

dr hab. n. med. Zbigniew Adamczewski
Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Kierownik Kliniki:
prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński

Łódź, 23.04.2019r.

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lek. Aleksandry Ledwon

**p.t. „Ocena stężenia tyreoglobuliny w warunkach
stymulacji rhTSH jako czynnika prognostycznego
podczas uzupełniającego leczenia jodem 131 chorych
z rozpoznaniem zróżnicowanego raka tarczycy”**

Promotor: dr hab. n. med. Daria Handkiewicz-Junak prof. COI

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. Doktorantka skupiła się w swojej pracy retrospektywnej na kompleksowej ocenie znaczenia tyreoglobuliny jako czynnika prognostycznego w trakcie leczenia uzupełniającego jodem promieniotwórczym ¹³¹I prowadzonego w warunkach egzogennej stymulacji TSH

u chorych z rozpoznaniem ZRT, którzy byli leczeni w latach 2008-2010 w Zakładzie Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej Centrum Onkologii w Gliwicach. Ze względu na powyższe, podjęta przez doktorantkę tematyka jest w pełni uzasadniona, a wyniki jej analizy mogą pomóc w zdefiniowaniu optymalnego postępowania u pacjentów z ZRT.

Recenzowana praca posiada typowy układ rozprawy doktorskiej. Praca jest złożona z 12 rozdziałów, która ze spisem tabel i rycin liczy łącznie 130 stron. Na końcu pracy znajdują się: bibliografia, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz spis rycin, tabel i załączniki. Opracowanie zawiera 9 tabel i 24 czytelne ryciny, zaś załączniki obejmują Klasyfikacje TNM AJCC/UICC 2017 (VIII edycja), TNM AJCC/UICC 2010 (VII edycja) oraz Grupy ryzyka wg ATA 2009 z modyfikacjami wg ATA 2015.

Praca jest napisana prawidłowym językiem naukowym, z zachowaniem prawidłowej nomenklatury i mianownictwa.

We wstępie doktorantka, po przedstawieniu podstawowych informacji na temat epidemiologii i klasyfikacja raka tarczycy oraz zasadach leczenia, skupiła się na czynnikach wpływających na rokowanie w ZRT. Ostatnią część rozdziału, zajmującą 8 stron pracy doktorskiej, stanowi kompendium wiedzy na temat tyreoglobuliny w kontekście wykorzystania oznaczeń tego białka jako markera ZRT. Pozwoliło to doktorantce bardzo czytelnie przedstawić założenia pracy, które poprzedzają jasno zdefiniowane 3 szczegółowe cele pracy zawarte w rozdziale 2, na które składają się:

1. wyznaczenie optymalnego dnia pomiaru stężenia tyreoglobuliny
2. ocenę wartości prognostycznej tyreoglobuliny w korelacji z innymi czynnikami prognostycznymi
3. wyznaczenie najlepszego punktu odcięcia dla tyreoglobuliny jako czynnika prognostycznego podczas leczenia uzupełniającego jodem 131.

W rozdziale „Materiał i Metody” doktorantka przedstawia charakterystykę badanej grupy obejmującej 650 chorych zakwalifikowanych do leczenia ^{131}I w stanie stymulacji egzogennym TSH analizując ją szczegółowo pod względem wieku, płci, rozpoznania histopatologicznego, stopnia zaawansowania zgodnie z klasyfikacją TNM (7 edycja) i zakresu leczenia operacyjnego – w tym informacji na temat obecności i objętości resztkowej tarczycy w łożu gruczołu. Przedstawiła również szczegółowy opis przebiegu uzupełniającego leczenia jodem 131 oraz badań kontrolnych służących ocenie efektów leczenia. Na podstawie

uzyskanych danych Autorka wykonała obszerną, prawidłową metodologicznie analizę statystyczną. Obliczenia statystyczne przeprowadzono w programie R. Profesjonalny charakter analizy stanowi świadectwo adekwatnych kompetencji Doktorantki w tym zakresie, a także gwarancję odpowiedniej jakości wyników. Należy podkreślić, iż bardzo istotnym faktem stanowiącym o wartości materiału, jest duża liczba wybranych do analizy przez doktorantkę pacjentów, jak również długi czas obserwacji prowadzony w tej grupie chorych, którego mediana wynosi 6 lat.

W rozdziale „Wyniki” przedstawiono dane dotyczące stężeń tyreoglobuliny w kolejnych dniach po podaniu rhTSH z uwzględnieniem wpływu na jej oznaczenie czynników takich jak stężenie TSH, aTg i masa resztkowej tarczycy. Na szczególną uwagę zasługuje wykazanie istotnej statystycznie zależności między objętością pozostawionych fragmentów tarczycy a stężeniem Tg w poszczególnych dniach stymulacji rhTSH. Zjawisko to w sposób oczywisty wynika z pobudzającego działania TSH na syntezę Tg, ale może być również związane z uwolnieniem tego białka z resztek tarczycy ulegających niszczeniu pod wpływem ^{131}I . Recenzent w tym miejscu chciałby zwrócić uwagę, iż wskazane byłoby, przy ewentualnym przygotowaniu zebranego materiału do przyszłej publikacji, uwzględnienie informacji na temat jodochwytności określanej nad szyją chorego przed podaniem aktywności ablacyjnej ^{131}I i oceny zależności między wychwytem, a stężeniem Tg.

