



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

KATEDRA I KLINIKA ENDOKRYNOLOGII, PRZEMIANY MATERII
I CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH

Kierownik Katedry i Kliniki – Prof. zw. dr hab. n. med. Marek Ruchała

ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań

tel. (61) 869 13 30
fax (61) 869 16 82
endosk2@ump.edu.pl

Poznań, dnia 6 maja 2019 roku

Recenzja

rozprawy lek. Aleksandry Ledwon

Tytuł pracy: „Ocena stężenia tyreoglobuliny w warunkach stymulacji rhTSH jako czynnika prognostycznego podczas uzupełniającego leczenia jodem 131 chorych z rozpoznaniem zróżnicowanego raka tarczycy”

Z Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Gliwicach

Promotor pracy: Dr hab. n. med. Daria Handkiewicz – Junak prof. COI

Zróżnicowane raki tarczycy (ZRT)) są najczęstszymi nowotworami złośliwymi pochodzenia endokrynnego i stanowią ponad 90% wykrytych przypadków. W porównaniu do pozostałych nabłonkowych nowotworów złośliwych tarczycy - anaplastycznego i rdzeniastego, cechują się powolnym wzrostem i najczęściej dobrą skutecznością na terapię izotopem jodu 131. Na zapadalność na ZRT mają wpływ rozmaite czynniki, jak zanieczyszczenie środowiska, niedobór jodu i wiele innych. W ostatnich 15 latach w Polsce zapadalność na ZRT wzrosła 2,5-krotnie a światowa, choć niedoszacowana, oceniana jest na 1-4 przypadków na 100 000 mieszkańców. Warto podkreślić jest fakt lawinowego wzrostu wykrywalności nowotworów zwłaszcza w rejonach o wyższym statusie socjoekonomicznym i w aglomeracjach miejskich, co może potwierdzać, że jest to w dużej mierze konsekwencją coraz doskonalszych i bardziej dostępnych metod badawczych i zwiększonej wrażliwości społecznej na problem schorzeń

tarczycy. Wobec diagnozowania ogromnej liczby zmian ogniskowych a w konsekwencji częstszych rozpoznań ZRT, obowiązkiem lekarza naukowca jest poszukiwanie optymalnych metod diagnostycznych i leczniczych, które pozwolą na stworzenie właściwego algorytmu postępowania. W praktyce klinicznej coraz częściej napotykamy na trudności z właściwym podejściem do problemu raków tarczycy. Związane jest to z ciągle zmieniającymi się algorytmami postępowania, brakiem jednoznacznych dowodów naukowych jaki model oceny stężenia tyreoglobuliny należy zastosować i wreszcie brakiem odpowiedzi czy tyreoglobulina ma znaczenie prognostyczne u naszych pacjentów poddanych leczeniu radioizotopowemu. Dane literaturowe z tego zakresu są niezwykle skromne. Każda próba rozwiązania tego trudnego problemu jest właściwym kierunkiem badań naukowych, które mogą przynieść wiele informacji klinicytom a w konsekwencji przyniesie poprawę skuteczności leczenia chorych.

Przedstawiona mi do oceny dysertacja doktorska lek Aleksandry Ledwon jest typową pracą badawczą dotyczącą tego ważkiego zagadnienia. Doktorantka skupia się na poszukiwaniu optymalnych punktów czasowych oznaczenia tyreoglobuliny aby ustalić moment o największym znaczeniu prognostycznym co do przebiegu raka tarczycy. Ten trudny i kompleksowy projekt oceniający znaczenie tyreoglobuliny w prognozowaniu postępu choroby poszerza naszą wiedzę w zakresie możliwości diagnozowania i leczenia ZRT. Wybór materiałów oraz metod badawczych uważam za właściwy i umożliwiający osiągnięcie przez Doktorantkę oczekiwanych celów badawczych. Co należy podkreślić, podejście metodyczne, analiza problemu oraz założenia wskazuje na przejęcie doświadczeń promotora pracy profesor Darii Handkiewicz-Junak. Praca została przeprowadzona w prestiżowym ośrodku związanym z diagnostyką onkologiczną i tyreologiczną, o największym doświadczeniu w terapii ZRT - Centrum Onkologii w Gliwicach kierowanego przez prof. Barbarę Jarząb.

