



UNIwersytet Medyczny

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Endokrynologicznej

Prof. dr hab. Jerzy Rudnicki

Wrocław, 05.07.2022.

Dr hab. n. med Beata Wojtczak, prof. UM we Wrocławiu

Klinika Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Endokrynologicznej
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Recenzja rozprawy doktorskiej **Lekarza Grzegorza Woźniaka**
pt.: „**Ocena wyników leczenia chorych operowanych z powodu
nawrotu raka tarczycy z zastosowaniem radioizotopowej lokalizacji ogniska
wznowy**” wykonanej pod kierunkiem

Promotora Pani dr hab.n.med. Agnieszki Czarnieckiej, prof. NIO

W ostatnim trzydziestoleciu liczba operacji tarczycy potroiła się; aktualnie jest to jedna z najczęściej wykonywanych procedur z zakresu chirurgii ogólnej. Rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem złośliwym gruczołów wydzielania wewnętrznego; jest wśród ośmiu najczęściej występujących nowotworów złośliwych u kobiet obok raka jajnika i czerniaka skóry. W ostatnich dwóch dekadach obserwuje się zarówno w Polsce, jak i na świecie, wzrost częstości występowania raka tarczycy, a zwłaszcza mikroraka brodawkowego tarczycy. Ma to niewątpliwie związek z większą dostępnością do badań ultrasonograficznych tarczycy oraz wykonywanej biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej zmian ogniskowych w tarczycy. Zachorowalność na raka tarczycy w Polsce wynosi 10,6 na 100 tys. mieszkańców, w Europie 11,6, a na świecie 7,6. Takie statystyki upoważniają nas do stwierdzenia, że obserwujemy tzw. „światową epidemię” raka tarczycy, obserwowaną również w naszym kraju. Konieczność właściwego leczenia oraz kontrolowania chorych na raka tarczycy stanowi istotny problem kliniczny, a jakość tego leczenia warunkuje jakość życia pacjentów z rozpoznaniem raka tarczycy. Wyniki leczenia raków zróżnicowanych tarczycy są generalnie dobre, o czym świadczą wysoki odsetek przeżyć całkowitych. Niemniej jednak w najczęściej występującym raku brodawkowym tarczycy w 10-45% przypadków obserwuje się nawroty lokoregionalne. I to właśnie ich leczenie stanowi aktualnie największe wyzwanie dla chirurgów endokrynologów/onkologów, ponieważ zabiegi wtórne na gruczole tarczowym, a zwłaszcza te dotyczące wznowy nowotworowej, obarczone są istotnie wyższym ryzykiem powikłań pooperacyjnych.

Ponadto od jakości wykonania operacji wznowy nowotworowej zależy prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego.

Doktorant podjął się niezmiernie ważnego tematu w chirurgii tarczycy, dotyczącego oceny wyników leczenia chorych operowanych z powodu nawrotu raka tarczycy z zastosowaniem radioizotopowej lokalizacji ogniska wznowy. Już na wstępie należy podkreślić, że zarówno temat, jak i materiał zgromadzony w rozprawie doktorskiej jest unikatowy na skalę światową. Od 2009 do 2022 roku w bazie PubMed odnajdujemy zaledwie 11 publikacji poświęconych tej tematyce. Ponadto w większości przytoczonych publikacji na ten temat, odnajdujemy pojedyncze opisy przypadków klinicznych lub analizy jakości leczenia wznowy raka tarczycy oparte na grupie co najwyżej 30 pacjentów. Tu materiał obejmuje 403 chorych i jest to niewątpliwie największe i najbardziej rzetelne opracowanie tematu wznowy raka tarczycy w dostępnej literaturze medycznej. Rozprawa doktorska powstała w oparciu o materiał zgromadzony w Klinice Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Gliwicach; ośrodka o największym doświadczeniu w leczeniu raka tarczycy w Polsce; a opiekę merytoryczną nad pracą sprawowała Pani Profesor Agnieszka Czarniecka, która jest autorytetem i uznanym ekspertem zarówno w kraju, jak i na świecie w dziedzinie leczenia raka tarczycy; będąc jednocześnie autorką licznych międzynarodowych rekomendacji dotyczących raka tarczycy. To wszystko czyni, że do recenzji otrzymałam pracę wyjątkową, która niewątpliwie w najbliższej przyszłości wpłynie w realny sposób na jakość leczenia pacjentów z rakiem tarczycy.

