dr hab. n. med. Zbigniew Adamczewski prof. UM
Kierownik Zakładu Medycyny Nuklearnej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Łódź, 07.09.2020r.

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lek. Tomasza Trybka

p.t. „*Współwystępowanie mutacji w promotorze TERT i BRAF V600E oraz ich wpływ na cechy histokliniczne raka brodawkowatego tarczycy*"

Praca na stopień doktora nauk medycznych wykonana pod kierunkiem
Pani dr hab. n. med. Aldony Kowalskiej prof. UJK

Zróżnicowane raki tarczycy (ZRT) stanowią najistotniejszy problem diagnostyczno-terapeutyczny w opiece nad chorymi z nowotworami złośliwymi wywodzącymi się ze struktur układu wewnątrzwydzielniczego. Należy zwrócić uwagę na bardzo wyraźny wzrost liczby nowych rozpoznań ZRT, jak również nie można zapomnieć o szczególnych cechach charakteryzujących te formy raków tarczycy. Z jednej strony są to raki cechujące się bardzo dobrym rokowaniem odległym – w większości przypadków ich rozpoznanie i prowadzone leczenie nie wpływają na długość życia chorego, z drugiej zaś charakteryzują się ryzykiem nawrotu nawet wiele lat po zakończonym leczeniu. Powoduje to znaczne trudności we właściwym zaplanowaniu procesu terapeutycznego, który u części chorych (w ocenie retrospektywnej) może być określany mianem nadmiernego (*overtreatment*), zaś w innych przypadkach może nie doprowadzać do sterylizacji ognisk nowotworu. W związku z tym tak ważna jest znajomość czynników mogących mieć wpływ na decyzje terapeutyczne, a w efekcie, na skuteczność leczenia - w rozumieniu uzyskania trwałej remisji ZRT.

Doktorant skupił się w swojej pracy badawczej na ocenie częstości występowania mutacji *BRAF V600E* oraz pTERT w raku brodawkowatym tarczycy (RBT) oraz analizie częstości współwystępowania obu mutacji i ich związku z przebiegiem klinicznym oraz obrazem histopatologicznym.

Ze względu na powyższe, podjęta przez Doktoranta tematyka jest w pełni uzasadniona, a wyniki jej analizy mogą pomóc w zdefiniowaniu optymalnego postępowania u pacjentów z RBT.

Na przekazaną mi do oceny pracę na stopień naukowy doktora nauk medycznych składa się cykl dwóch publikacji w recenzowanych czasopismach o łącznym współczynniku oddziaływania IF=5,671 (MNiSW = 210 pkt.), w tym: praca poglądowa - współczynnik oddziaływania IF – 1,871 (MNiSW = 70 pkt.) i artykuł oryginalny o współczynniku oddziaływania IF – 3,8 (MNiSW = 140 pkt.). Należy podkreślić, że obie publikacje są spójne tematycznie, a Doktorant w obu pracach jest pierwszym autorem.

Najważniejszymi wnioskiem zaprezentowanym w pacy doktorskiej, będącym jednocześnie konkluzją pracy oryginalnej, jest stwierdzenie, że zły przebieg klinicznym oraz przewidywana gorsza odpowiedz na leczenie pierwotne – w tym brak uzyskania remisji, czy wystąpienie nawrotu choroby związane jest współistnieniem mutacji *BRAF V600E* i pTERT u pacjentów z RBT. Uzyskany wynik jest efektem retrospektywnej analizy 568 niewyselekcjonowanych chorych z RBT diagnozowanych w latach 2000–2012 w Klinice Endokrynologii Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach. Współistnienie mutacji pTERT oraz *BRAF V600E* stwierdzono u 9.5% (54/568) pacjentów i powiązane było z następującymi cechami klinicznymi: naciek pozatarczycowy typu gross (p=0.003), wyższa kategoria klasyfikacji klinicznej pT3–4 (p=0.005) oraz wyższy stopnień II-IV (p=0.019) zaawansowania klinicznego według AJCC/TNM. Wiedza na ten temat w sposób istotny może wpływać na planowanie leczenia nawet w sytuacji braku możliwości oceny występowania mutacji *BRAF V600E* oraz pTERT u chorych z RBT kwalifikowanych do leczenia.

Biorąc pod uwagę wysoką jakość prezentowanych w rozprawie doktorskiej prac, świadczącą o świetnej znajomości przez Doktoranta problemu badawczego, recenzent zwraca się z prośbą o omówienie praktycznego wykorzystania pozyskanych doświadczeń w postępowaniu klinicznym z pacjentami z RBT. Czy według Doktoranta dane te są wystarczające do aktualizacji algorytmu postępowania u chorych ze ZRT? Jeśli tak, to którzy pacjenci powinni być kwalifikowani do badań genetycznych i w oparciu o jaki materiał optymalnie byłoby tę ocenę prowadzić?

Mimo widocznej staranności w przygotowaniu rozprawy, autor nie ustrzegł się drobnych błędów pisarskich/nomenklaturowych, które jednak nie umniejszają merytorycznej wartości pracy. Wśród nich chciałby zwrócić uwagę na różnice

w znaczeniu dawka a aktywność ^{131}I i nieprawidłowe użycie określenia dawka w opisie procedury leczenia ablacyjnego/uzupełniającego chorych poddanych analizie (strona 21). Jednocześnie chciałbym prosić o stosowanie właściwego zapisu symbolu izotopu jodu z cyfrą w indeksie górnym (^{131}I).

W ocenie końcowej, uważam że praca jest samodzielnym dorobkiem Doktoranta, dowodzi umiejętności formułowania problemów badawczych, organizacji warsztatu badawczego, przedstawienia i dyskusji wyników badań i ich właściwej interpretacji. Praca spełnia niniejszym warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki. Jednocześnie należy podkreślić, że prace wchodzące w skład rozprawy doktorskiej są jedynie niewielką częścią dorobku naukowego Doktoranta, na który składa się ponadto 9 prac oryginalnych o łącznym współczynniku oddziaływania IF=29,241 (MNiSW = 860 pkt.), wśród których w dwóch lek. Tomasz Trybek jest pierwszym autorem.

Mam zatem zaszczyt wystąpić do Wysokiej Rady Naukowej Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lekarza Tomasza Trybka do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie biorąc pod uwagę wysoką wartość naukową oraz istotny aspekt kliniczny wnioskuję o wyróżnienie rozprawy.

KIEROWNIK
Zakładu Medycyny Nuklearnej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
dr hab. n. med. Zbigniew Adamczewski, profesor uczelni