

Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Kamiński
Wojskowy Instytut Medyczny -
Państwowy Instytut Badawczy
w Warszawie

Warszawa dn. 05.07.2023

Recenzja pracy na stopień doktora nauk medycznych lek. Agnieszki Janiec

„Ocena obrazu klinicznego i profilu hormonalnego u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi trzustki z uwzględnieniem polimorfizmów genu receptora somatostatynowego typu 2 i stosowanego leczenia farmakologicznego”

Nowotwory neuroendokrynnne (NEN, neuroendocrine neoplasms) wywodzą się z komórek rozsianego układu endokrynnego (DES, diffuse endocrine system). Komórki te są znajdowane we wszystkich tkankach/narządach organizmu. Ze względu na najczęstszą lokalizację – w układzie pokarmowym (2/3 przypadków) – nazywane są także nowotworami neuroendokrynnymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (GEP NEN/NET, gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms/tumours). Nowotwory neuroendokrynnne stanowią 2% wszystkich nowotworów układu pokarmowego. Rokrocznie rozpoznaje się 6 nowych przypadków NEN na 100 000 osób, a populacja chorych na NEN stanowi 35 osób na 100 000 (co odpowiada ok. 13 000 chorych na NEN w Polsce). Najczęstszą lokalizacją ogniska pierwotnego nowotworu w polskiej populacji jest trzustka (PanNEN, pancreatic neuroendocrine neoplasm), chociaż - w europejskiej jest to - jelito cienkie. Nowotwory te mogą być czynne bądź nieczynne hormonalnie (w proporcji ok. 30/70%), powodując wystąpienie bądź nie objawów zależnych od rodzaju produkowanego – aktywnego biologicznie – związku.

Z uznaniem należy ocenić trud badawczy jakiego podjęła się autorka mający na celu ustalenie:

1. Jaki odsetek PanNEN jest czynny hormonalnie.
2. Jaki ma wpływ polimorfizm genu receptora somatostatynowego typu 2 rs 4988465, rs 998571, rs 1466113 na obraz kliniczny choroby.
3. Wpływu leczenia analogami somatostatyny na objawy kliniczne i profil hormonalny u chorych na PanNEN.

4. Znaczenia monitorowania nieswoistych i swoistych markerów choroby.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa jest zredagowana w sposób typowy dla prac doktorskich. Zawiera ona 148 stron, w tym 7 tabel i 107 rycin umieszczonych w tekście oraz spis kolejno cytowanych 117 pozycji piśmiennictwa. Całość pracy została podzielona na 12 rozdziałów wraz z wykazem skrótów i symboli, spisem piśmiennictwa, streszczeniami w języku polskim i angielskim oraz spisem tabel i rycin. We wstępie - lek. Agnieszka Janiec - wprowadza czytelnika do tematyki rozprawy i właściwie uzasadnia podjęcie dalszych badań. W kolejnym rozdziale liczącym 8 stron zatytułowanym „Materiał i metody” rzetelnie opisano grupę badaną i zastosowane metody diagnostyczne. Czwarty rozdział opisuje dokonaną analizę statystyczną uzyskanych wyników. Dobór grupy badanej i metod badawczych należy uznać za właściwy i umożliwiający osiągnięcie zamierzonych celów, obiektywną ocenę wyników przeprowadzonych badań oraz wyciągnięcie poprawnych wniosków

Rozdział „Wyniki badań” i ich analiza statystyczna liczy 57 stron. Wyniki przedstawione są czytelnie i w sposób przekonujący. Rozdział jest bogato zilustrowany czytelnymi tabelami i rycinami. Dyskusja jest 27. stronicową analizą uzyskanych wyników w kontekście dostępnej literatury światowej. Jest napisana klarownym, naukowym językiem. Doktorantka wykazała się w niej umiejętnością kompleksowej analizy danych piśmiennictwa i trafnością spostrzeżeń. Dyskusja nad wynikami jest wnikliwa i wyczerpująca, zestawienie z piśmiennictwem nie budzi zastrzeżeń i świadczy o bardzo dobrym przygotowaniu Autorki do przeprowadzenia badań. Lek. Agnieszka Janiec potrafi krytycznie ocenić wyniki innych autorów jak i własne – m.in. wskazując na potencjalne ograniczenia własnego badania - co dowodzi jej naukowej dojrzałości. Dobór i opracowanie piśmiennictwa jest staranne i prawidłowo powiązane z tekstem. Uzyskane wyniki oraz przeprowadzona analiza badań doprowadziły doktorantkę następujących wniosków:

1. Najczęstszymi PanNEN są guzy nieczynne hormonalnie.
2. Badane polimorfizmy genu receptora somatostatynowego typu 2 rs 4988465, rs 998571, rs 1466113 nie mają wpływu na obraz kliniczny i na efekty leczenia chorych analogami somatostatyny.
3. Oznaczenie biomarkerów PanNEN jest przydatne szczególnie w procesie postawienia rozpoznania po uwzględnieniu: diety, chorób współistniejących i stosowanych leków.

4. Ocena wpływu leczenia analogami somatostatyny na objawy kliniczne u pacjentów z PanNEN wymaga dokładniejszej - niż w przeprowadzonym badaniu – analizy uwzględniającej ocenę objawów zarówno ilościową jak i jakościową oraz znajomość chorób współistniejących i stosowanego leczenia.
5. Ocena profilu hormonalnego u chorych na PanNEN leczonych analogami somatostatyny powinna szczególnie uwzględniać stężenie hormonów osi przysadkowo – tarczycowej i nadnerczowej oraz IGF-1.
6. Leczenie analogami somatostatyny może prowadzić do zaburzenia gospodarki węglowodanowej włącznie z wystąpieniem cukrzycy.

Przedstawione wnioski odpowiadają założonym celom pracy i znajdują pełne odzwierciedlenie w przedstawionych wynikach.

Nie znalazłem w przedstawionej mi do recenzji pracy doktorskiej błędów ani niejasności.

Reasumując stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska została bardzo dobrze zaplanowana i starannie wykonana. Analiza pracy wskazuje na opanowanie warsztatu naukowego przez doktorantkę. Wyniki pracy uważam za wartościowe, a sposób ich przedstawienia i omówienia - w odniesieniu do najnowszej literatury fachowej - wskazują na dużą wiedzę autorki. Rozprawa świadczy o nowatorskim wkładzie wniesionym przez doktorantkę w rozwiązanie zagadnienia naukowego, jak też o tym, że potrafi ona postawić trudne pytania badawcze i konsekwentnie przeprowadzić badania w celu ich wyjaśnienia. Bardzo dobrze oceniając przedstawioną mi pracę na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne lek. Agnieszki Janiec uważam, że spełnia warunki art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U nr 65, poz. 595 z późn. zm.) w związku z art. 179 ust.1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1669 z późn. zm.). W związku z tym mam zaszczyt wnieść przed Wysoką Radę Naukową Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie wnioski o dopuszczenie Kandydatki do publicznej dyskusji nad rozprawą.

Kierownik Kliniki
Endokrynologii i Terapii Jzotopowej
Centralnego Szpitala Klinicznego Oddziału
Wojskowego Instytutu Medycznego
Państwowego Instytutu Badawczego
Grzegorz Kamiński
prof. dr hab. n. med. Grzegorz KAMIŃSKI