

Załącznik nr 2

**do wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego
z dnia 09.11.2015r.**

AUTOREFERAT

1. **Imię i Nazwisko:** Zbigniew Adamczewski

2. **Posiadane dyplomy, stopnie naukowe**

(z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytuł rozprawy doktorskiej)

2011.11.18 uzyskanie tytułu specjalisty w dziedzinie medycyny nuklearnej. Miejsce specjalizacji – Zakład Medycyny Nuklearnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Opiekun specjalizacji prof. dr hab. n. med. Jacek Kuśmierk. Wyróżnienie Ministra Zdrowia za najlepiej zdany egzamin w sesji jesiennej 2011r.

2004.11.22 uzyskanie tytułu specjalisty w dziedzinie endokrynologii. Miejsce specjalizacji - Klinika Endokrynologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi. Opiekun specjalizacji prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński. Egzamin zdany z oceną bardzo dobrą.

2000.11.20 uzyskanie tytułu specjalisty w zakresie chorób wewnętrznych. Miejsce specjalizacji - Oddział Chorób Wewnętrznych Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Zgierzu. Opiekun specjalizacji dr n. med. Anna Górniakowska-Szubert. Egzamin zdany z oceną bardzo dobrą z wyróżnieniem.

1999.06.22 uzyskanie stopnia naukowego doktora nauk medycznych w zakresie medycyny na podstawie obrony pracy pod tytułem „Ablacja resztek tarczycy pozostałych po operacji zróżnicowanego raka tego gruczołu; próba dozymetrycznej optymalizacji stosowanych aktywności radiojodu. Stopień nadany uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Łodzi.

Promotor w przewodzie doktorskim prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński.

1997.04.16 uzyskanie tytułu lekarza chorób wewnętrznych. Miejsce specjalizacji - Oddział Chorób Wewnętrznych Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Zgierzu.
Opiekun specjalizacji dr n. med. Anna Górniakowska-Szubert.

1993.06.28 uzyskanie tytułu lekarza

1987.10.01 – 1993.06.28 studia wyższe na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Łodzi w zakresie medycyny. Zakończenie studiów medycznych z wynikiem dobrym.

1987 – egzamin dojrzałości

1983 – 1987 szkoła średnia Liceum Ogólnokształcące im. Stanisława Staszica w Zgierzu

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

2012- nadal Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych Katedry Endokrynologii i Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi – starszy wykładowca.

2007-2012 Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych Katedry Endokrynologii i Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi – adiunkt;

2003-2007 Oddział Kliniczny Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej Katedry Endokrynologii i Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi – adiunkt.

4. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.)

a) tytuł osiągnięcia naukowego

Cykl 5 publikacji naukowych pod tytułem:

„Optymalizacja postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów z nowotworami lub wolem guzkowym tarczycy”.

Osiągnięcie zostało udokumentowane cyklem 5 oryginalnych prac opublikowanych w recenzowanych czasopismach. Sumaryczny IF wynosi 7,065 (MNiSW - 87 pkt).

Wymienione prace powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.

b) autorzy, tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa*

1. **Adamczewski Z**, Lewiński A. Proposed algorithm for management of patients with thyroid nodules/focal lesions, based on ultrasound (US) and fine-needle aspiration biopsy (FNAB); our own experience. *Thyroid Research* 2013, **6:6**.

punktacja MNiSW - 10 pkt

2. Dedecjus M, **Adamczewski Z**, Brzeziński J, Lewiński A. Real-time, high-resolution ultrasonography of the vocal folds - a prospective pilot study in patients before and after thyroidectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2010; 395:859-64.

IF 1,951, punktacja MNiSW - 27 pkt

3. **Adamczewski Z**, Chwałkiewicz M, Lewiński A, Brzeziński J, Dedecjus M. Continuous intraoperative neuromonitoring (CIONM) of the recurrent laryngeal nerve is sufficient as the only neuromonitoring technique in thyroidectomy performed because of benign goitre. *Ann Agric Environ Med* 2015; 22:495-498.

IF 1,126, punktacja MNiSW - 10 pkt

4. **Adamczewski Z**, Król A, Kałużna-Markowska K, Brzeziński J, Lewiński A, Dedecjus M. Lateral spread of heat during thyroidectomy using different haemostatic devices. *Ann Agric Environ Med* 2015; 22:491-494.

IF 1,126, punktacja MNiSW - 10 pkt

5. **Adamczewski Z**, Stasiołek M, Karwowski B, Dedecjus M, Orszulak-Michalak D, Merez A, Śliwka PW, Puła B, Lewiński A. The Effect of Diagnostic Absorbed Doses from ¹³¹I on Human Thyrocytes in Vitro. *Int J Mol Sci* 2015; 16:14608-22.

IF 2,861, punktacja MNiSW – 30 pkt

Calkowity Impact Factor powyższych prac: 7,065 pkt

Calkowita punktacja MNiSW powyższych prac: 87 pkt

-
- Określenie mojego indywidualnego wkładu autorskiego w każdą z wyżej wymienionych prac znajduje się w załącznikach nr 4 i nr 5, a oświadczenia współautorów o ich indywidualnym wkładzie autorskim – w załączniku nr 6, zaś pełne teksty tych prac w załączniku nr 7.

c) omówienie celu naukowego wyżej wymienionych prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

Opieka nad chorymi z nowotworami tarczycy lub wolem guzkowym stanowi jeden z najistotniejszych problemów współczesnej tyreologii. Pojawienie się w tarczycy palpacyjnie wyczuwalnego guzka, lub ujawnienie za pomocą badań obrazowych, zmian ogniskowych wpływa (w pewnym sensie) na dalsze losy pacjenta. Jego życie będzie się stale wiązać z koniecznością opieki endokrynologicznej, którą można podzielić na 2 fazy:

1. nadzór przed ewentualnym wycięciem zmienionej tarczycy lub
2. opieka nad chorym po operacji.

Choć obecność palpacyjnie wyczuwalnych guzków dotyczy tylko ok. 5% ludności, to zmiany ogniskowe uwidaczniane w badaniach ultrasonograficznych, radiologicznych, czy rezonansu magnetycznego obserwowane są w 20 do 70% populacji.

Czynnie wykonuję zawód lekarza endokrynologa/medyka nuklearnego w wielu zakresach będących składowymi tych specjalizacji. Dotyczy to postępowania diagnostycznego, przygotowania do leczenia radykalnego (wycięcie tarczycy lub terapia jodem promieniotwórczym ^{131}I) a następnie prowadzenia, często przez wiele lat, nadzoru nad chorymi. Najważniejszą zasadą, która zawsze determinuje podejmowane przeze mnie decyzje lekarskie, jest zapewnienie bezpieczeństwa pacjentom, których leczę. Wyraża się to przede wszystkim ograniczaniem/unikaniem wykonywania ryzykownych i obciążających procedur medycznych, gdy ich wartość diagnostyczna czy terapeutyczna jest mniejsza od możliwych do uzyskania korzyści. To oznacza, że kwalifikacja do zabiegów diagnostyczno-leczniczych powinna dotyczyć jedynie tych chorych, u których efekty tego postępowania będą przewyższać ryzyko powikłań. Tak zdefiniowana norma postępowania lekarskiego stanowi najważniejszą przyczynę mojego czynnego udziału w wielu projektach badawczych służących optymalizacji działań diagnostyczno-terapeutycznych, ze szczególnym uwzględnieniem chorych z guzami/nowotworami tarczycy.

Celem cyklu 5 prac było uzyskanie odpowiedzi umożliwiających podjęcie, optymalnego z punktu widzenia bezpieczeństwa pacjenta, postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w decydujących momentach opieki nad chorymi z nowotworami tarczycy lub wolem guzkowym.

Zagadnienia te dotyczyły:

1. postępowania w przypadkach stwierdzenia zmian ogniskowych w tarczycy, w tym momentu kwalifikacji do leczenia operacyjnego;
2. bezpieczeństwa chorego podczas zabiegu wycięcia tarczycy ze szczególnym

uwzględnieniem oceny wpływu choroby na funkcję nerwu krtaniowego wstecznego i jego ochronę podczas operacji;

3. modyfikacji algorytmu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego opartego o scyntyografię całego ciała ^{131}I u chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (ZRT) kwalifikowanych do ablacji pooperacyjnych resztek gruczołu tarczowego lub podczas wieloletniej obserwacji (*follow-up*).

