

## OCENA

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. **Wiktora Pawłowskiego** pt.:  
*„Czynniki prognostyczne chorób nowotworowych tarczycy u pacjentów operowanych z powodu chorób tarczycy”*.

Pomimo stałego rozwoju zachowawczych metod leczenia wola, chirurgiczne usunięcie tarczycy pozostaje nadal jednym z najczęściej wykonywanych zabiegów w chirurgii endokrynologicznej. Operacje wola obarczone są zróżnicowanym stopniem trudności i zależą od szeregu czynników, m.in. od wielkości tarczycy, jej lokalizacji oraz stanu czynnościowego, jak również od charakteru zmian chorobowych. W ostatnim dwudziestoleciu nastąpił przełom zarówno w diagnostyce, jak też w przygotowaniu przedoperacyjnym, w technice operacyjnej oraz w postępowaniu pooperacyjnym. Czasokres przygotowania do operacji uległ znacznemu skróceniu, jak też okres okołoperacyjny jest dużo bezpieczniejszy. Zastosowanie nowych narzędzi chirurgicznych, technik małoinwazyjnych oraz urządzeń do elektroidentyfikacji nerwów krtaniowych wstecznych również spowodowało dalszy postęp w leczeniu operacyjnym tarczycy, konieczność stałego szkolenia i zdecydowaną poprawę bezpieczeństwa zabiegów operacyjnych.

Współczesne leczenie chirurgiczne chorób tarczycy jest interdyscyplinarne i wymaga współpracy specjalistów z różnych dziedzin – chirurgów, endokrynologów, radiologów, radioterapeutów, patomorfologów i anestezjologów stąd też powinno być ono prowadzone w ośrodkach referencyjnych. Nie tylko w chirurgii ale w każdej z wymienionych specjalizacjach nastąpił i nadal obserwowany jest dynamiczny rozwój, doskonalenie metod leczniczych oraz diagnostycznych, a jednym z najistotniejszych elementów było wprowadzenie wartościowej klasyfikacji wyników biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC) tarczycy wg systemu Bethesda. BAC wg Bethesda wraz z badaniem USG jest łatwo dostępna i stanowi złoty standard diagnostyki przedoperacyjnej zmian ogniskowych tarczycy, także w procesie monitorowania efektów leczenia operacyjnego pod kątem wczesnego wykrycia wznowy procesu nowotworowego.

Jak słusznie podkreśla Doktorant niepokojącym zjawiskiem ostatnich dwóch dekad okazał się „globalny wzrost liczby zachorowań na choroby tarczycy, w tym nowotworowe”, co spowodowało znaczące zwiększenie ilości pacjentów kierowanych do leczenia operacyjnego. Dr Pawłowski zwraca uwagę, że „podstawową i najważniejszą formą leczenia raka tarczycy od lat pozostaje leczenie operacyjne, a staranne i radykalne wykonanie zabiegu gwarantuje wolne od powikłań, wieloletnie przeżycia”.

Doktorat ma charakter retrospektywnej analizy dokumentacji medycznej chorych poddanych operacjom tarczycy w Klinice Chirurgicznej 4.WSK pod kątem oceny czynników prognostycznych chorób nowotworowych tarczycy. Pracując w Klinice Chirurgicznej 4. Wojskowego Szpitala Wojskowego we Wrocławiu dr Pawłowski miał możliwość systematycznego szkolenia w chirurgii gruczołu tarczowego, a w 2017 r. zaczął operować samodzielnie. Klinika Chirurgiczna 4. WSK spełnia wszelkie kryteria określone przez Polską Unię Onkologii w zakresie ośrodka doświadczonego w operacjach tarczycy, ze średnią liczbą zabiegów przekraczającą 100 rocznie.

Przedstawiona do oceny praca zawarta jest na 166 stronach edycji komputerowej, podzielonej na 6 głównych rozdziałów, z zasadniczo właściwie zachowanymi proporcjami pomiędzy nimi.

