

dr hab. n. med. Tomasz Zapolski
Katedra i Klinika Kardiologii
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Jaczewskiego 8
20-950 Lublin
tel. +48817244255, fax. +48817244151
email: zapolia@wp.pl

Dziekanat
Wydziału Wojskowo-Lekarskiego
wpłynęło dn. 2018-07-19
podpis l.dz. 1070
et. J. Zapolski

Recenzja

pracy doktorskiej lek. med. Karola Kaziród-Wolskiego pt. „Występowanie zaburzeń rytmu serca u chorych na raka tarczycy stosujących lewotyroksynę w dawkach supresyjnych”.

Rak tarczycy to najczęstszy nowotwór gruczołów dokrewnych. Wywodzi się z tkanki nabłonkowej tarczycy a z histopatologicznego punktu widzenia wyróżnia się cztery jego typy: rak pęcherzykowy, rak brodawkowy, rak rdzeniasty, rak anaplastyczny. Wśród nowotworów tarczycy dominują dwa typy, które stanowią ok. 95% rozpoznań. Nowotwory tarczycy w 2015 roku stanowiły 3,6% wszystkich zachorowań na nowotwory kobiet, podczas gdy u mężczyzn było to 0,7%. Niestety w części przypadków schorzenia te kończą się zgonem – 0,4% zgonów z przyczyn nowotworowych u kobiet oraz 0,1% u mężczyzn. Na terenie Polski najwyższy standaryzowany współczynnik zachorowalności na raka tarczycy w latach 1999-2015 zanotowano w Województwie Świętokrzyskim.

Etiopatogeneza raka tarczycy jest wieloczynnikowa. Znaczenia mają zarówno czynniki środowiskowe jak i genetyczne. Jednak najważniejszym czynnikiem karcynogennym dla raka tarczycy jest ekspozycja na promieniowanie jonizujące, czego dowodem jest zwiększona liczba zachorowań w obszarze objętym skażeniem po katastrofie w Czarnobylu oraz na Wyspie Marshalla, gdzie przeprowadzono testy bomby atomowej. Znaczenie mają też liczne mutacje genowe, spontaniczne jak również inicjowane przez czynniki środowiskowe.

Postępowanie w guzkach oraz zróżnicowanych rakach tarczycy u dorosłych zostało przedstawione w opublikowanych w 2016 roku wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Tarczycowego (ang. *American Thyroid Association*), które obowiązują także w Polsce. Podstawą i złotym standardem diagnostyki jest cienkoigłowa biopsja aspiracyjna poprzedzona badaniem ultrasonograficznym. Leczeniem z wyboru raka tarczycy jest całkowite wycięcie gruczołu, z następczym leczeniem jodem promieniotwórczym ^{131}I .

Końcowym, a zarazem przewlekłym elementem leczenia jest stosowanie tyroksyny w dawkach, supresyjnych czyli zapewniających niewielki nadmiar fT_4 skutkujący zahamowaniem wydzielania TSH z przysadki bez wywoływania objawów tyreotoksykozy. W zależności od docelowego poziomu TSH leczenie tyroksyną można podzielić na: pełną supresję, niepełną supresję oraz substytucję.

Hormony tarczycy niezależnie czy w postaci naturalnej, czy też jako substytucja oddziałują na komórki wszystkich tkanek organizmu, w tym również serca. W sercu poza regulacją podstawowej przemiany materii wpływają na białka budujące włókna kurczliwe, czego efektem jest efekt izotropowy oraz luzotropowy. Z punktu widzenia tematu analizowanej pracy najważniejszy jest jednak wpływ na działanie kanałów jonowych determinujących czynność elektromechaniczną serca, dodatkowo modyfikowany wpływem hormonów tarczycy na układ współczulny. Efektem tego jest dodatni efekt chronotropowy oraz dromotropowy wywierany przez hormony tarczycy.

Te fizjologiczne oddziaływania w sytuacjach patologicznych wynikających zarówno z nadmiaru hormonów tarczycy lub/i zmian w obrębie serca mogą skutkować nieprawidłowościami, w tym zwłaszcza powstawaniem zaburzeń rytmu serca. Najpowszechniejszym skutkiem nadmiernej ilości hormonów tarczycy jest oczywiście przyspieszenie rytmu zatokowego. Mogą jednak występować także klasyczne zaburzenia rytmu serca jak pobudzenia dodatkowe nadkomorowe, częstoskurcze nadkomorowe oraz najczęstsze zaburzenia rytmu towarzyszące jawnej tyreotoksykozie, jakim jest migotanie/trzepotanie przedsionków. Komorowe zaburzenia rytmu w tym zwłaszcza przedwczesne pobudzenia komorowe rzadziej mają związek z nadczynnością tarczycy a ich częstość zazwyczaj nie zmniejsza się po uzyskaniu eutyreozy.

