

Bydgoszcz, 07.08.2023r.

Prof. dr hab. Wojciech Zegarski
Katedra Chirurgii Onkologicznej CM UMK
Centrum Onkologii w Bydgoszczy

**Opinia dotycząca rozprawy doktorskiej lek. med. Eweliny Frejlich
pt. „Ocena ekspresji kaspazy-3-8-9 i surwiwiny oraz jej wpływ na czynniki
kliniczno-patologiczne w raku żołądka i jelita grubego”.**

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska została zawarta na 90 stronach wydruku komputerowego, posiada 16 tabel, 15 rycin, 10 wykresów, 90 pozycji literatury w kolejności cytowań, streszczenie w języku polskim i angielskim. Wstęp zawarty na 17 stronach właściwie wprowadza czytelnika w zagadnienie.

Praca zaprojektowana została właściwie i stanowi wartościowe badanie porównujące dwa różne nowotwory przewodu pokarmowego- raka żołądka i jelita grubego. Wobec braku tego typu badań stanowi wartościowe opracowanie naukowe z potencjałem przydatności klinicznej.

Mimo postępu nauki, metod diagnostycznych i leczniczych zachorowania na nowotwory złośliwe stanowią jedną z najczęstszych przyczyn zgonów w Polsce i na świecie. Rak jelita grubego i odbytu jest trzecim najczęściej występującym w Polsce nowotworem u mężczyzn(12%) i drugim u kobiet(10%). Od 1980 roku nastąpił prawie 4-krotny wzrost liczby zachorowań u mężczyzn i około 3-krotny wzrost częstości

u kobiet. Przeżycia 5-letnie zależą w znacznym stopniu od stadium w jakim rozpoznano chorobę i możliwości wykonania chirurgicznego usunięcia guza nowotworowego wraz z uzupełniającym leczeniem systemowym.

Cele badania podzielono na dwie grupy- ogólne i szczegółowe. Ogólne założenia badania to sprawdzenie, czy tak różne, choć posiadające wspólny mianownik w postaci pochodzenia embriologicznego raki mają podobne lub takie same zaburzenia procesu apoptozy. Czy w obu tych nowotworach ekspresja badanych czynników jest na porównywalnym poziomie, czy w ogóle jest sens badać je razem. Cele szczegółowe dotyczyły oceny bezpośrednio związku badanych elementów, a dokładnie ekspresji kaspazy-3,-8,-9 i surwiwiny z czynnikami klinicznymi takimi jak typ nowotworu, stopień jego zaawansowania klinicznego, w tym obecność przerzutów w węzłach chłonnych, czy wreszcie czasem całkowitego przeżycia. Badania przeprowadzono na materiale pooperacyjnym, zabezpieczonym w postaci bloczków parafinowych.

Badania przeprowadzono w oparciu o dane dotyczące 107 chorych leczonych z powodu – 53 raka żołądka i 54 raka jelita grubego. Barwienia immunohistochemiczne przeprowadzone zostały w Laboratorium Immunohistochemicznym Katedry i Zakładu Patomorfologii i Cytologii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Do oznaczeń wykorzystano komercyjne przeciwciała monoklonalne skierowane przeciw badanym antygenom. Procedura badań IHC przeprowadzona została zgodnie z protokołem stosowanym w pracowni histopatologicznej, w systemie maszynowym z zastosowaniem urządzenia Autostainer Link48(Dako, Dania), pozwalającym na zautomatyzowanie samego procesu barwień, co zapewnia stałe i powtarzalne wyniki badań.

Na podstawie analizy danych statystycznych stwierdzono istotne różnice pomiędzy badanymi nowotworami. W materiale z raka jelita grubego IRS dla kaspazy-3,-9 w kompartmentie nowotworowym oraz surwiwiny był wyższy niż w przypadku materiału z raka żołądka. W tym ostatnim natomiast wyższy był dla kaspaz-8 i -9 ale w kompartmentie pozanowotworowym. Pacjenci z rakiem żołądka

mieli też wyższy stopień zróżnicowania komórek G oraz większą liczbę zajętych węzłów chłonnych. Nie wpłynęło to jednak na przeżycia odległe, które w obu przypadkach były podobne. Wykazano zatem, że różnice biologiczne są dość znaczne, a ocena obu tych nowotworów łącznie, nie przynosi istotnych różnic.

Analizując przypadki raka jelita grubego, nie stwierdzono istotnego statystycznie związku ekspresji wybranych kaspaz i suwiwiny z lokalizacją zmiany nowotworowej, ani stopniem jej zaawansowania ocenianym w klasyfikacji Astler-Coller. W odniesieniu do stopnia zaawansowania w skali TNM wykazano ujemną korelację z IRS dla kaspazy-8 w kompartmentie pozanowotworowym, czyli im niższa wartość IRS KPN C8 tym wyższy stopień zaawansowania, co może mieć implikacje kliniczne.

W grupie pacjentów z rakiem żołądka nie stwierdzono związku badanych elementów z lokalizacją zmiany, klasyfikacją Laurena ani innymi cechami klinicznymi, w tym z przeżyciem całkowitym. W kontekście wpływu poszczególnych kaspaz i suwiwiny na siebie, stwierdzono korelację pomiędzy ekspresją kaspazy-8 w kompartmentie nowotworowym jak i pozanowotworowym, co jest zgodne z biologią procesu. Najsilniejszy wpływ stwierdzono pomiędzy kaspazą-8 w kompartmentie pozanowotworowym a kaspazą-3, co wskazuje na prawidłowe działanie szlaku zewnętrznego kaskady reakcji.

Rak żołądka i rak jelita grubego różnią się istotnie biologicznie. Nieprawidłowości w zakresie kaskady reakcji prowadzących do aktywacji procesu apoptozy mogą być zaburzone, a wyniki niniejszej pracy wskazują na większe znaczenie tych zaburzeń w raku jelita grubego. Wyniki uzyskanych badań opracowano o właściwie dobrane metody statystyczne.

Całą rozprawę doktorską oceniam wysoko i z pełnym przekonaniem wnoszę do Wysokiej rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich o dopuszczenie lek. med. Eweliny Frejlich do dalszych etapów przewodu doktorskiego

Jednocześnie stwierdzam że : „Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.)”.


Kierownik
Kliniki Chirurgii Onkologicznej
Prof. dr hab. n. med. Wojciech ZegarSKI