

Prof. dr hab. n. med. Jan Brzeziński
Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych
Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

Recenzja

**rozprawy doktorskiej lekarza medycyny Pauliny Godlewskiej
p.t.” Analiza czynności przytarczyc we wczesnym i odległym okresie pooperacyjnym
u chorych po całkowitym wycięciu tarczycy i limfadenektomii szyjnej z powodu raka
gruczołu tarczowego – prognozowanie i prewencja pooperacyjnej hipokalcemii”.**

Ogólna tendencja wzrostu zachorowań na nowotwory złośliwe na świecie w tym również na nowotwory złośliwe gruczołu tarczowego staje się problemem, który obecnie będzie miał coraz większe znaczenie i coraz intensywniej będzie absorbował świat lekarski. Stąd każde zagadnienie związane z procesem terapeutycznym nowotworów złośliwych gruczołu tarczowego powinno być wnikliwie analizowane doprowadzając w konsekwencji do wymiernego postępu klinicznego.

Rozprawa doktorska lek. med. Pauliny Godlewskiej dotycząca analizy czynności przytarczyc we wczesnym i odległym okresie pooperacyjnym u chorych po całkowitym wycięciu tarczycy i limfadenektomii szyjnej z powodu raka gruczołu tarczowego – prognozowania i prewencji pooperacyjnej hipokalcemii wpisuje się w nurt poszerzenia wiedzy na temat pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc i konsekwencji związanych z tym zagadnieniem.

Przedstawiona mi do oceny praca liczy 114 stron ma układ klasyczny i składa się z następujących rozdziałów: wstępu, założeń i celu pracy, rozdziału dotyczącego pacjentów i zastosowanych metod, analizy wyników, dyskusji, wniosków, streszczenia w języku polskim i angielskim, spisu rycin tabel i wykresów, wykazu użytych skrótów i oznaczeń oraz licznego piśmiennictwa głównie opublikowanego w czasopiśmie indeksowanych w tym 29 pozycji z ostatnich trzech lat.

Wstęp dotyczący tematyki rozprawy został napisany z dużym rozmachem w oparciu o liczne pozycje piśmiennictwa, składa się z siedmiu podrozdziałów w których Doktorantka w sposób interesujący a przede wszystkim przystępny świadczący o dużej wiedzy, przedstawia trudne zagadnienia dotyczące roli i oddziaływania przytarczyc na gospodarkę wapniowo-fosforanową ustroju. Szczegółowo omawia anatomię, topografię oraz fizjologiczną rolę przytarczyc, regulację wydzielania i metody pomiaru stężenia parahormonu. Na szczególną uwagę zasługuje świetnie, zwięźle napisany podrozdział dotyczący pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc. W podrozdziale omawiającym regulację wydzielania parahormonu w powiązaniu z jego receptorem podkreśla szybkie zachodzące w ciągu kilku minut uwalnianie PTH z ziarnistości wydzielniczych w odpowiedzi na hipokalcemię która zależy od zmniejszonego wiązania wapnia z receptorem (CaSR) zlokalizowanym w błonie komórkowej komórek głównych przytarczyc. Zależność ta pozwala na szybkie śródoperacyjne oznaczanie stężenia PTH wykorzystywane w chirurgii tarczycy. W podrozdziale przedstawiającym leczenie niedoczynności przytarczyc powołuje się na europejskie wytyczne leczenia przewlekłej niedoczynności przytarczyc wyróżniając osiem celów terapii. W 2017 roku Komisja Europejska ogłosiła rejestrację rekombinowanego ludzkiego parahormonu ze wskazaniem stosowania w przewlekłej niedoczynności przytarczyc o każdej etiologii z wyłączeniem postaci genetycznie uwarunkowanej mutacją genu dla CaSR (Calcium Sensing Receptor – Receptor Wapnia) w przypadkach gdy terapia konwencjonalna jest nieskuteczna. Zastosowanie rekombinowanego ludzkiego parahormonu zwiększa wydalanie fosforanów aktywuje witaminę D3 oraz poprawia reabsorpcję wapnia w kanalikach nerkowych pozwalając tym samym odtworzyć fizjologiczny wpływ parahormonu na gospodarkę fosforanowo-wapniową ustroju. Jest to jednak terapia bardzo droga. W podsumowaniu wstępu Doktorantka zwraca uwagę na istotny fakt dotyczący zapobiegania hipokalcemii w okresie pooperacyjnym podkreślając konieczność doskonalenia techniki chirurgicznej w tym wizualizacji i śródoperacyjnej oceny żywotności przytarczyc.