Lek med. Karol Kaziród-Wolski w przedstawionej do oceny pracy podjął się próby oceny wpływu terapii lewotyroksyną w dawkach supresyjnych u chorych z rakiem tarczycy na występowanie zaburzeń rytmu serca. Bazując na przesłankach patofizjologicznych dotyczących wpływu hormonów tarczycy na funkcję serca w tym zwłaszcza zaburzenia rytmu serca Doktorant przeanalizował jednocześnie dwa aspekty zagadnienia. Z jednej strony,

bowiem ocenił wpływ stosowanych dawek supresyjnych na indukcję zaburzeń rytmu serca. Z drugiej zaś, nie stwierdzając istotnego wpływu na zaburzenia rytmu potwierdził, iż zalecana przez Polską Grupę ds. Nowotworów Endokrynnych oraz Amerykańskie Towarzystwo Tarczycowe forma terapii w analizowanym aspekcie jest w pełni bezpieczna. Województwo Świętokrzyskie odznacza się najwyższą zachorowalnością na raka tarczycy w skali kraju. Doktorant pracując w Świętokrzyskim Centrum Onkologii, które jest ośrodkiem referencyjnym w tym regionie z pewnością miał pełny wgląd w badaną, rzadką populację chorych, co niewątpliwie uzasadnia podjęcie tego zagadnienia i gwarantuje wiarygodność przeprowadzonych badań i uzyskanych wyników.

Z edytorskiego punktu widzenia rozprawa doktorska napisana jest zgodnie z wymogami stawianymi tego rodzaju opracowaniom. Praca liczy 97 stron, zawiera 22 tabele, 35 wykresów oraz 2 mapy epidemiologiczne. Ma typowy układ składający się z rozdziałów: Wstęp, Cele Pracy, Materiał, Metody, Wyniki, Dyskusja oraz Piśmiennictwo. Pracę uzupełniają objaśnienia skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz załączniki dotyczące Komisji Bioetycznej.

Wstęp, który obejmuje 22 strony jest podzielony na 3 zasadnicze podrozdziały oraz 9 podrozdziałów szczegółowych. We wstępie Doktorant charakteryzuje przesłanki, które związane są z tematem badawczym. W pierwszym podrozdziale wstępu dotyczącym raka tarczycy Doktorant przedstawia definicję raka tarczycy i szczegółowo omawia poszczególne jego postacie histopatologiczne z uwzględnieniem odsetkowego udziału poszczególnych typów. Następnie przedstawia dokładne i bieżące dane epidemiologiczne, podkreślając fakt, że Województwo Świętokrzyskie, skąd pochodzi badana przez Doktoranta populacja, reprezentuje obszar Polski o najwyższym standaryzowanym współczynniku zachorowalności na raka tarczycy w ostatnich latach. Dane te są dodatkowo wzbogacone wizualizacją na mapach epidemiologicznych, co zwiększa jasność przekazu. Kolejno Doktorat analizuje złożoną etiopatogenezę raka tarczycy. Na zakończenie tego podrozdziału Doktorant poświęca wiele uwagi szczegółowemu przedstawieniu diagnostyki i leczenia raka tarczycy. Co istotne z punktu widzenia celów pracy Doktorant jasno definiuje postacie leczenia supresyjnego w oparciu o docelowe stężenie TSH. Podkreśla, że osiągnięcie pełnej supresji bez wywoływania objawów nadczynności bywa trudne ze względu na dolegliwości zgłaszane przez chorych, mogące sugerować stan tyreotoksykozy. Przesłanka tak jest niezwykle ważna w kontekście zaplanowanych w pracy analiz. Drugi rozdział wstępu to przedstawienie budowy i funkcji układu bodźcotwórczo-przewodzącego oraz elektrofizjologii kardiomiocytów i komórek rozrusznikowych. W dalszej części podrozdziału Doktorant analizuje patofizjologię zaburzeń

rytmu serca. Ostatni podrozdział wstępu łączy niejako dwa pierwsze podrozdziały zawarto w nim bowiem analizę wpływu hormonów tarczycy na serce. Szczególne znaczenie w kontekście zaplanowanych celów pracy ma przedstawienie przesłanek patofizjologicznych łączących zaburzenia rytmu serca z nadczynnością tarczycy.

