

Prof. dr hab. n. med Jan Karczewski
Kierownik Zakładu Zdrowia Publicznego
Państwowa Szkoła Wyższa
im. Papieża Jana Pawła II
Biała Podlaska

RECENZJA

rozprawy doktorskiej w dziedzinie nauk medycznych, dyscyplina medycyna, mgr Patrycji Kuczyńskiej „Ocena ekspresji wybranych cząstek adhezyjnych z rodziny CEACAM w raku żołądka” zlecona uchwałą Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z dnia 25.06.2019 roku.

Zlecona mi do recenzji praca doktorska wykonana w Zakładzie Patomorfologii Ogólnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku pod kierunkiem promotora: dr hab. n. med. Anny Pryczynicz i promotora pomocniczego: dr n. med. Justyny Zińczuk jest stale aktualnym tematem badawczym z racji zagrożenia wystąpieniem raka żołądka. Rak żołądka jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych i stanowi trzecią przyczynę śmierci na świecie spowodowaną nowotworem. W większości przypadków guzy przewodu pokarmowego są nowotworami źle rokującymi, o czym świadczy niewielka różnica pomiędzy zapadalnością i umieralnością. Rocznie na świecie stwierdza się około 1 miliona nowych przypadków raka żołądka oraz około 740 000 zgonów z jego powodu. Mimo, że w Polsce, podobnie jak i na całym świecie obserwuje się spadek zachorowalności i umieralności z powodu nowotworów żołądka, to nadal współczynniki te w naszym kraju są jedne z najwyższych w Europie. Występowanie nowotworów żołądka jest zróżnicowane także w obrębie płci. Stwierdza się 2-3 razy częstsze występowanie raka u mężczyzn niż kobiet. W Polsce rak żołądka zajmuje 4 miejsce na liście zachorowań na najczęstsze nowotwory złośliwe wśród mężczyzn oraz 6. wśród kobiet. Zachorowalność wzrasta wyraźnie wraz z wiekiem. Nie opisano

jednoznacznych czynników etiologicznych odpowiedzialnych za rozwój raka żołądka, istnieją jednak czynniki ryzyka, które zwiększają prawdopodobieństwo jego wystąpienia. Większy jest udział czynników środowiskowych niż genetycznych na wystąpienie stanu chorobowego. Dzięki badaniom epidemiologicznym poznano szereg czynników ryzyka obecnych w środowisku i związanych w dużym stopniu z dietą, spożywaniem alkoholu, paleniem papierosów, stylem życia, wiekiem oraz aktywnością fizyczną. Choroba nowotworowa, w tym rak żołądka, stanowi poważny problem medyczny, tak w diagnostyce, jak i w leczeniu.

Doktorantka w obszernym wstępie liczącym 27 stron, podzielonym na 2 części, omawia w 1 części zagadnienia związane z rakiem żołądka. Są to: epidemiologia, etiologia, patogenezą, histopatologia, objawy, diagnostyka i leczenie związane z tą problematyką zdrowotną. W części 2 szczegółowo omawia rodzinę białek CEACAM. Wstęp stanowi dobre wprowadzenie do kolejnego rozdziału rozprawy tj. celu i założenia pracy, w którym Doktorantka stwierdza że:

„Najczęściej występującym nowotworem żołądka jest rak gruczołowy. Etapy karcynogenezy obejmują szereg przemian począwszy od stanu zapalnego błony śluzowej żołądka, metaplazji jelitowej, dysplazji, a skończywszy na zmianach nowotworowych. Gruczolakorak żołądka jest szybko postępującym schorzeniem, które we wczesnym stadium rozwoju może nie dawać charakterystycznych objawów. Mało specyficzne symptomy tj. niestrawność, wymioty, ból brzucha, biegunka często są lekceważone. W konsekwencji powodują rozpoznanie nowotworu w zaawansowanym stadium, kiedy szanse wyleczenia są znikome, a rokowanie niekorzystne. Dlatego też istotne jest szybkie rozpoznanie choroby oraz jego różnicowanie. Jednym z markerów wykorzystywanych w diagnostyce raka żołądka jest antygen karcynoembrionalny (CEA). CEA jest rutynowo wykorzystywany w rozpoznawaniu raka jelita grubego i pomocniczy w diagnostyce rak żołądka. Brak wysokiej swoistości tego antygenu powoduje, że naukowcy poszukują innych białek, które będą mogły pełnić funkcje markerów wczesnego wykrycia nowotworu żołądka. Takimi cząstkami są białka adhezyjne należące do rodziny CEACAM m.in. CEACAM-1, CEACAM-3, CEACAM-5, CEACAM-6 w żołądku”. Na podstawie tak przyjętego założenia Doktorantka precyzuje 3 cele:

1. Ocena obecności cząstek adhezyjnych: CEACAM-1, CEACAM-3, CEACAM-5, CEACAM-6 w raku żołądka.

2. Ocena zależności pomiędzy cząstkami adhezyjnymi z rodziny CEACAM, a wybranymi parametrami kliniczno-histopatologicznymi tj. płeć, wiek pacjenta, średnica, lokalizacja guza w żołądku, typ histologiczny, stopień złośliwości histologicznej, typ wg Laurena, cecha pT, obecność przerzutów do węzłów chłonnych (pN), narządów odległych (pM), istnienie nacieku do naczyń krwionośnych, chłonnych, obecność nacieku okołonерwowego, zapalenie okołoguzowe, desmoplazja oraz infekcja bakterią *H.pylori*.
3. Zbadanie korelacji pomiędzy ekspresją wybranych białek adhezyjnych: CEACAM-1, CEACAM-3, CEACAM-5, CEACAM-6 a całkowitym pooperacyjnym przeżyciem pacjentów.

W kolejnym rozdziale „Materiał i metody” Doktorantka szczegółowo omawia stosowane techniki badawcze. Badaną grupę stanowiło 76 pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem żołądka, objętych chirurgicznym leczeniem w II Klinice Chirurgii Gastroenterologicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, w latach 2005-2016. Uzyskany materiał tkankowy poddano przestrzennej ocenie zmian histopatologicznych w Zakładzie Patomorfologii Ogólnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Do przeprowadzenia badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku nr R-I-002/97/2018.

Analizę statystyczną, którą oceniam jako prawidłową, wykonano z zastosowaniem programu STATISTICA PL 13.3 (StatSoft, TULSA, POLAND). Korelacje pomiędzy ekspresją białek CEACAM-1, CEACAM-3, CEACAM-5 i CEACAM-6 a parametrami kliniczno-histopatologicznymi oceniono przy użyciu testu korelacji Spearmana. Prawdopodobieństwo całkowitego czasu przeżycia oceniono przy użyciu metody Kaplana-Meiera estymacji funkcji przeżywalności. Przyjęto poziom istotności $p < 0,05$. Braki w danych usuwano parami.

Wyniki badań zaprezentowano w kolejnym rozdziale pracy, gdzie szczegółowo na 34 stronach, z podziałem na badane sekwencje Doktorantka w 17 tabelach, na 19 rycinach i na 8 fotografiach przedstawia i omawia uzyskane przez siebie wyniki badań. Zaprezentowany materiał badawczy został przygotowany starannie, jest dobrym wprowadzeniem do kolejnego rozdziału pracy „Omówienie wyników i dyskusja”, w którym Doktorantka na 6 stronach, w oparciu o aktualną literaturę, dyskutuje wyniki własnych badań. Kończąc dyskusję stwierdza: „Badane w niniejszej pracy białka adhezyjne z rodziny CEACAM (CEACAM-1, CEACAM-3, CEACAM-5, CEACAM-6)

niewątpliwie mają znaczenie w procesie histogenezy, adhezji i migracji komórek nowotworowych w raku żołądka. Sprecyzowanie oceny ekspresji tych białek w tkance nowotworowej (lokalizacja, intensywność reakcji, odsetek dodatnich komórek) może być przydatne w zastosowaniu ich jako markerów predykcyjnych oraz prognostycznych w raku żołądka".