Rozprawa doktorska lekarza Grzegorza Woźniaka, przedstawiona mi do recenzji, stanowi monografię napisaną w języku polskim w postaci opracowanego tomu wydruku komputerowego na 121 stronach wydruku A4. Układ dysertacji jest poprawny i zawiera spis treści, wykaz używanych skrótów, wstęp, założenia i cel pracy, materiał i metody, wyniki i ich analizę, dyskusję, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim. Rozprawa doktorska zawiera 50 rycin oraz 49 tabel oraz 129 pozycji piśmiennictwa, w większości anglojęzycznego. Bibliografia jest aktualna; ponad 25 % pozycji piśmiennictwa to publikacje najnowsze, powstałe w latach 2020-2022. Wybór piśmiennictwa jest adekwatny do poruszanych tematów, a ich liczba stosowna do podjętych badań badawczych. Szata graficzna jest staranna i estetyczna.

Wstęp obejmuje 14 stron, gdzie Doktorant w klarowny sposób wprowadza czytelnika w tematykę badawczą. Przedstawiona została charakterystyka raka tarczycy, leczenie operacyjne, leczenie uzupełniające oraz najczęstsze powikłania w chirurgii tarczycy. Następne podrozdziały dotyczą problemu wznowy lokoregionalnej raka tarczycy a także zastosowania techniki ROLL w leczeniu wznowy. Już sam wstęp rozprawy doktorskiej wskazuje na ogromną wiedzę i doświadczenie Doktoranta w dziedzinie chirurgii tarczycy; a zwłaszcza w leczeniu raka tarczycy. Przy tak rozległym temacie dysertacji, wybór najważniejszych informacji do wstępu

może być trudny. Tutaj doktorant w precyzyjny sposób przedstawił informacje dotyczące leczenia raka tarczycy, oparte nie tylko na podstawie dostępnej najnowszej literatury, ale przede wszystkim na własnym doświadczeniu klinicznym. Doktorantowi udało się we wstępie w precyzyjny sposób zwrócić uwagę odbiorcy na to, co aktualnie stanowi najistotniejszy problem w chirurgii raka tarczycy, czyli odpowiedniego leczenia wznowy nowotworowej. Umieszczone w tej części trzy ryciny oraz jedna tabela stanowią niejako kwintesencję informacji zawartych we wstępie i są bazą do późniejszych rozważań.

Wyżej przedstawione informacje oparte na literaturze przedmiotu, dotychczasowych wynikach innych badaczy dały merytoryczną podstawę do określenia celów pracy oraz sformułowania dwóch problemów badawczych. Doktorant wyróżnił dwa etapy badawcze. Pierwszy etap dotyczył oceny skuteczności i bezpieczeństwa operacji pierwszego nawrotu, przeprowadzonego z zastosowaniem techniki ROLL u wszystkich chorych, niezależnie od typu histopatologicznego nowotworu, zakwalifikowanych do procedury w przyjętym okresie obserwacji, poprzez analizę ryzyka niepowodzeń (nieodnalezienia i nieusunięcia zmiany), konieczności wykonania powtórnych reoperacji oraz ocenę ryzyka powikłań. W drugim etapie podjął się oceny przebiegu choroby oraz czynników klinicznych i histopatologicznych związanych z ryzykiem nawrotu i skutecznością leczenia operacyjnego u chorych na raka brodawkowego. Przyjęty podział jest przejrzysty, a wyszczególnienie pacjentów z rakiem brodawkowym w drugim etapie analizy jest uzasadnione ze względu na dużą częstość występowania raka brodawkowego w populacji.