We *Wstępie* Doktorant krótko opisał budowę anatomiczną tarczycy w aspekcie chirurgicznym, jak również wybrane zagadnienia fizjologii gruczołu tarczowego z uwzględnieniem jego podstawowych funkcji, charakterystyką działania hormonów tarczycy oraz regulacji czynności hormonalnej gruczołu tarczowego. W dalszej części wstępu zwięźle przedstawiona została epidemiologia, etiologia, diagnostyka obrazowa, laboratoryjna oraz patomorfologiczna, jak również sposoby leczenia zarówno zachowawczego, jak i przede wszystkim operacyjnego raka tarczycy z uwzględnieniem jego klasyfikacji. Dodatkowo opisane zostały zasady monitorowania chorych z nowotworami złośliwymi tarczycy. W tej części *Wstępu* zawarte zostały aktualne rekomendacje chirurgicznego leczenia raka tarczycy z interesującym opisem nowych, małoinwazyjnych technik operacyjnych, ze wskazaniem ich zalet oraz ograniczeń. Szczegółowo opisane zostały poszczególne etapy klasycznej całkowitej tyroidektomii, z wyeksponowaniem ich kluczowych elementów i z uwzględnieniem przede wszystkim zasad radykalizacji oraz bezpieczeństwa. Zwrócono uwagę na konieczność stosowania neuromonitoringu nerwów krtaniowych wstecznych oraz wykonywania centralnej limfadenektomii, a także krótko scharakteryzowano możliwe powikłania okołoperacyjne.



Zasadniczym celem pracy było „zbadać wpływ czynników socjo-demograficznych, klinicznych oraz sposobu zastosowanego leczenia na przeżywalność pacjentów operowanych z powodu chorób tarczycy w Klinice Chirurgicznej 4. WSK, u których w badaniu histopatologicznym pooperacyjnym wykryto raka gruczołu tarczowego” pod kątem „zidentyfikowania nowych bądź dodatkowych czynników prognostycznych nowotworów tarczycy” i tym samym lepszego zaplanowania „rodzaju i zakresu leczenia pacjentów”.

Celem dodatkowym było „sprawdzenie, czy wdrożenie w 2010 roku w Polsce biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej wg kryteriów Bethesda skutkowało odmiennymi wynikami”.

Wydaje się, że wytyczone cele pracy mogły być przedstawione bardziej przejrzysto w formie punktowej, a zaproponowany podział czasowy badań w odniesieniu do BAC i innych parametrów powinien być zawarty w metodyce. Niezbyt czytelne jest też określenie: „zidentyfikowania nowych bądź dodatkowych czynników prognostycznych nowotworów tarczycy” – nasuwa się pytanie czym różnią się czynniki „nowe” od „dodatkowych”?

W rozdziale *Materiał i metodyka* dowiadujemy się, że retrospektywnej analizie poddano historie chorób pacjentów, u których w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym stwierdzono raka tarczycy. Analizę przeprowadzono pod kątem danych socjo-demograficznych oraz klinicznych, z uwzględnieniem cech ryzyka złośliwości na etapie diagnostyki przedoperacyjnej obejmującej badania obrazowe, wyniki biopsji cienkoigłowej i in., rodzaju przeprowadzonego leczenia operacyjnego, wyniku badania histopatologicznego, a także powikłań pooperacyjnych i długości pobytu. Dane uzupełniono o zastosowane leczenie uzupełniające, nawroty choroby, konieczność radykalizacji lub reoperacji, jak również o daty i przyczyny zgonów, o ile wystąpiły.

Utworzona baza zawierała wiele danych, zarówno osobowych, jak również związanych z topografią i budową gruczołu tarczowego, z ewentualnym zajęciem węzłów chłonnych, rodzajem zabiegu operacyjnego, diagnostyką cytologiczną i histopatologiczną, a także z powikłaniami okołoperacyjnymi oraz czasokresem hospitalizacji i leczeniem uzupełniającym oraz innych, w tym związanych z nawrotem choroby.

