

Prof. dr hab. n. med. Beata Kos-Kudła
Kierownik Kliniki Endokrynologii i Nowotworów Neuroendokrynnych
oraz Katedry Patofizjologii i Endokrynologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego,
Katowice, ul. Ceglana 35

Ocena rozprawy doktorskiej

Lek. Agnieszka Kotecka – Blicharz

na temat:

„Kliniczne wykorzystanie badania cytologicznego i molekularnego w podejmowaniu decyzji terapeutycznej w guzkach tarczycy – przygotowanie do wdrożenia testu molekularnego”

1. Ocena rozprawy

Przedstawiona mi do oceny rozprawa na stopień doktora nauk medycznych pod tytułem: " Kliniczne wykorzystanie badania cytologicznego i molekularnego w podejmowaniu decyzji terapeutycznej w guzkach tarczycy – przygotowanie do wdrożenia testu molekularnego" stanowi część projektu Narodowego Centrum Badań i Rozwoju „MILESTONE – Nowe narzędzia diagnostyki molekularnej i obrazowania w indywidualizowanej terapii raka piersi, tarczycy i gruczołu krokowego” (STRATEGMED 2/267398/4/NCBR/2015).

Praca ta dotyczy niezwykle istotnego klinicznie problemu w tyreologii. Wobec powszechności rozpoznania guzków tarczycy kluczowym zagadnieniem w ich diagnostyce jest jak najdokładniejsze oszacowanie ryzyka złośliwości w celu wyselekcjonowania tych, pacjentów którzy wymagają leczenia operacyjnego. Szczególne ograniczenia diagnostyczne dotyczą zmian ogniskowych tarczycy o niezdeterminowanym wyniku cytologicznym, co dotyczy około 20% wyników biopsji cienkoigłowych tarczycy.

Inicjatywa projektu „MILESTONE”, w części dotyczącej chorób tarczycy opierała się na próbie stworzenia nowego narzędzia w diagnostyce guzków tarczycy z wykorzystaniem metod biologii molekularnej.

Wybór tematu dysertacji uważam za trafny tak pod względem oryginalności, wartości praktycznej, jak i nowości zagadnienia.

W skład rozprawy doktorskiej wchodzi dwie oryginalne publikacje i jedna poglądowa o łącznym współczynniku oddziaływania IF 7,04.

1. **Kotecka-Blicharz A**, Pfeifer A, Czarniecka A, Oczko-Wojciechowska M, Nożyńska E, Chmielik E, Jarząb M, Jarząb B, Krajewska J. Thyroid nodules with indeterminate cytopathology: a constant challenge in everyday practice. The effectiveness of clinical decisions using diagnostic tools available in Poland. *Pol Arch Intern Med.* 2021;131(12). doi: 10.20452/pamw.16117. **IF 3,277**
2. **Kotecka-Blicharz A**, Krzempek M, Cortez AJ, Oczko-Wojciechowska M, Czarniecka A, Nożyńska E, Chmielik E, Jarząb B, Krajewska J. The role of thyroid sonographic malignancy risk features when the fine needle aspiration biopsy result is indeterminate. Ahead of print. *Endokrynol Pol.* 2022. doi: 10.5603/EP.a2022.0027. **IF 1,582**
3. Oczko-Wojciechowska M, **Kotecka-Blicharz A**, Krajewska J, Rusinek D, Barczyński M, Jarząb B, Czarniecka A. European perspective on the use of molecular tests in the diagnosis and therapy of thyroid neoplasms. *Gland Surg.* 2020;9:S69-S76. doi: 10.21037/gs.2019.10.26. **IF 2,190**

Celem prowadzonej analizy w publikacjach stanowiących rozprawę doktorską, była identyfikacja trudności diagnostycznych w przypadku niezdeterminowanego rozpoznania cytologicznego w guzku tarczycy oraz efektywności podejmowanych decyzji terapeutycznych w tych przypadkach w warunkach braku dostępności klasyfikatora molekularnego. Cel rozprawy jest właściwie sprecyzowany z rozbudowanymi zagadnieniami, którymi Autorka zajmuje się w przeprowadzonych przez siebie badaniach.

W pierwszej publikacji poddano analizie retrospektywnej 222 zmiany w tarczycy u 222 pacjentów z niezdeterminowanym wynikiem cytologicznym, w tym 82 zmiany w III kategorii Bethesda, 75 w IV kategorii Bethesda i 65 w V kategorii Bethesda, niezależnie czy zostały skierowane do leczenia operacyjnego, czy poddane były obserwacji.

