

Poznań, 29.04.2019

Prof. dr hab. Tomasz Banasiewicz  
Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Onkologii Gastroenterologicznej  
Uniwersytetu Medycznego im K. Marcinkowskiego w Poznaniu

**Ocena rozprawy doktorskiej lek med. Michała Właźlaka: „Przydatność oznaczania markerów nowotworowych Ca19.9 i CEA w diagnostyce różnicowej guzów torbielowatych trzustki”**

Nowotwory trzustki to wciąż wielki problem współczesnej medycyny. Ich wczesne rozpoznanie, na etapie pozwalającym na radykalne leczenie chirurgiczne, jest wciąż trudne. Zazwyczaj zmiany te rozpoznawane są zbyt późno, co powoduje, iż przeżywalność w tej grupie chorych należy do najniższych wśród wszystkich nowotworów złośliwych. Cały czas poszukiwane i weryfikowane są metody wczesnego rozpoznania. Poszukiwania dotyczą wszystkich aspektów diagnostyki, zarówno obrazowej jak i szeroko pojętej biochemicznej. Analizowane markery, tj. Ca 19.9 i CEA należą do prostych i dostępnych badań, potencjalnie użytecznych w diagnostyce różnicowych torbieli trzustki.

Torbiele trzustki to trudne diagnostycznie zmiany, charakteryzują się dużą heterogennością, tak morfologii jak i przebiegu klinicznego oraz potencjałem złośliwienia sięgającym 20%. Każdy chyba chirurg, zajmujący się chirurgią przewodu pokarmowego, zetknął się z problemem klinicznym niejednoznacznej torbieli trzustki z dużym ryzykiem współistnienia nowotworu złośliwego

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek med. lek med. Michała Właźlaka: „Przydatność oznaczania markerów nowotworowych Ca19.9 i CEA w diagnostyce różnicowej guzów torbielowatych trzustki” stawia sobie za cel analizę poziomu stężenia markerów Ca 19.9 i CEA w surowicy pacjentów i określenie ich przydatności w diagnostyce nowotworów złośliwych trzustki. Temat ten jest ważny i aktualny, zarówno z naukowego jak i klinicznego punktu widzenia.

Rozprawa zawiera 53 strony wydruku komputerowego. Obejmuje ona 11 rozdziałów, rozdziały 1, 4 i 8 zawierają kolejne podrozdziały. Tekst pracy uzupełniony jest o 10 tabel i 9 rycin. Piśmiennictwo obejmuje 93 prawidłowo dobrane, aktualne pozycje.

Praca zredagowana jest w sposób typowy dla rozpraw doktorskich, z dbałością o przejrzysty układ pracy oraz właściwy dobór rycin i tabel, ułatwiających zapoznanie się z wynikami. Nie znalazłem informacji dotyczącej uzyskania zgody Komisji Bioetycznej.

Wstęp zawiera ciekawe omówienie analizowanego problemu, unika zbyt obszernego omawiania zagadnień niezwiązanych z głównym nurtem pracy i skupia się na zmianach torbielowatych trzustki, ze szczególnym zwróceniem uwagi na torbiele o wysokim potencjale złośliwości. Autor zwraca uwagę na trudności w diagnostyce obrazowej w zakresie różnicowania torbieli. Myślę, że warto podkreślić również istotny problem kliniczny, jakim jest trudność z pobraniem materiału do badania (biopsja gruboigłowa, EUS, biopsja otwarta) oraz różnicowania w badaniu histopatologicznym, przy często skąpym lub brzeźnie pobranym materiale

Autor doktoratu wyznaczył sobie 2 cele badawcze: zbadanie stężenia markera Ca19.9 i CEA surowicy i porównanie grup pseudotorbela torbielami nowotworowymi z innymi torbielami oraz określenie wartości diagnostycznej w/wym markerów w grupach pacjentów z różnego rodzaju zmianami torbielowatymi trzustki. Obydwa cele dotyczą, przedstawionego w streszczeniu, zagadnienia poprawy możliwości diagnostycznych w tej grupie pacjentów

W rozdziale dotyczącym materiału i metody określono kryteria włączenia i wyłączenia, w opisie grup pacjentów brakuje mi nieco podania dokładnego czasu jaki minął od oznaczenia stężenia badanych markerów (użyte jest określenie „bezpośrednio przed leczeniem operacyjnym”) do pobrania materiału do badania histopatologicznego. Badana grupa pacjentów, będąca grupą jednośrodkową, obejmuje 125 osób, co jest relatywnie dużą grupą, przy czym w podziale na podgrupy biorąc pod uwagę potencjał złośliwości, liczebności grup są wystarczające dla przeprowadzenia analiz statystycznych. Nie znalazłem informacji, u ilu pacjentów wynik badania histopatologicznego pochodził z badania pełnej (usuniętej) zmiany, u ilu zaś z pobranego śródoperacyjnie wycinka i jaka była procedura pobierania wycinka (biopsja, wycięcie). Jako chirurg, mający w swej pracy zawodowej kilkuletnią historię pracy w Katedrze Patomorfologii, byłbym również zainteresowany opisem metody badania histopatologicznego, w tym użytych badań immunohistochemicznych. Ciekawi mnie również, w jakim odsetku wynik badania był niejednoznaczny i czy, w przypadku wycinka, nie zdarzyły się badania niediagnostyczne, lub których wynik był niepewny. W dużej części zmian torbielowatych badanie wycinka może nie dać jednoznacznego

