

Prof. dr hab. med. Katarzyna Łącka
Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii
i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny
im. K. Marcinkowskiego
w Poznaniu

Poznań, 30.08.2020

O c e n a

rozprawy doktorskiej lek. med. Kamili Wysockiej-Koniecznej zatytułowanej:
„Rola ultrasonografii i biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej w diagnostyce zmian
patologicznych tarczycy z obecnością komórek oksyfilnych”.

W diagnostyce tyreologicznej ważne miejsce zajmuje ocena ultrasonograficzna tarczycy poszerzona o biopsję cienkoigłową tego gruczołu. Szczególnie kłopotliwa jest diagnostyka i prawidłowa interpretacja zmian z obecnością komórek oksyfilnych (komórek Hurlta, onkocytów), które mogą być obecne zarówno w zmianach nienowotworowych (wole guzkowe, choroby autoimmunizacyjne tarczycy) jak i nowotworowych tarczycy (gruczolaki i raki z komórek Hurlta, inne nowotwory pierwotne lub wtórne tarczycy). Nadal bowiem nie ma możliwości różnicowania zmian łagodnych od złośliwych w ramach standardowych procedur USG i BAC. Badania w kierunku identyfikacji markerów molekularnych w różnicowaniu opisywanych zmian również nie przyniosły oczekiwanego rezultatu. To skutkuje częstszym kierowaniem tej grupy pacjentów do tyreoidektomii i weryfikacją histopatologiczną rozpoznań cytologicznych. Tym bardziej, że dane literaturowe dot ryzyka złośliwości zmian zawierających komórki Hurlta w zależności od kategorii wyniku cytologicznego, jak i skuteczności oceny ultrasonograficznych cech ryzyka złośliwości (UCR) w tej grupie chorych są niespójne.

Stąd temat pracy Doktorantki, zarówno ze względów poznawczych jak i klinicznych jest bardzo istotny, a jego wybór celowy i uzasadniony.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska ma klasyczny układ i zawiera 117 stron maszynopisu, 46 tabel, 2 ryciny, obszernie streszczenie w języku polskim i angielskim oraz 272 pozycji piśmiennictwa.

Założenia i cele pracy zostały określone jasno i precyzyjnie i polegały na:

- 1/. analizie wpływu obecności komórek Hurttla w rozmazie na kategoryzację wyników biopsji cienkoigłowej tarczycy i ryzyko złośliwości ognisk zakwalifikowanych do poszczególnych kategorii cytologicznych rozpoznań, oraz na
- 2/. porównaniu przydatności oceny ultrasonograficznych cech ryzyka złośliwości ognisk tarczycy (UCR) oraz wybranych systemów stratyfikacji ich ryzyka (TIRADS) w diagnostyce różnicowej zmian patologicznych tego gruczołu, zwłaszcza ognisk z obecnością w rozmazie komórek Hurttla i niejednoznacznym wynikiem BAC.

Celowość podjętych badań Doktorantka uzasadnia w bardzo obszernym i dobrze opracowanym wstępie, w którym, z uwzględnieniem najnowszych danych z piśmiennictwa, opisuje charakterystykę zmian morfologicznych w tarczycy zawierających komórki oksyfilne oraz diagnostykę zmian ogniskowych. Doktorantka, obok krótkiego rysu historycznego, dokładnie podaje cechy mikroskopowe komórek oksyfilnych oraz częstość ich występowania. W tabeli 1. przypomina czytelnikowi klasyfikację nowotworów/guzów tarczycy według WHO z 2017 roku, w której guzy z komórek Hurttla (oksyfilnych) (gruczolak i rak) zostały wyodrębnione jako oddzielna grupa (grupa 6) w związku z ich odmiennym profilem klinicznym, mikroskopowym i molekularnym. W drugim rozdziale wstępu Doktorantka przedstawia obowiązujące etapy skutecznej diagnostyki zmian ogniskowych tarczycy, z uwzględnieniem, obok badania podmiotowego i przedmiotowego, oceny ultrasonograficznej tarczycy oraz biopsji cienkoigłowej tego gruczołu. W tabelach, w czytelny sposób, sumuje dane dotyczące klinicznych czynników ryzyka złośliwości ogniska i wskazań do wykonania USG tarczycy, podaje elementy składowe prawidłowo opisanego wyniku USG, jak również ultrasonograficzne cechy ryzyka złośliwości ogniska. Ponadto przedstawia różne systemy TIRADS dot.

charakterystyki różnych kategorii zmian cytologicznych i ich ryzyka złośliwości, jak i kategorie rozpoznań według systemu TBSRTC.