Druga publikacja obejmowała grupę pacjentów ze zmianami ogniskowymi tarczycy niezdeterminowanymi cytologicznie, skierowanymi do leczenia operacyjnego. Do analizy włączono 175 dorosłych pacjentów z 175 guzkami tarczycy, 46 guzków w kategorii Bethesda III, 66 w kategorii Bethesda IV i 63 w kategorii Bethesda V.

Uzyskane wyniki badań wskazują na niskie ryzyko złośliwości w guzkach tarczycy przypisanych do kategorii cytologicznych: atypia o nieokreślonym znaczeniu/zmiana pęcherzykowa o nieokreślonym znaczeniu (Bethesda III) oraz nowotwór pęcherzykowy/podejrzanie nowotworu pęcherzykowego (Bethesda IV) w populacji polskiej - odpowiednio 10,9% i 12,1% biorąc pod uwagę tylko zmiany z weryfikacją histopatologiczną oraz 6,7% i 11,3% w kohorcie obejmującej również guzki tarczycy poddane obserwacji.

Warto zaznaczyć, że przeprowadzone analizy wskazują na ograniczoną wartość możliwości wykorzystania obserwowanych klinicznych czynników ryzyka i objawów jako narzędzia uzupełniającego. W analizowanej w przedstawionych publikacjach grupie pacjentów taka sytuacja dotyczyła jedynie 18 z 222 (8,1%).

Prezentowane publikacje wskazują również na ograniczoną rolę obrazu ultrasonograficznego guzka tarczycy z niezdeterminowanym wynikiem cytologicznym, jeżeli ma on być wykorzystany jako narzędzie do poprawy szacowania ryzyka złośliwości w guzku tarczycy ustalonego już na podstawie wcześniej wykonanej biopsji tarczycy. Jedynie w kategorii Bethesda III, obraz ultrasonograficzny odpowiadający EU TIRADS 3 wiązał się z niższym szacowanym ryzykiem złośliwości poniżej 5%, podczas gdy w przypadku obrazu ultrasonograficznego EU TIRADS 5 ryzyko złośliwości było istotnie wyższe i wynosiło 18%.

W drugiej publikacji podjęto próbę określenia roli ultrasonograficznych cech ryzyka złośliwości guzków tarczycy wymienionych w zaleceniach Polskich Towarzystw Naukowych Diagnostyki i Leczenia Raka Tarczycy z 2018 roku oraz ustalenie w jakim stopniu ultrasonograficzne cechy ryzyka, stwierdzane w cytologicznie niezdeterminowanych guzkach tarczycy, mogą wspomóc szacowanie ryzyka onkologicznego i wpłynąć na dalsze postępowanie w tej grupie chorych. Autorka wskazała, iż pojedyncze ultrasonograficzne cechy ryzyka złośliwości zapewniają wysoką swoistość, ale niską czułość w wybranej grupie niezdeterminowanych guzków tarczycy.

Podkreślenia wymaga, że przeprowadzone przez Doktorantkę analizy wskazują na fakt, iż w codziennej praktyce klinicznej w warunkach polskich większość pacjentów z rozpoznaniem guzka tarczycy niezdeterminowanego cytologicznie kierowanych jest do zabiegu operacyjnego. Jedynie w grupie guzków tarczycy w kategorii Bethesda III rekomendowano obserwację w 34% przypadków, decyzję uzależniając od wielkości guzka.

W przeprowadzonej w ramach przewodu doktorskiego analizie u 59,2% operowanych chorych wykonano obustronną operację tarczycy tzn. w większości przypadków całkowite lub

prawie całkowite wycięcie tarczycy, bez istotnych różnic dotyczących zakresu operacji w poszczególnych kategoriach cytologicznych Bethesda III, IV i V.

W ocenie w/w prac należy również podkreślić, iż zastosowane techniki badawcze w w/w pracach nie budzą zastrzeżeń.

Trzecia praca przedstawiona w cyklu ma charakter poglądowy, obejmujący tematykę możliwości zastosowania testów molekularnych w guzkach tarczycy z niezdeterminowanym wynikiem cytologicznym zgodnie z wiedzą dostępną w roku publikacji. W pracy podkreślono, iż wykorzystanie komercyjnie dostępnych testów molekularnych, stworzonych i zwalidowanych w Stanach Zjednoczonych, jest znacznie ograniczone przez bardzo wysokie koszty oraz różnice w szacowanym ryzyku onkologicznym w poszczególnych kategoriach cytologicznych w porównaniu z populacją polską.

