

dr hab. med. Beata Sas-Korczyńska, prof. UR  
Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski  
Instytut Nauk Medycznych  
Zakład Onkologii, Radioterapii i Medycyny Translacyjnej  
al. mjr. Wacława Kopisto 2a  
email: [bsaskorczynska@ur.edu.pl](mailto:bsaskorczynska@ur.edu.pl)

Recenzja  
rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

lek. Bartosza Wójcika

pt. *Ocena przydatności ultrasonografii z zastosowaniem technik dopplerowskich do badania zmian morfologicznych i czynnościowych w gruczole tarczowym u pacjentów napromienianych radykalnie z powodu pierwotnych raków głowy i szyi*

Przedstawiona do oceny dysertacja lek. Bartosza Wójcika pt. *Ocena przydatności ultrasonografii z zastosowaniem technik dopplerowskich do badania zmian morfologicznych i czynnościowych w gruczole tarczowym u pacjentów napromienianych radykalnie z powodu pierwotnych raków głowy i szyi* dotyczy istotnego problemu związanego z konsekwencjami radioterapii u chorych na pierwotne nowotwory regionu głowy i szyi. Wprawdzie zachorowalność na nowotwory obszaru głowy i szyi (H&NC) stanowi 4% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce, to istotne znaczenie poza uzyskanymi wynikami w zakresie odpowiedzi miejscowej, mają również niepożądane skutki leczenia, które istotnie wpływają na jakość życia pacjentów. W leczeniu chorych na nowotwory regiony głowy i szyi niepodważalną rolę pełni radioterapia, która jest stosowana w leczeniu radykalnym we wczesnych stadiach zaawansowania nowotworu, z intencją oszczędzenia narządu oraz jako składowa leczenia skojarzonego w przypadku zaawansowanych nowotworów (1) w postępowaniu uzupełniającym po zabiegu operacyjnym, w przypadku obecności niekorzystnych czynników prognostycznych oraz (2) w skojarzeniu z chemioterapią w nieoperacyjnych nowotworach regionu głowy i szyi.

W przypadku stosowania radioterapii istotne znaczenie ma ryzyko rozwoju powikłań popromiennych. Region głowy i szyi charakteryzuje się znacznym nagromadzeniem w stosunkowo małej objętości narządów (tzw. narządów krytycznych), których uszkodzenie

popromienne skutkuje istotnymi dla zdrowia konsekwencjami. Jednym z takich narządów jest tarczyca. Lokalizacja tego gruczołu często znajduje się w bliskim sąsiedztwie objętości tarczowej radioterapii, zarówno w odniesieniu do guza pierwotnego (np. rak krtani, rak gardła), jak i szyjnych węzłów chłonnych (napromienianych radykalnie czy elektywnie). Istota problemu wynika z funkcji, jaką tarczyca będąca gruczołem wydzielania wewnętrznego pełni w organizmie. Poza tym dobrze jest udokumentowana wrażliwość tarczycy na działanie promieniowania jonizującego oraz skutki popromiennego uszkodzenia tego narządu.

Przesłanki, które potwierdzają istotność, a zarazem oryginalność problemu badawczego będącego przedmiotem dysertacji są następujące:

- 1) Wybór narządu krytycznego do monitorowania odpowiedzi na ekspozycję na promieniowanie jonizujące – tj. tarczycy ze względu na rolę jaką pełni dla zachowania homeostazy organizmu.
- 2) Wybór nowotworów – tj. nowotworów regionu głowy i szyi ze względu na stosunkowo częste stosowanie radioterapii i wynikające z tego częste narażenie tarczycy na ryzyko uszkodzenia popromiennego.
- 3) Jednolitość pod względem postępowania diagnostyczno-terapeutycznego badanej grupy (chorzy leczeni w jednym ośrodku, podobny sposób prowadzenia diagnostyki oraz realizacji radioterapii).
- 4) Wykorzystanie do monitorowania zmian morfologicznych i funkcjonalnych tarczycy metod diagnostycznych (odpowiednio: ultrasonografia z technikami dopplerowskimi i oznaczanie stężenia hormoów tarczycy) badań, które s dostępne i nie stanowią ryyka dla pacjenta. Przyjęcie za jeden z celów pracy optymalizację postępowania terapeutycznego na podstawie uzyskanych wyników badanej grupy.