Opracowany przez Doktorantkę wstęp stanowi doskonałe źródło informacji na temat diagnostyki ultrasonograficznej uzupełnionej oceną cytologiczną tarczycy, z którą każdy endokrynolog powinien zapoznać się i uwzględnić w swojej praktyce klinicznej.

Materiał kliniczny wykorzystany w badaniach został doskonale dobrany. Dla realizacji pierwszego celu rozprawy Doktorantka przeanalizowała 25220 wyników biopsji tarczycy wykonanych w latach 2005-2017. Ze względu na wprowadzenie w 2010 roku nowej klasyfikacji rozpoznań cytologicznych (klasyfikacja według Bethesda) Doktorantka podzieliła analizowany materiał na dwie podgrupy: 11598 osób z okresu lat 2005-2009 oraz 13622 z okresu lat 2010-2017. Ponadto u 3082 pacjentów, u których wykonano tyreoidectomię i po uzyskaniu wyników badań histopatologicznych określono ryzyko złośliwości właściwe dla każdej z kategorii klasyfikacji Bethesda (BAC-RoM) dla ognisk z grup z komórkami Hurlta (HC) i i bez ich obecności (non HC).

W celu realizacji drugiego celu pracy Doktorantka szczegółowo analizowała obraz ultrasonograficzny 1000 ognisk tarczycy u 866 pacjentów, u których wykonano USG i BAC tarczycy, a następnie przeprowadzono tyreoidectomię. Ocenie poddano 540 zmian z niejednoznaczną cytologią (NJC), w tym 329 ognisk z kategorii III, 167 z kat. IV, 44 z kat. V oraz 460 ognisk z jednoznacznym wynikiem BAC (JC), w tym 298 zmian łagodnych (kat. II) i 162 nowotworów złośliwych (kat. VI).

Cześć metodyczna została prawidłowo zaprojektowana. Doktorantka przedstawiła w sposób bardzo szczegółowy dwa protokoły badań, oddzielnie dla realizacji każdego z dwóch celów swojej pracy doktorskiej.

Analizę statystyczną wykonano za pomocą arkusza kalkulacyjnego Microsoft Excel 2016, programów STATISTICA 13,1, IBM SPSS Statistics 25 oraz MedCalc.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej UM w Łodzi (Uchwała nr RNN/151/17/KE z dnia 16.05.2017 r).

Uzyskane wyniki badań Doktorantka przedstawiła bardzo klarownie w odpowiednim rozdziale, na 2. czytelnych i przejrzystych (kolorowych) rycinach i w 28 tabelach.

Spośród wielu uzyskanych wyników najważniejsze to:

1. zmiany patologiczne tarczycy z obecnością komórek Hurlta wykazano w 7,5% diagnostycznych rozmazów; zmiany zawierające komórki Hurlta (HC) były rzadziej kwalifikowane do rozpoznań jednoznacznych (JC) w porównaniu do zmian bez komórek Hurlta (non-HC),
2. wprowadzenie kategorii II wg Bethesda implikuje wzrost BAC-RoM kat. V oraz zmniejszenie BAC-RoM kat. II i zatarcie różnic w ryzyku złośliwości tej kategorii między grupami HC i non-HC,
3. niezależnymi czynnikami ryzyka złośliwości ognisk były:
 - a/ w całej grupie badanej: lita struktura, hipoechogeniczność, podejrzany kształt i granice, mikrozwapnienia;
 - b/ w grupie JC: lita struktura, silna hipoechogeniczność, mikrozwapnienia, podejrzany kształt, granice i unaczynienie, oraz
 - c/ w grupie NJC: silna hipoechogeniczność, mikrozwapnienia, podejrzane granice,
4. w grupie JC (z jednoznacznym wynikiem BAC) wszystkie ultrasonograficzne cechy ryzyka (UCR) złośliwości, z wyjątkiem makrozwapnień i brzeżnych zwapnień, były częstsze w nowotworach złośliwych aniżeli w zmianach łagodnych,
5. w grupie NJC (z niejednoznacznym wynikiem BAC) w nowotworach złośliwych w porównaniu do zmian łagodnych częściej stwierdzano: dowolne zwapnienia i mikrozwapnienia w kat III, silną hipoechogeniczność w kat. IV, oraz nieregularne granice w kat. V rozpoznań,
6. w grupie NJC-HC spośród wszystkich nowotworów złośliwych tarczycy raki brodawkowate stwierdzano statystycznie znamienne rzadziej niż w grupie NCJ; non HC (44,8% vs 76,3%; $p < 0,005$),
7. raki brodawkowate tarczycy stanowiły 37,5% wszystkich nowotworów złośliwych w kat. III, 21,0% w kat. IV, oraz 85,7% w kat. V,
8. w grupie NJC:HC istotną skuteczność diagnostyczną AUC wykazywały systemy EU-TIRADS, 3A-TIRADS i ACR-TIRADS i dotyczyły tylko zmian kat. V rozpoznań cytologicznych,