Cele pracy postawione są jasno. Głównym celem pracy było zbadanie wpływu lewotyroksyny stosowanej w dawkach supresyjnych na występowanie zaburzeń rytmu serca u kobiet po tyreidektomii z powodu raka tarczycy, w porównaniu do populacji zdrowych kobiet. Cele szczegółowe analitycznie opisują zakres i rodzaj wykonywanych w pracy analiz.

Material. Badaniem objęto łącznie 98 kobiet, które były pacjentkami Kliniki Endokrynologii Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w latach 2014-2016. W rozdziale tym Doktorant dokładnie zdefiniował kryteria włączenia i wyłączenia, co jest niezwykle ważne z punktu widzenia jednolitości badanych podgrup. Z metodologicznego punktu widzenia wartościowym aspektem badań był bez wątpienia ich progresywny charakter. Po pierwsze, pozwoliło to na właściwe zaplanowanie i przeprowadzenie badań, co w efekcie umożliwiło zgromadzenie pełnych i uporządkowanych danych oraz przeprowadzenie wiarygodnych analiz statystycznych. Ponadto podniosło znaczenie uzyskanych wyników skutkujące sformułowaniem adekwatnych wniosków. Podkreślenia wymaga także dbałość Doktoranta o właściwe zabezpieczenie strony etycznej i prawnej przeprowadzonych badań, czego dowodem są zgody zarówno Komisji Bioetycznej przez Uniwersytecie Jana Kochanowskiego w Kielcach (nr 3/2014) jak i Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi (nr RNN/100/17/KE). Do charakterystyki badanych grup nasuwają się jednak pewne uwagi a mianowicie kwalifikacja do badania bazująca jedynie na badaniu przedmiotowym lub podmiotowym, przy braku obiektywnych parametrów określających stan układu krążenia jak chociażby badanie echokardiograficzne z oceną frakcji wyrzutowej. Jak bowiem wiadomo, nieprawidłowości układu krążenia pod postacią zaburzeń czynności rozkurczowej lub/i skurczowej lewej komory mogą pozostawać przez długi okres czasu nieme klinicznie, sprzyjając jednak jednocześnie *per se* różnego rodzaju zaburzeniom rytmu serca. Mając jednak na uwadze zastrzeżenie dokonane w tym rozdziale dotyczące sposobu kwalifikacji nie umniejsza to walorów badania gdyż świadczy o świadomości Doktoranta o ograniczeniach przyjętej metodologii włączania chorych do analizy progresywnej.

Metody. Metody zastosowane w badaniu zostały opisane z niezwykle szczegółowo a jednocześnie w uporządkowany sposób. W pierwszej części rozdziału Doktorant jasno sformułował kryteria diagnostyczne badanych zaburzeń rytmu w analizie holterowskiej. Kryteria te oparto o aktualne wytyczne diagnostyki zaburzeń rytmu serca, z podaniem w

formie tabeli norm dla poszczególnych postaci arytmii w odniesieniu do wieku. Brakuje niestety odnośnika w tekście wspomnianej tabeli. Nie wpływa to jednak na jakość przekazu gdyż tabela stanowi logiczne podsumowanie tej części rozdziału. Druga część rozdziału „Metody” to niezwykle szczegółowe omówienie zastosowanych analiz laboratoryjnych. Warto podkreślić szczególną troskę Doktoranta o precyzyjne przedstawienie metod oznaczenia TSH oraz hormonów tarczycy, co daje gwarancję rzetelności otrzymanych wyników. Uwieńczeniem tego rozdziału jest opis analizy statystycznej. Mnogość zastosowanych metod statystycznych budzi podziw i szacunek a zarazem świadczy o głębokiej znajomości tej dziedziny wiedzy przez Doktoranta. Na uwagę zasługuje metodyczne podejście do zagadnienia, czego wyrazem jest dokładna wstępna ocena rodzaju rozkładów oceniana przy pomocy testów Shapiro-Wilka i Kołmogorowa-Smirnowa przed wykonaniem właściwych analiz statystycznych. Szczególnie wartościowe jest zastosowanie określenia stopnia ryzyka (*Odds Ratio* - OR) oraz analizy krzywych *Receiver Operating Characteristic* (ROC), które stosowane są w najbardziej wartościowych i wiarygodnych publikacjach naukowych.