Założenia i cele pracy Doktorantka formułuje jasno, zakłada zbadanie i ocenę wpływu interwencji farmakologicznej polegającej na podaniu alfakalcydolu, węglanu wapnia i preparatu magnezu w okresie przedoperacyjnym na gospodarkę wapniowo-fosforanową we wczesnym okresie pooperacyjnym uwzględniając występowanie hipokalcemii oraz określenie parametrów klinicznych i biochemicznych zapowiadających wystąpienie hipokalcemii we wczesnym okresie pooperacyjnym jak również sugerującym wystąpienie trwałej niedoczynności przytarczyc. W celach szczegółowych Autorka ocenia parametry gospodarki mineralnej u chorych zakwalifikowanych do całkowitej tyroidektomii z limfadenektomią szyjną z powodu raka tarczycy. Przeprowadza analizę korelacji między czynnikami klinicznymi i biochemicznymi a wystąpieniem hipokalcemii we wczesnym okresie pooperacyjnym. Określa stężenie i procentowy spadek stężenia PTH w okresie pooperacyjnym zapowiadającym wystąpienie hipokalcemii oraz analizuje parametry biochemiczne i kliniczne zapowiadające trwałą niedoczynność przytarczyc.

W rozdziale pacjenci i metody Autorka przedstawia grupę 89 chorych (69 kobiet i 20 mężczyzn) w wieku 23-80 lat z rozpoznaniem raka brodawkowego tarczycy u których wykonano całkowite wycięcie gruczołu tarczowego z limfadenektomią szyjną przedziału środkowego w Klinice Endokrynologii Onkologicznej i Medycyny Nuklearnej Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie w latach 2014-2016. Doktorantka szczegółowo przedstawia warunki włączenia pacjentów do badania jak również kryteria wykluczające z udziału w badaniu. Badanie miało charakter prospektywny. Chorych losowo przydzielano do grupy badanej lub kontrolnej. Pierwsza wizyta odbywała się 7 dni przed zabiegiem. W celu wykluczenia chorób mogących wpływać na metabolizm wapnia wykonano szereg badań biochemicznych. Pacjenci należący do grupy badanej przez 5 dni poprzedzających zabieg operacyjny przyjmowali alfakalcydol 1mcg/24h, węglan wapnia 2g/24h (800mg wapnia elementarnego) i magnez 96mg/24h do dnia zabiegu włącznie. W grupie kontrolnej nie stosowano w/w suplementacji. Badania biochemiczne krwi wykonywano w dniu poprzedzającym operację. Następnego dnia po operacji, rano na czczo u wszystkich chorych oznaczano stężenie wapnia, magnezu i PTH. Kolejne badania tych parametrów wykonywano codziennie przez cały okres hospitalizacji.

Przed wypisem pacjenci wypełniali ankietę dotyczącą dolegliwości związanych z obniżeniem stężenia wapnia we krwi. Po zakończeniu hospitalizacji badania gospodarki mineralnej wykonywano po 5-10 dniach a następnie w odstępach 4-5 tygodni do czasu odstawienia aktywnej witaminy D i preparatu wapnia. U wszystkich pacjentów w/w badania wykonano po 6 miesiącach i roku po zabiegu. U wszystkich chorych wykonywano całkowite zewnątrztorbkowe wycięcie tarczycy z limfadenektomią szyjną przedziału środkowego obejmującą obustronne wycięcie grupy węzłów przedkrtaniowych, przedtchawiczych, okołotchawiczych i okołotarczycowych, określano stopień zaawansowania nowotworu (pTNM) oraz w badaniu histopatologicznym sprawdzano liczbę usuniętych węzłów chłonnych i przytarczyc. W niektórych przypadkach wykonywano autotransplantację przytarczyc. Wyniki badań Doktorantka opracowała wykorzystując program statystyczny Prism 6.0 oraz testy Shaphiro-Wilka, U-Manna-Whithneya, Kruskala-Wallisa i Fishera. Analizę współczynników korelacji między dwoma zmiennymi Autorka przeprowadziła wykorzystując współczynnik r-Pearsona i r-Spearmana.