Przedstawiona mi do analizy obszerna monografia jest zredagowana w sposób typowy dla rozpraw doktorskich. Na całość pracy składa się 130 stron maszynopisu w tym strona tytułowa, 9 tabel umieszczonych w tekście, 24 bardzo estetycznych i czytelnych rycin zawartych w tekście oraz cytowanych w tekście 142. pozycje piśmiennictwa - głównie anglojęzycznego a tylko 3 spośród nich w języku polskim. Praca poprzedzona jest spisem treści a rozprawę podzielono na 9 rozdziałów, w tym streszczenie dysertacji w języku polskim i angielskim. Dodatkowo umieszczono spis rycin i tabel oraz załączników.

W bardzo przejrzystym i uporządkowanym wstępie na 16. stronach, Autorka omawia kolejno epidemiologię i klasyfikację raków tarczycy oraz cały proces leczniczy ZRT.

Następnie szczegółowo przedstawia wszystkie czynniki takie jak: wiek, typ histologiczny, zaawansowanie choroby nowotworowej, wieloogniskowość, angioinwazję oraz mutacje somatyczne - mogące mieć wpływ na rokowanie w ZRT. W kolejnych podrozdziałach przedstawiła najczęściej stosowane schematy rokownicze TNM oraz ocenę grup ryzyka wg American Thyroid Association (ATA). Zamieszczone we wstępie informacje oparte są na współczesnej bibliografii i stanowią podsumowanie aktualnej wiedzy dotyczącej tego tematu. Doktorantka wnikliwie omawia znaczenie tyreoglobuliny jako markera raka tarczycy, sposoby jej detekcji, optymalnego czasu pomiaru stężenia tyreoglobuliny oraz możliwości prognozowania na tej podstawie przebiegu choroby. Konsekwentnie Autorka przedstawia założenia pracy i jej uzasadnienie aby ostatecznie przedstawić cel dysertacji, którym była kompleksowa ocena tyreoglobuliny jako czynnika prognostycznego w trakcie leczenia uzupełniającego jodem promieniotwórczym w warunkach egzogennej stymulacji TSH chorych z rozpoznaniem zróżnicowanego raka tarczycy. Natomiast cele szczegółowe obejmowały:

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

W trzecim rozdziale „Materiał i metody” Doktorantka zaprezentowała ogólny protokół oraz kryteria włączenia do badania. Szczegółowo przedstawiła charakterystykę 650 chorych z grupy badanej, z uwzględnieniem płci, wieku, zakresu operacji, przeprowadzonej, stopnia zaawansowania, typu histologicznego i wieloogniskowości. W grupie badanej przeważały kobiety (82,3%) a mediana wieku rozpoznania wynosiła 51,9 lat (12,4 do 84,7). Ponad 90% chorych miało wykonaną totalną strumektomię a ponad połowa limfadenektomię środkową. W grupie przeważali pacjenci w stopniu zaawansowania pT1 (55,7%), u 41,8 % nie przeprowadzono badania węzłów chłonnych, a u kolejnych 37,1% nie obserwowano zmian przerzutowych do węzłów chłonnych. Rak brodawkowaty stanowił blisko 90% rozpoznań, a w 23,5% przypadków stwierdzano zmiany wieloogniskowe. U większości chorych nie stwierdzono resztkowego utkania tarczycy ocenianego badaniem USG. Wszystkie metody jakimi Autorka posługiwała się w swojej pracy zostały opisane z wybitną starannością i dokładnością. Oceniana Doktorantka dokonała także podziału badanej grupy według ryzyka na podstawie zaleceń

ATA. Następnie opisuje przebieg leczenia oraz metody oznaczenia tyreoglobuliny, przeciwciał antytyreoglobulinowych i TSH. Kolejno omawia zastosowane metody obrazowe - scyntygrafię i ultrasonografię oraz badania kontrolne pomocne w ustaleniu oceny odpowiedzi na leczenie. Finałem rozdziału jest opis zastosowanych metod statystycznych. Nie będę ich omawiał w sposób szczegółowy, jednakże pragnę dodać, że jestem pod wrażeniem ogromu pracy jakiej podjęła się Doktorantka w trakcie realizowania tego programu badawczego. Dobór metod uważam za właściwy i gwarantujący osiągnięcie zamierzonych celów.

