



UNIwersytet Medyczny Im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

**KATEDRA I KLINIKA ENDOKRYNOLOGII, PRZEMIANY MATERII
I CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH**

Kierownik Katedry i Kliniki - Prof. dr hab. n. med. Marek Ruchała

ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań

endosk2@ump.edu.pl

tel. 61 869 13 30
fax. 61 869 16 82

Poznań, 31.03.2025r.

Prof. dr hab. n. med. Ewelina Szczepanek-Parulska
Katedra i Klinika Endokrynologii,
Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań

Ocena rozprawy doktorskiej **lek. Magdaleny Kołton**
z Zakładu Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
Państwowy Instytut Badawczy
Oddział w Gliwicach
na podstawie rozprawy:

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

**(Promotor: Dr hab. n. med. Jolanta Krajewska,
Promotor pomocniczy: Dr n. med. Aleksandra Kropińska)**

Rak brodawkowy tarczycy jest najczęstszym nowotworem złośliwym układu endokrynnego. Wykrywalność raka tarczycy, a w szczególności raka brodawkowego tarczycy wzrosła gwałtownie na przestrzeni ostatnich czterech dekad. W związku z poprawą diagnostyki ultrasonograficznej, w ostatnich latach istotnie zwiększył się także udział mikroraków, czyli zmian rozpoznawanych na etapie wielkości ogniska pierwotnego poniżej 1 cm w największym wymiarze, wśród nowo rozpoznanych zróżnicowanych raków tarczycy, co jest wyzwaniem dla

systemu ochrony zdrowia i rodzi pytania o racjonalizację podejścia do diagnostyki i leczenia coraz większej grupy pacjentów. Przedmiotem recenzowanej pracy jest retrospektywna ocena postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u chorych na raka tarczycy leczonych w latach 2019-2021 w Zakładzie Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej w oddziale gliwickim Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowego Instytutu Badawczego, pod kątem możliwości deeskalacji leczenia. Tematyka badania wpisuje się w ogólnoswiatową debatę nt. możliwości i bezpieczeństwa deeskalacji terapii w przypadku raków tarczycy, które w większości cechuje powolna dynamika rozwoju i dobre rokowanie. Warto podkreślić, iż zarówno Doktorantka jak i Promotor pracy są współautorkami polskich rekomendacji diagnostyki i leczenia raka tarczycy opublikowanych w Endokrynologii Polskiej w 2022r. Tym samym można stwierdzić, iż podjęty temat badawczy ma swoje źródło w doświadczeniach naukowych i zainteresowaniach badawczych zarówno Promotora jak i Doktorantki, a Jej praca wpisuje się w działalność kliniczną jak i naukową prowadzoną na szeroką skalę w macierzystym ośrodku. Jednocześnie znajduje ona również odzwierciedlenie w aktualnych światowych trendach badawczych w endokrynologii. Choć rozprawa podlega ocenie jako monografia, nowatorski charakter badań i interesujące wyniki roszą nadzieję na opublikowanie ich w dobrych czasopiśmie naukowych o międzynarodowym zasięgu. W mojej ocenie uzyskane wyniki są ważnym głosem w tej dyskusji, pokazującym doświadczenia na polskiej populacji, które mogą przyczynić się do rozpowszechnienia dowodów potwierdzających słuszność i bezpieczeństwo deeskalacji terapii w rakach tarczycy niskiego ryzyka, a także wskazać możliwość identyfikacji czynników predykcyjnych, które można stwierdzić przedoperacyjnie, a których analiza może stanowić ważny krok ku personalizacji leczenia w tej grupie pacjentów. Może to przyczynić się do zwiększenia akceptacji dla takiego postępowania zarówno wśród lekarzy jak i pacjentów, która (w porównaniu do Stanów Zjednoczonych) do tej pory nie była powszechna, nie tylko w Polsce ale i w Europie. Polskie wytyczne leczenia raka tarczycy z 2022r. dopuszczają lobektomię w rakach tarczycy do 2 cm, co stanowi istotną zmianę w porównaniu z poprzednią edycją rekomendacji. Jak wynika z badań Autorki, punkt odcięcia mógłby być nawet na poziomie 17 mm, co jednak potwierdza słuszność przyjętych wówczas nowatorskich założeń. Prowadzone przez Doktorantkę badania potwierdzają zasadność ustalonej granicy wielkości i uściślają wskazania do lobektomii a ich upowszechnienie daje realną szansę na realizację tych rekomendacji w praktyce klinicznej coraz większej liczby ośrodków w kraju. Jako ultrasonografistę cieszy mnie podkreślenie w pracy istotnej roli szczegółowej i rzetelnej oceny ultrasonograficznej tarczycy i węzłów chłonnych szyi u pacjenta z podejrzeniem lub rozpoznaniem raka tarczycy, jaką to badanie odgrywa w przedoperacyjnej ocenie ryzyka i