Przedstawiona dysertacja stanowi analizę wyników jednoośrodkowego badania prospektywnego przeprowadzonego po uzyskaniu pozytywnej opinii komisji bioetycznej. Analiza przeprowadzona została w grupie 31 pacjentów spośród 48 zrekrutowanych do badania w okresie od sierpnia 2020 do grudnia 2022. U wszystkich potwierdzono rozpoznanie nowotworu zlokalizowanego w regionie głowy i szyi (tj. w jamie ustnej, gardle, krtani, gruczołach ślinowych) i przeprowadzono leczenie z udziałem radioterapii, w tym u 6 (19,4%) po uprzednim leczeniu chirurgicznym, a u 25 (80,7%) w skojarzeniu z chemioterapią. U wszystkich badanych przeprowadzono ocenę morfologiczną (ultrasonografia z funkcją



dopplerowską) i funkcjonalną (oznaczenie stężenia hormonów: tyreotropowego, wolnej trójjodotyroniny i wolnej tyroksyny) tarczycy w trzech punktach czasowych: (i) w tygodniu poprzedzającym radioterapię, (ii) w ciągu tygodnia od zakończenia radioterapii oraz (iii) po 3-6 miesiącach od zakończenia leczenia.

Dysertacja lek. Bartosza Wójcika została wykonana w Wojewódzkim Wielospecjalistycznym Centrum Onkologii i Traumatologii im. Mikołaja Kopernika w Łodzi.

Do recenzji otrzymano pracę przygotowaną w języku polskim w maszynopisie, który liczy 145 stron i zawiera 15 tabel, 25 rycin, 9 fotografii. Treść pracy przedstawiona została w 14 zasadniczych rozdziałach (wstęp, cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski), które zostały podzielone na podrozdziały, co zwiększa przejrzystość tekstu i ułatwia czytelnikowi zapoznanie się z treścią pracy. Ponadto w pracy zamieszczono: wykaz skrótów używanych w tekście, piśmiennictwo, spis tabel, spis rycin, spis fotografii, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz załącznik, który stanowiła ankieta badawcza.

Autor wykorzystał 131 pozycji piśmiennictwa, które pochodzą z okresu od 1983 do 2022. Wśród nich znajduje się 14 podręczników, 1 materiał edukacyjny pochodzący ze strony internetowej. Dobór piśmiennictwa i poprawność jego cytowania świadczy o swobodnym poruszaniu się Doktoranta w obszarze badanego problemu.

W dysertacji Kandydat potwierdził posiadanie ogólnej wiedzy dotyczącej aspektów prowadzenia diagnostyki obrazowej tarczycy, szczególnie z wykorzystaniem ultrasonografii w ocenie tarczycy (ocena objętości, struktury mięszu, parametrów przepływów naczyniowych w tętnicach tarczowych oraz gęstości naczyniowej mięszu tarczycy) oraz obliczenia współczynników unaczynienia mięszu tarczycy. Potwierdzają to szczegółowo omówione aspekty dotyczące diagnostyki obrazowej tarczycy (rozdział 2.3.5. *Diagnostyka czynnościowa i morfologiczna tarczycy*), a szczególnie ultrasonografii, której poświęcił rozdział 2.4. *Badanie ultrasonograficzne gruczołu tarczowego*, omawiając w nim:

- biofizyczne podstawy ultrasonografii z przedstawieniem form obrazowania i wima przepływu,
- dopplerowskie metody badania przepływu,

- praktyczne zastosowanie badania w ocenie tarczycy z uwzględnieniem oceny położenia, wielkości, echogeniczności miąższu, zmian ogniskowych oraz unaczynienia miąższu tarczycy.

