



UNIWERSYTET
WARMIŃSKO-MAZURSKI W OLSZTYNIE

COLLEGIUM MEDICUM
KATEDRA CHIRURGII

Olsztyn, dn. 29.10.2019 r.

Ocena pracy doktorskiej lek. Mateusza Brożyny " ANALIZA I ROLA SERPINY-E2 ORAZ WYDZIELNICZEGO INHIBITORA PROTEINAZY LEUKOCYTARNEJ (SLPI) W PATOGENEZIE I PROGRESJI RAKA TARCZYCY".

Rak tarczycy to aktualnie najczęściej występujący nowotwór złośliwy wśród gruczołów dokrewnych szczególnie u kobiet. Jesteśmy w okresie odległym bo od katastrofy w Czarnobylu dzieli nas ponad 30 lat, kiedy to populacja ta przed laty była narażona na działanie promieniowania jonizującego w wieku dziecięcym. Liczba zachorowań na raka tarczycy zwiększa się z roku na rok, a jak zauważył we wstępie Doktorant podwoiła się ona na przestrzeni ostatnich 30 lat jak i też zmieniła się patofizjologia i obraz kliniczny schorzeń tarczycy. Dlatego też próby badań wszelkiego rodzaju markerów biochemicznych są niezwykle cenne mimo milowego postępu w diagnostyce jaki dokonał się dzięki ultrasonografii. Podjęcie się oceny markerów biochemicznych w szczególności molekularnych i cytologicznych w rakach tarczycy przez Lekarza Mateusza Brożynę jest niezwykle istotne i bardzo ważne ze względu na wczesną ich wykrywalność i terapię , a wiadomo, że to skutkuje całkowitym wyleczeniem chorego. Rozprawa doktorska Lek. Mateusza Brożyny obejmuje 116 stron maszynopisu i ma trochę nietypowy układ dla tego typu opracowań, gdyż po wynikach badań Doktorant w kolejnym rozdziale zawarł wnioski, a następnie dyskusję. We wstępie Doktorant zaprezentował typowo anatomię , fizjologię i patologię gruczołu tarczowego, ze szczególnym uwzględnieniem syntezy hormonów i ich roli w organizmie człowieka. Kolejny podrozdział poświęcił On epidemiologii nowotworów tarczycy i przedstawił ich szczegółową klasyfikację , charakterystykę i leczenie. W następnym rozdziale i podrozdziałach zawarł opis markerów nowotworowych raka tarczycy ze szczególnym uwzględnieniem charakterystyki Serpin i Wydzielniczego Inhibitora Proteinazy Leukocytarnej podkreślając ich funkcję plejotropową. Na szczególną uwagę zasługuje rozdział poświęcony inwazji nowotworów i wszystkich elementów ich mikrośrodowiska ze



COLLEGIUM MEDICUM
UNIWERSYTET WARMIŃSKO-MAZURSKI W OLSZTYNIE
KATEDRA CHIRURGII
Al. Wojska Polskiego 37, 10-228 Olsztyn
tel. +48 89 539 85 51



UNIWERSYTET
WARMIŃSKO-MAZURSKI W OLSZTYNIE

COLLEGIUM MEDICUM
KATEDRA CHIRURGII

zwróceniem uwagi na angiogenezę. Biologia nowotworów złośliwych jest nadal niepoznana, a proces nowotworzenia, wznowy i odległego przerzutowania na tyle skomplikowany i sterowany przez różne mikrocząsteczki i szlaki, że dalsze badania są wręcz konieczne. Doktorant w szczegółowy sposób w oparciu o najnowszą literaturę opisał 5 etapów angiogenezy uwzględniając wszystkie jej elementy na poziomie komórkowym. Lek. Mateusz Brożyna opracowane w/w rozdziały oparł na najnowszej i obszernej literaturze, bo aż na 159 pozycjach piśmiennictwa anglojęzycznego i podręcznikowego. Tak przygotowany wstęp i przegląd piśmiennictwa stanowi doskonale podstawy do prowadzenia badań na poziomie komórkowym i świadczy o właściwym przygotowaniu Doktoranta do samodzielnej realizacji celu pracy. A celem pracy była ocena roli Serpiny -E2 i Wydzielniczego Inhibitora Proteiny Leukocytarnej w patogenezie raka tarczycy w aspekcie zastosowania go jako markera w diagnostyce czy też w prognozowaniu przebiegu choroby. Cel pracy jest jasno sformułowany. Lek. Mateusz Brożyna badania przeprowadził w sumie w grupie 106 osób (86 chorych i 20 zdrowych ochotników jako grupa kontrolna). Grupę tych 86 chorych operowanych w Klinice Chirurgii Endokrynologicznej WSS im. M. Kopernika w Łodzi podzielił na 4 podgrupy z rozpoznaniem i potwierdzeniem histo-patologicznym raka (brodawkowego, pęcherzykowego, anaplastycznego i rdzeniastego), a także kolejną 5 podgrupę (jako grupę odniesienia) stanowili chorzy ze zmianami guzowatymi łagodnymi tarczycy co jest niezwykle cenne w tym projekcie badań. Średnie wartości wieku w badanych grupach łącznie z grupą kontrolną były zbliżone. Materiał do badań (krew żylną) pobierano u wszystkich badanych na czczo i w godzinach porannych. Oznaczenia stężeń Serpiny-E2 i Wydzielniczego Inhibitora Proteiny Leukocytarnej (SLPI) przeprowadzono z użyciem testu immunoenzymatycznego ELISA. Poddając analizie statystycznej uzyskane wyniki Doktorant Mateusz Brożyna użył testu Shapiro-Wilka i ANOVA. Wartości średnie badanych grup ich porównanie zostało dokonane za pomocą analizy wariancji ANOVA i testu NIR. Związek między stężeniami Serpiny-E2 i SLPI, a wiekiem oceniano w pracy stosując analizę korelacji liniowej Pearsona. Wykorzystano także test t-Studenta do wykazania istotności