Efektem pracy pt.: „*Proposed algorithm for management of patients with thyroid nodules/focal lesions, based on ultrasound (US) and fine-needle aspiration biopsy (FNAB); our own experience*” było przygotowanie algorytmu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przypadku stwierdzenia obecności zmian ogniskowych/guzków w tarczycy w oparciu o skojarzone wykorzystanie danych z badania ultrasonograficznego (USG) oraz biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej celowanej (BACC). Powszechne zastosowanie badania USG w diagnostyce tyreologicznej spowodowało gwałtowny wzrost liczby rozpoznawanych asymptomatycznych zmian w tarczycy. Najczęściej kolejnym krokiem diagnostycznym zalecanym u tych chorych jest BACC. Jednakże bezrefleksyjne stosowanie tej zasady może doprowadzać do sytuacji, w których powtarzane są kolejny raz badania potwierdzające łagodny charakter zmian o stabilnym wzorcu ultrasonograficznym, w innych zaś, w dążeniu do uzyskania wyniku diagnostycznego, zapominamy o objawach podmiotowych, przedmiotowych czy cechach ultrasonograficznych, które stanowią oczywiste wskazanie do wycięcia tarczycy. Należy podkreślić, że wykonanie BACC wszystkich stwierdzonych zmian nie jest rozropne, choć wynik ten przez wielu klinicystów traktowany jest jako podstawa do dalszego postępowania.

Podstawą przygotowania algorytmu było wykorzystanie wyników uzyskanych podczas prospektywnych badań chorych ze zmianami ogniskowymi w tarczycy kwalifikowanych do zabiegów operacyjnych przeprowadzonych w Katedrze Endokrynologii i Chorób Metabolicznych w okresie od stycznia 2008 do czerwca 2012 oraz danych z literatury omawiających kwestię ryzyka rozpoznania złośliwej choroby nowotworowej tarczycy w oparciu o cechy ultrasonograficzne, wynik badania BACC i informacji na temat wywiadu chorobowego i rodzinnego oraz danych klinicznych.

Oceną objęto 200 wybranych zmian ogniskowych u 111 pacjentów zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego w wieku od 23 do 79 lat (średnia 57 lat), poddanych badaniu USG tarczycy, u których na podstawie badania histopatologicznego rozpoznano 100 ognisk raka tarczycy (94 raki brodawkowate, 4 raki rdzeniaste, 2 raki anaplastyczne) oraz 100 zmian łagodnych. Oceniono siedem cech ultrasonograficznych (w skali szarości (B-mode) oraz

metodą Power-Doppler) obecnych w zmianach ogniskowych służących różnicowaniu złośliwych zmian ogniskowych od łagodnych. Należą do nich:

1. przepływy naczyniowe oceniane techniką Dopplera – definiowane jako obecność nieregularnych wzmożonych przepływów naczyniowych wewnątrz zmiany. Do tej grupy zaliczono również lite zmiany hipoechogeniczne, w których obserwowano zupełny brak przepływów;
2. zwapnienia – oceniane jako obecność mikrozwapnień, w tym współistniejących z innym formami zwapnień, w stosunku do braku zwapnień;
3. orientacja/kształt - wymiary zmiany w przekroju poprzecznym i/lub podłużnym, w których badana zmiana jest wyższa niż szersza i/lub wyższa niż dłuższa;
4. struktura/skład - zmiany lite, do których zaliczono zmiany z obecnością przestrzeni płynowych nieprzekraczających 10% objętości;
5. hipoechogeniczność – ogniska takie definiowane są jako struktury o obniżonej echogeniczności w stosunku do normalnej tarczycy, i określane jako podobne do struktury mięśni otaczających gruczoł (zwłaszcza mięśnia mostkowo-obojęczykowo-sutkowego);
6. brzeg – zatarte i nieregularne zarysy;
7. halo - nieobecność otoczki typu halo, lub obecność otoczki o nierównej grubości częściowo otaczającej zmianę ogniskową.

Na podstawie danych z literatury uwzględniono jeszcze 3 cechy, które są ważne w kontekście oceny ryzyka złośliwości. Należą do nich:

8. szybkie powiększanie się zmiany ogniskowej definiowane jako wzrost o 20% w minimum 2 wymiarach (w zmianach o średnicy do 1 cm o minimum 2 mm) w czasie krótszym od 18 miesięcy;
9. współistnienia ze zmianami w tarczycy limfadenopatii podejrzanego o obecność przerzutów;
10. obecność guzów tarczycy o średnicy przekraczającej 3 cm.

Przeprowadzona ocena statystyczna, ze szczególnym uwzględnieniem ilorazu szans (*odd ratio* - OR) rozpoznania raka tarczycy w przypadku ujawnienia danej cechy, wraz z analizą danych z literatury medycznej wykazała różnego stopnia ryzyko rozpoznania zmiany złośliwej w zależności od stwierdzonego wzorca obrazu ultrasonograficznego zmiany ogniskowej. Uznano, że najbardziej odpowiednim sposobem na obiektywną ocenę obrazu USG jest wprowadzenie systemu punktacji, który odzwierciedla akumulację podejrzanych cech USG i pozwala określić ryzyko złośliwości wyrażone przez liczbę przypisanych punktów (Tab. 1).

Jednocześnie w dążeniu do łatwiejszego i trwałego zapamiętania, oraz w celu uniknięcia ewentualnego przeoczenia istotnych z punktu widzenia różnicowania łagodnych od złośliwych obrazów USG, cechy ultrasonograficzne pogrupowano, tworząc akronimy w języku polskim i angielskim zbudowane z pierwszych liter nazw tych cech.

Cechy szczególnie istotne w ocenie ryzyka złośliwości – każda z cech – 3 punkty			
A	AUGMENTACJA - szybkie powiększania się zmiany	A	AUGMENTATION
L	LIMFATYCZNE węzły - zmienione, powiększone	L	LYMPH NODE INVOLVEMENT
Cechy istotne w ocenie ryzyka złośliwości – każda z cech – 1 punkt			
M	MIKROZWAPNIENIA	C	CALCIFICATIONS
O	ORIENTACJA - kształt zmiany	O	ORIENTATION
D	DOPPLER - przepływy naczyniowe	D	DOPPLER
A	AKUSTYCZNA GĘSTOŚĆ - hipoechogeniczność	E	ECHOGENICITY
Cechy o mniejszym znaczeniu w ocenie ryzyka złośliwości – każda z cech – 0,5 punktu			
H	HALO - otoczka	H	HALO
E	ECHOSTRUKTURA - budowa	E	ECHOSTRUCTURE
R	ROZMIAR - średnica zmiany	L	LARGENESS
B	BRZEG – krawędź, granica	M	MARGIN