W celu realizacji wyżej wymienionych celów Doktorant retrospektywnie zgromadził materiał obejmujący grupę 403 pacjentów operowanych z powodu nawrotu lub niewyleczenia raka tarczycy w Klinice Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej w latach 2002 – 2018, u których przynajmniej jedną operację przeprowadzono w technice ROLL. W tej grupie było 275 (68,2%) kobiet oraz 128 mężczyzn (31,8%). Byli to pacjenci pierwotnie operowani z powodu schorzeń tarczycy zarówno poza Instytutem Onkologii w Gliwicach, jak i w samym Instytucie. W części zatytułowanej „Materiał i Metody” Doktorant oprócz charakterystyki grupy badawczej, szczegółowo przedstawił technikę ROLL ilustrując ją dokumentacją fotograficzną, co umożliwiło w bardzo przystępny sposób zapoznanie się z prezentowaną techniką. Następnie charakteryzuje w sposób zwięzły i przejrzysty grupę pacjentów poddanych pierwszemu etapowi analizy, jak i odpowiednio drugiemu. Ostatni podrozdział tej części to przedstawienie metod statystycznych. W pracy właściwie wykorzystano podstawowe, jak i bardzo zaawansowane metody statystyczne. Ich właściwy dobór i przeprowadzenie nie budzą żadnych zastrzeżeń. Analiza danych badawczych została przeprowadzona wielokierunkowo i wielowymiarowo. Wszystkie analizy przeprowadzono przy użyciu środowiska programistycznego R do obliczeń statystycznych w wersji 4.0.2 „Taking off Again” wydanej 22 czerwca 2020 (R Foundation for Statistical Computing,

Wiedeń, Austria, <http://www.r-project.org>). Wykresy przygotowano przy użyciu pakietu ggplot2 (wersja 3.3.5). Dwustronna wartość $p < 0,05$ była uznawana za istotną statystycznie, a wartość $p < 0,10$ za bliską istotności statystycznej.

Rozdział „Wyniki badań” zostały ujęte przez Autora w formie treści pisanej, rycin oraz zestawień tabelarycznych oddzielnie dla pierwszego i drugiego etapu analizy. Wyniki przedstawiono bardzo precyzyjnie na bieżąco je omawiając. Pragnę podkreślić, iż taki sposób prezentacji rezultatów badań (opis/rycina/tabela) znacząco podnosi wartość rozprawy i wskazuje na olbrzymią pracowitość Doktoranta.

W rozdziale „Dyskusja”, obejmującym 14 stron tekstu, Doktorant w umiejętny sposób skonfrontował swoje wyniki badań z obserwacjami innych autorów, opierając się na publikacjach zagranicznych. Kompozycja, jak i objętość tego rozdziału są w pełni satysfakcjonujące. W spójny i przejrzysty sposób Doktorant podsumował wyniki swoich badań, ponownie nawiązując do codziennej praktyki w Klinice, wykazując się doskonałą znajomością zagadnienia, trafnym doбором argumentów z piśmiennictwa. W dyskusji zwraca uwagę skromność Doktoranta i pokora badacza; sam Autor zwraca uwagę na pewne minusy wynikające z retrospektywnego charakteru badania. Doktorant ma również świadomość, jak trudna jest precyzyjna ocena pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc w materiale retrospektywnym, wobec niejednoznacznych, często różnych definicji pooperacyjnego niedoboru poziomu wapnia a pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc. Ma również świadomość silnych stron swojej pracy, takich jak: liczebność obserwowanej grupy pacjentów, jak i długi czas obserwacji. To wszystko dowodzi bardzo dużej dojrzałości Doktoranta, a także cechuje badacza rzetelnego, który potrafi łączyć pracę badawczą z doświadczeniem klinicznym.

