

dr hab. n. med. prof. uczelni Dariusz Nejc
Klinika Chirurgii Onkologicznej UM w Łodzi
ul. Paderewskiego 4
93-509 Łódź

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Grzegorza Woźniaka pt.:
„Ocena wyników leczenia chorych operowanych z powodu nawrotu raka tarczycy
z zastosowaniem radioizotopowej lokalizacji ogniska wznowy”

Leczenie operacyjne chorych ze wznową raka tarczycy, a zwłaszcza z guzami niepalpacyjnymi, stanowi istotny problem w chirurgii onkologicznej. Operacje u tych chorych są trudne ze względu na obecność blizn i zmiany warunków anatomicznych, nie zawsze kończą się powodzeniem ze względu na problemy z identyfikacją zmiany nowotworowej i często wiążą się wyższym ryzykiem powikłań i zdarzeń niepożądanych. Z powyższych względów od wielu lat poszukuje się sposobów mogących ułatwić bezpieczne i skuteczne wykonywanie tych zabiegów. Znakowanie niepalpacyjnych ognisk nowotworu z użyciem radioizotopu (ROLL – radioguided occult lesion localization) jest techniką stosowaną w chirurgii raka piersi od lat dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku i stanowi dobre narzędzie w chirurgii onkologicznej. Technika ROLL jest również stosowana u chorych na raka tarczycy. W bazach publikacji medycznych dostępne są nieliczne prace (w bazie PubMed – kilkanaście) poświęcone zastosowaniu tej techniki u chorych na raka tarczycy – w większości są to opisy przypadków lub badania przeprowadzone na małych grupach chorych, brak jest wnikliwej analizy wyników leczenia chirurgicznego nawrotów raka tarczycy przeprowadzonych z zastosowaniem techniki ROLL w dużej grupie chorych. W związku z tym **wybór tematu rozprawy doktorskiej uważam za trafny i uzasadniony.**

Przedstawiona mi zgodnie z uchwałą Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego praca lek. Grzegorza Woźniaka pt.: „Ocena wyników leczenia chorych operowanych z powodu nawrotu raka tarczycy z zastosowaniem radioizotopowej lokalizacji ogniska wznowy” celem oceny jako rozprawa na stopień doktora nauk medycznych, została wydana w 2022 roku w Gliwicach. Praca liczy 121 stron, zawiera 50 rycin i 49 tabel. Doktorant zamieszcza w pracy 129 pozycji piśmiennictwa. Układ pracy jest klasyczny: wstęp, założenia i cel pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski, piśmiennictwo oraz streszczenie w języku polskim i angielskim, spis rycin, spis tabel i wykaz używanych skrótów.

Wstęp rozprawy został napisany ciekawie i stanowi wyczerpujące wprowadzenie do rozważanych w dysertacji tematów. Autor przedstawia epidemiologię i charakterystykę raka tarczycy, przedstawia metody leczenia chorych na ten nowotwór oraz omawia problemy związane z leczeniem nawrotów regionalnych. Niezwykle istotny jest podrozdział, w którym Autor przedstawia technikę znakowania niepalpacyjnych ognisk nowotworu z użyciem radioizotopu (ROLL).

Założenia i cel pracy są sformułowane jasno.

Głównym celem pracy jest ocena wyników leczenia operacyjnego chorych poddanych zabiegowi z powodu nawrotu raka tarczycy z zastosowaniem radioizotopowej lokalizacji ogniska wznowy miejscowej. Badanie przeprowadzono w dwóch etapach, dla których wyznaczono następujące cele szczegółowe: 1) ocena skuteczności i bezpieczeństwa operacji pierwszego nawrotu, przeprowadzonego z zastosowaniem techniki ROLL u wszystkich chorych poprzez analizę ryzyka konieczności wykonania powtórnych reoperacji oraz ocenę ryzyka powikłań; 2) ocena przebiegu choroby oraz czynników klinicznych i histopatologicznych związanych z ryzykiem nawrotu i skutecznością leczenia operacyjnego u chorych na raka brodawkowatego.

Przeprowadzone badanie miało charakter retrospektywny. Analiza objęła 403 chorych operowanych z powodu nawrotu lub niewyleczenia raka tarczycy; chorzy operowani byli w Klinice Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego Oddziału w Gliwicach w latach 2002 – 2018. Przynajmniej jedna operacja u tych chorych przeprowadzona była z zastosowaniem techniki ROLL. W grupie badanej było 68,2 % kobiet i 31,8% mężczyzn. Średni wiek chorych wynosił 47,68 lat. Średni czas obserwacji wynosił 8,39 lat.