9. system ATA –TIRADS nie pozwala na kategoryzację wszystkich zmian, system 3A-TIRADS uniemożliwia wybór progu odcięcia o wysokiej SEN i akceptowalnej SPC, system ACR – TIRADS zbyt duży nacisk kładzie na maksymalizację SPC przy niedostatecznej SEN.

W omówieniu Doktorantka przekonywująco interpretuje własne wyniki badań, uwzględniając dane innych autorów i przytaczając najnowsze piśmiennictwo.

Dyskusja jest rzeczowa, logicznie prowadzona i świadczy o naukowej samodzielności Autorki.

Wnioski końcowe korespondują całkowicie z celem pracy i znajdują rzetelne merytoryczne uzasadnienie w uzyskanych wynikach badań. Są to:

1. Wyniki BAC zmian zawierających komórki Hurttla (HC) w porównaniu do zmian non-HC częściej zaliczane są do niejednoznacznych kategorii diagnostycznych.
2. Ocena BACC we klasyfikacji Bethesda, zwłaszcza wprowadzenie nowej kategorii III przyczynia się do wzrostu wiarygodności cytologicznego rozpoznania zmiany łagodnej z obecnością HC oraz wzrostu ryzyka złośliwości kategorii: podejrzenie nowotworu złośliwego.
3. Obecność HC w rozmazie w kategorii II, IV, V i VI systemu Bethesda nie wpływa w sposób istotny na ryzyko złośliwości zmiany w tarczycy. Przy kat III konieczne są dalsze analizy, bowiem obserwuje się większe różnice wskazujące na możliwość wyższego ryzyka złośliwości zmian z obecnością HC.
4. Dominacja komórek Hurttla w ognisku obniża skuteczność diagnostyczną UCR i systemów stratyfikacji ryzyka ultrasonograficznego ognisk tarczycy. Skuteczność ta zależy od udziału procentowego raka brodawkowatego wśród nowotworów złośliwych i jest niższa w grupie ognisk z niejednoznacznym wynikiem cytologicznym.
5. TIRADS mogą wspomagać podejmowanie decyzji klinicznych u pacjentów z kat III wyników BAC (wg Bethesda), są jednak mniej skuteczne w przypadku zmian z HC, nie pozwalają natomiast wiarygodnie przewidywać złośliwego charakteru ogniska z kat IV, z dominacją HC.

6. Systemy 3A-TIRADS, ATA-TIRADS i ACR-TIRADS wykazują pewne ograniczenia w porównaniu do innych analizowanych systemów.

Załączony wykaz piśmiennictwa jest bardzo bogaty i zawiera najnowsze i istotne dla analizowanego zagadnienia pozycje, z których znaczna część dotyczy ostatnich 10 lat.

Przedstawioną mi do oceny rozprawę oceniam bardzo wysoko. Praca dowodzi umiejętności planowania badań, zręczności w ich przeprowadzaniu i dobrej interpretacji wyników. Autorka nadała całości spójną i estetyczną formę graficzną. Praca jest bardzo starannie zredagowana, tabele i ryciny dobrze ilustrują tekst, ułatwiając percepcję niekiedy trudnych zagadnień.

Z uwagi na istotę problemu poruszanego przez Doktorantkę uważam, że celowe byłoby przedstawienie wyników badań w formie szerszej publikacji w ogólnodostępnej literaturze fachowej.

W podsumowaniu stwierdzam, że praca lek. med. Kamili Wysockiej-Koniecznej pt.: „Rola ultrasonografii i biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej w diagnostyce zmian patologicznych tarczycy z obecnością komórek oksyfilnych” spełnia wszystkie wymagania stawiane rozprawom doktorskich i na tej podstawie zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, ze względu na nowatorskość pracy, wnioskuję o wyróżnienie recenzowanej przeze mnie rozprawy doktorskiej.

Prof. dr hab. med. Katarzyna Łącka

