



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

prof. dr hab. med. Michał Pędziwiatr

Klinika Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej, Metabolicznej i Stanów Nagłych

II Katedra Chirurgii Ogólnej

Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński

ul. Jakubowskiego 2

30-688 Kraków

Ocena rozprawy doktorskiej

lek. med. Jakuba Kobeckiego

Rozprawa doktorska zatytułowana: „Rola wybranych nektyn jako czynników prognostycznych w raku jelita grubego”, powstała pod opieką dra hab. n. med. Mariusza Chabowskiego, prof. nadzw. UM we Wrocławiu. Jest to pionierska analiza ekspresji wybranych nektyn w komórkach raka jelita grubego, ich możliwa rola prognostyczna oraz próba zidentyfikowania korelacji między obecnością nektyn a wybranymi czynnikami kliniczno-patologicznymi. Analiza przeżycia chorych, obejmująca długi okres obserwacji, pozwoliła na ustalenie szeregu zależności, które zawarte są w wynikach rozprawy doktorskiej.

Rozprawa przygotowana została na podstawie analizy retrospektywnie zbieranych danych klinicznych 92 chorych, operowanych z powodu raka jelita grubego w latach 2013-2014. Preparaty histopatologiczne, a także bloczki parafinowe analizowanych chorych, posłużyły do analizy ekspresji nektyn 2, 3 i 4 przeprowadzonej w czasie zbierania materiału do dysertacji doktorskiej. Wynikiem prowadzonych badań było wykazanie, że wyższa ekspresja nektyny 4, a także brak ekspresji nektyny 3 w tkankach raka jelita grubego, mogą posłużyć jako negatywny czynnik prognostyczny u chorych na raka jelita grubego. Pacjenci, u których stwierdzono wyższą ekspresję nektyny 4 i brak ekspresji nektyny 3, wykazywali ponadto wyższe stężenie CEA

II Katedra Chirurgii Ogólnej

30-688 Kraków, ul. Jakubowskiego 2, tel. +48 12 400 26 01, faks: +48 12 400 26 37



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

oraz odznaczali się wyższym zaawansowaniem guza, a w przypadku nektyny 3 także większym wymiarem guza i obecnością przerzutów odległych. Stwierdzono także częstszą pozytywną ekspresję nektyny 2 u chorych z guzem prawej połowy okrężnicy w porównaniu z chorymi z guzem lewej połowy jelita grubego lub odbytnicy. W pracy nie wykazano roli ekspresji nektyny 2 jako czynnika prognostycznego ani jej korelacji z pozostałymi czynnikami kliniczno-patologicznymi.

Sama rozprawa posiada typowy układ. **Wstęp** jest bardzo obszerny i zajmuje 37 stron. Autor szeroko i wyczerpująco omawia anatomię i fizjologię jelita grubego, oraz epidemiologię i etiologię raka jelita grubego. Bardzo dużo miejsca poświęcono części poruszającej zagadnienia z zakresu badań przesiewowych, diagnostyki i leczenia raka jelita grubego. Oprócz tego zawarto krótki rys historyczny dotyczący leczenia tego schorzenia. Sama tematyka pracy skupia się natomiast specyficznie na ekspresji wybranych nektyn i ich roli prognostycznej u chorych na raka jelita grubego, przy czym omówienie tych zagadnień we wstępie pracy jest bardzo ograniczone w przypadku nektyn i nie zostało podjęte dla czynników prognostycznych raka jelita grubego. Pomimo tego, jest on wartościowym wprowadzeniem do dalszych części rozprawy, zawiera przejrzyste ryciny i jest dobrze udokumentowany szeroko cytowanymi pozycjami z literatury.

Cele pracy i założenia zostały jasno sformułowane. Na pierwszy plan wysuwa się ocena ekspresji nektyn 2, 3, 4 na powierzchni komórek raka jelita grubego. Przeprowadzona jest także analiza czasu przeżycia pacjentów leczonych operacyjnie z powodu raka jelita grubego w zależności od zbadanego stopnia ekspresji wybranych nektyn. Oprócz tego podjęto analizę korelacji ekspresji nektyn w zależności od różnych czynników socjo-demograficznych.

