

Prof. dr hab. n. med. Aldona Kowalska
Kierownik Kliniki Endokrynologii
Świętokrzyskiego Centrum Onkologii
w Kielcach

Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. Magdaleny Kołton

pt. **„Analiza postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na raka tarczycy w celu oceny możliwości deeskalacji leczenia”**

promotor pracy dr hab. n. med. Jolanta Krajewska

promotor pomocniczy dr n. med. Aleksandra Kropińska

Zróżnicowany rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem gruczołów dokrewnych. W Polsce stanowi 2,4% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe i ponad 90% wszystkich nowotworów układu dokrewnego. W ostatnich dekadach, na całym świecie obserwuje się dynamiczny wzrost liczby zachorowań na ten typ raka. Taka tendencja widoczna jest także w Polsce. Zgodnie z danymi publikowanymi przez Krajowy Rejestr Nowotworów, w Polsce rocznie rozpoznaje się obecnie około 4400 nowych zachorowań, w 2012 r. odnotowano 2641 nowych przypadków raka tarczycy przy 448 rozpoznanych w 1990 r. Przyczyny tak dynamicznego wzrostu liczby nowych przypadków choroby upatruje się przede wszystkim w postępie technologii medycznych i wzroście świadomości zdrowotnej pacjentów skutkującej większą ilością wykonywanych badań usg tarczycy i biopsji cienkoigłowych zobrażowanych zmian ogniskowych. Takie postępowanie prowadzi do rozpoznawania drobnych ognisk nowotworowych, które mogłyby nigdy nie spowodować problemów klinicznych. Szczegółowe

analizy epidemiologiczne potwierdzają, że obserwowany dynamiczny wzrost liczby rozpoznań raka tarczycy dotyczy tylko ognisk wielkości do 10mm, w przypadku guzów większych takiej dynamiki nie odnotowano. Obecnie około 50% nowych przypadków raka tarczycy stanowią guzy do 10mm i ponad 50% to guzy różnej wielkości ale klasyfikowane do grupy niskiego ryzyka wg kryteriów ATA. Zróznicowany rak tarczycy cechuje się bardzo dobrym rokowaniem z dziesięcioletnim przeżyciem w ok. 95%. Wobec bardzo dobrego przebiegu wielu nawet nie leczonych przypadków tego typu raka (wysoki odsetek w badaniach pośmiertnych u chorych, którzy zmarli z innych przyczyn) pozostaje poczucie „nadmiernego rozpoznania i nadmiernego leczenia” tego nowotworu. Zwyczajowo stosowana operacja całkowitego wycięcia tarczycy i węzłów centralnych przy rozpoznaniu raka tarczycy nie jest wolna od działań niepożądanych, szczególnie istotnym problemem wpływającym na jakość i długość życia chorych jest pooperacyjna niedoczynność przytarczyc. Zachodzi zatem konieczność modyfikacji przyjętych zaleceń terapeutycznych dla raka tarczycy, aby agresywność stosowanych metod leczenia była adekwatna do zagrożenia wynikającego z samej choroby. Kluczowym zagadnieniem jest przedoperacyjne oszacowanie ryzyka złego przebiegu klinicznego aby zaplanować właściwy zakres operacji. Przedstawiona do recenzji praca ściśle włącza się w nurt dyskusji naukowej tego ważkiego tematu. Rozprawa jest zredagowana w sposób typowy dla prac promocyjnych. Zawiera ona 113 stron, w tym tabele umieszczone w tekście (20 tabel) oraz ryciny zawarte w tekście (30 rycin) oraz cytowane w tekście pozycje piśmiennictwa w większości angielskojęzycznego (160 pozycji). Cytowane piśmiennictwo jest obszerne i zawiera aktualne publikacje z analizowanego tematu. Całość pracy podzielono przejrzysto na 13 rozdziałów: wstęp, cel pracy, materiał, metody, wyniki, dyskusja, podsumowanie, wnioski, wykaz piśmiennictwa, streszczenia w języku polskim i angielskim, spis tabel i rycin.

