową trzustki, nowotwory złośliwe trzustki występowały w grupie guzów IPMN i MCN. Wszystkie guzy SPN i SCN były zmianami łagodnymi. Średnie stężenie w surowicy markera nowotworowego Ca 19.9 nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupą kontrolną a grupą badawczą. Istotną statystycznie różnicę doktorant stwierdził w zakresie markera nowotworowego CEA. Osoby z grupy kontrolnej posiadały wyższy poziom CEA niż osoby z grupy badawczej (p = 0,036). Siła tego efektu była jednak słaba. W kolejnym kroku analiz statystycznych postanowiono sprawdzić czy torbiele nowotworowe śluzowe (IPMN oraz MCN) różnią się od torbieli nowotworowych nie-śluzowych (SCN oraz SPN) i pseudotorbieli (grupa kontrolna) w zakresie markera Ca 19.9 nie znaleziono różnic statystycznych. Poziom CEA nie różnił się statystycznie w przypadku pseudotorbieli, torbieli nowotworowych śluzowych i torbieli nowotworowych nie-śluzowych.
- VII. Wielopłaszczyznowa analiza pozwala Autorowi na wyciągnięcie 2 ważnych i wynikających z pracy **wniosków**. Wnioski te jednak są zdaniem recenzenta zbyt obszerne i mają cechy dyskusji.
- VIII. W **Dyskusji** (10 stron maszynopisu) Doktorant krytycznie odnosi się do uzyskanych wyników. Ta część rozprawy dowodzi zrozumienia tematyki badań jak i świadczy o wystarczającej dojrzałości naukowej Doktoranta, co przejawia się świadomą oceną własnych wyników w konfrontacji z wynikami publikowanymi przez innych autorów.

- IX. **Piśmiennictwo** jest wystarczająco obszerne i adekwatne, a jego dobór potwierdza dobrą znajomość dostępnej i aktualnej literatury tematu poruszanego w rozprawie.
- X. Kolejne rozdziały to spis tabel i rycin, oraz wykaz skrótów
- XI. Pracę kończą dwa kolejne rozdziały będące streszczeniem w języku polskim i angielski.

XII. Uwagi recenzenta

1. Zdaniem recenzenta wykaz skrótów powinien znajdować się na początku dysertacji, co ułatwiłoby poruszanie się w tekście.
2. W kryteriach wykluczenia (punkt C) obejmują „brak oznaczenia markera Ca 19.9 i/lub CEA w surowicy krwi przed leczeniem operacyjnym lub oznaczenie markera Ca 19.9 i/lub CEA po leczeniu operacyjnym” powinno być: „oznaczenie markera Ca 19.9 i/lub CEA w surowicy krwi tylko po leczeniu operacyjnym”.
3. Proponuję skrócenie i zredagowanie wniosków tak, aby wynikały wprost z celów pracy.
4. Autor w opisie wyników i dyskusji nie różnicuje płci badanych (zapewne zgodnie z ogólnie panującą modą), niemniej jednak w związku z tym, że różne zmiany torbielowate mogą być związane z płcią pacjenta, należało by rozważyć celowość takiej analizy przy przygotowywaniu publikacji.
5. W spisie tabela 8 opisana jest jako tabela 18 – do poprawy numeracji

Powyższe dwa punkty są jedynie uwagami recenzenta, nie umniejszające wartości pracy.

6. Pytanie Recenzenta: czy Doktorant brał pod uwagę ewentualny nikotynizm w ocenianych grupach?

Podsumowując:

Praca doktorska stanowi oryginalne dokonanie Doktoranta, oraz świadczy o dobrym opanowaniu przez niego warsztatu badawczego. Temat poruszany przez Doktoranta jest ważny klinicznie. Mimo, że nie została jednoznacznie udowodniona przydatność oznaczenia markerów nowotworowych Ca 19.9 i CEA w diagnostyce różnicowej guzów torbielowatych trzustki uważam, że dysertacja stanowi cenny wkład w rozwój nauki o zmianach torbielowatych trzustki.

Upoważnia mnie to do stwierdzenia, że rozprawa spełnia wymogi stawiane pracom doktorskim i dlatego przedstawiam Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lekarza Michała Właźlaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. dr hab. n. med. Wojciech Lisik

2178161 Prof. dr hab. n. med.
Wojciech Lisik
specjalista chirurgii ogólnej
i onkologicznej
transplantolog kliniczny