Do pierwszego etapu analizy: "Ocena skuteczności i bezpieczeństwa operacji nawrotu przeprowadzonego z zastosowaniem techniki ROLL" zostało włączonych 254 chorych. Kryteria włączenia do podgrupy badanej były następujące: pierwsza operacja nawrotu/niewyleczenia była przeprowadzona z wykorzystaniem techniki ROLL w latach 2002-2018, wiek chorych od 18 lat, każdy typ histopatologiczny raka tarczycy. W podgrupie badanej (N=254) było 180 kobiet (70,9%) i 74 mężczyzn (29,1%); 186 chorych leczono z powodu raka brodawkowatego tarczycy (73,2%), 24 chorych z powodu raka pęcherzykowego (9,4%), 34 chorych z powodu raka rdzeniastego tarczycy (13,4%), 10 chorych z powodu raka niskozróżnicowanego (4%). Średni wiek chorych w chwili pierwszej operacji wynosił 47,2 ($\pm 15,91$) lat, a w momencie rozpoznania wznowy 50,7 ($\pm 16,70$) lat. Najmłodszy chory w tej grupie miał 20, a najstarszy 84 lata. Średni czas obserwacji (od

pierwszej operacji do ostatniej kontroli) wynosił 7,82 lat. Średni czas do rozpoznania nawrotu wynosił niecałe trzy i pół roku. W badanej podgrupie w 180 przypadkach podano radiofarmaceutyk do guza (70,9%), a w 74 (29,1%) w okolicę wznowy.

Do drugiego etapu analizy, oceniającego przebieg choroby oraz znaczenie wybranych klinicznych i histopatologicznych czynników związanych z ryzykiem nawrotu oraz skutecznością leczenia operacyjnego u chorych na raka brodawkowego, włączono 260 chorych. Kryteria włączenia do podgrupy badanej były następujące: rak brodawkowy tarczycy rozpoznany po pierwszej operacji, wiek chorych od 18 lat, wykonany zabieg usunięcia wznowy w latach 2002-2018, zastosowanie techniki ROLL w leczeniu któregośkolwiek z nawrotów. W podgrupie badanej było 186 kobiet (71,5%) i 74 mężczyzn (28,5%). Średni wiek chorych w chwili pierwszej operacji wynosił 46 lat. Najmłodszy chory w tej grupie miał 18, a najstarszy 81 lat. Średni czas obserwacji (od pierwszej operacji do ostatniej kontroli) wynosił ponad 8 lat, a średni czas do rozpoznania nawrotu wynosił ponad dwa i pół roku.

Do zabiegu z użyciem techniki ROLL kwalifikowano chorych: 1) po potwierdzeniu nawrotu raka tarczycy w badaniu cytologicznym materiału uzyskanego z biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej pod USG, 2) po ocenie zaawansowania choroby, możliwości technicznych usunięcia wznowy i spodziewanego zysku terapeutycznego z przeprowadzonego zabiegu resekcji nawrotu lokoregionalnego wraz z oszacowaniem ryzyka powikłań, 3) po ocenie powikłań już istniejących (w tym występowania porażenia lub niedowładu nerwu krtaniowego wstecznego po pierwotnej operacji, z oceną czy porażenie jest zlokalizowane po stronie stwierdzonego nawrotu czy po stronie przeciwnej oraz oceną obecności niedoczynności przytarczyc). Dzień przed zabiegiem operacyjnym pod kontrolą USG podawano 0,1 ml roztworu albumin znakowanych technetem ^{99m}Tc i oznaczano na skórze położenie wznowy raka tarczycy (ten etap procedury ROLL przeprowadzano w Zakładzie Medycyny Nuklearnej). Śródoperacyjnie lokalizowano wznowę przy użyciu ręcznego detektora promieniowania gamma, usuwano wszystkie ogniska z podwyższonym wychwytem promieniowania gamma oraz klinicznie podejrzane o wznowę, uzyskany materiał badano histopatologicznie. Poszczególne etapy procedury ROLL Autor przedstawił na zdjęciach.