Ponadto, w rozdziale 4.2.2. *Metoda badania* Kandydat przedstawił metodykę oceny objętości, zmian ogniskowych, przepływów w naczyniach, gęstości naczyniowej miąższu oraz obliczanie współczynników unaczynienia miąższu tarczycy.

W rozdziale 3 *Cele pracy* przedstawione zostały cele badawcze, którymi były:

- 1) ocena zmian objętości tarczycy towarzyszących radykalnej radioterapii u pacjentów z nowotworami regionu głowy i szyi,
- 2) analiza zmian wartości parametrów charakteryzujących przepływy dopplerowskie w tętnicach tarczowych i próba znalezienia zależności pomiędzy uzyskanymi wartościami dla różnych naczyń,
- 3) ocena zmian gęstości naczyniowej miąższu tarczycy związanych w radioterapią,
- 4) ocena zależności pomiędzy zmianami wartości parametrów **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.** charakteryzujących przepływy dopplerowskie w tętnicach tarczowych i zmianami gęstości naczyniowej miąższu tarczycy,
- 5) analiza zmian stężeń hormonów tarczycy towarzyszących radykalnej radioterapii regionu głowy i szyi.

Wybór celów badawczych oraz stosowana przy ich realizacji metodologia, w tym wykorzystane metody i testy statystyczne wskazują, że przedmiotem dysertacji jest oryginalne rozwiązanie oryginalnego problemu badawczego.

Przeprowadzone przez Kandydata prace badawcze i uzyskane wyniki pozwoliły na sformułowanie w rozdziale 7. *Wnioski wniosków*, które zostały odniesione do założonych celów pracy. Lek. Bartosz Wójcik wykazał, że:

- 1) U pacjentów radykalnie napromienianych z powodu raków regionu głowy i szyi dochodzi do redukcji objętości tarczycy i proces ten postępuje co najmniej w ciągu kolejnych 3-6 miesięcy po zakończeniu radioterapii,



- 2) W trakcie napromieniania tych pacjentów, w tętnicach tarczowych dochodzi do wzrostu wartości parametrów charakteryzujących przepływ krwi w badaniu dopplerowskim (tj. PSV, RI, PI),
- 3) W tej grupie pacjentów w analogicznym okresie dochodzi również do wzrostu wartości parametrów charakteryzujących gęstość naczyniową miększu tarczycy,
- 4) Wartości zarówno dopplerowskich parametrów przepływu w tętnicach tarczowych, jak i parametrów charakteryzujących gęstość naczyniową miększu tarczycy po upływie 3-6 miesięcy od zakończenia radioterapii ulegają obniżeniu osiągając poziom zbliżony do tego sprzed napromieniania,
- 5) W efekcie radykalnej radioterapii z powodu nowotworów regionu głowy i szyi dochodzi do zmian stężenia we krwi hormonów tyreotropowego i wolnej trójiodotyroniny, które w okresie 3-6 miesięcy po zakończeniu napromieniania nie powracają do poziomu sprzed radioterapii,
- 6) Profil zmian powyższych parametrów ultrasonograficznych towarzyszący radykalnej radioterapii w połączeniu ze spadkiem wytwarzania hormonów przez tarczycę może wskazywać na istotne znaczenie indukowanego napromienianie stanu zapalnego tarczycy w ich powstawaniu.

Podsumowując, praca lek. Bartosza Wójcika została przygotowana starannie, dotyczy oryginalnego rozwiązania problemu badawczego. Niemniej wyjaśnienia wymagają przesłanki do postawienia wniosku nr 6 dotyczące zależności pomiędzy zaobserwowanymi zmianami badanych parametrów a indukowanym promieniowaniem jonizującym stanem zapalnym.

Tekst pracy został napisany przejrzysto, użyte w tekście skróty zostały wyjaśnione w odrębnym rozdziale umieszczonym na początku pracy, pozycje piśmiennictwa zostały zacytowane w pracy. Zamieszczone w pracy ryciny, tabele i fotografie są przejrzyste, co ułatwia czytelnikowi zapoznanie się z analizowanymi problemami.

