

**Prof. dr hab. n. med. Wojciech Zegarski**  
**Katedra Chirurgii Onkologicznej**  
**Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszcz**  
**Centrum Onkologii Bydgoszcz**

2015 -12- 0 9

**DZIEKAN**  
Wydziału Wojskowo-Lekarskiego  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Prof. zw. dr hab. n. med. Jurek Olszewski

### **Ocena rozprawy doktorskiej**

**lek. med. Kamili Anny Bazylińskiej, pt. „ Ocena prognostyczna CEA u chorych z polipami jelita grubego leczonymi zabiegami endoskopowymi ”**

**Promotor:** dr hab. n. med. Jacek Śmigielski

Przedstawiona mi do ocen rozprawa doktorska zawiera 115 stron tekstu , 101 pozycji piśmiennictwa w większości anglojęzycznego, 34 tabele i 15 wykresów. Temat pracy został właściwie sformułowany cele pracy jasno sprecyzowane. Temat jest ważny z badawczego i społecznego punktu widzenia z uwagi na ogromną ilość nowych zachorowań na raka jelita grubego i stałe tendencje wzrostowe ok. 2,5 % rocznie. Pomimo wielkich wysiłków licznych zespołów badawczych i wykorzystaniu zaawansowanych technik chirurgicznych do leczenia trafia nadal bardzo wielu chorych w znacznym 3-4 stopniu zaawansowania nowotworu. W związku z powyższymi faktami interesująca dysertację doktorską należy powitać z uznaniem.

Nie można jednoznacznie stwierdzić jaka jest bezpośrednia przyczyna powstawania raków jelita grubego. W obecnych czasach powszechnie przyjęto teorię, że nowotwory złośliwe jelita grubego powstają na podłożu polipów gruczołowych jelita grubego. Pomimo tak długiego okresu od 10 do 12 lat przemiany polipa gruczołowego jelita grubego w raka jelita grubego oraz obecności badań przesiewowych w odpowiednich grupach wiekowych, obserwuje się nadal wzrost

zachorowalności na raka jelita grubego zarówno u kobiet jak i mężczyzn.

Dynamiczny postęp w formie diagnostyki dolnego odcinka przewodu pokarmowego dokonał się pod koniec XX wieku i zbiegł się w czasie ze wzrostem zachorowalności na raka jelita grubego. Unikalne możliwości, jakie dają techniki endoskopowe sprawiły, że dziś zarówno kolonoskopia i rektoskopia mają ugruntowaną pozycję w wykrywaniu oraz leczeniu chorób jelita grubego.

Proces przemiany polipa gruczołowego w raka jelita grubego, najczęściej jest wynikiem mutacji genów APC; p53; K-ras jak również utratą alleli w obrębie chromosomów 5q, 17p, 18q, 1p, 8p i 22q.

Na podstawie badań epidemiologicznych możemy stwierdzić, że problem nowotworów jelita grubego wśród społeczeństwa polskiego jest coraz częściej spotykany. Duży wpływ na powstawanie raków jelita grubego mają również: nieregularny tryb życia, dieta bogata w przetworzone produkty oraz palenie papierosów.

Metodami pomocniczymi obecnie stosowanymi w celu wczesnego wykrywania raka jelita grubego jest badanie na krew utajoną w kale, test kałowy Tumor M2-PK, sigmoidoskopia, kolonoskopia oraz pomocnicze badanie laboratoryjne, tj. oznaczenie stężenia CEA w surowicy krwi.

Autor rozprawy w prawidłowy sposób zaplanował cele badawcze.

Szczegółowymi celami pracy była: ocena wartości prognostycznej antygenu karcinoembrionalnego CEA u chorych poddanych kolonoskopii przesiewowej, u których rozpoznano polipy jelita grubego oraz ocena korelacji wartości antygenu karcinoembrionalnego CEA i poszczególnych typów polipów jelita grubego.

Ocena wartości prognostycznej CEA u chorych poddanych kolonoskopii przesiewowej, u których rozpoznano polipy jelita grubego oraz ocena korelacji wartości markera CEA i poszczególnych typów polipów jelita grubego odbyła się na podstawie analizy statystycznej otrzymanych wyników badanych grup pacjentów. Określenie stężenia markera nowotworowego karcinoembrionalnego CEA w surowicy krwi w stosunku do rodzaju histologicznego polipów jelita grubego umożliwi w przyszłości na wykorzystanie ich jako czynnika prognostycznego

wystąpienia raka jelita grubego. Pozwoli to w znacznym stopniu na wczesne rozpoznanie raka jelita grubego oraz przyczyni się do wczesnego wdrożenia leczenia pacjentów z tym rozpoznaniem.

W terminie od lipca 2013 roku do października 2014 roku wykonano kolonoskopię z polipektomią u 47 osób tj. u 24 kobiet i 23 mężczyzn. Jednocześnie wykonano kolonoskopię u 10 osób tj. 6 kobiet i 4 mężczyzn, podczas których nie stwierdzono zmian patologicznych w obrębie jelita grubego. W badanej grupie 47 pacjentów obu płci, usunięto łącznie 74 polipy. W jednym polipie stwierdzono utkanie gruczolaka. Wszystkie usunięte polipy zostały przebadane histopatologicznie. W badanej grupie 24 kobiet i 23 mężczyzn usunięto od 1 do 5 polipów. Wszystkie endoskopowe polipektomie przebiegały bez wczesnych ani późnych powikłań. Grupę kontrolną stanowiło 10 osób, u których wykluczono rodzinne występowanie raka jelita grubego i innych nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego, na podstawie wywiadu i dokumentacji medycznej.