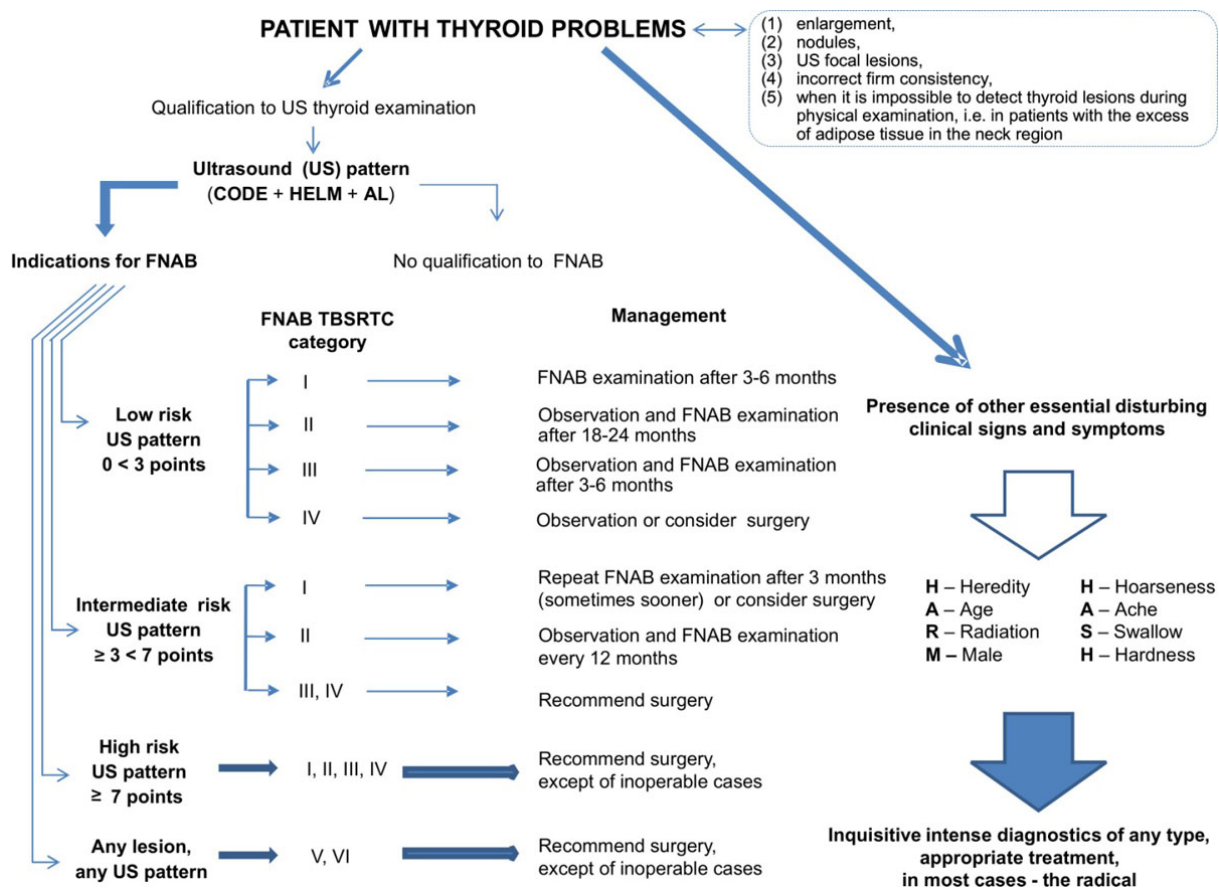
Tabela 1. System punktacji pomocny w kwalifikacji obrazów ultrasonograficznych (wzorów) guzków/zmian ogniskowych do grup o różnym ryzyku złośliwości

Lewiński A, Adamczewski Z. *Decision making for surgery in the suspect thyroid nodule (Proper application of ultrasound (US) and fine needle aspiration biopsy (FNAB) complement but do not replace coexisting worrying clinical signs and symptoms)*. Thyroid Intern. 2013; 1, s. 1-18.

Uwagi: Toż w j. pol.: Podejmowanie decyzji o leczeniu chirurgicznym w przypadku guzków/zmian ogniskowych w gruczole tarczowym podejrzanych o istnienie procesu złośliwego (Właściwe zastosowanie ultrasonografii (USG) i biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC) tarczycy jako uzupełnienie diagnostyki i wyboru leczenia w obliczu współistniejących niepokojących objawów klinicznych).

Suma punktów, wynikających z obecności poszczególnych cech, stanowi podstawę kwalifikacji do grupy ryzyka ultrasonograficznego. Najważniejszym celem zastosowania takiego systemu punktacji jest pomoc w podejmowaniu właściwych decyzji klinicznych. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z rozmazami niediagnostycznymi (kategoria I *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology* - TBSRTC), rozmazami, w przypadku których, w danym momencie nie ma możliwości określenia dokładnego charakteru zmiany (kategoria III TBSRTC) lub diagnostyka cytologiczna mimo obecności reprezentatywnego materiału nie umożliwia postawienia ostatecznego rozpoznania (kategoria IV TBSRTC). Należy zwrócić również uwagę na szczególną sytuację, w której uzyskany wynik BACC wskazuje na łagodny charakter zmiany (kategoria II TBSRTC), zaś obraz USG na wysokie ryzyko choroby nowotworowej złośliwej. Zawsze w takiej sytuacji konieczne jest wzięcie pod uwagę możliwości uzyskania fałszywie ujemnego wyniku BACC i podjęcie decyzji terapeutycznej w oparciu o obraz kliniczny i/lub ultrasonograficzny.

Wprowadzenie do użycia w Klinice Endokrynologii i Chorób Metabolicznych ICZMP w Łodzi opisanej zasady punktacji pozwoliło na ewaluację zaproponowanego w/w artykule systemu grupowania, w którym wynik od 0 do 4 punktów świadczył o niskim ryzyku raka tarczycy, wynik od 4 do 7 punktów - odpowiadał ryzyku pośredniemu, a 7 lub więcej punktów stanowiło kwalifikację do grupy wysokiego ryzyka złośliwej choroby nowotworowej. Uzyskane dane, w kontekście nowych doniesień zwracających uwagę na większe ryzyko złośliwości w grupie rozpoznania III kategorii TBSRTC - ze szczególnym uwzględnieniem podgrupy *atypia of undetermined significance* (AUS), stanowiły przyczynę wprowadzenia modyfikacji systemu grupowania, którego nowa wersja wraz algorytmem postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów z chorobami tarczycy (Ryc.1) została zaprezentowana w formie obszernego streszczenia opublikowanego 22.06.2015r. w *Thyroid Research* (Lewiński A, Adamczewski Z. *Ultrasound and cytological diagnostics of thyroid - its proper application in case of coexisting disturbing clinical signs and symptoms, suggestive of active proliferative lesion*. *Thyroid Research* 2015 8(Suppl 1): A19).



Ryc. 1. Algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów z chorobami tarczycy, na podstawie skojarzonego wykorzystania wzoru obrazu USG i wyników BACC (TBSRTC).

Praktyczne wykorzystanie zaproponowanego algorytmu może ułatwić podjęcie właściwej decyzji klinicznej - szczególnie dotyczy to chorych, którzy są kwalifikowani do zabiegu operacyjnego.

Wycięcie tarczycy, zwłaszcza jeśli wykonywane jest w ośrodkach referencyjnych, wiąże się z małym ryzykiem powikłań. Niestety, niemożliwe jest całkowite uniknięcie wystąpienia nieodwracalnych „szkód” będących efektem podjętej terapii.

Porażenie nerwów krtaniowych wstecznych jest najpoważniejszym, swoistym powikłaniem w chirurgii tarczycy, szczególnie jeśli dotyczy jednocześnie obu nerwów. W praktyce obserwuje się z jednej strony pacjentów z niewielkimi i szybko przemijającymi zaburzeniami fonacji, z drugiej strony mamy do czynienia z chorymi z obustronnym porażeniem fałdów głosowych stanowiącym pilne wskazanie do przeprowadzenia tracheotomii. Poza dramatem chorych, nie należy również zapominać o odpowiedzialności prawnej za spowodowanie powikłań będących wynikiem nieprawidłowej/pochopnej kwalifikacji do operacji, czy błędów popełnionych podczas wycięcia tarczycy.

Od 2008r. prowadzone były w Katedrze Endokrynologii i Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi badania nad zastosowaniem ultrasonografii do oceny czynności fałdów głosowych. Technika ta polega na ilościowej ocenie prędkości pracy fałdów głosowych za pomocą aplikacji dopplerowskich dostępnych w aparatach USG. Obecnie obowiązującym „złotym standardem” oceny ruchomości fałdów głosowych jest badanie laryngoskopowe z zastosowaniem stroboskopu. Do wykonania tego badania konieczna jest ścisła współpraca z laryngologiem/foniatrą posiadającym doświadczenie kliniczne. Badanie to jest czasochłonne, mało przyjazne dla pacjenta i stanowi źródło dodatkowych kosztów. Często w/w ograniczenia powodują, że ocena ruchomości fałdów głosowych wykonywana jest jedynie u pacjentów z obserwowanymi po operacji objawami klinicznymi sugerującymi uszkodzenie nerwu krtaniowego wstecznego.