Rozdział **Material i metody** zawiera opis metod badawczych, które są adekwatne i pozwalają na opracowanie zagadnień wyszczególnionych w celach. Liczebność grupy badawczej jest wystarczająca do wyciągnięcia wniosków. Dobrze określono dobór grupy badanej oraz sposób kwalifikacji chorych do badania. Szczegółowo przedstawiona została ocena preparatów i badanie immunohistochemiczne ekspresji wybranych nektyn, a także sposoby interpretacji otrzymanych wyników według kilku różnych dostępnych w literaturze metod, co zwiększyło



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

możliwość porównania wyników doktoranta z pozostałymi badaniami prowadzonymi w tym obszarze. Warto zwrócić uwagę na ten aspekt, dlatego że jest on często pomijany w opracowaniach chirurgicznych. Tymczasem potwierdza to świadomość Doktoranta w tym aspekcie prowadzonego badania. W rozdziale dotyczącym metodyki zawarto także szczegółowy opis analizy statystycznej z użyciem adekwatnych testów znamienności statystycznej. Konkludując, opisana metodologia świadczy o należytej staranności w przygotowaniu dysertacji.

Najistotniejszy z praktycznego punktu widzenia rozdział dotyczący **Wyników** został opracowany bardzo starannie. Zawiera on 19 tabel i 16 wykresów. Doktorant w sposób rzetelny zebrał informacje na temat operowanych chorych, łącznie z rodzajami wykonywanych zabiegów, stopniem zaawansowania nowotworu i danymi demograficznymi. Czytając ten fragment, nie można nie odnieść wrażenia, że opracowanie wyników kosztowało Go dużo pracy, która została wykonana bardzo rzetelnie. Co zrozumiale, większość wyników zajmują opracowania badań ekspresji badanych nektyn, oraz obliczone korelacje. Wszystko uzupełnione jest analizami przeżycia w oparciu o model hazardów proporcjonalnych Coxa. Doktorant dokonał bardzo wnikliwej analizy wpływu ekspresji nektyny 2, 3 i 4 na przeżywalność chorych, uwzględniając różne metody interpretacji wyników ekspresji opisane wcześniej w metodach.

Obszerna dwudziestostronicowa **Dyskusja** stanowi istotną część pracy, dowodzącą dojrzałości naukowej doktoranta. Autor porównuje tutaj szeroko i wyczerpująco wyniki swoich badań z dostępnymi dotychczas w literaturze informacjami na temat roli poszczególnych nektyn w patogenezie różnorodnych nowotworów. Zwraca on uwagę na istotne trudności porównawcze z pozostałymi badaniami wynikające z braku zunifikowanej metody klasyfikacji i oceny ekspresji nektyn. W tej części także w obszerny i wyczerpujący sposób omówiona została charakterystyka każdej z badanych nektyn. Można z niej więc uzyskać informację na temat roli wybranych białek adhezyjnych w patogenezie nowotworów, a także możliwości ich potencjalnego wykorzystania w terapii nowotworów. Muszę przyznać, że wiele z tych informacji było dla mnie nowych, zostały one jednak przedstawione w sposób przejrzysty i zrozumiały,

II Katedra Chirurgii Ogólnej

30-688 Kraków, ul. Jakubowskiego 2, tel. +48 12 400 26 01, faks: +48 12 400 26 37



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

co skutecznie ułatwiło zrozumienie tematyki badań. Czytając ten fragment pracy doktorskiej, można dostrzec pełną swobodę w interpretacji wyników i wyciąganiu wniosków.

*Na koniec, autor przedstawił **Wnioski**, które znajdują dobre uzasadnienie w przeprowadzonych badaniach.*

*W spisie zatytułowanym **Piśmiennictwo** doktorant zebrał 183 pozycje. Są one dobrze dobrane, a ich zastosowanie jest jak najbardziej celowe. Znalazły się tam bardzo istotne i niezbędne z punktu widzenia wartości całej rozprawy pozycje historyczne, oraz najbardziej aktualne, współczesne doniesienia, zarówno w formie publikacji oryginalnych, jak również pozycji książkowych.*

Praca napisana jest ładną, poprawną polszczyzną, z dobrym zrozumieniem zakresu poruszanych problemów i jasnym, przejrzystym przedstawieniem prezentowanych zagadnień. Jakość zamieszczonych wykresów, tabel oraz dokumentacja fotograficzna jest na wysokim poziomie edytorskim. Moje powyższe uwagi wynikają przede wszystkim z obowiązku recenzenta, nie mają natomiast na celu umniejszenia jakości dysertacji.

Podsumowanie: Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. Art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2018 poz. 1668) Zakres opracowanych zagadnień mieści się w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie medycyna. Wnioskuje zatem o dopuszczenie lek. med. Jakuba Kobeckiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Michał Belski

II Katedra Chirurgii Ogólnej

30-688 Kraków, ul. Jakubowskiego 2, tel. +48 12 400 26 01, faks: +48 12 400 26 37