

K A T E D R A
i ODDZIAŁ KLINICZNY
CHIRURGII OGÓLNEJ
i ENDOKRYNOLOGICZNEJ41-902 BYTOM
ul. Stefana Batorego 15
www.sum.edu.plKIEROWNIK KATEDRY
prof. dr hab. n. med.
Jacek GawrychowskiSEKRETARIAT
tel.: (+48 32) 786 15 18
fax.: (+48 32) 786 15 18

chirurgiabytom@sum.edu.pl

O C E N A
ROZPRAWY NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH
lek. med. Magdaleny Borkowskiej

Ocena stężenia białek z rodziny Klotho w surowicy krwi
jako potencjalnych czynników diagnostycznych w nowotworach tarczycy.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. med. Magdaleny Borkowskiej p.t.: „Ocena stężenia białek z rodziny Klotho w surowicy krwi jako potencjalnych czynników diagnostycznych w nowotworach tarczycy” porusza wciąż aktualny problem dotyczący poszukiwania nowych metod zwiększających czułość i swoistość rozpoznawania złośliwych zmian tarczycy. Jest to problem o tyle ważny, że w ciągu ostatnich kilku dekad przełomu XX i XXI wieku obserwuje się znaczący wzrost liczby chorych, u których rozpoznawany jest rak tarczycy. W tym czasie w USA zapadalność na raka tarczycy wzrosła o ponad 320%. O dynamice tempa wzrostu tej zapadalności w Polsce niech świadczy fakt, że o ile w roku 2010 liczba zachorowań na raka tarczycy wyniosła 2192, to w roku 2015 leczonych było już 3529 chorych, a w 2016 - 4015. Na przestrzeni ostatnich 25 lat zachorowalność ta wzrosła u kobiet o 860%, zaś u mężczyzn o blisko 900% . Ogółem grupa ta stanowi około 12% wszystkich operowanych z powodu różnego rodzaju schorzeń tarczycy.

Wprawdzie wśród raków tarczycy ponad 80% to wysoko zróżnicowane raki brodawkowate, uznawane za nowotwory o dobrym rokowaniu, to jednak warunkiem wysokiej skuteczności ich leczenia jest, podobnie zresztą jak i w innych zmianach złośliwych, wczesne rozpoznanie. Tutaj zaś podstawowym narzędziem diagnostycznym w przedoperacyjnej ocenie zmian guzkowych tarczycy wciąż pozostaje biopsja aspiracyjna cienkoigłowa celowana (BACC) wykonywana pod kontrolą ultrasonografii. Celem jej jest pozyskanie odpowiedniego materiału cytologicznego dla prawidłowej interpretacji mikroskopowej podejrzanych o nowotwór zmian.

Czułość badania waha się jednak w szerokim zakresie od blisko 43 do 98%, zaś specyficzność w przedziale 72-100%. Odsetek wyników fałszywie dodatnich oceniany jest na około 7%, zaś fałszywie ujemnych do 11%. Na wyniki wpływ ma przede wszystkim błędna aspiracja materiału, błędna interpretacja obrazu mikroskopowego, poprzedzona często wykonaniem niediagnostycznych rozmazów.

Ograniczone więc znaczenie, często subiektywnej oceny kryteriów cytologicznych, także histologicznych i związana z tym potrzeba obiektywizacji danych dotyczących rozpoznawania, a przede wszystkim odróżniania zmian łagodnych od złośliwych powodują wzrost poszukiwań innych niż dotychczas poznane, czynników mających wpływ

na wyselekcjonowanie tych grup chorych. Prace nad mechanizmami karcinogenezy w raku tarczycy pozwoliły na odkrycie różnych białek związanych z tymi procesami. Jednak, jak do tej pory, w badaniach histopatologicznych nie są one powszechnie stosowane jako markery, z powodu trudnej ich wykrywalności, małej swoistości oraz problemów w interpretacji uzyskanych wyników. Natomiast możliwość wykrywania markerów nowotworowych w osoczu może ułatwić przedoperacyjną diagnostykę zmian ogniskowych tarczycy pod kątem ich złośliwości.

Dlatego też uważam, że praca lek. med. Magdaleny Borkowskiej w odniesieniu do białek Klotho jako potencjalnych czynników diagnostycznych w nowotworach tarczycy wpisuje się w ogólną dyskusję na ten temat.