Efektem pracy pt.: *„Real-time, high-resolution ultrasonography of the vocal folds – a prospective pilot study in patients before and after thyroidectomy”* było wykazanie możliwości zastosowania badania ultrasonograficznego wykorzystującego prezentację B-mode oraz dopplerowską PW (*Pulsed Wave*) do nieinwazyjnej, ilościowej oceny pracy fałdów głosowych. Ocena ta polega na wykonaniu trzech czynności:

- uwidocznieniu w prezentacji B-mode fałdu głosowego,
- umieszczeniu nad nim bramki dopplerowskiej,
- zapisie widma dopplerowskiego, którego analiza pozwala na pomiar prędkości przesunięć fałdów głosowych.

Należy podkreślić, że takie badanie może stanowić część przeprowadzanego rutynowo USG szyi z wykorzystaniem komercyjnie dostępnych w nowoczesnych aparatach USG aplikacji. Nie powoduje dodatkowego obciążenia dla pacjenta, a czas badania ulega wydłużeniu zwykle o kilka minut.

W prezentowanej pracy, badaniem prospektywnym objęto grupę 50 chorych zakwalifikowanych do wycięcia tarczycy, u których przeprowadzono badanie USG przed i dwa dni po zabiegu operacyjnym. Równolegle przeprowadzane były badania laryngologiczne oceniające ruchomość fałdów głosowych. Prędkości przesunięć fałdów głosowych oceniane u pacjentów bez zaburzeń fonacji zawierały się w granicach od 65 do 140 cm/s. U dwóch chorych po wycięciu tarczycy stwierdzono w badaniu USG zmniejszenie prędkości przesunięć jednego z fałdów głosowych poniżej 30 cm/s, co w badaniu laryngologicznym zostało ocenione jako porażenie tych fałdów głosowych. Ponadto u 8 chorych stwierdzono zmniejszenie prędkości przesunięć fałdów głosowych poniżej 50% wartości wyjściowych stwierdzonych w badaniu USG przed operacją.

Badanie laryngologiczne wykazało zaburzenia ruchomości fałdów głosowych u 4 z nich. Przyjęte w pracy kryterium (zmniejszenie prędkości przesunięć fałdu głosowego poniżej 50% wartości wyjściowej) charakteryzuje się 100% czułością i 95,7 % swoistością, jak również 100% wartością predykcyjną dodatnią i 60% wartością predykcyjną ujemną w wykrywaniu pooperacyjnych dysfunkcji fałdów głosowych. W wykonanych po 3 miesiącach od operacji badaniach USG u wszystkich 10 chorych stwierdzono powrót prędkości przesunięć fałdów głosowych do wartości wyjściowych. Badania laryngologiczne potwierdziły brak zaburzeń ich ruchomości, co jednoznacznie wskazuje na przejściowy charakter obserwowanych nieprawidłowości. Wyniki opublikowanych badań zostały nagrodzone na IV Konferencji „Rak tarczycy”, która odbyła się w dniach 20.05.2010 - 22.05.2010 w Zakopanem (najlepsza praca kliniczna). Od momentu publikacji artykuł ten spotkał się z dużym zainteresowaniem, na co wskazuje liczba 14 cytowań.

Należy podkreślić, że zastosowanie badania USG pozwala na nieinwazyjną ilościową ocenę ruchomości fałdów głosowych przed i po operacji gruczołu tarczowego. Możliwa jest ona do samodzielnego wykonania w gabinecie endokrynologicznym, a ujawnienie wyraźnej asymetrii ruchomości fałdów głosowych, zwłaszcza u chorego z guzem tarczycy i współistniejącą chrypką, jest dodatkowym argumentem za pilną kwalifikacją do zabiegu operacyjnego. Zapis wyniku badania, w pamięci aparatu lub w postaci wydruku, może również stanowić dodatkowy dowód na obecność zaburzeń ruchomości fałdów głosowych przed operacją, zwłaszcza jeśli będą się one utrzymywać także po zabiegu.

Zmniejszenie liczby uszkodzeń nerwów krtaniowych wstecznych było szczególnie zauważalne, gdy w latach trzydziestych dwudziestego wieku wprowadzono zasadę uwidaczniania tych nerwów podczas operacji wycięcia tarczycy. Jednakże zmienność przebiegu nerwów krtaniowych wstecznych, różnice w rozległości zabiegów – zwłaszcza u pacjentów z wolem znacznych rozmiarów, zmianami zapalnymi obecnymi w tarczycy, czy chorych z rakiem tarczycy operowanych totalnie, reoperowanych, czy kwalifikowanych do limfadenektomii centralnej, powoduje że powikłanie to stanowi nadal jedno z największych zagrożeń wynikających z podjętego leczenia. Sposobem dalszego zmniejszenia ryzyka uszkodzenia nerwów krtaniowych wstecznych było zastosowanie w chirurgii tarczycy śródoperacyjnego neurofizjologicznego neuromonitoringu (IONM). IONM pozwala na śródoperacyjne stwierdzenie zaburzeń przewodzenia w nerwach krtaniowych wstecznych, ograniczając do minimum (w połączeniu z etapową tyroidektomią) ryzyko obustronnego porażenia fałdów głosowych.

W publikacji pt.: „*Continuous intraoperative neuromonitoring (CIONM) of the recurrent laryngeal nerve is sufficient as the only neuromonitoring technique in thyroidectomy performed because of benign goitre*” wykazano możliwość prowadzenia ciągłej stymulacji nerwów błędnych (CIONM) jako techniki zapewniającej stałą kontrolę przewodnictwa w osi nerw błędny – nerw krtaniowy wsteczny – mięśnie fałdów głosowych. Taki monitoring umożliwia prowadzenie w czasie rzeczywistym oceny funkcji nerwów krtaniowych wstecznych, co daje chirurgowi potencjalną sposobność zaprzestania manewrów, które prowadzą do zmniejszenia amplitudy sygnału elektrycznego.

W pracy tej badaniem prospektywnym objęto grupę 80 chorych zakwalifikowanych do operacji wycięcia tarczycy z powodu wola guzkowego nietoksycznego lub toksycznego. Wszystkie chore w momencie operacji były w stanie klinicznej i hormonalnej eutyreozy. Pacjenci z wywiadem leczenia operacyjnego w obrębie szyi jak również chorzy ze stwierdzonymi przedoperacyjnie zaburzeniami ruchomości fałdów głosowych na podstawie badania laryngologicznego i USG z zastosowaniem aplikacji dopplerowskiej, byli wykluczeni z badania. Pacjentki zostały zakwalifikowane do 4 grup po 20 osób każda, jednorodnych pod względem wieku, wzrostu i masy ciała. W pierwszej grupie śródoperacyjne monitorowanie nerwu krtaniowego prowadzono za pomocą ciągłej stymulacji nerwów błędnych (CIONM). W grupie drugiej śródoperacyjny neurofizjologiczny neuromonitoring (IONM) był prowadzony przez bezpośrednią, przerywaną stymulację nerwu krtaniowego wstecznego i nerwu błędnego. W grupie trzeciej zastosowano jednocześnie obie techniki neuromonitoringu – ciągłą i przerywaną, zaś w grupie czwartej nie stosowano neuromonitoringu. Wszyscy chorzy w 2. dobie po zabiegu operacyjnym byli poddani ocenie ruchomości fałdów głosowych (badanie laryngoskopowe i USG), jak również miesiąc, 2 i 6 miesięcy po wycięciu tarczycy. Uzyskane wyniki nie wskazują na przewagę jednej z zastosowanych metod prewencji uszkodzenia nerwu krtaniowego wstecznego, co może wynikać z małej liczby porażień obserwowanych w badanych grupach po leczeniu operacyjnym. Na podstawie uzyskanych wyników nie można definitywnie stwierdzić, że CIONM jest metodą lepszą niż inne metody IONM, czy wizualizacja „gołym okiem”, jednak po tego typu operacji pozostaje dokumentacja dotycząca zachowania przewodności elektrycznej całego nerwu krtaniowego, co może zwiększyć bezpieczeństwo prawne chirurga. Ponadto utrata sygnału elektrycznego podczas stymulacji nerwu krtaniowego podczas usuwania pierwszego, dominującego płata tarczycy, umożliwia chirurgowi podjęcie decyzji o odroczeniu operacji wycięcia drugiego płata, co eliminuje ryzyko dwustronnego porażenia fałdów głosowych. Ze względu na możliwość śródoperacyjnej kontroli całego nerwu

krtaniowego podczas ciągłej stymulacji elektrycznej nerwu błędnego, CIONM może być optymalną techniką neuromonitoringu, w przeciwieństwie do konwencjonalnego IONM, który umożliwia stwierdzenie nieprawidłowości w przewodnictwie nerwu jedynie w przypadku dokonanego uszkodzenia. Należy podkreślić, iż zastosowanie tej techniki zmniejsza ryzyko spowodowania trwałego uszkodzenia nerwu, zwłaszcza jeśli nie wiąże się ono z jego fizycznym przerwaniem.