W analizie statystycznej wykorzystano dla zmiennych niezależnych, porównania parami między podgrupami chorych test Fishera, a dla zmiennych zależnych test McNemara. Dane o charakterze ciągłym przedstawiono jako medianę z przedziałami międzykwartylowymi (25-75%, IQ 25-75) oraz jako wartości średniej wraz z wartością odchylenia standardowego, a także z przedziałami min/maks,. Dane analizowano metodami nieparametrycznymi w zależności od rozkładu danych. Różnice między grupami określano za pomocą testu rang Wilcozona dla porównań parami oraz testu Kruskala-Wallisa dla porównań między wieloma

grupami. Krzywe przeżycia wykreślono za pomocą metody Kaplana-Meiera i porównywano z użyciem testu log-rank (the Mantel-Haenszel test). Analiza wpływu wybranych czynników klinicznych i histopatologicznych na częstość występowania zdarzeń o charakterze binarym została zbadana przy pomocy modelu proporcjonalnego hazardu Coxa (analiza jedno- i wielowariantowa).

Opis **Materiału oraz Metodyki** przeprowadzonego badania przedstawiony jest poprawnie.

Wyniki zostały przedstawione przejrzysto.

W pierwszej części Autor przedstawia wyniki pierwszego etapu analizy. Doktorant stwierdza, że chorzy w podgrupie badanej różnili się znacząco ($p=0,0001$) zakresem pierwotnego zabiegu w zależności od miejsca przeprowadzenia pierwotnej operacji – chorzy pierwotnie operowani w Klinice Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej NIO w Gliwicach częściej mieli pierwotnie wykonaną całkowitą resekcję tarczycy z adekwatnym usunięciem układu chłonnego szyi. Czas do wystąpienia nawrotu był różny dla poszczególnych zakresów pierwszej operacji i był najkrótszy u chorych operowanych bardziej rozlegle – całkowite wycięcie tarczycy z operacją resekcji węzłów chłonnych ($p=0,0008$). Najkrótszy czas do nawrotu charakteryzował chorych na niskozróżnicowanego raka tarczycy. Istotną statystycznie różnicę w czasie do nawrotu zaobserwowano jedynie pomiędzy chorymi na raka rdzeniastego i brodawkowego tarczycy ($p=0,0095$). Nawrót w czasie krótszym niż 6 miesięcy zaobserwowano u 79 chorych (31,1%). Średni czas do nawrotu w tej grupie wynosił niespełna 4 miesiące. Nie stwierdzono różnic w częstości występowania nawrotu czy niewyleczenia w odniesieniu do typu histopatologicznego nowotworu. Niewyleczenia dotyczyły częściej bardziej zaawansowanych przypadków (operacje całkowitego wycięcia tarczycy z adekwatną limfadenektomią ($p=0,0001$)). U 196 chorych (77,2%) wznowa miała charakter jednoogniskowy, w pozostałych przypadkach była wielogniskowa. Nawrót najczęściej był zlokalizowany w łożu po usuniętym gruczole tarczowym - w przedziale VI węzłów chłonnych szyi - 70,1%, rzadziej wznowa była położona w przedziale węzłów bocznych szyi - 25,2%.

Operacje nawrotu różniły się zakresem resekcji. Oprócz resekcji wznowy oznaczonej w ROLL, u części chorych wykonywano również biopsję chirurgiczną węzłów chłonnych bocznych szyi i usunięcie przedziałowe układu chłonnego bocznego szyi, limfadenektomię boczną w pełnym zakresie jeżeli wznowa oznaczona w ROLL była zlokalizowana w przedziale bocznym, który wcześniej nie był operowany.

Średnia wielkość wznowy określona w USG przedoperacyjnym miała wymiar 10,92 mm, a w materiale pooperacyjnym 13,24 mm. W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym usunięcie nowotworu potwierdzono u 235 chorych (92,5%). W 19 przypadkach (7,5%) w materiale pooperacyjnym nie rozpoznano utkania nowotworowego. Nie stwierdzono różnic w

skuteczności usunięcia nawrotu w technice ROLL w zależności od typu histopatologicznego wznowy oraz w zależności od miejsca podania znacznika: do guza czy w okolicie zmiany (91,7% vs 94,6%).

W analizie przyczyn niepowodzeń resekcji nawrotu w grupie 19 chorych, u których w badaniu histopatologicznym materiału pooperacyjnego nie znaleziono utkania nowotworu, nie stwierdzono różnic w zależności od zakresu pierwszej operacji, typu histopatologicznego nowotworu, lokalizacji wznowy, sposobu podania radiofarmaceutyku.