Wyniki zostały zaprezentowane przez Doktoranta w odrębnym rozdziale z użyciem 19 tabel oraz 32 wykresów. Prezentację ostatecznych wyników poprzedza dokładna charakterystyka kliniczna. Podkreślić należy, że badane grupy były jednorodne pod względem wieku, stężenia hemoglobiny, stężenia wapnia całkowitego, stężenia potasu, stężenia wolnej trójjodotyroniny oraz występowania nadciśnienia tętniczego. Wszystkie grupy różniły się natomiast pod względem poziomu TSH, gdyż było to kryterium podziału na grupy. Jest to niezwykle ważne, gdyż jednorodność kliniczna badanych grup gwarantuje adekwatną i wiarygodną ocenę wpływu analizowanego parametru będącego głównym czynnikiem różnicującym a jednocześnie zawartym w celach badania, bez ryzyka interferencji z ewentualnymi zmiennymi już wyjściowo różniącymi badane grupy. Następnie Doktorant szczegółowo przeanalizował zależności pomiędzy częstością rytmu serca a parametrami klinicznymi, badaniami laboratoryjnymi w grupach z uwzględnieniem rodzaju zastosowanej supresji oraz w grupie kontrolnej. Na uwagę zasługuje fakt, iż ani w grupie z pełną supresją, ani w grupie z niepełną supresją nie stwierdzono istotnych zależności pomiędzy minimalną, maksymalną oraz średnią częstością rytmu serca a parametrami biochemicznymi, w tym wskaźnikami zawartymi w celu pracy, a więc biomarkerami funkcji działania osi przysadka-tarczyca oraz stosowanymi dawkami lewotyroksyny. Co ciekawe, zależność częstości maksymalnej i średniej rytmu serca ujawniona została w grupie kontrolnej w odniesieniu do fT_3 . W zasadniczej części wyników Doktorant nie stwierdził istotności statystycznej w

zakresie występowania dodatkowych pobudzeń nadkomorowych jak i dodatkowych pobudzeń komorowych w żadnej z badanych grup. Bardzo cennym i nowatorskim aspektem ocenianej pracy jest poszukiwanie czynników wpływających na ryzyko wystąpienia określonych zaburzeń rytmu serca. W pracy wykazano, że o ile poziom fT_3 w przypadku przewidywania wystąpienia ekstrastystolii nadkomorowej nie ma znaczenia w żadnej z analizowanych grup o tyle stężenie fT_3 jest jednym z markerów ryzyka wystąpienia ekstrastystolii komorowej w przypadku osiągnięcia pełnej supresji TSH. Jeśli chodzi o bardziej złożone formy arytmii to zarejestrowano jedynie krótkotrwałe epizody nieutrwalonych napadowych częstoskurczów nadkomorowych. Jednak szczegółowa analiza wykazała brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami w tym aspekcie. Nie stwierdzono także znaczenia w przewidywaniu wystąpienia napadowych częstoskurczów nadkomorowych poziomu hormonów tarczycy w grupie pełnej supresji TSH, natomiast w grupie niepełnej supresji TSH jednym z czynników predykcyjnych okazało się właśnie stężenie fT_3 . Co ciekawe, u żadnego z chorych nie zanotowano epizodu migotania przedsionków, które tradycyjnie kojarzone jest z obniżonym poziomem TSH jako manifestacją subklinicznej lub klinicznie jawnej nadczynności tarczycy. Niewątpliwym ułatwieniem w percepcji przedstawionych wyników jest zaznaczenie istotności statystycznych pogrubioną czcionką, co znacznie usprawnia interpretację wyników.

Dyskusja. W rozdziale tym Doktorant odnosi się do uzyskanych wyników na tle dotychczasowego piśmiennictwa światowego, wskazując na unikalne i nowatorskie aspekty swojej pracy. Doktorant wykazuje się doskonałym rozeznaniem o aktualnym stanie wiedzy w zakresie tematów poruszanych w pracy. Dopiero czytając dyskusję uświadamiamy sobie fakt trudu, jaki pokonał Doktorant kompletując badane grupy. Analizowana populacja liczy, bowiem 98 kobiet, tym aż 73 chore, co na tle danych przedstawionych z piśmiennictwa przedstawia się imponująco, bowiem dyskutowane pozycje obejmują od zaledwie kilkunastu przypadków do nie przekraczających trzech dziesiątek grup chorych. Na pokreślenie zasługuje fakt, że dotychczasowe piśmiennictwo nie dokumentuje zależności pomiędzy częstością rytmu serca a parametrami częstości pracy serca w czasie leczenia supresyjnego, co świadczy o oryginalności tej części pracy. Chociaż nie stwierdzono w badanej populacji migotania przedsionków, arytmii zwyczajowo kojarzonej z zaburzeniami funkcji tarczycy, Doktorant szczegółowo omawia to zagadnienie poświęcając mu dużą część dyskusji. Są ku temu co najmniej dwa powody. Jest to ważne przede wszystkim w kontekście wyników pracy świadczących o bezpieczeństwie stosowanych dawek lewotyroksyny. Jednym z głównych czynników związanych z wystąpieniem migotania przedsionków jest poziom TSH. Miara

