

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr. Piotra Jarka zatytułowanej "Ocena czynników dozymetrycznych wpływających na efekt leczenia nadczynności tarczycy izotopem jodu ^{131}I u chorych z guzkiem autonomicznym".

Rozpatrując najczęstszy problem w endokrynologii jakim są choroby tarczycy należy pamiętać, że mogą to być zaburzenia struktury gruczołu tarczowego (zmiany ogniskowe łagodne i złośliwe), zaburzenia funkcji tarczycy (nadczynność i niedoczynność tarczycy) lub występujące łącznie zaburzenia struktury i funkcji tarczycy (wole guzkowe nadczynne, gruczolak autonomiczny tarczycy). Stopień zaopatrzenia w jod na danym terenie determinuje najczęstszą przyczynę nadczynności tarczycy. Na obszarach gdzie nie ma niedoboru jodu najczęstszą przyczyną nadczynności tarczycy jest choroba Graves-Basedowa, podczas gdy na obszarach z niedoborem jodu dominuje wole guzkowe nadczynne, zazwyczaj wieloguzkowe, a w kilku do kilkunastu procent w postaci pojedynczego guzka - gruczolaka autonomicznego. Dzięki osiągnięciom biologii molekularnej wiemy obecnie, że najczęstszą przyczyną gruczolaka autonomicznego jest somatyczna mutacja genu receptora TSH lub łańcucha alfa białka G. Rozpoznanie gruczolaka autonomicznego może wystąpić jeszcze przed rozwojem nadczynności tarczycy na podstawie badania scyntygraficznego tarczycy: widoczny jest guzek "gorący" z wyhamowaniem jodochwytności w pozostałym obszarze tarczycy. W miarę wzrostu gruczolaka i/lub dostarczenia dużych ilości jodu np. w trakcie badania radiologicznego z zastosowaniem środka kontrastowego, dochodzi do rozwoju początkowo subklinicznej, a następnie jawnej nadczynności tarczycy. Leczeniem z wyboru w nadczynnym gruczolaku autonomicznym jest zastosowanie radiojodu, a przy objawach uciskowych z przewężeniem tchawicy leczenie chirurgiczne po wcześniejszym przygotowaniu tyreostatykami. Celem

leczenia radioizotopowego jest osiągnięcie eutyreozy. W części przypadków dochodzi do hipotyreozy i tych chorych uważa się również za wyleczonych, albowiem nadrzędnym celem leczenia jest usunięcie objawów tyreotoksykozy. Biorąc pod uwagę powyższe fakty, uważam, że temat podjęty przez doktoranta jest bardzo istotny z klinicznego punktu widzenia.

Praca liczy 73 strony maszynopisu, w tym 11 tabel i 11 rycin, zawiera spis treści i wykaz skrótów. Składa się z typowych rozdziałów: wstęp, cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz piśmiennictwo.

Należy zaznaczyć, że praca uzyskała aprobatę Komisji Bioetycznej przy Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi.

Na początku pracy doktorant zamieścił podziękowania dla wszystkich osób, którzy przyczynili się do obecnej pracy, przede wszystkim promotorowi dr hab. n. med. Zbigniewowi Adamczewskiemu, wszystkim współpracownikom, a także dla całej rodziny (w tym dziadkom, rodzicom, żonie i córeczce), która wierzyła w jego sukces.

Wykaz skrótów umieszczony jest na 2 stronach. Recenzent uważa, że należy uzupełnić pełną nazwę angielską skrótu EANM, nazwę polską skrótu ROC oraz nazwy polskie skrótów: TP, FP, TN i FN

Wstęp liczy 18 stron maszynopisu. We wstępie doktorant w kilku podrozdziałach przedstawia informacje wprowadzające w dalsze części pracy. Godnym podkreślenia jest fakt przedstawienia różnicy w pojęciach hipertyreozy i tyreotoksykozy, co ma istotny wpływ na wybór metody leczenia. W kolejnej części wstępu podaje dane epidemiologiczne i przedstawia proces autonomizacji w wolu guzkowym. Następnie przedstawia zasady diagnostyki klinicznej, biochemicznej, obrazowej, scyntygraficznej i cytologicznej u pacjentów z gruczolakiem autonomicznym. W kolejnej części wstępu