Doktorantka w swojej rozprawie sformułowała dwa cele dotyczące:

1. analizy stężeń białka α i β Klotho w surowicy krwi chorych z nowotworami tarczycy w porównaniu z grupą kontrolną (osoby zdrowe)
2. oceny przydatności diagnostycznej oznaczenia stężenia białek α i β jako markerów złośliwości nowotworów gruczołu tarczowego, w zależności od ich rodzaju.

W swojej pracy lek. med. Magdalena Borkowska wykazała, że w grupie chorych z rakami tarczycy średnie stężenie białka β Klotho w surowicy krwi było znamienne niższe niż w grupie kontrolnej (bez jakiegokolwiek choroby tarczycy) ($p < 0,001$) oraz w grupie z wolem guzkowym obojętnym (SNN) ($p < 0,001$). Podobnie średni poziom białka α Klotho w surowicy chorych z rakiem tarczycy był znamienne niższy niż w grupie chorych z SNN ($p < 0,01$), nie różnił się jednak w odniesieniu do grupy kontrolnej ($p > 0,05$). Wyniki te były podobne bez względu na rodzaj utkania histopatologicznego raka tarczycy.

Na podstawie przeprowadzonych badań kandydatka sformułowała trzy wnioski o znaczeniu poznawczym i praktycznym:

1. Stężenie białka β Klotho w surowicy pacjentów z rakiem tarczycy jest znacznie niższe niż u pacjentów z łagodnymi chorobami tarczycy oraz u osób zdrowych
2. Brak jest istotnych różnic w stężeniu białka β Klotho u pacjentów z łagodnymi chorobami tarczycy i u osób zdrowych
3. Stężenie białka α Klotho w surowicy pacjentów z rakiem tarczycy nie różniło się istotnie w porównaniu z grupą kontrolną.

Praca doktorska lek. med. Magdaleny Borkowskiej liczy 85 stron i została starannie zaplanowana oraz zrealizowana. Cele badawcze są jasno sprecyzowane, a metodyka badań jest właściwa do weryfikacji założonych hipotez. Wyniki zostały rzetelnie opracowane statystycznie i przedstawione w czytelnej i ilustrowanej postaci (3 tabele, 3 ryciny oraz 20 wykresów). Omówienie wyników i dyskusja uwzględniająca odniesienia do aktualnego piśmiennictwa dowodzi głębokiej znajomości przedmiotu będącego tematem rozprawy doktorskiej oraz dużej dojrzałości naukowej Kandydatki.

Z obowiązku recenzenta muszę jednak skrytykować zbyt obszerny tekst wstępu (na ogólną liczbę 69 stron tekstu aż 27 to wstęp). Uważam że rozdział ten można byłoby zmodyfikować, nie powtarzając powszechnie dostępnych - książkowych - informacji, koncentrując się wyłącznie na opracowywanym zagadnieniu.


Reasumując należy podkreślić, że lek. med. Magdalena Borkowska w swojej rozprawie dokonała analizy istotnego problemu klinicznego a zagadnienia, których opracowania podjęta się w swojej rozprawie zostały wykonane i przedstawione bardzo starannie, mają też swoje praktyczne implikacje. Doktorantka potwierdziła, że oznaczanie stężenia białka β Klotho w surowicy może być przydatne w odróżnieniu zmian łagodnych od złośliwych w diagnostyce przedoperacyjnej schorzeń tarczycy.

Lek. med. Magdalena Borkowska wykazała się umiejętnością zaplanowania i wykonania pracy naukowej oraz przedstawienia wyników badań, a także dobrą znajomością aktualnego piśmiennictwa oraz rozległą i głęboką wiedzą w zakresie tematu rozprawy.

Na tej podstawie uważam, że zarówno dojrzałość naukowa lek. med. Magdaleny Borkowskiej, jak i przygotowana oraz opublikowana przez nią rozprawa doktorska spełniają wszystkie wymagania stawiane kandydatom do uzyskania stopnia doktora nauk medycznych.

Pracę uważam za wartościową, spełniającą wszystkie kryteria stawiane rozprawom doktorskim i dlatego też wnoszę do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. med. Magdaleny Borkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie z ogromną przyjemnością, wnioskuję o wyróżnienie pracy.

prof. dr hab. n.med. Jacek Gawrychowski



Bytom, 3 sierpnia 2020 r.