W całej badanej grupie (N=254) pełną remisję choroby uzyskano u 186 pacjentów (73,2%). Odsetek remisji różnił się w zależności od typu histologicznego raka tarczycy. Największy odsetek pełnych remisji uzyskano w grupie chorych na raka brodawkowatego tarczycy. W większości przypadków kompletną remisję udało się uzyskać już po pierwszej operacji nawrotu, jednak 35 chorych, z tej grupy dla uzyskania pełnego wyleczenia wymagało nawet 4 operacji, wykonywanych z powodu kolejnych nawrotów wykrywanych w okresie dalszej obserwacji.

Po zastosowaniu techniki ROLL w żadnym przypadku nie zaobserwowano obustronnego porażenia fałdów głosowych, jednostronne unieruchomienie fałdu głosowego odnotowano u 20 osób (7,9 %), a wczesną pooperacyjną niedoczynność przytarczyc u 46 chorych (18 %). Nie stwierdzono wzrostu występowania porażzeń nerwów krtaniowych wstecznych ani pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc po reoperacjach w porównaniu do częstości powikłań obserwowanych po pierwszych zabiegach.

W drugiej części Autor przedstawia wyniki leczenia 260 chorych operowanych z powodu wznowy raka brodawkowatego tarczycy. W badanej podgrupie chorych operowanych z powodu nawrotu raka - 31% było pierwotnie operowanych w Klinice Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej NIO w Gliwicach, 69% operacji wykonano w innych ośrodkach. Podobnie, jak w pierwszym etapie analizy, chorych na raka brodawkowatego tarczycy (RBT) ocenianych w drugim etapie, różnił zakres pierwotnego zabiegu operacyjnego w zależności od miejsca przeprowadzenia operacji. Chorzy operowani w NIO w Gliwicach znamienne częściej mieli wykonywane bardziej rozległe operacje w zakresie układu chłonnego szyi. Chorzy różnili się stopniem zaawansowania pierwotnego - dominowali chorzy z guzem w stopniu T3 (40,4%) i w stopniu T1 (33,1%). Po pierwszej operacji 171 chorych (65,8%) było uzupełniająco leczonych jodem promieniotwórczym (^{131}I). W badanej podgrupie skuteczność operacji wznowy wynosiła ponad 90%; 28,5% chorych operowano bez użycia techniki ROLL; Nie odnotowano różnic w skuteczności usunięcia nawrotu ($p=0,4510$) w odniesieniu do zastosowanej techniki operacji wznowy. U części chorych dla uzyskania całkowitej remisji konieczne było wykonanie 2 i więcej operacji usunięcia wznowy. W badanej populacji (N=260) odnotowano 11 zgonów (4,2%). Prawdopodobieństwo 5-

letniego przeżycia całkowitego było bliskie 100%, a prawdopodobieństwo przeżycia 20-letniego przekraczało 80%. Najwyższy odsetek całkowitych wyleczeń (94,6%) uzyskano w grupie chorych, operowanych z powodu nawrotu tylko jeden raz ($p < 0,001$). 113 osób operowanych więcej niż jeden raz cechowało znamienne gorsze prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego ($p = 0,038$) w porównaniu do grupy chorych, którzy byli operowani z powodu wznowy tylko raz. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wolnego od kolejnego nawrotu choroby (DFS) wynosiło około 60%, natomiast przeżycia 15-letniego 30%.

Najlepsze DFS charakteryzowało chorych, u których średnica raka przy pierwszej operacji wynosiła do 1 cm (pT1a). Prawdopodobieństwo to nie różniło się istotnie u chorych w stopniu pT1b (guz 1-2 cm), natomiast było znamienne gorsze u chorych w stopniu pT2 (guz o wymiarach 2-4 cm). Gorsze przeżycie DFS cechowało chorych starszych (wiek > 55 lat; $p < 0,0001$), mężczyzn ($p = 0,004$), chorych, u których stężenie tyreoglobuliny (na stymulacji TSH) ocenione po operacji wznowy przekraczało 10 pg/ml ($p < 0,0001$)

Autor nie stwierdził wpływu na pogorszenie DFS następujących analizowanych czynników: występowania przerzutów do węzłów chłonnych szyi, zakresu pierwotnej operacji, radykalności pierwszego zabiegu oraz zastosowania uzupełniającego leczenia ^{131}I .

