



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

Prof. dr hab. n. med. Marcin Barczyński

OCENA ROZPRAWY
na stopień doktora nauk medycznych
lek. med. Magdaleny Kołton
pt.: „Analiza postępowania diagnostyczno - terapeutycznego
u chorych na raka tarczycy w celu oceny możliwości deeskalacji leczenia”.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. med. Magdaleny Kołton p.t.: „**Analiza postępowania diagnostyczno - terapeutycznego u chorych na raka tarczycy w celu oceny możliwości deeskalacji leczenia**” podejmuje bardzo ważny i aktualny problem kliniczny. Deeskalacja leczenia raka zróżnicowanego tarczycy to podejście, które ma na celu ograniczenie intensywności terapii, aby zminimalizować ryzyko powikłań i poprawić jakość życia pacjenta, przy jednoczesnym zachowaniu równie dobrych wyników onkologicznych leczenia. W przypadku raka brodawkowego i pęcherzykowego, które są najczęstszymi typami zróżnicowanego raka tarczycy, deeskalacja może obejmować: 1). Zmniejszenie zakresu operacji tarczycy (zamiast całkowitego usunięcia tarczycy, w niektórych przypadkach wystarczające może być usunięcie jednego płata tarczycy), 2). Ograniczenie zastosowania radiojodu w leczeniu uzupełniającym (terapia radiojodem może być stosowana tylko u pacjentów z wyższym ryzykiem nawrotu, zamiast rutynowego stosowania u wszystkich), 3). Indywidualizacja leczenia (decyzje terapeutyczne są podejmowane na podstawie szczegółowej oceny ryzyka, uwzględniając takie czynniki jak wiek pacjenta, wielkość guza i obecność przerzutów, a także preferencje pacjenta co do dalszego leczenia). Podejście to jest szczególnie ważne w przypadku pacjentów z niskim ryzykiem, gdzie agresywne leczenie może być niepotrzebne, a czasami wręcz szkodliwe. Stąd uważam, że wybór tematu rozprawy doktorskiej za niezwykle trafny i na czasie, bowiem odzwierciedla on aktualne podejście do problematyki leczenia zróżnicowanego raka tarczycy zgodnie z rekomendacjami Amerykańskiego Towarzystwa Tyreologicznego w myśl koncepcji „Less is more”, która założyła także odzwierciedlenie w



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

zaktualizowanych w 2022 roku rekomendacjach Polskich Towarzystw Naukowych oraz Narodowej Strategii Onkologicznej dot. diagnostyki i leczenia raka tarczycy u dorosłych.

Rozprawa doktorska lek. med. Magdaleny Kołton powstała w oparciu o bogaty materiał kliniczny 1043 pacjentów leczonych w Zakładzie Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej Narodowego Instytutu Onkologii w Gliwicach w latach 2019 - 2012 – jednym z wiodących od wielu lat ośrodków leczenia raka tarczycy w Polsce.

Oceniana praca ma charakter monografii i typowy układ, jest ona usystematyzowana i przejrzysta. Tekst rozprawy zajmuje 113 stron i został podzielony na 13 zasadniczych rozdziałów – wstęp, cel pracy, materiał, metody, wyniki, dyskusja, podsumowanie, wnioski, piśmiennictwo, streszczenie po polsku, streszczenie po angielsku, spis tabel i spis rycin. Tekst został bogato zilustrowany poprzez 30 rycin oraz 20 tabel. Umieszczenie ich w tekście sprawia, że zrozumienie opisu metodyki i przedstawionych wyników jest znacznie łatwiejsze. Lek. med. Magdalena Kołton cytuje w swojej pracy 160 pozycji aktualnego piśmiennictwa, w większości angielskojęzycznego. Użycie wszystkich wymienionych pozycji piśmiennictwa jest uzasadnione i znajduje swoje odnośniki w tekście pracy.

Pierwszy rozdział pracy to wstęp, w którym doktorantka przedstawia w zrozumiały sposób problematykę związaną z różnymi aspektami epidemiologii, diagnostyki i leczenia raka tarczycy. Rozdział ten dowodzi dogłębnego zrozumienia problematyki poruszanej w niniejszej pracy przez lek. med. Magdalenę Kołton.