COLLEGIUM MEDICUM
UNIWERSYTET WARMIŃSKO-MAZURSKI W OLSZTYNIE
KATEDRA CHIRURGII
Al. Wojska Polskiego 37, 10-228 Olsztyn
tel. +48 89 539 85 51



UNIwersytet
WARMIŃSKO-MAZURSKI W OLSZTYNIE

COLLEGIUM MEDICUM
KATEDRA CHIRURGII

korelacji i wyliczono również dla istotnych korelacji równanie regresji liniowej. Przyjęty przez Doktoranta poziom istotności statystycznej jest typowy $p < 0,05$. Wszystkie analizy przeprowadzono z użyciem programu Dell Statistica PL v. 13.1 (StatSoft Polska). Zastosowanie tych testów pozwala na wyciągnięcie dodatkowych wniosków i umożliwia wnikliwszą analizę wyników. Uzyskane wyniki Lek. Mateusz Brożyna w zwięzły sposób przedstawił na 20 stronach maszynopisu i w sposób czytelny i przejrzysty zobrazował je na 20 rycinach, a w jednej tabeli zbiorczej zawarł średnie stężenia Serpiny-E2 i SLPI we wszystkich grupach. Analiza korelacji liniowej pomiędzy stężeniami SERPINY-E2 i SLPI we wszystkich grupach chorych i kontrolnej wykazała dodatnią, a nawet silnie dodatnią korelację szczególnie w grupie chorych z rakiem tarczycy, co przemawia za tym, że inhibitory proteazy serynowej biorą udział w procesie nowotworzenia. Z przeprowadzonych badań przez Doktoranta wynika, że stężenia SERPINY-E2 i SLPI były istotnie wyższe w tej najliczniejszej grupie i najczęściej występującego raka brodawkowatego w porównaniu do grupy kontrolnej i grupy z wolem guzowatym łagodnym, a także wykazano w tej grupie dodatnią korelację pomiędzy stężeniami tych inhibitorów. W grupie chorych z rakiem pęcherzykowatym i anaplastycznym obserwowano również istotne statystycznie podwyższone wartości SERPINY-E2 i SLPI. Natomiast w grupie chorych z rakiem rdzeniastym obserwowano nieistotne podwyższenie stężeń SERPINY-E2, jak i również SLPI, co przemawiało by za innym szlakiem nowotworzenia. Prezentowane wyniki Lek. Mateusz Brożyna zakończył 4 wnioskami, które wyraźnie wskazują na przydatność tych dwóch inhibitorów proteazy serynowej w diagnostyce różnicowej zmian guzowatych złośliwych i łagodnych gruczołu tarczowego. Doktorant konstruując wnioski odpowiedział w sposób jednoznaczny na postawione pytanie w celu tej rozprawy doktorskiej. Dyskusja zawarta jest na 15 stronach i być może celowo umieszczona jest po rozdziale zawierającym wnioski, gdyż przeprowadzone badania przez Lek. Mateusza Brożynę są pierwszymi jak zaznaczył autor, a rola obu tych inhibitorów w patogenezie raka gruczołu tarczowego jest nie znana. Przeprowadzona dyskusja jest niezwykle wartościowa, mimo, że Doktorant nie może swoich wyników odnieść do innych autorów i prac z zakresu nowotworów tarczycy to w sposób



COLLEGIUM MEDICUM
UNIwersytet WARMIŃSKO-MAZURSKI W OLSZTYNIE
KATEDRA CHIRURGII
Al. Wojska Polskiego 37, 10-228 Olsztyn
tel. +48 89 539 85 51



UNIwersytet
WARMIŃSKO-MAZURSKI W OLSZTYNIE

COLLEGIUM MEDICUM
KATEDRA CHIRURGII

dojrzały przedstawił udowodniony udział tych obu inhibitorów w procesie nowotworzenia w różnym aspekcie podkreślając znaczenie procesu angiogenezy w nowotworach innych narządów. Dyskusja zawarta w pracy doktorskiej dostarcza bardzo dużo informacji o biologii raka na poziomie molekularnym.