Jednymi z najistotniejszych przyczyn takiego stanu rzeczy mogą być uszkodzenia termiczne nerwu i/lub zmiążdżenie. Mogą one być wynikiem wykorzystywania podczas operacji wycięcia tarczycy narzędzi zapewniających hemostazę w oparciu o zastosowanie wysokich temperatur i ucisku.

Celem kolejnej pracy było uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy istnieje możliwość uniknięcia wywołania niewidocznych „gołym okiem” uszkodzeń nerwu krtaniowego wstecznego będących efektem stosowania różnych urządzeń zapewniających hemostazę.

Praca pt.: „*Lateral spread of heat during thyroidectomy using different haemostatic devices*” stanowi kompleksową analizę rozkładu temperatur występujących w polu operacyjnym podczas operacji tarczycy wykonywanych przy użyciu różnych narzędzi zapewniających hemostazę. Badaniem prospektywnym objęto grupę 93 chorych zakwalifikowanych do operacji wycięcia tarczycy z powodu nowotworów tarczycy. Wszystkie chore w momencie operacji były w stanie klinicznej i hormonalnej eutyreozy. Pacjentki zostały zakwalifikowane do 5 grup w zależności od zastosowanych technik hemostatycznych: 1) LigaSure; 2) ThermoStapler; 3) Focus; 4) SonoSurg i 5) Monopolar. Zastosowanie kamery termowizyjnej okazało się bezpiecznym i skutecznym sposobem monitorowania rozkładu temperatury w czasie rzeczywistym. W trakcie operacji oceniany był rozkład temperatur w celu określenia marginesu bezpieczeństwa, który został zdefiniowany jako odległość od linii środkowej stosowanych narzędzi hemostatycznych do izotermii 42°C - temperatury uznanej za najwyższą bezpieczną dla tkanki nerwowej. Analiza obrazu termicznego, w kontekście danych klinicznych, pozwoliła na określenie marginesu bezpieczeństwa, który w tym badaniu wyniósł 5,51 mm. Zastosowana energia i czas funkcjonowania urządzenia miał istotny wpływ na margines bezpieczeństwa termicznego. Jednakże stałe zachowywanie bezpiecznej odległości, niestosowanie urządzeń hemostatycznych w sposób ciągły, a po dłuższym użyciu chłodzenie otaczających tkanek, pozwala uniknąć powikłań. Dodatkowo, o bezpieczeństwie pracy, w wyznaczonym marginesie, świadczy brak wpływu na amplitudę lub opóźnienia sygnału elektrycznego pochodzącego z ciągłej stymulacji nerwu krtaniowego wstecznego. Ponadto, uzyskane wyniki

mogą być zastosowane w innych dziedzinach chirurgii, w których oszacowanie uszkodzeń termicznych jest trudne lub niemożliwe, zwłaszcza ze względu na położenie operowanego narządu.

Z uwagi na fakt, że znaczącą grupą moich pacjentów stanowią chorzy z nowotworami tarczycy, z których część ma przedoperacyjnie postawione rozpoznanie raka tarczycy (VI kategoria TBSRTC) lub podejrzenie raka tarczycy (V kategoria rozpoznań wg TBSRTC), to kwalifikacja do zabiegu operacyjnego u tych chorych jest równoznaczna z podjęciem decyzji o wykonaniu całkowitego, pozatorebkowego wycięcia gruczołu tarczowego, często uzupełnionego limfadenektomią. Dla tych chorych szczególnie istotne jest aby zabieg operacyjny został wykonany w ośrodku referencyjnym - co z jednej strony zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań, z drugiej zaś daje praktycznie pewność, że wycięcie tarczycy będzie całkowite i nie będzie wymagało przeprowadzenia radykalizacji.

Chorzy z rozpoznaniem ostatecznie ZRT, zwłaszcza rakiem brodawkowatym, stanowią wyjątkową grupę pacjentów. Ich dalszy los determinowany jest szczególnymi cechami tego raka, do których przede wszystkim należy wolny wzrost ogniska pierwotnego oraz późno pojawiające się przerzuty o również powolnej progresji. Jednocześnie zachowana zdolność do wychwytu jodu i produkcji tyreoglobuliny (Tg) przez komórki ZRT pozwala na wiarygodne monitorowanie przebiegu choroby, co łącznie stanowi o wyjątkowo dobrym rokowaniu w ZRT. Niestety ryzyko nawrotu ZRT jest obecne nawet wiele lat po zakończeniu leczenia, pozostając w świadomości chorych do końca ich życia. Ponad dwudziestoletnie doświadczenia związane z diagnostyką, leczeniem i prowadzeniem *follow-up* w ZRT pozwoliło mi na sformułowanie retorycznego pytania: czy zachorowanie na ZRT to szczęście w nieszczęściu, czy przekleństwo niepewności? (Adamczewski Z, Lewiński A. *Differentiated thyroid carcinoma – “a blessing or a curse”*. Thyroid Research 2015 8(Suppl 1): A1.)

Tym bardziej staje się istotne, aby postępowanie diagnostyczne w ZRT było jak najbardziej wiarygodne, a korzystna dla chorych interpretacja badań była efektem remisji, a nie wynikiem fałszywie ujemnym.

Szczególnym zjawiskiem, którego obecność postulowana jest w grupie tych pacjentów jest ogłuszenie tarczycy. Ma ono polegać na czasowej utracie jodochwytności, związanej z zastosowaniem diagnostycznych aktywności ^{131}I podawanych w celu wykrycia pozostałych po operacji resztek tarczycy i/lub nawrotu ZRT czy jego przerzutów - powodującej zmniejszenie skuteczności podawanych następnie aktywności terapeutycznych ^{131}I . Wyniki dotychczas opublikowanych na ten temat badań nie są jednoznaczne, zwłaszcza w przypadku prac oceniających wpływ aktywności diagnostycznych na wychwyt ^{131}I

u chorych poddanych terapii radiojodem (badania *in vivo*). Drugą grupę prac stanowią badania przeprowadzone *in vitro*, w których określano wpływ wystandaryzowanych dawek promieniowania na genom i ekspresję białka NIS w prawidłowych tyreocytach wieprzowych.

Celem pracy pt: „*The Effect of Diagnostic Absorbed Doses from ¹³¹I on Human Thyrocytes in Vitro*” była ocena uszkodzeń w materiale genetycznym ludzkich tyreocytów, zwłaszcza w promotorze genu symportera sodowo-jodowego (NIS) oraz zmian stężenia białka NIS zależnych od dawki pochłoniętej promieniowania. Użyte w badaniu dawki promieniowania były adekwatne do dawek pochłanianych przez pozostałości tarczycy podczas diagnostycznych procedur klinicznych. Materiał do badań stanowiły niemodyfikowane ludzkie tyreocyty pobrane od chorych poddanych operacji wycięcia tarczycy z powodu wola guzkowego, choroby Gravesa i Basedowa oraz choroby Hashimoto (n = 17). Zastosowanie ludzkich tyreocytów służyć miało stworzeniu warunków eksperymentalnych najbardziej przypominających realną sytuację kliniczną – kwalifikację do podania jodu promieniotwórczego ¹³¹I u pacjentów z resztkami gruczołu tarczowego pozostałymi po operacji z powodu ZRT. Założenie to wynikało z przeświadczenia, że jedynie stworzenie takiego modelu laboratoryjnego może pozwolić na wykorzystanie uzyskanych wyników do ewentualnej zmiany obowiązujących obecnie algorytmów diagnostyczno-terapeutycznych. Komórki były hodowane na podłożach z dodatkiem różnych aktywności ¹³¹I, które były kalkulowane w celu uzyskania dawki pochłoniętej 5, 10 i 20 Gy. Nie stwierdzono wpływu zastosowanych dawek pochłoniętych ¹³¹I na żywotność hodowanych tyreocytów, co zostało potwierdzone za pomocą cytometrii przepływowej oraz testu kometowego. Zaobserwowano przejściowy, istotny statystycznie wzrost stężenia 8-okso-dG jedynie w hodowlach tyreocytów po upływie 24 godzin od rozpoczęcia ekspozycji na najwyższą stosowaną w eksperymencie dawkę pochłoniętą ¹³¹I (p <0,05) oraz wzrost liczby miejsc AP w tych tyreocytach 72 godziny po zakończeniu ekspozycji (P <0,0001) – 96 godzina hodowli. Obecność zależnych od dawki pochłoniętej uszkodzeń DNA nie wiązała się jednak z istotnymi zmianami w ekspresji NIS na poziomie transkrypcji genu, a także na poziomie białka. Należy podkreślić, że badania te stanowią pierwszą próbę oceny wpływu dawki pochłoniętej ¹³¹I na ludzkie tyreocyty. Nie potwierdziły one teorii zakładającej, że "ogłuszenie tarczycy" związane jest ze zmniejszeniem syntezy białka NIS. Jednakże znaczące różnice wpływu wystandaryzowanych dawek promieniowania obserwowane w komórkach tarczycy pochodzących od różnych chorych, wskazują, że uzyskane wyniki mogą zależeć od różnej promienioczułości badanych komórek. Może to sugerować, że wyniki