Doktorantka w swojej rozprawie jasno sformułowała cel pracy, w której na podstawie retrospektywnej analizy postępowania diagnostyczno–terapeutycznego u chorych zgłaszających się z powodu nowo rozpoznanego raka tarczycy do Zakładu Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej Narodowego Instytutu Onkologii w Gliwicach w latach 2019 – 2021 starała się odpowiedzieć na pytanie czy deeskalacja terapii w raku tarczycy niskiego ryzyka jest bezpieczna i może być jednocześnie adekwatna do ryzyka nawrotu choroby. Doktorantka także sformułowała 10 szczegółowych celów pracy, w postaci pytań:

- czy przedoperacyjne badanie ultrasonograficzne może pozwolić na wiarygodne przewidywanie raka niskiego ryzyka,



UNIwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

- czy istnieje zależność między średnicą ogniska nowotworowego w obrazie USG a wielkością nacieku nowotworowego w badaniu histopatologicznym,
- czy istnieje zależność między średnicą ogniska nowotworowego w obrazie USG a obecnością angioinwazji, nacieku pozatarczycowego, przerzutów węzłowych, liczbą zajętych węzłów chłonnych w badaniu histopatologicznym,
- czy istnieje zależność między obecnością nacieku torebki tarczycy w obrazie USG a obecnością nacieku pozatarczycowego w badaniu histopatologicznym,
- czy istnieje zależność między nieostryimi granicami ogniska nowotworowego w obrazie USG a obecnością nacieku pozatarczycowego w badaniu histopatologicznym,
- czy istnieje zależność między obecnością patologicznego unaczynienia ogniska nowotworowego w obrazie USG a obecnością angioinwazji w badaniu histopatologicznym,
- czy istnieje zależność między obecnością podejrzanych węzłów chłonnych w obrazie USG a obecnością przerzutowych węzłów chłonnych w badaniu histopatologicznym,
- jaka jest rola przedoperacyjnego badania ultrasonograficznego szyi w przewidywaniu pooperacyjnego ryzyka nawrotu raka tarczycy,
- jak często zastosowano nadmierny zakres leczenia operacyjnego (całkowite wycięcie tarczycy) u pacjentów, u których – analizując retrospektywnie obraz USG i wynik badania histopatologicznego – można było zaproponować lobektomię,
- jak często obserwowano powikłania pooperacyjne w zależności od zakresu operacji.

W rozdziale *Materiał* doktorantka przedstawiła szczegółowo charakterystykę grupy badanej, kryteria włączenia i wyłączenia z analizy, oraz zagadnienia etyczne.

W rozdziale *Metody* doktorantka przedstawiła tok postępowania z chorym z rakiem tarczycy, badania diagnostyczne, badanie cytologiczne tarczycy i węzłów chłonnych, badania



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

biochemiczne, badanie histopatologiczne materiału pooperacyjnego, oraz badania obrazowe i zastosowane materiały statystyczne.

