

Łódź, 3 grudnia 2021 roku

Ocena pracy doktorskiej

lekarza Tomasza Klimczaka

p. t.

Ekspresja immunohistochemicznych markerów CDX-2 oraz p53 jako użyteczne narzędzie w diagnostyce dysplazji gruczołów w przebiegu przełyku Barretta.

Przełyk Barretta jest jednostką kliniczną i morfologiczną dotyczącą dolnego odcinka przełyku. Z patomorfologicznego punktu widzenia jest to zamiana nabłonka wielowarstwowego płaskiego wyściełającego przełyk na ogniska nabłonka cylindrycznego. Zmianie tej najczęściej towarzyszą ogniska metaplazji jelitowej, która może być kompletna, lub trudniejsza do diagnostyki metaplazja niekompletna. Widywane są także ogniska ektopowej błony śluzowej żołądka. Najczęściej chorują starsi mężczyźni, często otyli i używający nikotyny. Większość przypadków przełyku Barretta jest następstwem refluksu żołądkowo-przełykowego i uszkodzenia nabłonka wielowarstwowego płaskiego kwaśną treścią żołądkową. Niekiedy zmiana ta towarzyszy również przepuklinie wślizgowej rozworu przełykowego przepony. Najczęstsze objawy przełyku Barretta to zgaga, odbijania, nudności i bóle w nadbrzuszu. Największym jednak problemem przełyku Barretta jest fakt, że stanowi on czynnik ryzyka rozwoju raka gruczołowego przełyku. Bywa on najczęściej poprzedzany przez dysplazję gruczołów małego i lub dużego stopnia. Wczesne rozpoznanie ognisk dysplazji w obrębie przełyku Barretta umożliwia zastosowanie schematów postępowania, które pozwalają na uniknięcie rozwoju naciekającego nowotworu.

Niniejsza rozprawa stanowi próbę zastosowania markerów immunohistochemicznych do ujawnienia dysplastycznych cew gruczołowych.

Przedstawiona mi do oceny praca dotyczy więc aktualnego i ważnego problemu, jakim jest próba oceny roli białek CDX2 i p53 w ujawnianiu ognisk dysplazji. Należy podkreślić, że podjęty przez Autora problem jest w świetle powyższych

rozważań dodatkowo istotnym zagadnieniem praktycznym. Aktualność pracy podnosi również fakt wykorzystania nowoczesnego warsztatu badawczego, w tym badań immunohistochemicznych.

Praca jest napisana i opracowana w układzie typowym dla rozpraw doktorskich. Rozprawa zawiera 12 tabel, oraz 19 starannie wykonanych rycin. Piśmiennictwo obejmuje 123 pozycji. Na podstawie sprawdzenia cytowań wrywkowo wybranych pozycji mogę przyjąć, że sposób przytaczania danych literaturowych jest poprawny. Praca napisana jest na ogół dobrą polszczyzną, a sposób formułowania myśli jest jasny i zrozumiały. Na podkreślenie zasługuje zwięzłość pracy, co czyni ją przejrzystą i łatwą w czytaniu, choć z natury rzeczy dotyczy ona materii dość złożonej. Zwraca również uwagę (szczególnie we wstępie i dyskusji) wiedza Autora nie tylko w dziedzinie obejmującej techniki diagnostyki klinicznej patologii przełyku Barretta, lecz również w zakresie zagadnień dotyczących nowoczesnej diagnostyki patomorfologicznej z zastosowaniem nowoczesnych technologii. Doktorant z łatwością porusza się w gąszczu skomplikowanych i wysoko specjalistycznych danych.

Przechodząc do omówienia poszczególnych części pracy pozwalam sobie przedstawić je w postaci uwag nieco bardziej szczegółowych.

Tytuł pracy dobrze odzwierciedla zamiary badawcze Doktoranta.