Kolejno opisany został sposób zarówno przygotowania przedoperacyjnego, jak również zastosowanych technik chirurgicznych i postępowania pooperacyjnego obowiązującego w Klinice Chirurgii 4. WSK.

Rozdział zakończył wykaz zastosowanych metod statystycznych i użytych oprogramowań.

Wprawdzie w rozdziale *Założenia i cele pracy* zaznaczono, że Doktorant wyodrębnił trzy czasokresy swojej analizy – przed i po 2010 roku oraz okres łączny 2000–2015, w aspekcie BAC, aczkolwiek w rozdziale *Material i metodyka* już o tym nie wspomniano. Nie wyodrębniono również żadnych grup badawczych, a można było takie utworzyć np. pod kontem wspomnianego podziału czasowego, czy też stwierdzonych typów histologicznych raków tarczycy, a także rodzajów przeprowadzonych zabiegów operacyjnych. Z rozdziału wynika, że Autor stworzył jedną liczną grupę badawczą chorych z pooperacyjnie stwierdzonym rakiem tarczycy i w tej grupie przeprowadził szereg analiz porównawczych wielu parametrów w długim okresie czasowym (2000-2015), aczkolwiek w rozdziale *Wyniki* pojawia się podział na dwie grupy operowanych - w latach 2000-2009 oraz 2010-2015, które następnie są szczegółowo i odrębnie analizowane, co należało wyraźnie wyeksponować w *Metodyce*. Wydaje się, że określenie „zidentyfikowano historie chorób pacjentów” jest nieco niezręczne i proponowałbym zastąpić je np. wyrazem „wybrano” czy „wyszukano” bądź „wyselekcjonowano z bazy danych”.

Rozdział *Wyniki* podzielony został na *Część ogólną – wybrane zagadnienia* oraz *Część szczegółową – analiza statystyczna czynników wpływających na przeżycie*.

Z części ogólnej wynika, że w latach 2000-2015 wykonano 2003 operacje gruczołu tarczowego rozpoznając w badaniu histopatologicznym 113 raków tarczycy, z czego 109 pacjentów zakwalifikowano do grupy badawczej. W tej części zamieszczone zostały dwie ryciny obrazujące zarówno ilościowe występowanie raka, jak też z podziałem na poszczególne typy histopatologiczne w latach 2000-2015. Dodatkowo umieszczono informacje o średnim wieku pacjentów (kobiet i mężczyzn) w odniesieniu do typów histologicznych raków, jak również dane o rodzaju i ilości powikłań pooperacyjnych. Tą część kończy krótka charakterystyka wznów procesu nowotworowego u czterech pacjentów których reoperowano. Większość tych danych powinno być przedstawionych w *Metodyce*.

W części szczegółowej zawarto 2 tabele i 38 rycin. Z tabeli nr 6 wynika, że analizie porównawczej poddano pacjentów, których podzielono na dwie grupy czasowe - chorzy z lat 2000-2009 oraz 2010-2015. Pod uwagę wzięto szereg czynników oznaczając istotność statystyczną. Różnice statystyczne pomiędzy grupami wykazano w odniesieniu do czasokresu hospitalizacji, radykalności zabiegów oraz ilości chorych poddanych leczeniu uzupełniającemu radiojodem. W tabeli nr 7 przeprowadzono analizę wieloczynnikową wskazującą na „prawdopodobieństwo zgonu w każdym czasie” stwierdzając istotność statystyczną w przypadku wieku, zajętych węzłów chłonnych i raka pęcherzykowego.



