

lek. Julia Tuchalska-Czuroń

**BADANIE WYBRANYCH CZYNNIKÓW  
PROGNOSTYCZNYCH W POPULACJI  
PACJENTÓW Z OPERACYJNYM  
PRZEWODOWYM GRUCZOLAKORAKIEM  
TRZUSTKI.**

Rozprawa na stopień naukowy doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk  
o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Promotor: dr hab. n. med. prof. CMKP Marek Durlik



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Naukową  
Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN

Warszawa 2021

## 1.1 Streszczenie.

Większość przypadków raka trzustki stanowi gruczolakorak trzustki, charakteryzujący się niekorzystnym rokowaniem i niską medianą czasu przeżycia. Rozprawę doktorską stanowi cykl trzech publikacji, które łączy zagadnienie czynników prognostycznych w populacji pacjentów z gruczolakorakiem trzustki.

W pracach oryginalnych badano wartość prognostyczną czynników dotąd nie badanych w tkance gruczolakoraków trzustki, takich jak względna liczba kopii DNA mitochondrialnego (z ang. relative mtDNA copy number) oraz indeks integralności DNA (z ang. DNA integrity index). Oba parametry były wyliczane na podstawie danych uzyskanych z użyciem ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy (z ang. qPCR, real-time PCR). Próbkę guzów pochodziły od pacjentów z potwierdzonym histopatologicznie gruczolakorakiem przewodowym trzustki, zaś próbki kontrolne pochodziły z otaczającej tkanki trzustkowej marginesu chirurgicznego. Wykazaliśmy, że względna liczba kopii mitochondrialnego DNA z tkanki gruczolakoraka trzustki jest istotnie statystycznie niższa niż względna liczba kopii mitochondrialnego DNA z otaczającej tkanki trzustkowej ( $P < 0.001$ ). Następnie wykazaliśmy istotny statystycznie spadek względnej liczby kopii DNA mitochondrialnego wraz ze zmniejszającym się stopniem zróżnicowania histopatologicznego ( $P < 0.001$ ). Ponadto wykazano, że próbki pochodzące z guzów, które w badaniu histopatologicznym zostały oznaczone jako R1 (z uwagi na obecność komórek nowotworowych w marginesie chirurgicznym) miały istotnie statystycznie wyższy indeks integralności DNA wyrażony jako stosunek  $LINE1\ 300/79$  niż próbki pochodzące z kontrolnej otaczającej tkanki trzustkowej ( $P < 0.05$ ). Ponadto wykazano, że indeks integralności DNA (DII) wyrażony jako stosunek  $LINE1\ 300/79$  jest dobrym parametrem różnicującym guzy R1 od otaczającej tkanki trzustkowej ( $P < 0.05$ ), a także od guzów R0. W badaniach nie udało się dowieść wartości prognostycznej względnej liczby kopii DNA mitochondrialnego ani

wartości prognostycznej indeksu integralności DNA w populacji pacjentów z gruczolakorakiem przewodowym trzustki.

Ostatnia praca cyklu ma charakter przeglądowny i dotyczy wartości prognostycznej parametrów cytometrycznych takich jak ploidia i indeks DNA w populacji pacjentów z operacyjnym gruczolakorakiem trzustki. Wyniki przedstawionych badań wskazują, że indeks DNA oznaczany z użyciem cytometrii statycznej jest silnym czynnikiem prognostycznym w populacji pacjentów z gruczolakorakiem trzustki. Natomiast, przedstawione badania nad indeksem DNA oznaczanym z użyciem cytometrii przepływowej dostarczyły sprzecznych wyników. Po części można to tłumaczyć faktem, iż większość z tych badań miała charakter retrospektywny i była oparta na archiwalnych bloczkach parafinowych.