Na podstawie wyników badań i po ich wnikliwej analizie popartej literaturą Doktorantka sformułowała 5 wniosków, które odpowiadają tematowi pracy i wynikają z postawionych celów. Są to:

1. Pozytywna ekspresja białka CEACAM-1 w wysokozróżnicowanych rakach żołądka może odpowiadać za wzajemną adhezję komórek nowotworowych.
2. Białka z rodziny CEACAM (CEACAM-3) mogą być zaangażowane w patomechanizm infekcji *H.pylori*.
3. Zależność ekspresji białka CEACAM-5 w komórkach nowotworowych z obecnością nacieku w naczyniach chłonnych oraz naciekania okołonerwowego może sugerować na funkcję CEACAM-5 w migracji komórek nowotworowych.
4. Dodatnia ekspresja białka CEACAM-6 w gorzej rokującym typie histologicznym raka żołądka (adenocarcinoma mucinosum) oraz typie rozlanym wg klasyfikacji wg Laurena mogą wskazywać na udział białka CEACAM-6 w histoformatywności tkanki nowotworowej.
5. Utrata tkankowej ekspresji białka CEACAM-5 związana jest z krótszym całkowitym pooperacyjnym czasem przeżycia pacjentów. Dlatego też ekspresja CEACAM-5 w tkance nowotworowej może być obiecującym markerem prognostycznym.

Piśmiennictwo liczące 80 pozycji literatury krajowej i zagranicznej, jest dobrze dobrane do tematu pracy. Cytowane prace to najnowsze doniesienia obejmujące głównie z ostatnie 10 lat. Doktorantka zapoznała się szczegółowo z literaturą tematu, o czym świadczy przegląd literatury zaprezentowany we wstępie oraz dojrzała dyskusja wyników pracy, a także wnioski z niej wypływające. Krótkie streszczenie w języku polskim i angielskim w sposób bardzo komunikatywny zapoznaje czytającego z najważniejszymi elementami pracy, co uważam za istotną zaletę. Aneks zamieszczony na końcu rozprawy zawiera: spis tabel, rycin i zdjęć (przy dużej ich ilości bardzo ułatwia lekturę pracy).

Z obowiązku recenzenta pragnę zasignalizować, że niepotrzebne wydaje się powtórne wyjaśnianie w tekście pracy znaczenia skrótów, gdy są zamieszczone na początku rozprawy, co niepotrzebnie zwiększa objętość pracy.

Reasumując pragnę stwierdzić, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska na stopień dr nauk medycznych w dziedzinie nauk medycznych, dyscyplina medycyna mgr Patrycji Kuczyńskiej „Ocena ekspresji wybranych cząstek adhezyjnych z rodziny CEACAM w raku żołądka” wykonana w Zakładzie Patomorfologii Ogólnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku pod kierunkiem promotora: dr hab. n. med. Anny Pryczynicz i promotora pomocniczego: dr n. med. Justyny Zińczuk w pełni spełnia wymogi stawiane dysertacjom na stopień dr nauk. **Stwierdzam także, że Doktorantka wykazała się umiejętnością samodzielnego prowadzenia badań naukowych.** Rozprawa doktorska napisana jest ładnym językiem oraz jest bez zarzutu pod względem edytorskim. Drobne uwagi, które wcześniej poczyniłem, mają charakter porządkujący i nie kwestionują wartości rozprawy. Stanowi ona, zdaniem recenzenta, dojrzałe opracowanie naukowe mające walory poznawcze, mogące również znaleźć zastosowanie praktyczne w profilaktyce nowotworu jelita grubego. Uważam, że uzyskane wyniki powinny być impulsem do dalszych badań epidemiologicznych obejmujących znacznie większą populację. Problem ten, z racji wysokiej zapadalności, stanowi nie tylko ważny problem medyczny ale również społeczny. Wyrażam uznanie dla Doktorantki oraz Promotora za podjęcie tego ważnego problemu jako tematu dysertacji doktorskiej. Mieści się on w dziedzinie nauk medycznych, w dyscyplinie medycyna.

W związku z powyższym uzasadnieniem zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie mgr Patrycji Kuczyńskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego

Białystok 27.06.2019



Prof. dr hab. n. med Jan Karczewski