Kolejne liczne ryciny porównują przeżycia w zastosowanych trzech przedziałach czasowych (2000-2015, 2000-2009, 2010-2015) w aspekcie różnych czynników. Pod uwagę wzięto płeć i wiek operowanych, budowę gruczołu tarczowego, z podziałem na wole wieloguzkowe i z pojedynczym guzkiem, lokalizację oraz średnicę dominującego guza, obecność zwapnień, zajęcie węzłów chłonnych, rodzaj pierwotnego zabiegu operacyjnego i radykalizację u chorych reoperowanych, leczenie uzupełniające radiojodem, BAC, typ histologiczny raka oraz jego lokalizację, a także długość pobytu.

Stwierdzono, że zarówno wiek, jak również średnica dominującego guza, obecność zwapnień i zajęcie węzłów chłonnych, a także lokalizacja zamostkowa wola oraz typ histologiczny raka, jak również długość hospitalizacji wpływa istotnie na rokowanie i prawdopodobieństwo zgonu w każdym czasie.

Zamieszczone w rozdziale tabele oraz liczne kolorowe ryciny, które mają wspólny schemat i dwie współrzędne – przeżycie całkowite oraz czas w latach są bardzo przejrzyste, czytelne oraz zdecydowanie ułatwiają analizę porównawczą wielu badanych czynników.

W rozdziale *Dyskusja* dr Pawłowski początkowo wyjaśnia zasadność podjęcia badań, jak również zastosowanej metodyki oraz wyboru przedziału czasowego i charakteryzuje zaistniałe trudności. W tytule pierwszego podrozdziału użyto sformułowania „wybór okresu czasu przeprowadzonej analizy”, co proponował bym zastąpić określeniem „wybór czasokresu przeprowadzonej analizy”. W kolejności Doktorant dyskutuje dość ograniczoną wartość badania podmiotowego i przedmiotowego oraz badań laboratoryjnych w aspekcie czynników ryzyka nowotworowego u chorych z wolem przygotowywanych do zabiegu operacyjnego.

W kolejnych podrozdziałach dr Pawłowski przedstawia zasady szkolenia chirurgicznego w swojej Klinice wskazując na zmieniające się trendy obowiązujące w chirurgii tarczycy na przestrzeni lat w kierunku wzrostu radykalizacji. W dalszej części *Dyskusji* Doktorant uzasadnia zastosowany w pracy dobór piśmiennictwa analizując aktualne wytyczne w odniesieniu do praktyki klinicznej i obrazuje wzrastającą liczbę rozpoznań raka tarczycy oraz możliwe przyczyny tego zjawiska. Autor przedstawia ograniczenia związane z danymi literaturowymi odnośnie nowotworów złośliwych tarczycy, a także wskazuje na całkowity brak konsensusu w systemach klasyfikacji zaawansowanego raka tarczycy oraz na istniejące doniesienia o rozbieżnościach pomiędzy obowiązującymi zaleceniami, a rzeczywistymi metodami terapeutycznymi. Analizując cytowane piśmiennictwo zaleca ostrożne podejście do interpretacji publikowanych badań, podając przyczyny tego zjawiska,

i na tym tle dyskutuje wyniki własne wskazując na ich znaczenie w aspekcie dostępnych danych literaturowych. Następny podrozdział zawiera omówienie wyników analizy statystycznej. Doktorant stwierdza, że uzyskane w materiale własnym wyniki przeżyć całkowitych odpowiadają danym z przytoczonego piśmiennictwa. Kolejno dyskutuje problematykę wieku oraz płci, lokalizacji dominującego guza w badaniach obrazowych i ognisk raka w badaniu histopatologicznym, wola nawrotowego oraz właściwego zakresu resekcji gruczołu tarczowego, w każdym przypadku ustosunkowując się do współczesnych danych literaturowych.