eksperymentów przeprowadzonych na ludzkich tyreocytach będą zależę od indywidualnych cech tych komórek, to znaczy, że będą wynikiem losowej selekcji chorych. Niemożliwe do jednoznacznego wyjaśnienia znaczenie ogłuszenia tarczycy, a zwłaszcza określenie jego wpływu na efekt leczenia, sugeruje że powinniśmy poszukiwać nowych radiofarmaceutyków służących do oceny aktywności choroby nowotworowej, lub w większym stopniu opierać się na stężeniu Tg ocenianym w stanie stymulacji TSH oraz badaniu USG. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z rakiem brodawkowatym tarczycy, u których zdecydowana większość wznów choroby zlokalizowana jest w łoży tarczycy i/lub węzłach chłonnych szyi.

Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych

Poza przedstawionym powyżej cyklem pięciu publikacji, stanowiących podstawę ubiegania się o stopień doktora habilitowanego, mój dorobek naukowy obejmuje prace opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych. Tematyka ich oscyluje wokół patologii tarczycy, a zwłaszcza diagnostyki i terapii nowotworów złośliwych tarczycy, oraz zaburzeń mineralizacji kości i metabolizmu kostnego. Stanowią one również efekt czynnego udziału w realizacji Programu Eliminacji Niedoboru Jodu w Polsce lata 2009-2011.

W prezentowanych publikacjach wykorzystanych zostało kilka modeli badawczych, a do ich przeprowadzenia wykorzystano różne metody doświadczalne. Ze względu na tematykę poruszanych zagadnień dotychczasowe publikacje można pogrupować w sposób następujący:

Cykl prac dotyczący wpływu stanu tyreometabolicznego na wybrane aspekty metabolizmu, angiogenezy, onkogenezy i immunopatogenezy

W celu przeprowadzenia projektów badawczych służących ocenie wpływu stanu tyreometabolicznego na wybrane aspekty metabolizmu, angiogenezy, onkogenezy i immunopatogenezy, opracowałem model klinicznych, w którym wykorzystane zostały standardowe procedury diagnostyczno-terapeutyczne u chorych z ZRT. Do badań byli kwalifikowani pacjenci przygotowujący do leczenia ^{131}I z powodu ZRT lub poddawani badaniom kontrolnym po zakończeniu terapii. W tych okresach pozostawali oni w stanie głębokiej hipotyreozy - po zaprzestaniu stosowania supresyjnych dawek tyroksyny, a następnie - między leczeniem i/lub procedurami diagnostycznymi - przyjmowali dawki LT_4 powodujące całkowitą supresję TSH. Dzięki tak zaprojektowanemu modelowi badawczemu, możliwe jest prowadzenie oceny zmian zachodzących w organizmie tego samego pacjenta

w dwóch krańcowo różnych stanach klinicznych. W oparciu o ten szczególny model badawczy wykazano, że w stanie hipotyreozy:

1. zmniejszeniu ulega stężenie białka transportowego *cholesteryl ester transfer protein* (CETP) bez wpływu na jego funkcję, a następnie normalizuje się po 2 miesiącach od ponownego zastosowania LT₄. **(Dedecjus M, Masson D, Gautier T, de Barros JP, Gambert P, Lewinski A, Adamczewski Z, Moulin P, Lagrost L. Low cholesteryl ester transfer protein (CETP) concentration but normal CETP activity in serum from patients with short-term hypothyroidism Lack of relationship to lipoprotein abnormalities. Clin Endocrinol (Oxf) 2003; 58: 581-8.);**
2. zmniejszeniu ulega stężenie czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (*vascular endothelial growth factor* VEGF), co stanowi ważną przesłankę do uwzględniania stanu tyreometabolicznego w badaniach nad tym czynnikiem wzrostu. **(Dedecjus M, Kołomecki K, Brzeziński J, Adamczewski Z, Tazbir J, Lewiński A. Influence of L-thyroxine administration on poor-platelet plasma VEGF concentrations in patients with induced short-term hypothyroidism, monitored for thyroid carcinoma. Endocrine J 2007; 54:63-69.)**

W kolejnej pracy, określającej wpływ suplementacji LT₄ u chorych ze świeżo rozpoznaną niedoczynnością tarczycy w przebiegu choroby Hashimoto, stwierdzono zmniejszenie odsetka plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych podczas leczenia LT₄, czego nie zaobserwowano oceniając liczbę mieloidalnych komórek dendrytycznych. **(Stasiolek M, Dedecjus M, Adamczewski Z, Śliwka PW, Brzeziński J, Lewiński A. Effect of L-thyroxine treatment on peripheral blood dendritic cell subpopulations in patients with Hashimoto's thyroiditis. Folia Histochem Cytobiol 2014; 52:138-43.)**

Wcześniej opublikowana praca, w której nie wykazano wpływu rekombinowanego ludzkiego hormonu tyreotropowego (rhTSH) na odsetek plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych, jak i na odsetki głównych populacji mieloidalnych komórek dendrytycznych, jednoznacznie wskazuje, że wpływ na funkcjonowanie układu immunologicznego ma stan tyreometaboliczny a nie izolowany wzrost stężenia TSH. **(Stasiolek M, Adamczewski Z, Puła B, Krawczyk-Rusiecka K, Zygmunt A, Borowiecka M, Dzięgiel P, Lewiński A. Distribution of subpopulations of dendritic cells in peripheral blood of patients treated with exogenous thyrotropin. Thyroid Research 2012, 5:18.)**

Cykl prac dotyczący diagnostyki i terapii nowotworów złośliwych tarczycy

Ocena aktywności procesu nowotworowego w ZRT jest bardzo istotnym (jak już wcześniej wspominałem) problemem współczesnej praktyki endokrynologicznej. Wśród dostępnych metod detekcji przerzutów odległych ZRT jednym z najważniejszych jest wykorzystanie oznaczeń swoistego dla tarczycy białka jakim jest tyreoglobulina (Tg). Tg jest uznanym markerem nowotworowym ZRT, którego stężenie w surowicy krwi u chorych po wycięciu tarczycy i ablacji jodem promieniotwórczym ^{131}I resztek gruczołu traktowane jest często jako jedyny i wystarczający wyznacznik przebiegu choroby

Odmiernym sposobem wykorzystania oceny stężenia Tg służącego wykryciu przerzutów odległych było badanie, w którym udowodniono, iż Tg jest markerem ZRT nawet w przypadku pozostałych po operacji tarczycy kikutów. Istotnie wyższe stężenie Tg u chorych z rozsianym procesem nowotworowym było wczesnym i niezależnym od masy resztek tarczycy oraz wychwytu ^{131}I przez kikuty tarczycy markerem przerzutów DTC.

(Makarewicz J, Adamczewski Z, Knapska-Kucharska M, Lewiński A. Evaluation of the diagnostic value of the first thyroglobulin determination in detecting metastases after differentiated thyroid carcinoma surgery. Exp Clin Endocrinol Diabet 2006; 114:485-489.)