decyzji o zakresie planowanego zabiegu chirurgicznego. Podjęcie próby dostarczenia dowodów na słuszność tendencji do deeskalacji terapii w rakach tarczycy niskiego ryzyka na podstawie rzetelnych badań przeprowadzonych na polskiej populacji uważam za szczególnie cenne, biorąc pod uwagę zarówno dbałość o jakość życia pacjenta, koszty terapii, wydolność systemu ochrony zdrowia i rosnącą wykrywalność raków tarczycy niskiego ryzyka (w badanej przez Doktorantkę grupie stanowiły one ok. 50% przypadków). A zatem, biorąc pod uwagę powyższe argumenty, wybór tematu rozprawy uważam za w pełni uzasadniony oraz niezwykle interesujący zarówno z naukowego jak i praktyczno-klinicznego punktu widzenia, a ośrodek, w którym praca była realizowana, w pełni przygotowany do realizacji założeń rozprawy.

Przedstawione mi do oceny opracowanie ma układ typowy dla tradycyjnych dysertacji doktorskich w postaci monografii, liczy łącznie 113 stron i zawiera kolejno: stronę tytułową, podziękowania, spis treści, wykaz skrótów, wstęp, cele pracy, materiał, metody, wyniki, dyskusję, podsumowanie, wnioski, piśmiennictwo, streszczenie w języku polskim i angielskim, spis tabel i spis rycin.

We wstępie Doktorantka dokonuje wprowadzenia do tematyki badań, dając czytającemu solidną podstawę w postaci dostępnych danych literaturowych nt. epidemiologii, symptomatologii, aktualnej klasyfikacji różnych podtypów raków tarczycy. Opisuje w nim szczegółowo jak przebiega przedoperacyjna ocena ryzyka zróżnicowanych raków tarczycy, omawia aktualne zalecenia dotyczące diagnostyki ultrasonograficznej oraz biopsyjnej zmian ogniskowych w tarczycy, wskazując również na niedoskonałość tych metod oraz podkreśla fakt, iż większość z cech definiujących raka pośredniego i wysokiego ryzyka możliwa jest do określenia dopiero w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym, tym samym wskazując na potrzebę poszukiwania markerów, które pozwolą przedoperacyjnie na predykcję przebiegu tego nowotworu. Doktorantka następnie omawia aktualne wskazania i zakres leczenia operacyjnego raka tarczycy, umiejętnie konfrontując zalecenia wielu towarzystw naukowych z ostatnich 10 lat oraz nakreślając aktualne trendy. Następnie prezentuje aktualnie obowiązujące zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Tyreologicznego (ATA) dotyczące pooperacyjnej oceny ryzyka nawrotu raka tarczycy, ujmując je w czytelne tabele. Kolejno, Doktorantka omawia wskazania do leczenia izotopowego oraz zasady pooperacyjnego monitorowania chorych a także aktualnie zidentyfikowane czynniki ryzyka nawrotu choroby nowotworowej. Wstęp jest napisany jasno i zrozumiale, a przedstawione w nim dane są kluczowe dla interpretacji i właściwej oceny znaczenia badań Doktorantki w kontekście aktualnej wiedzy w tym zakresie.

Założenia i cele pracy przedstawione zostały w sposób zwięzły i konkretny. Zaprezentowano cel główny, którym była retrospektywna analiza postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych z nowo rozpoznanym rakiem tarczycy, którzy zgłosili się do

Zakładu Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej NIO w Gliwicach w latach 2019-2021, a głównym problemem badawczym było uzyskanie odpowiedzi na pytanie czy deeskalacja terapii w raku tarczycy niskiego ryzyka jest bezpieczna i może być jednocześnie adekwatna do ryzyka nawrotu choroby. Następnie Autorka przedstawia cele szczegółowe pracy, sformułowane w formie 10 pytań badawczych, które następnie znajdują odzwierciedlenie w wynikach i wnioskach z rozprawy.