W dalszej części *Dyskusji* Doktorant odniósł się do kolejnych wyników badań własnych (radykalizacji zabiegu, wieloogniskowości i wznowy choroby nowotworowej, wola zamostkowego, zwapnień, zajęcia węzłów chłonnych, leczenia uzupełniającego jodem radioaktywnym, średnicy guza w badaniach obrazowych i średnicy raka w badaniu histopatologicznym, wyniku histopatologicznego raka oraz do długości hospitalizacji i znaczenia BAC), również w porównaniu do danych z aktualnego piśmiennictwa. Najwięcej uwagi Autor poświęcił problematyce leczenia chirurgicznego oraz wartości przedoperacyjnego badania cytologicznego, które wg systemu Bethesda stanowi „złoty standard” w diagnostyce zmian ogniskowych tarczycy, opisując jego niewątpliwe zalety, a także ograniczenia oraz wady i trudności w wypracowaniu uniwersalnych standardów. Dr Pawłowski podkreśla wzrastającą liczbę rozpoznań raka tarczycy oraz operacji wskazując na coraz większą dostępność badania USG oraz BAC i na istotne zagrożenia związane z tym wyraźnym trendem. W stosunku do radykalizacji leczenia operacyjnego Doktorant podkreślił, że wyniki Jego badań dobrze korespondują z danymi opublikowanymi w ostatnich latach. Pewne wątpliwości może budzić przecenianie wartości tzw. aktywnej obserwacji raków zróżnicowanych oraz doraźnego śródoperacyjnego badania histopatologicznego i jego wpływu na wybór zakresu resekcji, gdyż wiadomo, że badanie to, podobnie jak BAC, ma również swoje istotne ograniczenia. Nie poruszono natomiast niezmiernie ważnej roli neuroidentyfikacji nerwów krtaniowych wstecznych we współczesnej tyroidektomii, gdyż neuromonitoring w Klinice Autora zapewne nie był stosowany.

Dyskusja jest obszerna i ciekawa. Dr Pawłowski kompleksowo i w sposób dojrzały, świadczący o dobrej znajomości tematu oraz współczesnego piśmiennictwa, przedstawił aktualną problematykę raka tarczycy wskazując na zagadnienia kluczowe w kontekście leczenia chirurgicznego. Na tym tle szczegółowo omówił oraz podsumował wyniki badań własnych, każdorazowo odnosząc się do danych literaturowych, z którymi wykazał szereg analogii. Autor dyskutuje oraz krytycznie interpretuje wyniki badań własnych, podkreśla, jak



również dokumentuje niewątpliwe i wzrastające znaczenie poruszanej w dysertacji tematyki, równocześnie wskazując na współczesne światowe trendy i kontrowersje, korzystny kierunek zmian oraz konieczność prowadzenia dalszych badań w tym zakresie.

Rozprawę doktorską podsumowuje aż 12 wniosków. Zawarte w nich informacje, które są próbą odpowiedzi na postawione założenia i cele pracy, są niewątpliwie bardzo istotne aczkolwiek forma ich przedstawienia budzi pewne zastrzeżenia, nie jest właściwa i mało czytelna. Wnioski są nazbyt rozbudowane, za bardzo opisowe i jest ich za dużo, co w rezultacie zaciera to co powinno być ich głównym atutem. Niektóre z nich są sformułowane podobnie jak wyniki, a przecież nie powinny one stanowić ich powtórzenie tylko winny mieć formę jasnej przesłanki oraz konkretnej odpowiedzi na postawioną tezę badawczą. Część z nich można by było z powodzeniem przenieść do dyskusji. Taki nieczytelny przekaz powoduje to, że czytający ma duży problem z wyłuskaniem informacji ważnych oraz najbardziej istotnych, które ukryte są w za długich i zawiłych zdaniach. Wnioski powinny być w miarę krótkie, inaczej i jasno sformułowane, a ich ilość powinna być zredukowana do niezbędnego minimum, co byłoby niewątpliwie korzystne dla całego opracowania.