Następnie doktorantka przedstawia wyniki analiz wpływu czynników rokowniczych na ryzyko niepowodzenia strukturalnego. W analizie jednoczynnikowej wykazała, iż spośród trzech oznaczeń stężenia Tg wykonywanych podczas leczenia ^{131}I ryzyko nawrotu było większe u chorych z podwyższonym stężeniem tyreoglobuliny w dniu 1 i 3 – czyli oznaczanych przed podaniem terapeutycznej aktywności ^{131}I . Nie zaobserwowano takiej zależności dla stężenia Tg w dniu 6, tj. 3 dobie po podaniu radiojodu. Ponadto istotne dla przeżycia bezobjawowego na podstawie analizy wieloczynnikowej okazały się, poza stężeniem tyreoglobuliny w dniu 3, płeć męska, wiek chorego w momencie rozpoznania choroby, przeprowadzenie operacji węzłów bocznych. Wyniki zaprezentowano w sposób szczegółowy, ale jednocześnie jasny i dobitny. Stanowią oryginalne osiągnięcie własne doktorantki, a zarazem obiektywny materiał dowodowy. Potwierdzenie wagi oznaczenia Tg w 3. dobie jest kluczowym, bardzo istotnym wynikiem przeprowadzonych badań, zwłaszcza w kontekście braku jednoznacznych rekomendacji w tym zakresie. Może to stanowić podstawę wprowadzenia zmian w algorytmie postępowania diagnostycznego u chorych poddanych leczeniu z powodu ZRT. Wszystkie uzyskane wyniki zostały prawidłowo omówione w części pracy stanowiącej dyskusję opartą o doskonale dobrane piśmiennictwo.

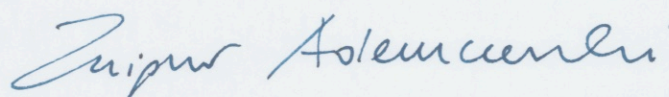
Bogactwo odniesień literaturowych jest dodatkową zaletą przeprowadzonego wnioskowania. Dyskusja zawiera wszystkie niezbędne składowe wnikliwej analizy i polemiki. Poszczególne zagadnienia są metodycznie i sprawnie omawiane, w jasnej, rzeczowej formie. Podsumowanie i wnioski są właściwie sformułowane i wynikają z przeprowadzonych badań. W sposób czytelny odpowiadają na zdefiniowane w rozprawie cele. W tym miejscu recenzent pozwala sobie zadać pytanie praktyczne dotyczące interpretacji oznaczeń stężenia Tg wykonywanych różnymi testami. Jakie informacje dotyczące zastosowanej metody powinny znajdować się na wyniku badania i jak powinny być wykorzystane przez klinicystę? Czy w związku z możliwą/obecną heterogennością molekuł tyreoglobuliny powinniśmy wykonywać jej oznaczenia różnymi testami jednocześnie? Ponadto problem wiarygodności oznaczeń Tg w sposób nierozwalny wiąże się z obecnością przeciwciał, zwłaszcza endogennych przeciwciał przeciw tyreoglobulinie. Czy istnieją metody diagnostyczne, które nie byłyby wrażliwe na obecność przeciwciał i jakie miejsce odgrywa wśród nich test potwierdzenia (odzysk Tg)?

Na bibliografię składają się 142 pozycje piśmiennictwa z ostatnich lat ułożonych w kolejności cytowania obejmujące zarówno doniesienia polskie jak i zagraniczne. Literatura została dobrana starannie i umiejętnie zacytowana w pracy. Należy zwrócić uwagę, że ponad połowa bibliografii datowana jest po 2010 roku, co dodatkowo podkreśla wysoce aktualny aspekt podjętego badania.

Mimo widocznej staranności w przygotowaniu rozprawy, autorka nie ustrzegła się błędów pisarskich, które jednak nie umniejszają merytorycznej wartości pracy.

W ocenie końcowej, uważam że praca jest samodzielnym dorobkiem doktorantki, 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 (Dz.U. 2016 poz. 882 z późn. zm.).

Mam zatem zaszczyt wystąpić do Wysokiej Rady Naukowej Centrum Onkologii-Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie o dopuszczenie lekarz Aleksandry Ledwon do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie biorąc pod uwagę wysoką wartość naukową oraz istotny aspekt kliniczny wnioskuję o wyróżnienie rozprawy.



Dr hab. n. med.
ZBIGNIEW ADAMCZEWSKI
specjalista endokrynolog
specjalista chorób wewnętrznych
i medycyny nuklearnej
1 7 6 8 7 0 3