Płk prof. dr hab. n. med. Grzegorz Kamiński

Warszawa, dnia 4.06.2020 r.

Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lek. Kingi Hińczy pt.: Wpływ polimorfizmu rs966423 genu *DIRC3* na zaawansowanie i przebieg kliniczny raka brodawkowatego tarczycy

Rak brodawkowaty tarczycy (*Papillary Thyroid Cancer, PTC*) jest najczęstszym nowotworem złośliwym gruczołów wydzielania wewnętrznego. Większość chorych po przeprowadzeniu odpowiedniego leczenia osiąga trwałą remisję choroby, ale jest grupa chorych zagrożona niekorzystnym przebiegiem klinicznym raka. W ostatnich latach zauważono zwiększenie częstości rozpoznawania raka tarczycy w wysokim stadium zaawansowania. Trwają badania nad ustaleniem molekularnych czynników rokowniczych, które mogłyby poprawić stratyfikację ryzyka złej prognozy i wskazać chorych wymagających intensywnego leczenia adekwatnego do spodziewanego agresywnego przebiegu choroby. Bardzo atrakcyjnym wydaje się poznanie molekularnych czynników predykcyjnych o typie germinalnym, których znajomość pozwoliłaby na oszacowanie rokowania u pacjenta przed dokonaniem zabiegu usunięcia tarczycy, gdyż w odróżnieniu od zmian somatycznych, warianty germinalne mogą zostać oznaczone we krwi obwodowej chorego.

Z tego względu bardzo istotnym i aktualnym jest temat - przedstawionej mi do recencji - pracy doktorskiej, która składa się z cyklu publikacji: pracy poglądowej i oryginalnej dotyczących wybrania i oceny znaczenia klinicznego nowego prognostycznego czynnika molekularnego o typie germinalnym u chorych na raka brodawkowatego tarczycy. Publikacje wchodzące w skład pracy doktorskiej uzyskały 240 punktów MniSW oraz IF 9.493. Przegląd najnowszej literatury dotyczącej tego tematu pozwolił na wytypowanie takiego czynnika w postaci wariantu TT polimorfizmu rs966423 w genie *DIRC3*, bowiem wykazano w niektorych pracach jego związek ze śmiertelnością chorych na DTC oraz jego wpływ na niekorzystne rokowanie w zależności od statusu czynników histoklinicznyc. W dalszej części Doktorantka zaplanowała i przeprowadziła pracę mającą na celu ocenę znaczenia prognostycznego polimorfizmu rs966423 genu DIRC3 u chorych na PTC.

RPW/10469/2020
Data:2020-06-15
UMB

Bardzo dobrze wybrany został materiał badawczy, bowiem dotyczy on prawie 1 500 chorych na raka tarczycy. Tak duża grupa badanych pozwala moim zdaniem na scharakteryzowanie całej polskiej populacji chorych na raka tarczycy. Co ciekawe w zbadanej grupie chorych na raka tarczycy, mediana wielkości guza była równa 9 mm, co kwalifikuje do grupy tzw. mikroraka, w której zaleca się baczną obserwację chorych, a nie leczenie. A w tej grupie chorych stwierdzono obecność przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych oraz odległych odpowiednio u 14,8% oraz 2,3% chorych. U 1,8% badanych odnotowano III lub IV stopień zaawansowania klinicznego choroby. Na podstawie obserwacji, której mediana wyniosła 60 miesięcy, u 83% leczonych uzyskano bardzo dobrą odpowiedź kliniczną. Odpowiedź nieokreśloną zaobserwowano wśród 12% przypadków, biochemicznie niekompletną u 2,4%, natomiast strukturalnie niekompletną u 2,6% chorych. Nawrót choroby po doskonałej odpowiedzi na leczenie zaobserwowano u 10 chorych (0,7%). W grupie badanej odnotowano 21 zgonów (z czego 6 przypadków z powodu raka tarczycy. Dokonano oceny zależności pomiędzy występowaniem wariantów (CC, CT i TT) polimorfizmu rs966424, a czynnikami histoklinicznymi, odpowiedzią na leczenie, wznową oraz śmiertelnością. Analiza statystyczna nie wykazała żadnych istotnych różnic. Ponadto dodatkowa analiza statystyczna w podgrupach w oparciu o ocenę początkowego ryzyka według *American Thyroid Association* również nie dowiodła żadnego związku pomiędzy występowaniem wariantu TT, a wysokim ryzykiem początkowym choroby.
Ze względu na istniejące publikacje wskazujące na możliwy nawrotu choroby nawet po kilkunastu latach, Doktorantka dokonała analizy statystycznej w podgrupie 538 chorych z dłuższym okresem obserwacji (mediana czasu obserwacji: 13 lat), jednak ta dodatkowa analiza także nie wykazała istotnego związku w częstości nawrotów lub śmierci wśród nosicieli wariantu TT. Analiza statystyczna nie wykazała znaczącej różnicy w występowaniu poszczególnych wariantów polimorficznych w genie *DIRC3* między grupą badaną, a grupą kontrolną.

