

## **OCENA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ**

**Mgr Joanny Toszek**

### **pt. „Ocena zależności pomiędzy przedoperacyjnym stężeniem IGF-1 a fenotypem immunohistochemicznym gruczolaka przysadki u pacjentów z akromegalią”**

**Przewód Doktorski prowadzony w Międzywydziałowej Katedrze Diagnostyki**

**Laboratoryjnej i Molekularnej Wydziału Lekarskiego UM w Łodzi**

**Promotor: Prof. dr hab. Katarzyna Winczyk**

Akromegalia jest chorobą występującą rzadko, jednakże jej powikłania ogólnoustrojowe przyczyniające się do skrócenia oczekiwanego czasu życia pacjenta są przedmiotem licznych badań eksperymentalnych i klinicznych. Główną przyczyną tego schorzenia jest gruczolak przysadki, który wydziela nie tylko hormon wzrostu ale może także wydzielać inne hormony przedniego płata przysadki. Wprowadzenie do standardów diagnostycznych badań immunohistochemicznych oraz wskaźników oceniających proliferację komórek nowotworowych wprowadziło znaczący postęp nie tylko w klasyfikacji gruczolaków przysadki ale miało istotny wpływ na postępowanie terapeutyczne. Współpraca na linii endokrynolog – radiolog - neurochirurg – patomorfolog ma nieocenione znaczenie w leczeniu i rokowaniu u pacjentów z akromegalią. Badania immunohistochemiczne można jednak prowadzić dopiero po operacji pacjenta, tak więc poszukiwanie prostych markerów, możliwych do wykonania w codziennej praktyce lekarskiej, pozwalających wstępnie ocenić potencjalny rodzaj guza ma istotne znaczenie z klinicznego punktu widzenia.

Doktorantka podjęła próbę odpowiedzi na pytanie czy istnieje zależność pomiędzy przedoperacyjnym stężeniem IGF-1 a fenotypem immunohistochemicznym gruczolaka przysadki z akromegalią. Biorąc pod uwagę problemy w diagnostyce akromegalii oraz co

najmniej kilkuletnie opóźnienie w rozpoznaniu choroby przeprowadzenie tego typu badań jest w pełni uzasadnione.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska została napisana w sposób typowy. Składa się ona ze 131 stron, w tym wstępu, celu pracy, materiału i metod, wyników badań, dyskusji, wniosków i piśmiennictwa oraz streszczenia w języku polskim i angielskim. Dodatkowo Doktorantka podała wykaz skrótów stosowanych w pracy; rozprawa zawiera także 12 rycin oraz 14 tabel. Badania uzyskały zgodę Komisji Bioetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. We wstępie Doktorantka przedstawia definicje, etiopatogenezę i klasyfikację gruczolaków przysadki. Zwraca uwagę również na występowanie gruczolaków przysadki w zespole MEN1, MEN4 czy zespole Carneya. W dalszej części wstępu Doktorantka bardzo szczegółowo omawia epidemiologię, etiopatogenezę i charakterystykę kliniczną akromegalii. Dane te są przedstawione bardzo szczegółowo i rzetelnie. Pewnym mankamentem jest fakt, że Doktorantka powtarza niektóre informacje w różnych podrozdziałach wstępu ale biorąc pod uwagę fakt, że mgr Joanna Toszek nie jest lekarzem stwierdzam, że ta część wstępu jest opracowana prawidłowo.

W dalszej części rozprawy omówiona jest diagnostyka laboratoryjna, obrazowa oraz leczenie akromegalii – sposób prezentacji tych zagadnień jest zgodny ze współczesną wiedzą i zaleceniami.

Natomiast podrozdział 2.5.4 tj. „Antygen Ki – 67, protymozyna alfa i receptor dla folitropiny jako wskaźniki wzrostu gruczolaka przysadki” powinien moim zdaniem zostać umieszczony w rozdziale Diagnostyka laboratoryjna lub przedstawiony jako osobny rozdział.

Piśmiennictwo odnoszące się do poszczególnych zagadnień jest dobrane w sposób odpowiedni.

Cel pracy jest sformułowany prawidłowo.

Materiały i metody zostały opisane poprawnie i nie budzą zastrzeżeń. Należy podkreślić bardzo szczegółowy opis stosowanych technik oznaczeń laboratoryjnych oraz badań

immunohistochemicznych świadczący o bardzo dobrej znajomości tych technik przez Doktorantkę.

Wyniki: opisane są przez Doktorantkę bardzo szczegółowo i dotyczą analizy szeregu parametrów biochemicznych i immunohistochemicznych. Przedstawione one zostały w postaci licznych tabeli i rycin w sposób logiczny i systematyczny. Analiza uzyskanych wyników pomimo ich dość dużej liczby nie stanowi problemu. Do ewentualnej publikacji proponuję przedstawić dane liczbowe opisane w rozdziale „Wyniki” w postaci tabeli tak aby były one bardziej przejrzyste,

Jako najważniejsze wyniki przedstawionej dysertacji doktorskiej uważam wykazanie:

1. Gruczolaki przysadki powodujące klinicznie jawną akromegalię wykazują w badaniu immunohistochemicznym różne profile hormonalne
2. U chorych z akromegalią stężenie przedoperacyjne IGF-1 jest zależne od fenotypu immunohistochemicznego guza. Najwyższe wartości IGF-1 stwierdzone są u pacjentów z gruczolakiem somatoprolactinowym a najniższe u chorych na akromegalię z guzem somatotropowym.
3. Braku korelacji pomiędzy stężeniami IGF-1 a wskaźnikiem proliferacji Ki-67, protymozyną alfa oraz receptorem dla folikulotropiny.

Dyskusja wyników jest przeprowadzona w sposób trafny i syntetyczny w oparciu o najnowsze piśmiennictwo co potwierdza bardzo dobrą znajomość literatury naukowej przez Doktorantkę.

Wnioski mają w większości charakter syntetycznego opisu wyników. Natomiast wniosek końcowy jest zgodny z uzyskanymi wynikami.

Doktorantka zacytowała w przedstawionej rozprawie 253 pozycje piśmiennictwa, opierając dyskusję na najnowszych danych literaturowych.

Obowiązkiem Recenzenta jest wnikliwa analiza przedstawionej pracy doktorskiej w związku z tym przedstawione powyżej moje uwagi krytyczne absolutnie nie wpływają na wysoką ocenę pracy.

Reasumując stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca doktorska mgr Joanny Toszek wskazuje na opanowanie przez Autorkę warsztatu badań naukowych i spełnia wymagania stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych. Dlatego też z przyjemnością pozwalam sobie wnosić do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Warszawa dnia 28.09.2020

Kierownik Zakładu Neuroendokrynologii Klinicznej  
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego



*prof. dr hab. n. med. Wojciech Bik*