Na podstawie uzyskanych wyników badań Doktorant sformułował 5 wniosków końcowych, które są odpowiedzią na postawione cele pracy:

- Technika ROLL stanowi skuteczną i bezpieczną procedurę, ułatwiającą chirurgowi operację nawrotu lokoregionalnego w raku tarczycy.
- Kwalifikacja do leczenia oraz operacja wznowy powinny być prowadzone przez zespół wielodyscyplinarny, doświadczony w skojarzonym leczeniu chorych na raka tarczycy
- Zaobserwowany istotny, niekorzystny wpływ na rokowanie, średnicy guza pierwotnego w przedziale od 2 do 4 cm, jest argumentem przeciwko proponowanemu ograniczaniu zakresu operacji, u chorych na RBT w stopniu zaawansowania klinicznego cT2N0M0.
- Praca potwierdza znaczenie wysokiego pooperacyjnego stężenia Tg, jako niezależnego czynnika ryzyka rokowniczego, związanego z kolejnym nawrotem lokoregionalnym w RBT.
- Niejednoznaczne wyniki uzyskane w analizie znaczenia pozostałych kliniczno-patologicznych czynników prognostycznych, związanych z ryzykiem nawrotu w RBT,

wymagają dalszych badań i sugerują konieczność poszukiwania nowych, przede wszystkim molekularnych markerów prognostyczno-predykcyjnych.

Z obowiązku recenzenta wskazuję na obecność nielicznych błędów stylistycznych, interpunkcyjnych i tzw. „literówek”, które są nieuniknione w tak obszernym opracowaniu i nieuniknione, a które zapewne zostaną wyeliminowane podczas przygotowania publikacji. Podczas lektury pracy doktorskiej nasunęły mi się pewne sugestie, które również przytaczam z racji obowiązku. Mając tak ogromny materiał warto byłoby przedstawić, jak na przestrzeni lat zmieniała się radykalność operacji pierwotnych tarczycy, wykonywanych poza Instytutem Onkologii w Gliwicach i jak zmiana zakresu operacji wpłynęła na odległe przeżycia pacjentów. Ponadto jeżeli byłaby możliwość zgromadzenia odpowiedniego materiału, warto byłoby porównać wyniki wszystkich reoperacji wznowy wśród raków tarczycy wykonywanych z wykorzystaniem techniki ROLL vs. bez użycia tej techniki. Zachęcam również do kontynuowania badań w tym temacie, zwłaszcza badań prospektywnych oraz zachęcam do publikacji uzyskanych wyników.

Oczywiście powyższe uwagi, są jedynie komentarzem do pracy kompletnej na najwyższym poziomie naukowym i w żaden sposób nie umniejszają wartości merytorycznej rozprawy.

WNIOSKI KOŃCOWE

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska **Lekarza Grzegorza Woźniaka pt.: „Ocena wyników leczenia chorych operowanych z powodu nawrotu raka tarczycy z zastosowaniem radioizotopowej lokalizacji ogniska wznowy”** wykonanej pod kierunkiem Promotora Pani dr hab.n.med. Agnieszki Czarnieckiej, prof. NIO, wskazuje, iż Doktorant wykazał się umiejętnością samodzielnego planowania oraz wykonywania badań z zastosowaniem odpowiednich technik analitycznych i statystycznych.

Rozprawa doktorska lekarza Grzegorza Woźniaka to dzieło unikatowe w skali prac dotyczących chirurgii tarczycy; merytorycznie i praktycznie bardzo wartościowe, w związku z czym wnoszę do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowego Instytutu Badawczego o jej wyróżnienie stosowną nagrodą.

Stwierdzam, że niniejsza rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz Rozp. Min. Nauki i szkolnictwa Wyższego z dnia 26.09.2016 roku i dlatego mam zaszczyt wnioskować do wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii o dopuszczenie lek. Grzegorza Woźniaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego, jednocześnie składając wniosek o wyróżnienie pracy.

Z poważaniem

dr hab n. med. Beata Wojtczak, prof. UM we Wrocławiu

Dr hab.n.med. Beata Wojtczak, prof. UMW
specjalista chirurgii ogólnej
ENDOKRYNOLOG
8458602