Praca badawcza wykonana przez Doktoranta Lek. Mateusza Brożynę pod Kierunkiem Dr hab. n. med. Tomasza Stępnia w zespole pracowników naukowo-dydaktycznych Kliniki Chirurgii Endokrynologicznej znanej jednostki naukowej kierowanej przez Pana Prof. Krzysztofa Kuzdaka znanego specjalisty nie tylko wśród społeczności chirurgicznej ogólnopolskiej, ale również wśród ekspertów z tej dziedziny na forum międzynarodowym jest kolejnym wkładem w patofizjologię i diagnostykę schorzeń tarczycy, w tym przypadku szczególnie raka tego gruczołu. Praca Doktorska Lek. Mateusza Brożyny i prezentowane wyniki uzupełniają literaturę w tym obszarze zarówno w chirurgii jak i onkologii. A uzyskane wyniki mają znaczenie zarówno poznawcze, jak i praktyczne. W związku z nadal nie do końca poznaną biologią raka tarczycy, jak i innych narządów i naszą aktualną wiedzą, że nie możemy niektórych czynników środowiskowych wyeliminować z naszego życia codziennego i zdajemy sobie sprawę, jak wielkie aktualnie jest zagrożenie środowiskowe, to tylko dogłębne poznanie mechanizmów molekularnych nowotworzenia pozwoli nam na wczesną diagnostykę i prowadzenie spersonalizowanego leczenia i walki z tą chorobą dotyczącą nie tylko populację ludzką. Dlatego też jeszcze raz z całą mocą podkreślam, że podjęte badania przez Doktoranta Mateusza Brożynę pod kierunkiem specjalisty chirurgii P. Dr hab. n. med. Tomasza Stępnia są niezwykle cenne i powinny być poszerzone na większej grupie chorych i kontynuowane na pozyskanym materiale klinicznym, co jest największą wartością w odniesieniu do postawionych hipotez nowotworzenia, jak i jednocześnie poszukiwania rozwiązań terapeutycznych i odpowiedzi dotyczącej już diagnostyki molekularnej mikroraka. Być może takie badania powinny być prowadzone wielośrodkowo pod kierunkiem Dr hab. n. med. Tomasza Stępnia z objęciem okresu odległego po zabiegu chirurgicznym, a także wyniki udostępnione szerokiemu gronu specjalistów i znaleźć odbicie w postaci publikacji. Przedłożona mi do oceny praca doktorska



COLLEGIUM MEDICUM
UNIwersytet WARMIŃSKO-MAZURSKI W OLSZTYNIE
KATEDRA CHIRURGII
Al. Wojska Polskiego 37, 10-228 Olsztyn
tel. +48 89 539 85 51



UNIWERSYTET
WARMIŃSKO-MAZURSKI W OLSZTYNIE

COLLEGIUM MEDICUM
KATEDRA CHIRURGII

jest oparta na 186 pozycjach piśmiennictwa anglojęzycznego z uwzględnieniem pojedynczych pozycji piśmiennictwa polskojęzycznego, z tego aż ponad 130 to literatura najnowsza ostatniego dwudziestolecia. Rozprawa doktorska opatrzona jest obszernym streszczeniem w języku polskim i angielskim. Mimo wartości jaką przedstawia opracowanie w/w tematu Doktorant nie uniknął pewnych drobnych uchybień, a mianowicie błędów literowych, drobnych nieścisłości w nazewnictwie, skrótach i brak roku w 178 pozycji piśmiennictwa, które to należałoby poprawić przy przygotowaniu pracy do druku. Wymienione przeze mnie uchybienia wynikają z obowiązku recenzenta i w żaden sposób nie umniejszają wartości tej pracy. Doktorant Lek. Mateusz Brożyna w rzeczowy sposób odniósł się do literatury, w związku z tym wstęp i prezentowana dyskusja to nie tylko dowód właściwego przygotowania do realizacji tego typu badań, ale także dojrzałość do kontynuowania podjętych działań już w szerszym ujęciu. Sposób prezentowania w/ w rozdziałów to doskonale opracowany materiał dydaktyczny. Aby zachęcić do rozwijania tego typu działań i badań wśród chirurgów i nie tylko wnioskuję do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego UM w Łodzi o wyróżnienie dla Doktoranta nie tylko za odwagę w podjęciu tego typu opracowania, ale przede wszystkim za jego innowacyjność w odniesieniu do chorób gruczołu tarczowego.

Przedstawioną rozprawę p.t.: „**Analiza i rola Serpiny-E2 oraz Wydzielniczego Inhibitora Proteiny Leukocytarnej (SLPI) w patogenezie i progresji raka tarczycy**” oceniam bardzo dobrze i mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie **Lek. Mateusza Brożyny** do dalszych etapów przewodu doktorskiego. 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.).

Z poważaniem
Katedry i Kliniki Chirurgii Ogólnej
Prof. nadzw. dr hab. n. med. J. Snarska
dr hab. n. med. Jadwiga Snarska
prof. UWM



COLLEGIUM MEDICUM
UNIWERSYTET WARMIŃSKO-MAZURSKI W OLSZTYNIE
KATEDRA CHIRURGII
Al. Wojska Polskiego 37, 10-228 Olsztyn
tel. +48 89 539 85 51