Doktorantka podkreśla, iż przeprowadzona analiza wskazuje na pilną potrzebę wprowadzenia nowych narzędzi diagnostycznych dla populacji polskiej w postępowaniu z guzkami tarczycy niezdeterminowanymi cytologicznie, w celu zminimalizowania liczby zbędnych zabiegów operacyjnych tarczycy, jak również optymalnego określenia zakresu pierwotnego zabiegu operacyjnego, jeśli jest on konieczny.

Podkreślam również wysoką jakość przedstawianych badań. Ich znaczenie praktyczne zostało docenione poprzez przyznanie nagrody II stopnia Towarzystwa Internistów Polskich za najlepszą publikację w 2021 roku dla pierwszej z publikacji oryginalnych „Thyroid nodules with indeterminate cytopathology: a constant challenge in everyday practice. The effectiveness of clinical decisions using diagnostic tools available in Poland” opublikowanej na łamach Polish Archives of Internal Medicine.

2. Działalność naukowa.

Doktorantka jest współautorem 13 publikacji, w tym w 5 pierwszym autorem o łącznym współczynniku oddziaływania (ang. Impact Factor) – 24,62. Jest również współautorem 9 doniesień konferencyjnych oraz rozdziałów w trzech monografiach.

Ponadto aktywnie uczestniczyła w trzech badaniach klinicznych w zakresie endokrynologii:

- Effects of Metirapone in Patients With Endogenous Cushing's Syndrome (PROMPT)

- A Double-blind, Placebo-Controlled, Randomized Withdrawal Following Open-label Therapy Study to Assess the Safety and Efficacy of Levoketoconazole (2S, 4R-ketoconazole) in the Treatment of Endogenous Cushing's Syndrome (CORTENDO)
- Efficacy and Safety of Relacorilant in Patients With Cortisol-Secreting Adrenal Adenomas (GRADIENT)

Jest też koordynatorem w projekcie Agencji Nadań Medycznych „Wieloośrodkowe, otwarte badanie 2 fazy w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku pembrolizumab w terapii zaawansowanego, progresującego raka kory nadnerczy”.

3. Rozwój zawodowy.

Lek. Agnieszka Kotecka – Blicharz ukończyła studia na Wydziale Lekarskim Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w 2000 roku.

Dyplom specjalisty w chorobach wewnętrznych uzyskała w 2007 roku, z zakresu endokrynologii w 2013 roku oraz w dziedzinie medycyny nuklearnej w 2022 roku.

Doktorantka doskonaliła ponadto swoje umiejętności uczestnicząc w kursach i kongresach zagranicznych:

2018 r. - Harvard Medical School Course in Clinical Endocrinology, Boston, USA

2018 r. - Endocrine Society Annual Meeting, Chicago, USA

2018 r. - Masterclass in Neuroendocrine Neoplasms, Berlin, Germany

2019 r. - 16th International Workshop in Multiple Endocrine Neoplasia, Houston, USA

2019 r. - The Endocrine Society Annual Meeting, New Orleans, USA

2021 r. - 17th International Workshop in Multiple Endocrine Neoplasia, Marsylie, France

2021 r.- 8th International Adrenal Cancer Symposium, Brescia, Italy

Wszystkie te wartości te świadczą o bardzo dobrym i praktycznym przygotowaniu Doktorantki do samodzielnej pracy naukowej.

Podsumowując pragnę stwierdzić, że przedstawiona mi do oceny praca wnosi do nauki nowe elementy poznawcze, szczególnie interesujące dane do zagadnień szeroko rozumianej tyreologii. Doktorantka wykazała się bardzo dobrą znajomością przedmiotu,

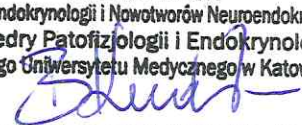
umiejętnością samodzielnego rozwiązywania problemu badawczego i znajomością literatury w zakresie podjętego tematu.

Uważam, że dysertacja odpowiada wymogom stawianym rozprawom na stopień doktora nauk medycznych. Stawiam zatem wniosek do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii, Państwowego Instytutu Badawczego im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, o dopuszczenie lek. Agnieszki Koteckiej – Blicharz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Katowice, 23.02.2023 r.

Prof. dr hab. Beata Kos-Kudła

KIEROWNIK
Kliniki Endokrynologii i Nowotworów Neuroendokrynnych
Katedry Patofizjologii i Endokrynologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach


prof. dr hab. n. med. Beata Kos-Kudła