Kolejnymi rozdziałami, przedstawionymi przez lek. med. Magdalenę Kołton w swojej rozprawie doktorskiej są rozdziały *Wyniki* oraz *Dyskusja*. Uzyskane wyniki potwierdzają, że wielkość ogniska nowotworowego w przedoperacyjnym USG wiąże się z częstością występowania cech ryzyka w badaniu histopatologicznym: im większe ognisko w USG tym większe ryzyko wystąpienia angioinwazji, nacieku pozatarczycowego, przerzutów do węzłów chłonnych szyi, a także liczby przerzutowych węzłów chłonnych. Co więcej, obecność nacieku torebki tarczycy w obrazie ultrasonograficznym zwiększa ryzyko wystąpienia nacieku pozatarczycowego w badaniu histopatologicznym ponad dwukrotnie; obecność patologicznego unaczynienia guzka w USG zwiększa ryzyko wystąpienia angioinwazji niemal trzykrotnie, a obecność podejrzanych onkologicznie węzłów chłonnych w badaniu USG zwiększa ryzyko wystąpienia przerzutów do węzłów chłonnych w badaniu histopatologicznym niemal trzynastokrotnie, a w grupie węzłów chłonnych bocznych – prawie trzydziestokrotnie. Analiza wieloczynnikowa wykazała istotne znaczenie prognostyczne obecności nacieku torebki tarczycy w przedoperacyjnym badaniu USG, która zwiększała prawie 4-krotnie ryzyko wystąpienia pooperacyjnego nawrotu, a obecność podejrzanych węzłów chłonnych ponad 6-krotnie. Biorąc pod uwagę wielkość guzka jako zmienną ciągłą wartość odcięcia dla podwyższonego ryzyka wystąpienia nawrotu według ATA (pośredniego i wysokiego) wyniosła w materiale doktorantki 17 mm. Co więcej, na podstawie oceny czynników ryzyka w przedoperacyjnym badaniu USG z uwzględnieniem badania histopatologicznego u 391 chorych (37,5%) stwierdzono, że lobektomia z cieśnią mogła być wystarczającym zakresem pierwotnego leczenia operacyjnego. Omawiane w rozdziale *Dyskusja*, rozległe na 17 stron, omówienie wyników jest interesujące i dobrze odzwierciedla bieżące wątpliwości związane z wynikami prac innych badaczy. Doktorantka konfrontuje swoje spostrzeżenia z wynikami uzyskanymi przez innych autorów słusznie zauważając, że deeskalacja terapii w raku tarczycy jest klinicznie uzasadniona i możliwa, a przedoperacyjne badanie ultrasonograficzne szyi może służyć jako narzędzie stratyfikacji ryzyka wystąpienia nawrotu raka i być pomocne w planowaniu adekwatnego zakresu operacji. Konieczne jednak są dalsze działania edukacyjne rozpowszechniające rzetelną wiedzę o raku



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

tarczycy i zmierzające do akceptacji deeskalacji terapii w środowisku lekarskim oraz wśród pacjentów.

Piśmiennictwo przywołane w dyskusji obejmuje 160 pozycji i stanowi niezbędną, ale wystarczającą bazę do konfrontacji uzyskanych wyników z poglądami i wynikami innych autorów. Większość pozycji piśmiennictwa to pozycje anglojęzyczne opublikowane po 2010 roku.

Na podstawie przeprowadzonych badań lek. med. Magdalena Kołton wyciągnęła 6 wniosków wynikających z prawidłowo przeprowadzonych badań. Stwierdziła ona, że:

1. Przedstawiona w pracy analiza pokazuje, że zróżnicowany rak tarczycy niskiego ryzyka jest bardzo częsty w populacji polskich chorych, stanowi on 50% wszystkich rozpoznanych raków tarczycy i dlatego konieczne jest opracowanie metod przedoperacyjnego rozpoznania raka niskiego ryzyka dla optymalnego zaplanowania zakresu operacji.
2. Przedoperacyjne badanie ultrasonograficzne pozwala z dużą pewnością wykryć raka niskiego ryzyka wśród wszystkich chorych, którzy charakteryzują się wielkością ogniska nowotworu o średnicy ≤ 2 cm.
3. Analiza retrospektywna wykazała, że istnieje zależność między średnicą ogniska nowotworowego w obrazie USG i cechami podwyższonego ryzyka w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym.
4. Na podstawie niniejszej pracy można wytypować cechy ultrasonograficzne, pozwalające wykluczyć raka o ryzyku wyższym niż niskie ryzyko. I tak:
 - a) na raka niskiego ryzyka wskazuje brak nacieku torebki tarczycy w USG w guzkach < 2 cm,
 - b) nieostre granice ogniska nowotworowego nie pozwalają z wystarczającą pewnością wykluczyć raka niskiego ryzyka i nie mogą stanowić wskazania do całkowitego wycięcia tarczycy w raku o średnicy ≤ 2 cm,
 - c) nieobecność mikrozwapnień nie może świadczyć o raku niskiego ryzyka, a ich stwierdzenie nie stanowi cechy wyższego ryzyka,
 - d) obecność cech przewlekłego zapalenia tarczycy w badaniu ultrasonograficznym na podstawie niniejszej pracy można interpretować jako znaczący czynnik dla podejmowania decyzji o mniejszym zakresie operacji raka tarczycy.



UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

5. Analiza retrospektywna chorych operowanych w NIO w Gliwicach potwierdziła znaczenie ograniczenia zakresu operacji dla zmniejszenia ryzyka powikłań, co jest tym bardziej istotne, że u znaczącego odsetka (28,4%) można by było przeprowadzić połowiczne wycięcie tarczycy zamiast całkowitej tyreoidektomii.
6. Wyniki uzyskane w analizie retrospektywnej wymagają potwierdzenia w badaniu prospektywnym.