Kolejna praca przedstawia możliwość wykorzystania oznaczenia stężenia Tg w diagnostyce biopsyjnej przerzutów ZRT do węzłów chłonnych. Udowodniono, że uzupełnienie badania cytologicznego oznaczeniem stężenia Tg zawartej w popłuczynach z igły powoduje uzyskanie 100 % czułości tego testu. Doniesienie to, które zostało uznane za najlepszą pracę oryginalną opublikowaną w Endokrynologii Polskiej w 2006 roku, było cytowane 12 krotnie.

(Mikosiński S, Pomorski L, Oszukowska L, Makarewicz J, Adamczewski Z, Sporny S, Lewiński A. The diagnostic value of thyroglobulin concentration in fine-needle aspiration of the cervical lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer. Endokrynol Pol – Polish J Endocrinol 2006; 57: 392-395.)

Wprowadzenie w naszym ośrodku do praktycznego wykorzystania techniki pozyskiwania materiału w wyniku przepłukiwania igły użytej do przeprowadzenia biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej pozwoliło na potwierdzenie obecności wyższej ekspresji genu COX-2 w raku brodawkowatym tarczycy w porównaniu do zmian łagodnych,

(Krawczyk-Rusiecka K, Wojciechowska-Durczyńska K, Cyniak-Magierska A, Adamczewski Z, Gałęcka E, Lewiński A. COX-2 expression in papillary thyroid

carcinoma (PTC) in cytological material obtained by fine needle aspiration biopsy (FNAB). Thyroid Research 2011, 4:3.)

jak również do różnicowania chłoniaków typu MALT zlokalizowanych w tarczycy od zapalenia tarczycy typu Hashimoto. Praca, w której, przedstawiono przypadki 2 pacjentek, u których badanie BACC nie pozwoliło ustalić jednoznacznego rozpoznania (chłoniak czy zapalenie tarczycy), stanowi jednocześnie szeroką analizę możliwości wykorzystania cytometrii przepływowej w diagnostyce chłoniaków w lokalizacjach pozawęzłowych i prezentuje autorską modyfikację służącego temu celowi algorytmu diagnostycznego.

(Adamczewski Z, Stasiołek M, Dedecjus M, Smolewski P, Lewiński A. Flow cytometry in the differential diagnostics of Hashimoto's thyroiditis and MALT lymphoma of the thyroid. Endokrynol Pol. 2015; 66: 73-8.)

Uzupełnieniem cyklu prac, których tematyka ogniskuje się na diagnostyce nowotworów złośliwych tarczycy są dwa doniesienia kazuistyczne dotyczące problemu przerzutów do tarczycy. W pierwszej z nich zwrócono uwagę na niecharakterystyczny dla guzów złośliwych wzorzec ultrasonograficzny u dwóch chorych z przerzutami raka piersi do tarczycy.

(Skowrońska-Jóźwiak E, Krawczyk-Rusiecka K, Adamczewski Z, Sporny S, Zadrożny M, Dedecjus M, Brzeziński J, Lewiński A. Metastases of breast cancer to the thyroid gland in two patients – a case report. Endokrynol Pol 2010; 61: 512-515.)

W kolejnej pracy, będącej pierwszym opublikowanym doniesieniem porównującym różne techniki elastograficzne w diagnostyce przerzutów do tarczycy, wskazano na przewagę oceny względnej odkształcenia zmiany patologicznej (*strain ratio* – zmiana vs tkanka referencyjna), w stosunku do wartości bezwzględnej uzyskanej w badaniu techniką *shear-wave*.

(Adamczewski Z, Dedecjus M, Skowrońska-Jóźwiak E, Lewiński A. Metastases of renal clear-cell carcinoma to the thyroid: a comparison of shear-wave and quasi-static elastography. Pol Arch Med Wewn 2014;124:485-6.)

Praca ta wywołała dyskusję na łamach Polskiego Archiwum Medycyny Wewnętrznej, której efektem była publikacja odpowiedzi dotyczącej technicznych aspektów prawidłowego wykonania badania elastograficznego.

(Adamczewski Z, Dedecjus M, Skowrońska-Jóźwiak E, Lewiński A. Accurate measurement of strain ratio in quasi-static elastography. Authors' reply. Pol Arch Med Wewn 2014;124:556-7.)

W pracach dotyczących terapii ZRT podjęte zostały 2 bardzo istotne klinicznie tematy: efektywności leczenia ablacyjnego w zależności od zastosowanej dawki pochłoniętej, **(Adamczewski Z, Makarewicz J, Lewiński A. Effects of absorbed dose of ¹³¹I isotope on the effectiveness of ablation of thyroid remnant tissue. Arch Med Sci 2007; 3: 136-141.)** oraz możliwości uzyskania rediferencjacji niejodochwytnych przerzutów ZRT pod wpływem leczenia kwasem 13-cis retinowym.

(Adamczewski Z, Makarewicz J, Mikosiński S, Knapska-Kucharska M, Gonerska-Szadkowska A, Oszukowska L, Karwowska A, Lewiński A. Zastosowanie kwasu 13-cis-retinowego u pacjentów z niejodochwytnymi przerzutami zróżnicowanego raka tarczycy. Endokrynol Pol – Polish J Endocrinol 2006; 57: 403-406.)

Obie prace wykazały, iż brak indywidualizacji postępowania terapeutycznego u chorych z ZRT, wiąże się z zastosowaniem u części z nich nieadekwatnych do potrzeb aktywności ¹³¹I (udowodniona zależność skuteczność terapii ablacyjnej od zastosowanej dawki pochłoniętej), lub narażenia na terapię izotretynoiną chorych, u których leczenie nie może przynieść oczekiwanego efektu (brak lub niska ekspresja receptorów RARβ i RXRγ w tych guzach). Stanowią one przyczynek do obecnie szeroko prowadzonych rozważań dotyczących terapii chorych ze ZRT a szczególnie różnic w skuteczności ablacji resztek gruczołu po zastosowaniu 30 mCi vs 60 mCi ¹³¹I, czy choćby prób leczenia indywidualizowanego niejodochwytnych przerzutów ZRT inhibitorami kinaz w oparciu o badania molekularne - ocena obecności określonych typów mutacji.

Cykl prac dotyczący zaburzeń mineralizacji kości i metabolizmu kostnego

Efektem prac grupy EPOLOS – wielośrodkowego badania na temat osteoporozy i jej uwarunkowań w Polsce – było uzyskanie materiału badawczego, który stanowił podstawę przygotowania i publikacji wyników.

Jednym z osiągnięć grupy EPOLOS, było potwierdzenie możliwości wykorzystania badania morfometrii densytometrycznej (MXA) do oceny częstości występowania bezobjawowych deformacji kręgow u chorych z zaburzeniami mineralizacji kości. Wykazano, iż deformacje ujawnione za pomocą MXA (analiza kształtu 9629 kręgow u 829 pacjentów) są porównywalne do danych uzyskanych w oparciu o badania morfometrii rentgenowskiej, jednak przy użyciu 100 krotnie niższej dawki promieniowania.

(Skowrońska-Jóźwiak E, Płudowski P, Karczmarewicz E, Lorenc R, Lewiński A, Adamczewski Z, Gesing A, Zasada K, Zygmunt A. Identification of vertebral

deformities in the Polish population by morphometric X-ray absorptiometry - results of the EPOLOS study. Endokrynol Pol 2009; 60: 68-75.)

Kolejna praca grupy EPOLOS wpisuje się cykl publikacji dotyczących metabolizmu kostnego. W oparciu o badanie 320 kobiet po menopauzie udowodniono, że podwyższenie metabolizmu kostnego, stanowiącego jeden z najważniejszych czynników ryzyka złamań w osteoporozie, koreluje z podwyższonym stężeniem markerów kostnych takich jak: osteokalcyna (OC) i C-końcowy usieciowany telopeptyd kolagenu typu I (CTx).