W streszczeniu zawarte jest zdanie mówiące o tym, że „Wiodącą przyczyną większej zachorowalności na raka tarczycy wydaje się być zbyt powszechna diagnostyka zmian ogniskowych gruczołu tarczowego dzięki dostępnym w warunkach ambulatoryjnych badaniom USG i BAC”, co jest całkowicie nielogiczne i błędne, gdyż przyczyną większej zachorowalności na raka tarczycy nie może być „zbyt powszechna diagnostyka zmian ogniskowych”. Autorowi zapewne chodziło o większą wykrywalność raka tarczycy z uwagi na lepszą dostępność i trafność diagnostyczną.

Pracę uzupełnia aktualne piśmiennictwo zawierające 167 pozycji. Dobór piśmiennictwa jest trafny, obszerny, obejmuje pozycje zarówno rodzime, jak i przede wszystkim anglojęzyczne. Autor wykazał się jego dobrą znajomością i umiejętnie wykorzystał w swojej pracy. Podkreślenia wymaga logiczny układ rozprawy i jej ciekawa strona graficzna. Umieszczone w tekście tabele, a przede wszystkim liczne kolorowe ryciny ułatwiają śledzenie toku myśli i lepszą orientację oraz wpływają na jego przejrzystość. Praca napisana jest poprawną polszczyzną i oprócz kilku drobnych błędów stylistycznych, redakcyjnych oraz logistycznych nie dostrzegłem istotnych uchybień.

Podsumowując, pracę lek. Wiktora Pawłowskiego oceniam wysoko. Doktorant podjął się oceny medycznie ważnego, trudnego oraz nie do końca usystematyzowanego i nadal wzbudzającego kontrowersje oraz pozostającego w kręgu światowych zainteresowań badawczych zagadnienia. W świetle wagi zagadnienia i powszechności problemu, jak również wzrastającej liczby chorych z rakiem tarczycy, u których leczenie operacyjne jest kluczowym elementem terapeutycznym przedstawione przez Doktoranta opracowanie jest bardzo wartościowe, przede wszystkim z punktu widzenia klinicznego. Poza niewątpliwym walorem praktycznym praca ma również istotne znaczenie poznawcze, a niektóre wyniki można uznać za nowatorskie.

Doktorant niewątpliwie włożył wiele trudu w retrospektywną analizę licznych danych ocenianych w długim przedziale czasowym. Lek. Wiktor Pawłowski wykazał się bardzo dobrym, profesjonalnym przygotowaniem, doskonałą znajomością i ciekawą analizą aktualnego piśmiennictwa dotyczącego omawianego zagadnienia, a także umiejętnością rozwiązywania zagadnień naukowych oraz krytycznym, rzeczowym stosunkiem do poruszonej tematyki, a powyżej zamieszczone uwagi w żadnym stopniu nie umniejszają ogólnej wartości doktoratu. Wytyczone cele zostały konsekwentnie zrealizowane i podsumowane w nieco za obszernych i przez to stosunkowo za mało czytelnych wnioskach, które jednak zawierają wiele ciekawych oraz kluczowych informacji. Wydaje się, że z klinicznego punktu widzenia, oprócz potwierdzenia światowego trendu wzrastającej ilości zachorowań na raka tarczycy oraz częstości wykonywanej tyroidektomii całkowitej, najważniejszym osiągnięciem pracy, poza innymi czynnikami, jest udokumentowanie przez Autora istotnego prognostycznie wpływu wieku chorego, przerzutów węzłowych oraz raka pęcherzykowego na wyższe ryzyko zgonu. Stwierdzono również pozytywną tendencję w kierunku większego odsetka przeżyć całkowitych u pacjentów operowanych po 2009 r., co również koreluje z danymi literaturowymi.

Uważam, że rozprawa doktorska lek. Wiktora Pawłowskiego pt. „Czynniki prognostyczne chorób nowotworowych tarczycy u pacjentów operowanych z powodu chorób tarczycy” jest oryginalnym dorobkiem, prezentuje wartość naukową i praktyczną oraz spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (DZ. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.), przeto stawiam Wysokiej Radzie Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lekarza Wiktora Pawłowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.