W analizie jednoczynnikowej czynnikami wpływającymi na wyższe ryzyko kolejnego nawrotu były: płeć męska, wiek > 55 lat, średnica guza pierwotnego 2-4 cm i więcej oraz pooperacyjne stężenie tyreoglobuliny > 10 ng/ml ($p < 0,001$); w jednoczynnikowym modelu zredukowanym istotnymi czynnikami były: wiek > 55 lat, wielkość guza pierwotnego 2-4 cm, obecność przerzutów do węzłów chłonnych szyi przedziału centralnego i stężenie tyreoglobuliny > 10 ng/ml; w analizie wieloczynnikowej czynnikami istotnym były: wielkość guza pierwotnego 2-4 cm, obecność przerzutów do układu chłonnego centralnego, wysokie stężenie tyreoglobuliny oraz radykalność pierwszej operacji.

W analizie regresji Coxa w modelu uwzględniającym wszystkie zmienne, niezależnymi rokowniczo czynnikami, wpływającym na ryzyko wystąpienia kolejnego nawrotu były: średnica guza pierwotnego 2-4 cm, stężenie tyreoglobuliny > 10 ng/ml ($p < 0,001$), obecność przerzutów do układu chłonnego centralnego (cecha N1a) ($p = 0,046$) oraz radykalność pierwszej operacji ($p = 0,043$). Znaczenie tych zmiennych utrzymało się także w modelu zredukowanym, oprócz znaczenia radykalności pierwszej operacji ($p = 0,05$ - na granicy znamienności statystycznej). Natomiast w tym modelu, ujawniono niekorzystne znaczenie wieku chorych > 55 lat ($p = 0,006$)

Dyskusja jest napisana ciekawie, wyczerpująco i 'bardzo dojrzałe'. W rozdziale tym Doktorant odnosi się do uzyskanych wyników, omawia je i porównuje z wynikami uzyskanymi w innych badaniach. Autor wyczerpująco dyskutuje szczegóły techniki i problemy związane z zastosowaniem ROLL w leczeniu wznowy u chorych na raka tarczycy.

Wnioski, wynikają z przeprowadzonego badania, są czytelne i odpowiadają celom postawionym w pracy. Autor stwierdza, iż „technika ROLL stanowi skuteczną i bezpieczną procedurę, ułatwiającą chirurgowi operację nawrotu lokoregionalnego w raku 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... potwierdza znaczenie wysokiego pooperacyjnego stężenia Tg, jako niezależnego czynnika ryzyka rokowniczego, związanego z kolejnym nawrotem lokoregionalnym w RBT.”

Autor zauważa również, że: „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.”

Piśmiennictwo obejmuje 109. Jest prawidłowo dobrane i zamieszczone w kolejności cytowania.

Praca jest napisana starannie i jest dobrze zredagowana.

Z obowiązku recenzenta muszę wskazać drobne nieścisłości jakie wkrały się w tekst rozprawy, np.: 1) wykaz stosowanych skrótów nie jest przedstawiony w kolejności alfabetycznej; 2) Autor nie podaje w opisie metody znakowania guza radiofarmaceutykiem informacji o aktywności podanej, nie podaje również wartości wychwyty promieniowania gamma podczas operacji oraz różnic pomiędzy wychwytem promieniowania guz/łoża po usuniętym guzie, nie podaje również charakterystyki nośnika radiofarmaceutyku ; 3) Autor używa określenia ręczna gamma kamera zamiast ręczny detektor promieniowania gamma lub sonda scyntylicyjna; 4) opisy rycin są nieprecyzyjne np. na niektórych wykresach brak opisu wartości na osiach; 5) w pracy znajdują się nieliczne błędy literowe i interpunkcyjne np. na str. 59, 84, 97.

Poczynione przeze mnie uwagi nie umniejszają mojej **pozytywnej ocenie** recenzowanej rozprawy.

Stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny praca doktorska pt.: „Ocena wyników leczenia chorych operowanych z powodu nawrotu raka tarczycy z zastosowaniem radioizotopowej lokalizacji ogniska wznowy” odpowiada ustawowym wymogom stawianym rozprawie na stopień doktora nauk medycznych i niniejszym przedkładam

**Wysokiej Radzie Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie
– Państwowego Instytutu Badawczego wniosek o dopuszczenie lek. Grzegorza
Woźniaka do dalszych etapów obrony rozprawy doktorskiej.**

Łódź 14.09.2022

dr hab. n. med. prof. uczelni Dariusz Nejc