(Łukaszewicz J, Karczmarewicz E, Płudowski P, Jaworski M, Czerwiński E, Lewiński A, Marcinowska-Suchowierska E, Milewicz A, Spaczyński M, Lorenc R, Adamczewski Z, Bielecka L, Dańska A, Gesing A, Fiderkiewicz B, Głowska-Koptas R, Jedziniak A, Jedrzejuk D, Kasprzyk M, Kobylińska M, Koptas W, Marcinkowska M, Jaworski M, Matusik H, Michalak M, Nizyńska A, Olejnik M, Olszewski K, Pawłowski P, Płudowski P, Sewerynek E, Skowrońska-Jóźwiak E, Skorupa E, Suchowierska J, Sniegowski M, Swierczyńska-Machura D, Talała M, Wiktorska J, Wolański R, Zacharska G, Zasada K, Ziajska A, Zygmunt A. Feasibility of simultaneous measurement of bone formation and bone resorption markers to assess bone turnover rate in postmenopausal women: an EPOLOS study. Med Sci Monit 2008; 14:PH65-70.)

Postulowany wpływ stosowania supresyjnych dawek LT₄ na przyspieszenie ubytku masy kostnej stanowił podstawę do przeprowadzenia analizy występowania tego zjawiska u chorych po leczeniu z powodu ZRT. Wykazano, że leczenie LT₄ nie powodowało zmniejszenia masy kostnej u kobiet miesiączkujących, w przeciwieństwie do chorych pomenopauzalnych. Wskazuje to na szczególną potrzebę indywidualizacji leczenia L-tyroksyną pacjentek po zaprzestaniu miesiączkowania.

(Skowrońska-Jóźwiak E, Adamczewski Z, Marcinkowska M, Karwowska A, Lewiński A. Effect of L-thyroxine in suppressive doses on bone mineral density in premenopausal and postmenopausal women. Endokrynol Pol – Polish J Endocrinol 1999; 50: 361-366.)

Problem wpływu hormonów tarczycy na metabolizm kostny został ujęty w dwóch pracach, w których szczególny nacisk położono na wyjaśnienie roli sklerostyny – białka hamującego zależne od osteoblastów formowanie nowej kości. W pierwszej z tych prac wykazano, że uzyskaniu stanu eutyreozy towarzyszy zmniejszenie stężenia sklerostyny, co może tłumaczyć częstsze występowanie osteoporozy u chorych z nadczynnością tarczycy.

(Skowrońska-Jóźwiak E, Krawczyk-Rusiecka K, Lewandowski KC, Adamczewski Z, Lewiński A. Successful treatment of thyrotoxicosis is accompanied by a decrease in serum sclerostin levels. Thyroid Research 2012, 5:14.)

Zgodnie z naszym stanem wiedzy, było to pierwsze opublikowane badanie wskazujące na wpływ zmian stężeń hormonów tarczycy na sklerostynę, której stężenie ulegało zmniejszeniu w wyniku stosowanego skutecznego leczenia tyreotoksykozy w grupie badanych chorych. Jednocześnie badania te wskazały na potrzebę wyjaśnienia możliwych przyczyn tego zjawiska, w tym roli parathormonu. W drugiej pracy wykazano, że uzyskanie stanu eutyreozy powoduje jednoczesną, poza zmniejszeniem stężenia sklerostyny, redukcję stężeń OC i CTx oraz wzrost stężenia PTH. Może to dowodzić, że w obserwowanym u tych chorych zmniejszeniu stężenia sklerostyny może pośredniczyć PTH.

(Skowrońska-Józwiak E, Lewandowski KC, Adamczewski Z, Krawczyk-Rusiecka K, Lewiński A. Mechanisms of Normalisation of Bone Metabolism during Recovery from Hyperthyroidism: Potential Role for Sclerostin and Parathyroid Hormone. Int J Endocrinol 2015; 2015:948384.)

Cykl prac związany z udziałem w badaniach w ramach Programu Eliminacji Niedoboru Jodu w Polsce lata 2009-2011

Części Programu Eliminacji Niedoboru Jodu w Polsce, które były realizowane w Instytucie „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi dotyczyły badań nad niedoborem jodu u kobiet w ciąży - oceny przebiegu ciąży oraz chorobowości tarczycy w zależności od podaży jodu na podstawie ankiety, pomiaru stężenia jodu i sodu w moczu, hormonów tarczycy we krwi oraz przesiewowej oceny niedoboru jodu u kobiet w ciąży niezależnie od zaawansowania ciąży i wywiadu chorób tarczycy (akcja „Thyromobil”).

W publikacji dotyczącej profilaktyki jodowej przedstawiono wyniki badań wskazujących, że skuteczność profilaktyki jodowej u kobiet w ciąży w Polsce, oceniona na podstawie analizy przekrojowej przypadkowo wybranych osób, nie jest zadowalająca pod względem przestrzegania zaleceń, i prawdopodobnie, jakości prowadzonej suplementacji.

(Zygmunt A, Adamczewski Z, Zygmunt A, Adamczewska K, Trofimiuk-Muldner M, Hubalewska-Dydejczyk A, Karbownik-Lewińska M, Lewiński A. An assessment of the effectiveness of iodine prophylaxis in pregnant women — analysis in one of reference gynaecological-obstetric centres in Poland. Endokrynol Pol 2015; 66:404-411)

W pracy oceniającej skuteczność prowadzonej suplementacji witaminą D podczas ciąży przedstawiono wyniki wskazujące, że niskie stężenie witaminy D, definiowane jako stężenie 25(OH)D poniżej 30 ng/mL, stwierdza się u około 60% przebadanych pacjentek.

(Skowrońska-Jóźwiak E, Adamczewski Z, Tyszkiewicz A, Krawczyk-Rusiecka K, Lewandowski K, Lewiński A. Assessment of adequacy of vitamin d supplementation during pregnancy. Ann Agric Environ Med 2014; 21: 198-200.)

Dane te, jednoznacznie wskazują, że mimo obowiązujących w Polsce rekomendacji, leczenie suplementacyjne podczas ciąży prowadzone jest w sposób nieodpowiedni, jak również może być przesłanką do wprowadzenia zasady stosowania leków zawierających witaminę D i jod w miejsce suplementów diety dla kobiet ciężarnych.

Uzupełnieniem badań przeprowadzanych w ramach akcji „Thyromobil” (na wniosek dr n. med. Arkadiusza Zygmunta i mój), było wykonanie zadania służącego ocenie skuteczności prowadzonej profilaktyki jodowej na podstawie badań przeprowadzonych wśród dzieci w wieku od 6 do 15 lat w oparciu o ocenę jodurii i objętości tarczycy. Uzyskane wyniki wskazują (w porównaniu do badań przeprowadzonych w 1994 i 1999 roku), że w tej grupie wiekowej wprowadzenie powszechnej profilaktyki jodowej spowodowało znaczący wzrost jodurii, któremu towarzyszy wyraźne zmniejszenie częstości występowania wola. **(Zygmunt A, Adamczewski Z, Wojciechowska-Durczyńska K, Cyniak-Magierska A, Krawczyk-Rusiecka K, Zygmunt A, Karbownik-Lewińska M, Lewiński A. Evaluation of efficacy of iodine prophylaxis in Poland based on the examination of schoolchildren living in Opoczno Town (Lodz Voivodship). Thyroid Research 2012, 5:23.)**

Podsumowując, mój łączny dorobek naukowy obejmuje 33 publikacje o współczynniku oddziaływania $IF=22,819$ (KBN/MNiSW = 333,5 pkt.), w tym: 12 artykułów oryginalnych o łącznym współczynniku oddziaływania $IF - 19,705$ (KBN/MNiSW = 184 pkt.), 2 opisy przypadków w czasopismach impaktowanych ($IF - 3,114$, KBN/MNiSW = 45 pkt), 11 artykułów oryginalnych i 2 opisy przypadków w czasopismach z punktacją KBN/MNiSW (97 pkt), 7 prac poglądowych (w tym 4 w czasopismach z punktacją KBN/MNiSW) oraz 1 recenzowany artykuł oryginalny opublikowane w suplemencie czasopisma z punktacją KBN/MNiSW. W 11 publikacjach jestem pierwszym/równorzędnym pierwszym lub ostatnim autorem. Liczba cytowań moich publikacji według bazy Web of Science Core Collection wynosi: 41; Indeks Hirscha wynosi 4; liczba cytowań według bazy Scopus = 103 zaś Indeks Hirscha według bazy Scopus wynosi 6.