Lek. Bartosz Wójcik swojej dysertacji wykazał, że:

- opanował warsztat zawodowy,
- posiada wiedzę ogólną w dziedzinie nauk medycznych, co widoczne jest w dojrzałym i merytorycznym odniesieniu się do uzyskanych wyników,

- jest zdolny do samodzielnego rozwiązania problemu naukowego, co przejawia się w umiejętności wyboru zadania badawczego i określeniu celów badawczych oraz zaplanowania i prowadzenia pracy badawczej a także krytycznej oceny uzyskanych wyników, co potwierdza sformułowanie wniosków będących odpowiedzią na cele badawcze.

Z obowiązku recenzenta mam kilka uwag krytycznych:

1) wyjaśnienia wymagają:

- czy zaobserwowane zmiany parametrów morfologicznych i funkcjonalnych tarczycy pod wpływem ekspozycji na promieniowanie jonizujące, były korelowane z wielkością dawki radioterapii,
- jedno z kryteriów „wyłączenia z udziału w badaniu” (rozdział 4, str. 55) – „niezgłoszenie się pacjenta na kontrolne badanie usg”, oraz informacja dotycząca liczebności grupy poddanej analizie, gdzie również podano, że zostali wykluczeni „z udziału w badaniu” z powodu braku zgłaszalności (str. 55/56). Pragnę zwrócić uwagę, że w na udział w badaniach zgoda uczestnika jest wyrażana uprzednio, po spełnieniu kryteriów włączenia/wyłączenia. Natomiast zrezygnowanie uczestnika ze zgłaszania się na kolejne wizyty, do czego ma prawo, może być przyczyną wyłączenia z prowadzonej analizy,
- czy sugestia zawarta we wniosku nr 6 (rozdział 7) dotycząca indukcji stanu zapalnego oparta była na ocenie biochemicznych parametrów stanu zapalnego, czy wyłącznie ocenie morfologicznej miększu tarczycy?

2) Uwagi redakcyjne:

- w spisie piśmiennictwa (rozdział 8) znajdują się niekompletne dane (zakres stron) bibliometryczne publikacji (pozycje: 16, 19, 28, 110, 128),
- brak jednolitości w używanych nazwach będących rozwinięciem skrótów w spisie:
  - i. w spisie PSV określony jako „szczytowa prędkość skurczowa”, a w tekście pracy na str. 74 – „maksymalna prędkość skurczowa”,
  - ii. w spisie RI opisany jako „współczynnik oporu naczyniowego”, a w tekście na str. 74 – „wskaźnik oporności naczyniowej”,
- nieprawidłowo określony skrót PTV, który w spisie opisany jako „dawka objętości tarczowej”, a jest to parametr określający planowaną objętość tarczową.



Oczywiście, wymienione powyżej uwagi mają charakter edytorski i w żadnym stopniu nie umniejszają wartości merytorycznej przedstawionej do oceny dysertacji lek. Bartosza Wójcika. Niemniej powyższe uwagi powinny zostać uwzględnione w przygotowywaniu publikacji.

Stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca lek. Bartosza Wójcika pt. *Ocena przydatności ultrasonografii z zastosowaniem technik dopplerowskich do badania zmian morfologicznych i czynnościowych w gruczole tarczowym u pacjentów napromieniowanych radykalnie z powodu pierwotnych raków głowy i szyi* stanowi rzetelne opracowanie naukowe, oraz spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2022r. 574, 583, 655, 682, 807, 1010, 1079, 1117, 1459.).

Dysertacja lek. Bartosza Wójcika potwierdza, że Autor posiada wiedzę w dziedzinie nauk medycznych oraz potrafi samodzielnie rozwiązać problem naukowy, co upoważnia mnie do pozytywnej oceny rozprawy.

Na tej podstawie mam zaszczyt zwrócić się do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z wnioskiem o dopuszczenie lek. Bartosza Wójcika do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Recenzent



dn. 28 sierpnia 2023 roku

dr hab. med. Beata Sas-Korczyńska, prof. UR