Obszerny **Wstęp** omawia szczegółowo epidemiologię, obraz kliniczny i morfologiczny przełyku Barretta, ze szczególnym uwzględnieniem patomechanizmu jego powstawania, objawów, zasad rozpoznawania i standardów postępowania. Na stronie 9 w podpisie Ryc. 1a obrazującej typy przepukliny rozworu przełykowego określenie „aparatu wpustowej” powinno w sposób oczywisty być zastąpione określeniem „aparatu wpustowego”. Równie szczegółowo Autor omówił dysplazję cew gruczołowych przełyku Barretta oraz raka Barretta. W rozdziale poświęconym dysplazji pojawiło się określenie „-inwazyjna choroba nowotworowa (rak in situ, rak naciekający). Należy pamiętać, że rak in situ jest rakiem przedinwazyjnym, nie przekraczającym granicy błony podstawnej i z całą pewnością nie może być zaliczony do inwazyjnej choroby nowotworowej. Wstęp zawiera również omówienie białek CDX2 i p53, których ekspresja może być pomocna w identyfikacji ognisk dysplazji w przełyku Barretta.

Cel i Założenia pracy dobrze opisują zamierzenia badawcze Autora, choć cel „Próba poprawienia skuteczności diagnozowania ...” należy raczej do patomorfologa, nie do klinicysty.

W rozdziale **Materiał i metody badawcze** dobór materiału do badań jest omówiony szczegółowo. Na badanie uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej U.M. Liczba pacjentów poddanych badaniu jest dostatecznie duża, by umożliwić prawidłowe wnioskowanie, wsparte dobrze dobranymi metodami statystycznymi. Grupę badaną stanowiło 53 pacjentów, u których w badaniu endoskopowym stwierdzono cechy przełyku Barretta. Grupę porównawczą stanowiły wycinki przełyku pobrane od 10 pacjentów bez cech przełyku Barretta, poddawanych rutynowej gastrokopii w przeddzień planowanej cholecystektomii. Podział grupy badanej na podgrupy budzi jednak poważne wątpliwości. Podgrupę I liczącą 11 pacjentów Doktorant określił jako grupę, gdzie standardowe badanie histopatologiczne nie potwierdziło obecności BE z powodu braku metaplazji jelitowej. Patomorfologicznie stwierdzono jednak zapewne obecność ognisk błony śluzowej typu żołądkowego, co spełnia patomorfologiczne kryteria rozpoznania przełyku Barretta.

Większy problem stanowi jednak licząca 42 chorych podgrupa II określona przez Doktoranta jako „pacjenci, u których nie stwierdzono cech histopatologicznych BE”, W rozdziale Interpretacja wyników natomiast grupę II określono jako „potwierdzony histopatologicznie BE”. Można sądzić więc, że określenie w rozdziale **Materiał i metody badawcze** „pacjenci, u których nie stwierdzono cech histopatologicznych BE” znalazło się tam przez pomyłkę.

Wyniki przedstawione są formie przejrzystych tabel i rycin oraz w sposób zwięzły i konsekwentny omówione. Wykazano istnienie statystycznie znamiennych różnic występowania ekspresji CDX2 i p53 pomiędzy grupa kontrolną i badaną oraz między podgrupami.

W **Dyskusji** Autor umiejętnie zestawiał wyniki swoich badań z danymi z literatury, a obszernie rozważania dotyczące interpretacji rezultatów pracy świadczą o głębokiej znajomości tej problematyki.

Wnioski wymagają niewielkiego komentarza. Używanie metod immunohistochemicznych do wykrywania metaplazji jelitowej jest mało celowe, ponieważ stosowane zazwyczaj metody histochemiczne nie pozwalają jej przeoczyć.

Przedstawione przeze mnie drobne mają charakter redakcyjny i nie umniejszają zasadniczych walorów pracy.

Na podstawie dokonanej oceny stwierdzam, że rozprawa doktorska zatytułowana **"Ekspresja immunohistochemicznych markerów CDX-2 oraz p53 jako użyteczne narzędzie w diagnostyce dysplazji gruczołów w przebiegu przelyku Barretta."** stanowi samodzielne rozwiązanie przez Doktoranta problemu naukowego oraz wykazała jego ogólną wiedzę teoretyczną.

Praca odpowiada ustawowym warunkom stawianym rozprawom na stopień doktora nauk medycznych i w związku z tym mam zaszczyt i przyjemność przedstawić Wysokiej Radzie Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lekarza **Tomasza Klimczaka** do dalszych etapów przewodu doktorskiego

prof. dr hab. n. med. Marian Danilewicz

Kierownik Zakładu Patomorfologii

WSZ w Skierniewicach

