

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
Państwowy Instytut Badawczy
02-781 Warszawa, ul. Roentgena 5 tel. 22546-20-41
KLINIKA ENDOKRYNOLOGII ONKOLOGICZNEJ
I MEDYCYNY NUKLEARNEJ
Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Marek Dedecjus

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lek. Magdaleny Borkowskiej

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

Promotor dr hab. n. med. Tomasz Stępień prof. UMed w Łodzi

Rak tarczycy (RT) jest najczęstszym nowotworem złośliwym gruczołów dokrewnych. Zachorowalność na ten nowotwór ma w Polsce tendencje wzrostową, a podobny trend jest obserwowany również w skali globalnej. Część badaczy postuluje, że zjawisko to jest związane ze wzrostem dostępności wysokiej jakości diagnostyki obrazowej (przede wszystkim USG). Niewątpliwy rozwój tej techniki badawczej w połączeniu z jej wysoką dostępnością spowodował wzrost wykrywalności zmian ogniskowych tarczycy o średnicy poniżej 15 mm - palpacyjnie niewyczuwalnych. Zmiany te w zdecydowanej większości są zmianami łagodnymi. Odróżnienie zmian łagodnych od złośliwych obecnie wymaga zastosowania biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej celowanej (BACC). Metoda ta, we wprawnych rękach i we współpracy z doświadczonym patologiem charakteryzuje się dużą czułością i specyficnością. Generalnie jednak, swoistość i specyficność BACC odbiega od oczekiwań - ryzyko wyników

falszywie ujemnych sięga 1,3-13,6 % a fałszywie dodatnich 0,25-3%. Dodatkowo metoda ta jest inwazyjna i powoduje dyskomfort u pacjenta. Ponadto, BACC tarczycy posiada ograniczenia nierozdzielnie związane z metodą – brak możliwości odróżnienia raka pęcherzykowego od gruczolaka pęcherzykowego tarczycy. Z tego względu w ostatnich latach trwają prace nad poprawą swoistości i czułości BACC poprzez zastosowanie oceny panelu badań molekularnych w biopsji, co pozwala na doprecyzowanie wyniku w wątpliwych przypadkach (kategoria III i IV). Z drugiej strony, istnieje kliniczne zapotrzebowanie na prosty test pozwalający na jednoznaczne odróżnienie raka tarczycy od zmiany łagodnej. Niewątpliwie test pozwalający na rozpoznanie raka tarczycy na podstawie badania krwi byłby wartościowym i oczekiwanym uzupełnieniem algorytmu diagnostycznego nowotworów tarczycy. Ze względu na powyższe, podjęta przez doktorantkę tematyka jest aktualna i w pełni uzasadniona.

Praca jest złożona z 9 rozdziałów, które ze spisem ilustracji i tabel liczą łącznie 85 stron. Na końcu pracy znajdują się: bibliografia, spis tabel i rycin oraz streszczenie w języku polskim. Opracowanie zawiera trzy tabele, dwadzieścia wykresów i cztery ryciny. Na bibliografię składa się 168 pozycji piśmiennictwa ułożonych w kolejności cytowania i obejmujące zarówno doniesienia polskie jak i zagraniczne głównie z ostatnich kilku lat. Recenzowana praca posiada typowy układ rozprawy doktorskiej. Składa się ze wstępu poprzedzonego wykazem skrótów stosowanych w pracy. W rozdziale tym doktorantka przedstawiła epidemiologię, diagnostykę i leczenie raka tarczycy. W dalszej części tego rozdziału autorka wprowadza czytelnika w zagadnienia dotyczące ekspresji i funkcji białek z rodziny Klotho. Rozdziały te są napisane zrozumiałym językiem i wprowadzają czytelnika zarówno w szczegóły leczenia raka tarczycy jak i obecny stan wiedzy na temat badanych protein.