W dalszej części pracy Doktorantka przechodzi do opisu materiału badawczego, charakteryzując swoją dużą grupę badaną (1043 pacjentów – 877 kobiet i 166 mężczyzn) oraz precyzyjnie sformułowane kryteria włączenia i wyłączenia z badania a także zagadnienia etyczne. Robi to w sposób klarowny i nie budzący zastrzeżeń.

W kolejnym punkcie rozprawy Doktorantka przechodzi do opisu metod, charakteryzując tok postępowania z chorym, wykonywane badania diagnostyczne, w tym biochemiczne, obrazowe, cytologiczne, histopatologiczne oraz wyczerpująco opisując użyte metody statystyczne. W rozdziale tym przedstawiono jednocześnie w mojej ocenie część wyników pracy, charakteryzując szczegółowo grupę badaną i ilustrując opis ośmioma czytelnymi rycinami.

W dalszej części rozprawy Autorka przechodzi do zaprezentowania wyników swoich badań. Robi to w sposób rzetelny, wzbogacając je licznymi tabelami (łącznie 20 w pracy) i rycinami (łącznie 30 w pracy), co ułatwia poruszanie się wśród mnogości przytaczanych wartości. Dodatkowo, zabiegiem ułatwiającym usystematyzowanie sobie wyników pracy jest ich podsumowanie w postaci krótkiego rozdziału, co następuje po dyskusji. Pozwoliło to uniknąć często spotykanego w rozprawach doktorskich powielania podsumowania wyników w konkluzjach pracy. Tym samym wnioski z tej rozprawy są stosunkowo krótkie, przedstawione w sześciu punktach i mają charakter właściwych wniosków. Na pochwałę zasługuje fakt, iż nie są one prostym powtórzeniem wyników, ale próbą ich interpretacji i nadania znaczenia uzyskanym rezultatom. Ponadto stwierdzam, iż wnioski te wypływają z wyników uzyskanych przez Doktorantkę oraz są właściwą odpowiedzią na pytania badawcze sprecyzowane w szczegółowych celach pracy. Jednym z najistotniejszych wyników pracy jest wykazanie, iż istnieje zależność pomiędzy średnicą zmiany w obrazie USG a cechami podwyższonego ryzyka w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym. Kluczowe znaczenie (potwierdzone w analizie wieloczynnikowej) ma również ocena cech naciekania torebki gruczołu oraz poszukiwanie przerzutów węzłowych (obecność tych cech powinna sugerować konieczność całkowitej tyreoidektomii), z kolei obecność wykładników autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy może wskazywać z większym prawdopodobieństwem na raka niskiego ryzyka. A zatem współistnienie autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy może stanowić czynnik zapobiegający

rozprzestrzenianiu się nowotworu. Autorka określa wynik ten jako zaskakujący, choć dane innych autorów, w tym prowadzone w naszym ośrodku, również to potwierdzają. Z kolei mniejsze znaczenie ma obecność nieostrych granic czy mikrozwapnień. Poszczególne cechy ryzyka w USG jak naciekanie torebki tarczycy, nieostre granice zmiany, patologiczne unaczynienie ogniska cechuje wyższa negatywna niż pozytywna wartość predykcyjna (z wyjątkiem podejrzanych węzłów chłonnych). A zatem – w praktyce – nieobecność tych cech może sugerować raka niskiego ryzyka i skłaniać do mniej radykalnej metody leczenia (lobektomii z cieśnią). Co istotne, w pracy wykazano, iż całkowita tyreoidektomia zwiększała ryzyko powikłań 19-krotnie w porównaniu do lobektomii. Zwraca uwagę także wysoka częstość występowania niedoczynności przytarczyc w badanej grupie (na poziomie 24,5%), co może być nieco zaskakujące, biorąc pod uwagę, iż zabiegi były wykonywane w ośrodku najwyższej referencji. Ważną obserwacją w mojej ocenie jest również to, iż ognisko raka po wtórnym wycięciu tarczycy zdiagnozowano jedynie u 3 chorych, a jego średnica w żadnym przypadku nie przekraczała 1 cm. Przemawia to przeciwko argumentowi o częstej i istotnej klinicznie wieloogniskowości raków tarczycy, która miałaby być jednym z potencjalnym argumentów przemawiającym na korzyść całkowitej tyreoidektomii. Warto jednak pamiętać, iż okres obserwacji w badaniu wynosił średnio poniżej 2 lat a praca nie analizuje możliwości rozwoju ewentualnych zmian w drugim płacie tarczycy w obserwacji długoletniej. Co istotne, końcowa analiza wykazała, iż u nawet 37,5% chorych spośród badanych, lobektomia z cieśnią mogła być wystarczającym zakresem leczenia operacyjnego raka tarczycy.