Rozprawę poprzedza wykaz skrótów, w którym rozwinięto skróty wykorzystywane w pracy. We wstępie obejmującym 26 strony Autorka w przystępny ale wyczerpujący sposób omówiła epidemiologię raka tarczycy, zwracając szczególną uwagę na rosnącą rozpoznawalność raka tarczycy w ostatnich latach oraz analizując możliwe przyczyny tego zjawiska. Następnie przedstawiła klasyfikację raków tarczycy, stosowane metody leczenia oraz analizę czynników ryzyka nawrotu choroby. Omyłkowo w tabeli 5 na str. 26 podała wymiary guza dla cechy T2 >1 cm zamiast >2 cm ale w całym tekście autorka właściwie stosuje klasyfikację TNM co świadczy o zwykłej pomyłce drukarskiej. Sposób przygotowania wstępu pracy jest dowodem na głębokie zrozumienie problematyki diagnostyki i leczenia zróżnicowanych raków tarczycy i świadczy o dobrym przygotowaniu teoretycznym do podjęcia badań naukowych w tym obszarze.

Jako cel główny pracy autorka postawiła analizę postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych zgłaszających się do leczenia do Zakładu Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej NIO w Gliwicach oraz znalezienie odpowiedzi na pytanie czy deeskalacja leczenia chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy jest bezpieczna dla chorych leczonych w Polsce. Badanie zostało przeprowadzone na bardzo dużej grupie chorych w latach 2019-2021 a więc w okresie zmienionej struktury epidemiologicznej raka tarczycy, w referencyjnym ośrodku dla leczenia raka tarczycy zatem wyniki mogą być ekstrapolowane na całą populację polskich pacjentów. W analizowanym okresie dominującym zakresem operacji było całkowite wycięcie tarczycy, które wykonano u 92,7% chorych natomiast po szczegółowej analizie doktorantki dla 44,9% chorych operacja lobektomii byłaby zakresem adekwatnym do zaawansowania choroby. Jednocześnie odnotowano dość wysoki odsetek trwałej niedoczynności przytarczyc po operacjach całkowitego wycięcia tarczycy. Natomiast radykalizacja leczenia chirurgicznego nie wiązała się ze zwiększonym ryzykiem powikłań co pozwala spokojnie akceptować plan radykalizacji leczenia chirurgicznego u niektórych chorych.

Proszę o wyjaśnienie jakie kryteria zastosowała autorka aby stwierdzić, że niedoczynność przytarczyc jest trwała?

Wyniki Doktorantki potwierdzają konieczność szerokiej naukowej dyskusji i prowadzenia własnych badań utwierdzających lekarzy w przekonaniu o możliwości bezpiecznej dla chorych deeskalacji leczenia. W rozdziale 5.4 autorka wykazała, że ryzyko wznowy i choroby przetrwałej nie zależało od zakresu operacji. Jednak przygotowując pracę do publikacji należy wyłączyć z badanej grupy chorych, u których w momencie rozpoznania były obecne przerzuty odległe i wydłużyć czas obserwacji. Optymalnym do oceny wpływu zakresu operacji na ryzyko wznowy będzie ocena chorych z bardzo dobrą odpowiedzią na leczenie po lobektomii i po całkowitym wycięciu tarczycy.

Cele szczegółowe służyły znalezieniu potwierdzenia, że przedoperacyjne badanie usg pozwala wyłonić grupę chorych niskiego ryzyka, którym bezpiecznie można zaproponować lobektomię jako zabieg adekwatny do zaawansowania choroby. Czynniki zwiększającymi ryzyko, na których autorka skoncentrowała swoje badania, analizując wyniki usg przed operacją, był naciek pozatarczycowy, angioinwazja oraz obecność istotnych klinicznie przerzutowych węzłów chłonnych ($\text{śr} \geq 2\text{mm}$ ilość >5). Przyjmując, że dobry test powinien mieć dla PPV i NPV, wartości $>80\%$, wydaje się, że przedoperacyjne badanie usg dla całej grupy nie spełnia kryteriów dobrego testu do oceny angioinwazji, nacieku pozatarczycowego natomiast sprawdza się w ocenie istotnych rokowniczo węzłów chłonnych. Autorka trafnie wnioskuje z wyników swoich badań, że badanie usg pozwala dobrze rozpoznać chorych niskiego ryzyka w grupie z guzem <2 cm bez uwidocznionego nacieku pozatarczycowego oraz z cechami przewlekłego zapalenia tarczycy (omyłkowo na str. 61 autorka napisała, że cechy przewlekłego zapalenia tarczycy przekładają się na podwyższone ryzyko wznowy). Natomiast badane cechy w obrazie usg jak nieostre granice, obecność lub brak mikrozwapnień, unaczynienie guza nie dostarczają informacji pozwalających na jednoznaczny rozdział chorych niskiego i wyższego ryzyka. Pojawiają się zatem pytania:

1. Czy autorka analizowała zarejestrowane obrazy z badania usg czy tylko opisy badań?
2. Czy wykonujący badanie usg lekarze stosowali jednolite kryteria opisu guzków? (w każdym opisie były uwzględnione granice guza, unaczynienie, mikrozwapnienia, nacieki?)
3. Czy definicja nacieku była ustalona arbitralnie czy każdy opisujący stosował własną ocenę tej cechy?
4. Czy zdaniem autorki istnieje możliwość wprowadzenia innych cech opisu usg które mogłyby lepiej korelować z naciekiem pozatarczycowym w badaniu hist-pat?
5. Podejmując decyzję o deeskalacji leczenia i wykonywaniu lobektomii musimy znaleźć równowagę między ilością powtórnych operacji po pierwotnej lobektomii a ilością pierwotnie wykonywanych operacji nadmiernie rozległych. Czy autorka spróbowała wyliczyć jak wyglądałby zakres operacji w badanej grupie gdyby szacowano ryzyko w oparciu o wykonywane w Ośrodku badania usg ?

W podsumowaniu należy podkreślić, że praca badawcza została wykonana z ogromną starannością z wykorzystaniem danych klinicznych dużej grupy chorych. Uzyskane wyniki zostały poddane szczegółowej analizie statystycznej. Opis stosowanych metod jest wyczerpujący i szczegółowy, podobnie jak uzyskanych wyników. Użycie odpowiednich metod i algorytmów postępowania, właściwa analiza statystyczna zapewniają rzetelną i obiektywną ocenę wyników przeprowadzonych badań oraz wyciągnięcie poprawnych wniosków. Bardzo obszerna dyskusja uzyskanych wyników z wynikami innych badaczy wskazuje na świetną orientację doktorantki w badanym zagadnieniu. Przeprowadzone badania wskazują na dużą dojrzałość naukową i świetne teoretyczne przygotowanie doktorantki.

Stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Magdaleny Kołton charakteryzuje się trafnością wyboru tematu oraz narzędzi badawczych. Doktorantka wykazała się umiejętnością sformułowania celów badawczych, zaplanowania i przeprowadzenia badań naukowych oraz trafnego wnioskowania i prowadzenia dyskusji własnych wyników z osiągnięciami innych naukowców. Uzyskane wyniki mają głębokie walory praktyczne, przyczyniają się nie tylko do lepszego poznania omawianej tematyki ale z pewnością wpłyną na wdrażanie spersonalizowanej terapii chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy w Ośrodku, w którym pracuje doktorantka. Autorka w pełni zrealizowała zaplanowany cel, dobrze opanowała warsztat badawczy i wykazała doskonałe przygotowanie merytoryczne. Nie wnoszę uwag krytycznych co do zasadności podejmowanych badań, toku ich przeprowadzenia, doboru metod badawczych, wyników oraz ich opracowania, interpretacji i dyskusji oraz wniosków końcowych. Postawione pytania i drobne uwagi wynikające z obowiązku recenzenta w żadnej mierze nie umniejszają walorów pracy i mojej wysokiej oceny przeprowadzonych badań.

Stwierdzam, że przedłożona do recenzji praca autorstwa lek. Magdaleny Kołton spełnia wszystkie ustawowe wymogi i kryteria, jakim powinna odpowiadać praca na stopień doktora nauk medycznych. Tym samym zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Onkologii im. M Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego o dopuszczenie lek. Magdaleny Kołton do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. med. Aldona Kowalska