supresji funkcji tarczycy po operacji z powodu jej nowotworu jest właśnie spadek stężenia TSH, w konsekwencji czego wzrasta ryzyko wystąpienia tej arytmii. Supresja TSH w analizowanych grupach chorych przy całkowitym braku wystąpienia migotania przedsionków jest doskonałym dowodem klinicznym na bezpieczeństwo stosowanych dawek lewotyrosyny. Szerokie omówienie migotania przedsionków w kontekście zaburzeń czynności tarczycy ma także ważny aspekt poznawczy dla czytającego z uwagi na poważne znaczenie kliniczne tej z pozoru łagodnej arytmii a w istocie potencjalnie związanej z ryzykiem zatorowości obwodowej, w tym mózgowej oraz z rozwojem niewydolności serca. Warte zauważenia jest także odniesienie się w dyskusji do tzw. bezobjawowego migotania przedsionków, co z jednej strony świadczy o świadomości Doktoranta znaczenia tej niedocenianej do niedawna manifestacji arytmii, której konsekwencje kliniczne są równie poważne jak epizody objawowe. Z drugiej zaś strony dokumentuje znajomość najnowszych Standardów PTK/ESC dotyczących migotania przedsionków. Co ważne, Doktorant świadomy ograniczeń w rejestracji tej formy arytmii przy pomocy klasycznych rejestratorów holterowskich stosowanych w bieżącej pracy omawia alternatywne metody długotrwałej rejestracji niemego klinicznie tzw. bezobjawowego migotania przedsionków. Na bazie dotychczasowej literatury zauważa brak wykorzystania tych metod w poszukiwaniu arytmii u chorych na raka tarczycy nakreślając tym samym nowe horyzonty kontynuacji badań zapoczątkowanych w recenzowanym opracowaniu.

Lek med. Karol Kaziród-Wolski sformułował 8 wniosków, wypływających z przeprowadzonych badań i mających w nich pełne oparcie. Założone cele pracy mają także odbicie w przedstawionych wnioskach. 7 pierwszych wniosków ma charakter opisujący uzyskane wyniki i w zasadzie stanowi ich podsumowanie. Kluczowy jest ostatni z wniosków wskazujący na bezpieczeństwo supresji TSH po operacyjnym leczeniu zróżnicowanych raków tarczycy z uwagi na jego uniwersalne przesłanki praktyczne.

Streszczenia wieńczące rozprawę są jej systematycznym ekstraktem uwypuklającym najważniejsze aspekty badania. Angielska wersja streszczenia ma niewątpliwie ważną rolę w międzynarodowym upowszechnieniu uzyskanych wyników.

Piśmiennictwo obejmuje 104 pozycje usystematyzowane w kolejności cytowań. Stanowi doskonałe wsparcie tez badawczych oraz kontekst dla omówienia uzyskanych wyników. Uwagę zwraca brak polskich prac oryginalnych w tym gronie, lecz zapewne wynika to z unikalnego charakteru przeprowadzonych badań.

Podsumowanie. Rozprawa doktorska **lek. med. Karola Kaziród-Wolskiego** pt. „**Występowanie zaburzeń rytmu serca u chorych na raka tarczycy stosujących lewotyroksynę w dawkach supresyjnych**” stanowi oryginalne, staranne opracowanie aktualnego problemu klinicznego. Doktorant dokonał w niej wielostronnej analizy założonych celów badawczych. Mimo zastosowania nieskomplikowanych narzędzi badawczych oceniana dysertacja jest unikatowym opracowaniem w piśmiennictwie z tego zakresu tematycznego, a uzyskane wyniki mają znaczenie zarówno poznawcze jak i praktyczne. Świadczy to o umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy badawczej przez **lek. med. Karola Kaziród-Wolskiego** z adekwatnym wnioskowaniem naukowym. Praca spełnia wymagania stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych. Prezentuje materiał, który może także stanowić podstawę do publikacji na łamach czasopism naukowych.

W związku z tym mam zaszczyt przestawić Wysokiej Radzie Wydziału Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie **lek. med. Karola Kaziród-Wolskiego** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Lublin, 7.07.2018.

Dr hab. n. med. TOMASZ ZAPOLSKI
specjalista chorób wewnętrznych
KARDIOLOG
4766158

dr hab. n. med. Tomasz Zapolski