Następnie na s. 70 Autorka przechodzi do dyskusji wyników własnych w odniesieniu do danych literaturowych. Prowadzona jest ona w oparciu o łącznie 160 pozycji piśmiennictwa, w większości anglojęzycznego, stanowiących publikacje w czasopismach o międzynarodowym zasięgu. Powiązanie piśmiennictwa z tekstem jest prawidłowe. Doktorantka konfrontuje w niej wyniki swoich badań uzyskanych na populacji polskiej z wynikami uzyskanymi przez badaczy na innych populacjach. Wykazuje się przy tym dużą dojrzałością naukową i umiejętnością krytycznego spojrzenia na własne rezultaty. Nie przecenia ich znaczenia, wykazując się przy tym dystansem właściwym dla doświadczonych badaczy. Podkreśla, iż uzyskane wyniki wymagają potwierdzenia w badaniu prospektywnym. W dyskusji Autorka przytacza także szereg argumentów wskazujących na negatywny wpływ niedoczynności przytarczyc (która jest częstym powikłaniem w przypadku całkowitej tyreoidektomii) na jakość i długość życia oraz chorobowość.

Na końcu pozwolę sobie na kilka uwag redakcyjnych. Mimo, iż rozprawa przygotowana jest bardzo czytelnie i starannie, Doktorantka nie ustrzegła się nielicznych błędów interpunkcyjnych i literowych, np.:

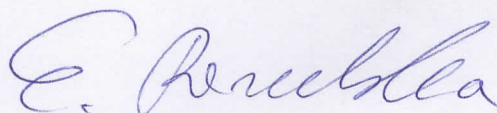


- s. 17 - jest mutacji CHECK2, powinno być CHEK2
- s. 22 – jest Madical, powinno być Medical
- s. 32 – jest metaanalizie powinno być meta-analizie
- s. 69 – zdwojenie „Rycina 29”
- s. 71 – jest wyznaczone, powinno być wyznaczonych

Pragnę jednak podkreślić, że wymienione przeze mnie drobne uwagi wynikają jedynie z obowiązku recenzenta, jednak nie utrudniają istotnie odbioru treści i nie rzutują w istotny sposób na wartość merytoryczną pracy.

Podsumowując, stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa stanowiąca podstawę do ubiegania się o stopień doktora nauk medycznych została dobrze zaplanowana i zrealizowana. Całościowa ocena pracy przemawia za tym, że Doktorantka potrafi stawiać nowatorskie pytania badawcze i konsekwentnie przeprowadzić badania naukowe w celu znalezienia na nie odpowiedzi. Wyniki pracy uważam za wartościowe w świetle najnowszego piśmiennictwa światowego, zarówno w aspekcie poznawczym jak i praktycznym. Rozprawa stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, uzyskane wyniki przyczyniają się do rozwoju wiedzy teoretycznej ale mogą mieć też istotne przełożenie na praktykę kliniczną. Krytyczny charakter prowadzonej dyskusji, bogato cytowane piśmiennictwo i prawidłowość wyciąganych wniosków upoważniają mnie do stwierdzenia, że Doktorantka posiada rozległą ogólną wiedzę teoretyczną dla osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora w dyscyplinie nauk medycznych nt. prezentowanych zagadnień.

Pozytywnie oceniając przedstawioną mi rozprawę stwierdzam, iż odpowiada ona wymogom stawianym do uzyskania stopnia doktora nauk medycznych i w związku z tym mam zaszczyt wnieść do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowego Instytutu Badawczego wniosek o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego i do publicznej dyskusji nad rozprawą. Biorąc pod uwagę bardzo dużą grupę badaną, wielowymiarową analizę problemu, bardzo staranne przygotowanie rozprawy oraz istotne znaczenie kliniczne uzyskanych rezultatów, które mają realną szansę wpłynąć na przyszłe polskie rekomendacje leczenia raka tarczycy, wnioskuję o wyróżnienie pracy.



Poznań, 31.03.2025r.

Prof. dr hab. med. Ewelina Szczepanek-Parulska

Prof. dr hab. n. med.
Ewelina Szczepanek-Parulska
specjalista endokrynologii
i chorób wewnętrznych
PWZ 2506296