wyniku, lub też wynik ten może być niemiarodajny dla całej badanej zmiany. Oczywiście brak tych informacji nie obniża wartości pracy, powyższe badania dyktowane się ciekawością chirurga, mającego często problem z uzyskaniem jednoznacznej diagnozy operowanej zmiany. Wydaje mi się również, iż w opisie badanych grup powinna znaleźć się informacja dotycząca innych nowotworów/przerzutów u pacjentów. Ich potencjalna obecność może mieć wpływ na stężenie badanych markerów nowotworowych, zwłaszcza w przypadku innych synchronicznych nowotworów czy przerzutów do płuc. W przygotowaniu publikacji z prowadzonych badań uzupełnienia takie wydają się być uzasadnione. Bardzo ciekawa byłaby również informacja na temat przebytego zapalenia trzustki (obecność, czas od, nasilenia, stan aktualny), mogącego wpływać na stężenie markerów, aczkolwiek retrospektywny charakter pracy mógł uniemożliwić uzyskanie takich precyzyjnych informacji

Wyniki w sposób uporządkowany przedstawiają kolejne etapy badań, tabele i ryciny w sposób przejrzysty pozwalają na zapoznanie się z uzyskanymi wynikami. Kilukrotnie pojawia się określenie „grupa badawcza” zamiast „grupa badana”. Użycie złożonych wykresów pudełkowych poszerzonych o wartości odstające pozwala na jednoznaczną i prostą ocenę uzyskanych wyników wraz z ich „rozrzutem”. Wyniki są odzwierciedleniem kolejnych etapów badań, prowadzonych zgodnie z przyjętymi celami.

Dyskusja jest dobrze skonstruowana, podoba mi się odniesienie uzyskanych wyników zarówno do literatury, jak i własna interpretacja tych wyników z uwzględnieniem istotnych aspektów praktycznych czy klinicznych. Ciekawe i ważne jest również odniesienie do kalkulatorów, umożliwiających indywidualne szacowanie ryzyka, zależnie od danych klinicznych i wyników badań. Wydaje się, iż ta właśnie droga wspomagania decyzyjnego na bazie szerokiego spektrum dostępnych informacji, może być w najbliższej przyszłości ważnym uzupełnieniem diagnostyki i czynnikiem poprawiającym jej skuteczność

Wnioski stanowią podsumowanie przeprowadzonych badań i w pełni nawiązują do stawianych przez Autora celów. Średnie stężenia badanych markerów nie odbiegały od normy, nie pozwalały również na różnicowanie pseudotorbieli, torbieli nowotworowych śluzowych i nie-śluzowych. Markery Ca 19.9 i CEA mogą pełnić jedynie rolę w diagnostyce torbieli nowotworowych jedynie, gdy ich poziom jest podwyższony. Wzrost jednego z tych markerów może być również istotnym wskazaniem w

różnicowaniu torbieli nowotworowej śluzowej od nie-śluzowej. Natomiast obydwie markery mają niską wartość predykcyjną ujemną co oznacza, że prawidłowy ich wynik nie różnicuje obydwu typów nowotworu.

Streszczenie jest, zgodnie ze swą definicją, precyzyjne i ograniczone do najistotniejszych stwierdzeń. Wniosek jednoznacznie określa rzeczywistą przydatność badanych markerów, które mogą być, ze względu na wysoką swoistość, uzupełnieniem pozostałych badań i wywiadu. Wniosek ten nie jest może optymistyczny dla chirurga, ale jest rzetelnym podsumowaniem przeprowadzonych badań z poprawnie wykonaną analizą statystyczną i interpretacją przeprowadzonych badań.

Uważam, iż przedstawiona mi do oceny praca doktorska spełnia wymogi Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 ze zm. (Rozprawa doktorska, przygotowywana pod opieką promotora albo pod opieką promotora i promotora pomocniczego, o którym mowa w art. 20 ust. 7, powinna stanowić oryginalne rozwiązanie problemu naukowego (...) oraz wykazywać ogólną wiedzę teoretyczną kandydata w danej dyscyplinie naukowej (...) oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej (...)).

Wobec powyższego wnioskuję do wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. med. Michała Wlazłaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem

prof. dr hab. n. med. Tomasz Banasiewicz  
specjalista chirurgii ogólnej, proktolog  
8024130

Prof. dr hab. Tomasz Banasiewicz  
Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Onkologii Gastroenterologicznej  
Uniwersytetu Medycznego im K. Marcinkowskiego w Poznaniu