podaje metody leczenia autonomicznego guzka tarczycy. Następnie skupia się nad zastosowaniem jodu promieniotwórczego w diagnostyce i terapii nadczynności tarczycy. Wyjaśnia pojęcia czynników wykorzystywanych w planowaniu terapii ^{131}I , takich jak aktywność, dawka pochłonięta, masa guzka/masa tarczycy, jodochwytność i efektywny czas półtrwania jodu w organizmie. W końcowej części wstępu omawia algorytmy określania aktywności terapeutycznej. Reasumując wstęp napisany jest dobrze i w sposób logiczny nawiązuje do dalszych części pracy. Doktorant przy badaniu scyntygraficznym tarczycy nie wspomina o możliwości wykonania scyntygrafii technetowej, ale wynika to prawdopodobnie z tego, że pacjent kwalifikowany do leczenia ^{131}I ma wykonywane tylko badania z zastosowaniem ^{131}I .

Cel pracy został jasno przedstawiony : analiza wpływu czynników dozymetrycznych wykorzystywanych w planowaniu terapii ^{131}I na efekt leczenia u pacjentów z guzkiem autonomicznym tarczycy.

Kolejny rozdział - materiał i metody liczy 4 strony. Badania retrospektywne przeprowadzono u 191 pacjentów w wieku 29-93 lat (średnio 65 lat), w tym 166 kobiet i 25 mężczyzn, z nadczynnością tarczycy w przebiegu gruczolaka autonomicznego. U chorych zastosowano algorytm podawania ustalonej aktywności radiojodu na gram tkanki guzka z uwzględnieniem wychwytu radiojodu po 24 godzinach od podania kapsułki diagnostycznej. Masę guzka ustalano w oparciu o badanie ultrasonograficzne tarczycy. U chorych zastosowano ^{131}I o aktywności od 199,8 MBq do 1546,6 MBq (średnio 681,7 MBq \pm 238,4 MBq). Efekt leczenia oceniano w oparciu o oznaczenia stężeń TSH w surowicy po okresie co najmniej 6 miesięcy od terapii ^{131}I . Uzyskane wyniki poddane zostały analizie statystycznej przy zastosowaniu programu STATISTICA 13.0 PL. W analizie statystycznej zastosowano szereg nowoczesnych

statystycznych metod obliczeniowych. Ta część pracy napisana jest przejrzysto i nie budzi zastrzeżeń merytorycznych.

Kolejny rozdział - wyniki badań, liczy 14 stron maszynopisu, ilustrowany jest kilkoma tabelami i rycinami. W wyniku leczenia eutyreozę stwierdzono u 125 pacjentów (65,4%), hipotyreozę u 44 chorych (22,04%), a przetrwałą nadczynność tarczycy u 22 osób leczonych (11,51%). W badaniu nie stwierdzono korelacji pomiędzy podaną aktywnością oraz podaną aktywnością na gram guzka, a efektem leczenia. W ocenie rozwoju przetrwałej nadczynności tarczycy istotną okazała się wyższa masa autonomicznego guzka tarczycy obserwowana w tej grupie pacjentów w porównaniu do pozostałych grup. Pacjenci z wyższą masą guzka (w ocenianej grupie powyżej 13.6g - czułość 77%, a swoistość 58%) częściej nie odpowiadali na leczenie radiojodem. U pacjentów z rozwojem poterapeutycznej niedoczynności tarczycy obserwowano istotnie mniejszą masę tarczycy, szczególnie istotnie mniejszą masę nieautonomicznej tarczycy, wyrażonej jako różnica masy tarczycy i guzka. Przy poziomie odcięcia nieautonomicznej masy tarczycy w wysokości 12g predykcja rozwoju niedoczynności tarczycy wykazywała czułość 82% i swoistość 61%. Wyniki opisane są prawidłowo.