Nie zaobserwowano większej częstości występowania dla wariantu TT względem pozostałych (CC lub CT) u chorych z DTC w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto uzyskane dane wskazują na częstsze występowanie wariantu TT w grupie kontrolnej w porównaniu z grupą badaną.

Na podstawie uzyskanych wyników Doktorantka wyciągnięła następujące wnioski:

1. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują na brak związku pomiędzy obecnością wariantu TT polimorfizmu rs966423 w genie *DIRC3*, a większym zaawansowaniem i gorszym przebiegiem klinicznym wśród chorych z DTC w polskiej populacji.
2. Występowanie wariantu TT polimorfizmu rs966423 w genie *DIRC3* nie zwiększa ryzyka wystąpienia DTC.
3. Wyniki dotychczasowych badań wskazują na potrzebę przeprowadzenia analizy z wykorzystaniem wieloetnicznej grupy w celu ostatecznego ustalenia znaczenia wariantu TT polimorfizmu rs966423 w genie *DIRC3* dla przebiegu DTC.

Uwagę zwraca fakt, iż do tej pory opublikowano niewiele prac dotyczących molekularnych czynników predykcyjnych o typie germinalnym u chorych na raka tarczycy. Z tego względu m.in. przedstawiona mi do oceny rozprawa wnosi istotny oryginalny wkład w rozwój nauki. Całość przedstawionego mi do oceny dorobku naukowego – do którego należy dodatkowo pięć prac posiadających 260 punktów MNiSW oraz IF 7.611 potwierdza moje spostrzeżenia, że lek. Kinga Hińcza jest świetnie zorientowana w tematyce poruszanej w pracach, potrafi właściwie zaplanować badanie, konsekwentnie go przeprowadzić i wyciągnąć właściwe wnioski. Z przyjemnością stwierdzam, że nie znalazłem w ocenianym dorobku naukowym żadnych niedociągnięć.

Bardzo dobrze oceniając - przedstawiony mi cykl prac na stopień doktora nauk medycznych lek. Kingi Hińczy pt.: Wpływ polimorfizmu rs966423 genu *DIRC3* na zaawansowanie i przebieg kliniczny raka brodawkowatego tarczycy - uważam, że odpowiada on wymogom stawianym do uzyskania stopnia doktora nauk medycznych i w związku z tym mam zaszczyt wnieść przed Wysoką Radę Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie Kandydatki do publicznej dyskusji nad rozprawą.

Z wyrazami szacunku

Profesor zwyczajny - Kierownik Kliniki
Endokrynologii i Terapii Izotopowej
Centralnego Szpitala Klinicznego MON
Wojskowego Instytutu Medycznego

płk prof. dr hab. n. med. Grzegorz KAMIŃSKI