We wszystkich odcinkach jelita grubego wycięto 32 gruczolaki cewkowe z dysplazją małego stopnia, 29 polipów hyperplastycznych, 1 gruczolak cewkowo-kosmkowy z dysplazją małego stopnia, 2 gruczolaki kosmkowe z dysplazją małego stopnia oraz 1 polip z polipowatymi fragmentami śluzówki.

Łącznie we wszystkich odcinkach jelita grubego wycięto 9 polipów w tym 2 gruczolaki kosmkowe z dysplazją dużego stopnia, 1 gruczolak kosmkowy z dysplazją średniego stopnia, 1 polip hyperplastyczny, 1 gruczolak cewkowy z dysplazją średniego stopnia, 1 gruczolak cewkowo-kosmkowy z dysplazją dużego stopnia, 1 polip z dysplazją dużego stopnia oraz 1 polip z utkaniem nowotworu złośliwego G1. W celu porównania wartości pomiędzy grupami użyto: testu U Manna-Whitneya oraz testu Kurskala-Wallisa z porównaniami wielokrotnymi. Dla obliczenia zależności pomiędzy dwiema zmiennymi ciągłymi wykorzystano korelację rang Spearmana. Ocena współczynników korelacji oceniana była na podstawie zakresów ustalonych przez Cohena: - współczynnik korelacji większy niż 0,5 oznacza korelację silną; - współczynnik korelacji 0,3 - 0,5 oznacza korelację umiarkowaną; - współczynnik korelacji mniejszy niż 0,3 oznacza korelację słabą.

W pracy posłużono się właściwie dobranymi metodami statystycznymi adekwatnie dobranymi do liczebności grup.

W wyniku badań ustalono, że wartość CEA nie różniła się znacząco u chorych z jednym usuniętym polipem lub kilkoma usuniętymi polipami, zarówno u chorych ze stwierdzonym nowotworem złośliwym jelita grubego jak i w grupie badanej bez stwierdzonego nowotworu złośliwego jelita grubego.

Najczęściej występującym typem polipów gruczolakowych jelita grubego są gruczolaki cewkowe oraz polipy hyperplastyczne. Wśród wszystkich typów gruczolaków zdiagnozowano 100 % zmian o małym stopniu dysplazji.

W badanych grupach pacjentów nie wykazano istotnych różnic pod względem średnicy polipów oraz nie stwierdzono zależności między średnicą polipów, a wiekiem pacjentów w grupach.

W wykonanej analizie statystycznej nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy średnicą polipów, a ich lokalizacją w poszczególnych odcinkach jelita grubego.

Średnica polipa była istotnie wyższa w grupie ze stwierdzonym nowotworem złośliwym jelita grubego, niż w grupie bez stwierdzonego nowotworu złośliwego jelita grubego.

W badanych grupach średnia wartość CEA nie różniła się statystycznie u chorych z jednym polipem lub kilkoma polipami, zarówno u chorych ze zdiagnozowanym nowotworem złośliwym jelita grubego, jak i w grupie badanej bez stwierdzonego nowotworu złośliwego.

Analiza badanej grupy pacjentów z rozpoznaniem wcześniej nowotworem jelita grubego i ze zmianami łagodnymi wykazała, że poziom CEA był istotnie wyższy w grupie ze zmianami złośliwymi niż w przypadku zmian łagodnych.

Ważnym aspektem przeprowadzonych badań była ocena prognostyczna CEA u chorych z polipami jelita grubego, określenie częstości występowania polipów gruczolakowych jelita grubego i zbadanie, czy ich występowanie wiąże się z płcią i wiekiem osób z badanej grupy oraz lokalizacją i średnicą gruczolaków. Na podstawie uzyskanych wyników podjęto próbę wskazania chorych obarczonych największym ryzykiem pojawienia się nowych polipów gruczolakowych jelita grubego.

Precyzyjne określenie czasu wykonania kontrolnych badań kolonoskopowych ma szczególne znaczenie wobec wciąż utrudnionego dostępu do badań endoskopowych oraz ryzyka powikłań związanych z wykonywaniem kolonoskopii. Wzbogacenie kryteriów umożliwiających zaszeregowanie chorych do poszczególnych grup ryzyka nawrotów polipów gruczolakowych jelita grubego o wyniki badań niestabilności mikrosatelitarnego DNA pozwoli na jeszcze bardziej precyzyjne ich określenie.

Reasumując, celowym było przeprowadzenie badań które wpisują się w nurt badań nad przydatnością wartości markera CEA u chorych z nowotworami jelita grubego w różnych stadiach zaawansowania. Pracę oceniam jako wartościową, właściwie zaplanowaną i wykonaną . Wnioski dają odpowiedz na postawione cele badawcze. Jedynie z obowiązku recenzenta zwracam uwagę że we wstępie autorka zbyt szeroko omawia problem leczenia skojarzonego raka jelita grubego, a Mogłaby szerzej opisać dotychczasowe badania dotyczące markera CEA co jest głównym motywem badawczym.

Powyższe uwagi nie obniżają wartości pracy , którą oceniam wysoko i wnoszę wniosek do Wysokiej Rady Wydziału Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek med. Kamili Bazylińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

prof. dr hab.n.med.  
**Wojciech Zegarski**  
specjalista chirurgii ogólnej  
specjalista chirurgii onkologicznej  
417/494