Dyskusja wyników obejmuje 8 stron maszynopisu. W dyskusja jest dobrze prowadzona, doktorant odnosi wyniki badań własnych do badań innych autorów. W części pierwszej dyskusji autor przedstawia różnice w leczeniu nadczynności tarczycy w chorobie Graves-Basedowa i wolu guzkowym nadczynnym, wskazując że w tym drugim przypadku konieczne jest zawsze leczenie radykalne. Podkreśla równocześnie, że leczenie radiojodem może być przeprowadzone w warunkach ambulatoryjnych, a także bezpiecznie w przypadkach pacjentów obciążonych innymi chorobami, przy przeciwwskazaniach

do leczenia operacyjnego. W kolejnej części dyskusji odnosi się do efektów leczenia ^{131}I pacjentów z gruczolakiem autonomicznym w aspekcie wykorzystania czynników dozymetrycznych przy kwalifikacji i planowaniu leczenia. Omawia także znaczenie stopnia supresji TSH w ostatecznym rezultacie leczenia radiojodem. W dalszej części analizuje znaczenie ultrasonograficznych pomiarów masy guzka, masy całego gruczołu tarczowego i masy nieautonomicznej tkanki tarczycowej. Autor podkreśla, że ocena masy nieautonomicznej tkanki tarczycowej ma bardzo istotne znaczenie dla wyróżnienia grupy pacjentów zagrożonych poterapeutyczną niedoczynnością tarczycy. Wskazuje także na znaczenie wartości jodochwytności, a mianowicie wyższa jodochwytność u chorych z przetrwałą nadczynnością tarczycy wynika z tego, że większej masie autonomicznego guzka tarczycy towarzyszy proporcjonalnie większy wychwyt radiojodu. W dyskusji autor wskazuje także, że brak efektu terapeutycznego ^{131}I u pacjentów z większą masą autonomicznego guzka tarczycy może być wynikiem mniejszej promieniowrażliwości tych guzków oraz zmienionej dystrybucji radiojodu w zależności od masy autonomicznego guzka tarczycy. Ciekawym spostrzeżeniem jest wykazany brak zależności między zastosowaną aktywnością ^{131}I a efektem leczenia, choć tego wyniku doktorant nie skomentował. W dyskusji autor podkreślił również zależność między niską masą nieautonomicznej tarczycy a zwiększonym ryzykiem rozwoju niedoczynności tarczycy. Reasumując dyskusja napisana jest dobrze. Obecne drobne błędy literowe np. w angielskim tłumaczeniu skrótu ALARA nie zmieniają mojej pozytywnej oceny dyskusji.

W wyniku przeprowadzonych badań doktorant wyciągnął 4 wnioski:

1. Wykazany związek pomiędzy masą AGT, MT, MNT a efektem leczenia, przy jednoczesnym braku zależności między zastosowaną aktywnością i jodochwytnością a efektem terapii, sugeruje potrzebę

spersonalizowania procesu kwalifikacji do leczenia pacjentów z guzkiem "gorącym".

2. Powyższe wyniki wskazują, że w planowaniu leczenia z użyciem ¹³¹I należy analizować nie tylko standardowe parametry dozymetryczne, ale również wziąć pod uwagę dane kliniczne.

3. W przypadku pacjentów z dużymi AGT (dla opisywanej grupy powyżej 13.6g) obserwuje się wyższe ryzyko przetrwałej nadczynności tarczycy. Zgodnie z tą obserwacją należy rozważyć stosowanie wyższych aktywności na gram guzka.

4. Pacjenci, u których wskutek leczenia stwierdzono poterapeutyczną hipotyreozę charakteryzowali się mniejszą MT oraz niską MNT. Wobec powyższego wskazane jest poinformowanie pacjentów z AGT i niską MNT (w badanej grupie < 12g) o wyższym ryzyku wystąpienia niedoczynności tarczycy po leczeniu radiojodem.

Wnioski zostały prawidłowo sformułowane, odzwierciedlają uzyskane w pracy wyniki, w sposób właściwy odpowiadają celowi pracy postawionego przez doktoranta.

Streszczenie w języku polskim i angielskim nie budzi zastrzeżeń.

Piśmiennictwo zawiera 111 pozycji na 11 stronach maszynopisu z lat 1948-2022. Przeważają pozycje z ostatnich lat. Piśmiennictwo jest prawidłowo cytowane.

Podsumowanie: przedstawiona mi do recenzji rozprawa spełnia wszelkie wymogi rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne. Poczynione drobne uwagi wynikające z obowiązków recenzenta nie umniejszają w żaden sposób wartości rozprawy, przeto wnoszę do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu "Centrum Zdrowia Matki Polki" w Łodzi wniosek

o dopuszczenie mgr Piotra Jarka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Szczecin 28.11.2022

Prof. dr hab. n. med.

Anielli Syrenicz