Wnioski te są prostą, logiczną konsekwencją uzyskanych wyników.

Reasumując, należy podkreślić, że zagadnienie, którego analizy podjęła się doktorantka w swojej rozprawie zostało opracowane bardzo starannie. Styl pracy jest dobry, praca została napisana poprawnym językiem, nazewnictwo medyczne zostało właściwie zastosowane, a wszystkie użyte w tekście skróty zostały wyjaśnione, a ponadto zebrane w specjalnie w tym celu wydzielonym wykazie skrótów i symboli zastosowanych w pracy.

Wyciągnięte wnioski wynikają z prawidłowo przeprowadzonych badań, zgodnych z zaplanowaną metodyką i celem pracy. Również analiza statystyczna wyników nie budzi zastrzeżeń.

Na koniec nasuwa się kilka drobnych uwag:

1. Na stronie 15 doktorantka stawia metodę HIFU na równi z innymi metodami ablacji termicznej jako opcję w leczeniu zabiegowym, ale niechirurgicznym mikroraka brodawkowatego tarczycy. Należy zaznaczyć, że HIFU nie jest uznaną metodą ablacji termicznej ogniska pierwotnego raka tarczycy w odróżnieniu do ablacji laserowej, falą o częstotliwości radiowej, bądź ablacji mikrofalowej.
2. Na stronie 20 w Tabeli 3 doktorantka jako typowe postępowanie w kategorii wg Bethesda V oraz VI po BACC wskazuje lobektomię lub prawie całkowitą tyroidektomię. Uważam, że raczej należałoby wskazać w tych przypadkach jako dopuszczalne postępowanie lobektomię lub całkowite wycięcie tarczycy (a prawie całkowitą tyroidektomię zarezerwować dla sytuacji szczególnych, kiedy ograniczamy zakres resekcji tarczycy w celu ochrony unaczynienia przytarczyc lub zachowania integralności anatomicznej i czynnościowej nerwów krtaniowych).



UNIwersytet Jagielloński
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

3. W materiale doktorantki najczęściej obserwowanym powikłaniem po operacji tarczycy była utrwalona niedoczynność przytarczyc, którą odnotowano u 24,5% chorych (co stanowiło 55,9% wszystkich powikłań pooperacyjnych). Jest to wartość zaskakująco wysoka, bowiem stwierdzono to powikłanie u co 4-tego chorego po operacji. Wartość ta znacząco odbiega od doniesień innych autorów pracujących w ośrodkach „high-volume” operujących tarczycę, gdzie wartość ta z reguły nie przekracza 2 – 3%. Stąd nasuwa się pytanie jaka była definicja utrwalonej niedoczynności przytarczyc w ośrodku doktorantki, bo nie zostało to jasno sprecyzowane w metodyce rozprawy doktorskiej.

Oczywiście w/w uwagi w żadnym stopniu nie umniejszają wartości merytorycznej przedstawionej mi do oceny rozprawy doktorskiej lek. med. Magdaleny Kołton.

Lek. med. Magdalena Kołton wykazała się umiejętnością zaplanowania i wykonania pracy naukowej oraz przedstawienia wyników badań, a także dobrą znajomością aktualnego piśmiennictwa, oraz szeroką wiedzą w zakresie tematu rozprawy.

Przygotowana przez lek. med. Magdalenę Kołton rozprawa doktorska spełnia w mojej ocenie wszystkie wymagania formalne stawiane tego typu opracowaniom zgodnie z art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, bowiem wykazuje na umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej i stanowi samodzielne rozwiązanie przez autorkę problemu naukowego oraz wskazuje na jej ogólną wiedzę teoretyczną w wybranej dyscyplinie naukowej.

Na tej podstawie wnoszę do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie o dopuszczenie lek. med. Magdaleny Kołton do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. med. Marcin Barczyński
specjalista chirurgii ogólnej i onkologicznej
Fellow of the European Board of Surgery - Endocrine Surgery
31-542 Kraków, ul. Mogińska 23/60
980634424 3199767
Barczyński

Kraków, 7 kwietnia 2025 r.