



Poznań, 27.03.2022

Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Nowecki
Koordinator
ds. przewodów doktorskich
Rady Naukowej NIO im. Marii Skłodowskiej-Curie
Państwowego Instytutu Badawczego

Recenzja pracy doktorskiej
lek. Aleksandry Kropińskiej
zatytułowanej

**"Zmiany w obrazie klinicznym zróżnicowanego raka tarczycy u dzieci
w 40-letnim doświadczeniu Zakładu Medycyny Nuklearnej
i Endokrynologii Onkologicznej NIO w Gliwicach"**

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa to 107-stronnicowe studium obrazu klinicznego zróżnicowanego raka tarczycy u dzieci w materiale własnym Zakładu Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej NIO w Gliwicach, wiodącego ośrodka w Polsce w zakresie kompleksowej opieki nad pacjentami z rakiem tarczycy.

Całość pracy jest podzielona na 11 części, w układzie typowym. Pracę uzupełnia 10 tabel i 35 rycin.

We **Wstępie** lek. Aleksandra Kropińska przedstawiła epidemiologię raka tarczycy u dzieci, klasyfikację histopatologiczną, czynniki ryzyka (promieniowanie jonizujące, czynniki genetyczne, choroby autoimmunizacyjne oraz otyłość), obraz kliniczny oraz leczenie zróżnicowanego raka tarczycy u dzieci w oparciu o historyczną i aktualną literaturę oraz rekomendacje. W obrazie klinicznym, który jest dominującą częścią jej rozprawy autorka odniosła się do manifestacji klinicznej raka tarczycy, zaawansowania choroby (wielkość guza i

ew. mnogość ognisk i przerzutowość), jodochwytności, nawrotowości, śmiertelności, czynników ryzyka i oceny prognozowania oraz leczenia operacyjnego, leczenia radiojodem i leczenia supresyjnego L-tyroksyną i potencjalnych powikłań/objawów niepożądanych związanych z ww. sposobami leczenia. Przy opisie klasyfikacji histopatologicznej użyto tłumaczenia *diffuse sclerosing* jako wariantu z rozlanym szkliwieniem choć w j. ang. powinno być wówczas *hyalinising*. Rozumiem, że takie jest właśnie tłumaczenie zaproponowane przez polskich patologów, jednakże chciałbym, aby Pani Doktor odniosła się do tego tłumaczenia.

We wstępie **lek. Aleksandra Kropińska** opisała leczenie raka tarczycy u dzieci w ujęciu historycznym oraz przedstawiła aktualny trend w leczeniu a mianowicie oszczędzające, mniej agresywne, ale jednocześnie równie albo bardziej skuteczne leczenie tak aby zminimalizować potencjalne działania niepożądane wynikające z tego leczenia.

Cel pracy został jasno sprecyzowany. Autorka rozprawy postanowiła bowiem ocenić zmiany w obrazie klinicznym zróżnicowanego raka tarczycy rozpoznanego w wieku dziecięcym w 40-letnim doświadczeniu Zakładu Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej w Gliwicach.

Materiał do badań stanowili pacjenci ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (ZRT) rozpoznany w wieku dziecięcym (≤ 18 r.ż. w chwili rozpoznania), diagnozowanych i leczonych w ZMNIEO Instytutu Onkologii w Gliwicach latach 1970-2015, a więc w okresie 45 lat. Na podstawie w/wymienionych kryteriów do badania włączono 475 chorych przyjętych z wielu obszarów naszego kraju.

Leczenie raka tarczycy przed rokiem 2000 rozpoczęło 41% dzieci, a 59% w latach 2000-2015. W klinicznej analizie (**metoda badań**) szczegółowo przejrano i przeanalizowano dane uzyskane z dostępnej dokumentacji medycznej dotyczące charakterystyki klinicznej pacjentów, raportów histopatologicznych po operacji raka tarczycy, przebiegu leczenia onkologicznego, jego efektów i skutków ubocznych. Przeanalizowano częstość występowania i zmienność w czasie następujących czynników prognostycznych: wiek i płeć chorych, typ histopatologiczny raka, wielkość, wieloogniskowość i naciekanie poza torebkę narządu guza pierwotnego w tarczycy, obecność przerzutów w węzłach chłonnych szyjnych, w tym węzłach bocznych i przerzuty obustronne oraz obecność przerzutów odległych.

Wśród analizowanych czynników zabrakło mi danych z wywiadu rodzinnego tj. występowanie zróżnicowanego raka tarczycy lub innych nowotworów u członków najbliższej rodziny. Tym bardziej, że we wstępie napisane jest, że 3-10% raków brodawkowatych tarczycy

ma tło genetyczne a w około 5% przypadków obserwuje się rodzinne występowanie nierdzieniastego raka tarczycy.

Wieloogniskowość (wystąpiła u 1/3 pacjentów) określana była wyłącznie na podstawie wyniku badania histopatologicznego. Czy wielkość guza pierwotnego także była oceniana w oparciu o materiał histopatologiczny?

Przedoperacyjna ocena ultrasonograficzna, ze zrozumiałych dla mnie względów, była do 1990 niedostępna bądź niedoskonała, stąd nie została ujęta w tej rozprawie, ale warto podkreślić jaką rolę odgrywa systematyczny postęp w obrazowaniu szyi/tarczycy, zarówno przed- jak i pooperacyjnie, w monitorowaniu pacjentów z rakiem tarczycy.