W kolejnych rozdziałach Doktorantka przedstawiła cele i założenia pracy. Założenia pracy Doktorantka zdefiniowała jako retrospektywną analizę materiału klinicznego dotyczącego pacjentów z różnymi rodzajami raka tarczycy, wolem guzkowym i pacjentów z grupy kontrolnej w odniesieniu do przedoperacyjnego stężenia białek z grupy Klotho w surowicy. Celem pracy jest jasno sformułowany i zrozumiały i dotyczy oceny wartości diagnostycznej stężenia białek z rodziny Klotho w surowicy krwi w różnicowaniu nowotworów złośliwych od nowotworów łagodnych tarczycy.

W Materiałach i Metodach Doktorantka przedstawiła charakterystykę grupy badanej obejmującej 67 pacjentów z rozpoznaniem pooperacyjnie rakiem tarczycy (36 rak brodawkowaty tarczycy, 11 rak pęcherzykowy tarczycy, 9 rak anaplastyczny i 11 rak rdzeniasty

tarczycy) oraz 19 pacjentów z gruczolakami tarczycy i 20 pacjentów zdrowych stanowiących grupę kontrolną. Badany materiał jest reprezentatywny i pozwala na formułowanie wstępnych wniosków. Grupy badane i kontrolna są dobrze dobrane pod względem wieku. Recenzent chętnie by zapoznał się także z rozkładem płci i stopnia zaawansowania analizowanych nowotworów złośliwych. Otrzymane wyniki zostały poddane analizie statystycznej, a doktorantka wykorzystała prawidłowo dobrane testy statystyczne.

Uzyskane dane wskazują na istotnie większe surowicze stężenia α -Klotho u pacjentów z wolem guzkowym nietoksycznym w porównaniu do grupy kontrolnej oraz do raków tarczycy. Z kolei stężenie β -Klotho było istotnie niższe u pacjentów z nowotworami złośliwymi tarczycy w porównaniu do grupy kontrolnej lub pacjentów z wolem guzkowym nietoksycznym. Zapewne przyjmując jako parametr stosunek stężenia β -Klotho do α -Klotho uzyskano by jeszcze większą wartość dyskryminacyjną między wolem guzkowym nietoksycznym a rakiem tarczycy. Oczywiście to tylko statystyczno-matematyczne skojarzenie recenzenta nie podparte mechanizmem wyjaśniającym to zjawisko.

Uzyskane wyniki są poddane rzetelnej analizie i odniesione do wyników innych badaczy, chociaż porównywanie wyników do publikacji 165 wydaje mi się pewną niezręcznością.

Doktorantka zachowała ostrożność w formułowaniu wniosków, które są wynikiem poddania obiektywnej ocenie uzyskanych rezultatów i w pewnym sensie są powtórzeniem wyników. Zdaniem recenzenta bardzo interesujące byłoby poddanie analizie stężenia białek z rodziny Klotho w zależności od stopnia zaawansowania poszczególnych typów raka tarczycy oraz związku stężenia wyjściowego i pooperacyjnego z wynikami leczenia, co być może będzie przedmiotem dalszych badań.

Literatura naukowa cytowana w niniejszym opracowaniu jest odpowiednio dobrana i właściwie wykorzystana w tekście rozprawy. Praca jest napisana starannie, choć autorka nie ustrzegła się drobnych błędów stylistycznych i interpunkcyjnych. Uwagi te jednak nie zmniejszają wartości merytorycznej recenzowanej rozprawy.

W podsumowaniu stwierdzam, że praca dowodzi umiejętności stawiania problemów badawczych, organizacji warsztatu badawczego, przedstawienia wyników badań i ich rzetelnej, krytycznej interpretacji. Rozprawa doktorska lekarki Magdaleny Borkowskiej charakteryzuje się trafnością wyboru tematu, jest cennym uzupełnieniem dostępnego piśmiennictwa naukowego i ma dużą wartość poznawczą.

Stwierdzam, że przedłożona do recenzji rozprawa doktorska autorstwa lekarki Magdaleny Borkowskiej spełnia wszystkie ustawowe wymogi i kryteria, jakim powinna odpowiadać praca

na stopień doktora nauk medycznych. Zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lekarz Magdaleny Borkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Pracownik Wydziału Lekarskiego med.
MARCELA DEDYK
Specjalista endokrynolog
Specjalista endokrynolog
Nr 1056424