W dalszej części rozprawy Doktorantka przechodzi do zaprezentowania wyników swoich badań. Czyni to w sposób precyzyjny i czytelny, ilustrując je 9. tabelami i licznymi starannie wykonanymi rycinami umieszczonymi w tekście. Bardzo wyraziste ryciny w sposób obrazowy prezentują uzyskane wyniki stężeń tyreoglobuliny i jej zależności od uwarunkowań mających wpływ na jej oznaczenie oraz od czynników rokowniczych. Dokonała także analizy wieloczynnikowej celem wyodrębnienia niezależnych czynników prognostycznych. W pierwszej części rozdziału Doktorantka scharakteryzowała wyniki stężeń TSH oraz tyreoglobuliny w określonych punktach czasowych. Mediana stężeń TSH była wysoka i wynosiła w 3. dniu stymulacji 161. Natomiast najwyższe stężenia tyreoglobuliny obserwowano w 6. dniu stymulacji. Dokonała także oceny korelacji pomiędzy stężeniem tyreoglobuliny a stężeniem przeciwciał antytyreoglobulinowych (aTg) i obecności resztkowej masy tarczycy, uzyskując słabą ujemną korelację z poziomem aTg i dodatnią z objętością pozostawionych resztek tarczycy. Następnie Autorka oceniła ryzyko wznowy strukturalnej raka tarczycy w badanej grupie i poszczególnych podgrupach. Wykazała, że wielkość ogniska pierwotnego oraz zaawansowanie choroby w stadium pT3 mają największy wpływ na przeżycie bezobjawowe. Następnie dokonała analizy krzywych ROC dokonując oceny efektywności zastosowanego modelu predykcyjnego.

Dyskusja jest dość rozbudowana i obejmuje 20 stron. Wobec rozległości zagadnień będących przedmiotem dysertacji, niezwykle słusznym posunięciem było podzielenie dyskusji na małe podrozdziały i zastosowanie odpowiednich podtytułów, informujących czytelnika jaki aspekt wyników w danym momencie będzie dyskutowany. Poprawia to jej czytelność i ułatwia konfrontowanie omawianych danych literaturowych z odpowiednimi aspektami wyników badań Doktorantki.

Logicznie i trafnie prowadzi dyskusję wskazując na zgodności i podkreślając elementy nowości własnych dokonań. Umiejętnie wykorzystuje piśmiennictwo i potrafi

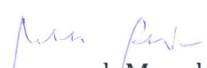
krytycznie ocenić wyniki innych autorów, krytycznie odnosząc się do swojej pracy, raczej umniejszając jej wartość niż przeceniając.

Finałem pracy są podsumowanie i wnioski skonstruowane przez Autorkę, które są zwięzłe i uprawnione po uzyskaniu własnych wyników badań oraz odpowiadają założonym celom pracy. Wyznaczają one ramy stężeń tyreoglobuliny w poszczególnych punktach czasowych stymulacji, wskazujące na niskie ryzyko progresji. Jednocześnie Autorka wnioskuje, że stężenie tyreoglobuliny w 6. dniu stymulacji nie ma znaczenia prognostycznego i można zrezygnować z jego oznaczania. Wyniki te są niezwykle istotne z klinicznego punktu widzenia.

Moim obowiązkiem jako recenzenta jest umieszczenie uwag krytycznych, co w tym przypadku wymagało dużej wnikliwości z mojej strony. Cała praca została niezwykle starannie i estetycznie opracowana pod względem redakcyjnym, poza drobnymi błędami edytorskimi. Może moje przyzwyczajenie wyrównania tekstu do obu krawędzi a nie tylko do lewej, pogarszało mój odbiór estetyczny i nieco utrudniało poruszanie się po czytany tekście. W pracach naukowych wymagane jest umieszczenie użytych skrótów w tekście, których w tej monografii nie podano. Na stronie 77 podano nazwę „tkanka tarczycowa”, której wedle mojej wiedzy nie ma, jest tylko tkanka tarczycy. W mojej skromnej ocenie umieszczenie dzieci w ocenianej grupie, wobec odmienności przebiegu raka tarczycy w tej grupie wiekowej może być ryzykowne. Ponieważ osiągnięcie naukowe jest przedstawione w formie monografii, ma pionierski charakter i daje przesłanki do opublikowanie wyników w dobrych czasopismach naukowych o międzynarodowym zasięgu proponuję wyodrębnić tę grupę chorych. Zaskakujące z mojego punktu widzenia jest wysoka wartość stymulacyjnego stężenia tyreoglobuliny u chorych bez pozostawionych resztek tarczycy ocenianych sonograficznie.

Reasumując stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska została dobrze zaplanowana i wykonana przy użyciu sprawdzonych przez autorkę technik badawczych. Bardzo nieliczne i mało istotne uwagi recenzenta nie umniejszają wartości tej pracy.

Z wyżej wskazanych względów, w oparciu o przepisy Ustawy o Tytule i Stopniach Naukowych, mam zaszczyt wystąpić do Wysokiej Rady Naukowej Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie o dopuszczenie Autorki rozprawy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. zw. dr hab. n. med.  Marek Ruchała