Analizując **wyniki** badań chciałbym podkreślić trend spadkowy występowania raka pęcherzykowego tarczycy oraz wariantu pęcherzykowego raka brodawkowatego tarczycy. Autorka nie odniosła się w swojej pracy do nowej postaci nowotworu tarczycy zaproponowanej w 2016 r. tj. ***non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP)***, wcześniej rozpoznawanego jako otorebkowany nieinwazyjny wariant pęcherzykowy raka brodawkowatego tarczycy PTCvF (Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma. JAMA Oncology. 2016;2. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.0386). W jakim zakresie mogłoby to wpłynąć na wyniki i wnioski w tej części pracy?

Jak autorka rozprawy tłumaczy spadkowy trend wieloogniskowości raka, zwłaszcza w odniesieniu do guzów 1-2 cm i <1cm?

Analiza wieloczynnikowa wykazała, że niezależnymi czynnikami ryzyka przerzutów odległych są wielkość i wieloogniskowość guza pierwotnego oraz przerzuty do węzłów chłonnych bocznych szyi. Nie wykazano znaczenia prognostycznego przerzutów do węzłów przedziąta środkowego oraz nacieku pozatarczycowego. Na podstawie krzywej ROC i pola pod krzywą AUC, wykazano bardzo wysoką zdolność predykcyjną modelu wieloczynnikowego (0,898 dla modelu pełnego oraz 0,895 dla modelu zredukowanego).

W ocenie leczenia moją uwagę zwrócił bardzo wysoki odsetek rozpoznania trwałej niedoczynności przytarczyc (28.8%). Na jakiej podstawie ustalono rozpoznanie trwałej niedoczynności przytarczyc? Analizując dane w poszczególnych przedziałach czasowych nie zaobserwowano trendu w częstości tego powikłania, ale moją uwagę przykuwa fakt, że najniższy odsetek powikłań występował w latach 1991-1995 a lata 2001-2010 cechuje wysoki

odsetek powikłań, który utrzymuje się niestety nadal na nieco tylko niższym poziomie. Jak należy się do tego odnieść?

Znacząco lepsze wyniki obserwuje się analizując powikłania laryngologiczne związane z leczeniem operacyjnym, a więc porażenie fałdów głosowych na co z pewnością wpływ na śródoperacyjny neuromonitoring.

Ważny punkt, który obejmuje ta praca to długookresowa kontrola pacjentów, która pozwoliła odnotować tzw. nowotwory metachroniczne (second primary cancers) w badanej grupie stwierdzone u 7 pacjentów, które stwierdzone zostały po min. 6 latach od rozpoznania raka tarczycy i leczenia jodem promieniotwórczym.

Czy wśród pacjentów grupy badanej były przypadki raka zróżnicowanego tarczycy jako elementu zespołu genetycznego? Jeśli tak to w jakiej formie: guzka pojedynczego czy może guzków mnogich?

Dyskusja jest dobrze prowadzona, dotyczy w całości tematu rozprawy i stale odwołuje się do wyników badań własnych i w odniesieniu do aktualnych pozycji literaturowych.

W dyskusji zabrakło mi odniesienia się do NIFTP (podobnie jak w metodologii). Rozumiem, że praca obejmowała okres do 2015, a więc przedział, kiedy jeszcze nie obowiązywała nowa klasyfikacja histopatologiczna uwzględniająca ten typ nowotworu tarczycy, ale w moim przekonaniu należałoby się do tego odnieść w dyskusji z uwagi na odsetek pacjentów z wariantem pęcherzykowym PTC. Czy jest planowana reocena histopatologiczna materiału archiwalnego z otorebkowanym PTCvF?

W dyskusji zacytowano publikacje 29 i 31, które jednoznacznie „odradzają” profilaktyczne badanie USG tarczycy. W rekomendacjach ATA 2015 także wnioskowano, aby USG było wykonywane u ozdowieńców z inną chorobą nowotworową dopiero wówczas, gdy zmiana w tarczycy będzie „palpacyjna”. Z drugiej strony, wyniki badań wypływające z niniejszej pracy doktorskiej podkreślają, że wieloogniskowość zróżnicowanego raka tarczycy w przedziale guzów 1-2 cm i <1cm ma trend spadkowy. Proszę o komentarz Pani Doktor w sprawie przesiewowego badania USG tarczycy.

Wyniki z przeprowadzonych badań pozwoliły wyciągnąć **5 wniosków**.

Wniosek główny w moim przekonaniu, to wniosek 3, który podkreśla wzrost częstości przerzutów do węzłów chłonnych przedziału środkowego, co prawdopodobnie wynika z ich zwiększonej wykrywalności, ale jednocześnie nie wpływa to na wzrost ryzyka przerzutów

odległych. Z pewnością postęp w obrazowaniu i przedoperacyjna decyzja o zakresie leczenia operacyjnego jest istotnym czynnikiem wpływającym na ten wniosek.

Piśmiennictwo, łącznie 115 pozycji, jest starannie zebranie i uporządkowane wg kolejności cytowania.

Uwagi redakcyjne:

Praca jest bardzo starannie napisana, dobrze zredagowana i spełnia kryteria odpowiadające pracom na stopień doktora nauk medycznych. Umieszczenie na wstępie pracy zastosowanych skrótów ułatwiłoby czytelnikowi zapoznanie się z treścią pracy, aczkolwiek wszystkie zastosowane skróty są powszechnie znane osobom zajmującym się guzami/rakami tarczycy.

Reasumując stwierdzam, że przedstawione mi do recenzji studium **lek. Aleksandry Kropińskiej**, stanowi bardzo wartościowy i twórczy wkład do badań nad zróżnicowanym rakiem tarczycy u dzieci.

W podsumowaniu, niniejsza praca spełnia warunki stawiane rozprawom doktorskim. Zwracam się więc do Rady Naukowej NIO w Warszawie z wnioskiem o dopuszczenie **lek. Aleksandry Kropińskiej** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Poznań, 27.03.2022

prof. dr hab. n. med. Marek Niedziela