W rozdziale omawiającym wyniki wszystkie dane Autorka przedstawiła w formie graficznej i opisowej co zdecydowanie ułatwia śledzenie wyników. Doktorantka zakwalifikowała do badań 89 chorych (69 kobiet i 20 mężczyzn) których podzieliła losowo na dwie grupy. Do grupy badanej zakwalifikowała 51 chorych (39 kobiet i 12 mężczyzn), grupa kontrolna liczyła 38 chorych (30 kobiet i 8 mężczyzn).

W okresie przedoperacyjnym stwierdzono dodatnią istotną statystycznie korelację między stężeniem PTH a wiekiem pacjentów. Doktorantka analizując wzajemne korelacje między stężeniem Wit D, PTH, wapnia, magnezu i fosforanów w surowicy oraz dobowym wydalaniem wapnia w moczu stwierdziła odwrotną korelację między stężeniem wapnia i fosforu oraz wapnia i PTH. Średnie stężenia Wit.D, PTH, wapnia, magnezu, fosforanów oraz dobowego wydzielenia wapnia w moczu u chorych z obu grup nie wykazywały różnic istotnie statystycznych.

W pierwszych dobach po zabiegu u chorych w obydwu grupach nastąpił istotny spadek stężenia PTH, wapnia i magnezu w surowicy. Hipokalcemię biochemiczną $\text{Ca}^{++} < 2\text{mmol/l}$ stwierdzono u 25 chorych (49%) z grupy badanej i 17 chorych (39,5%) z grupy kontrolnej.

Stężenie magnezu w surowicy w obu grupach w pierwszych 3 dobach po zabiegu sukcesywnie obniżało się pomimo doustnej suplementacji magnezu. Hipokalcemia objawowa wystąpiła u 13 chorych z grupy badanej i u 17 chorych z grupy kontrolnej. Stężenie PTH i magnezu po zabiegu było istotnie niższe niż u pacjentów którzy tych dolegliwości nie odczuwali. Odczuwanie dolegliwości wykazywało istotną korelację z wiekiem. Doktorantka podkreśla częstsze występowanie dolegliwości przy porównywalnych stężeniach wapnia u osób młodszych. Dożylną suplementację roztworu glukonianu wapnia podawano 15 chorym z grupy badanej i 10 chorym z grupy kontrolnej. Do obniżenia stężenia wapnia po zabiegu poniżej zakresu normy laboratoryjnej doszło u prawie 90% chorych. Stężenie wapnia i magnezu po zabiegu wykazywało dodatnią korelację ze stężeniem PTH również istotna korelacja wystąpiła między stężeniem wapnia i magnezu. Stężenie wit. D w obu grupach nie wykazywało istotnej korelacji ze stężeniem wapnia w pierwszych trzech dniach po zabiegu. Istotną informacją jest również podkreślenie przez Autorkę braku korelacji między wystąpieniem biochemicznej hipokalcemii a liczbą przytarczyc znalezionych w badaniu histopatologicznym. Rozpatrując stężenie PTH w pierwszej dobie pooperacyjnej Doktorantka poszukując czynnika predykcyjnego wystąpienia zarówno hipokalcemii biochemicznej jak i objawowej w obu grupach podkreśla, że najwyższą czułość i swoistość stwierdziła dla stężenia PTH poniżej 20,5 pg/ml co potwierdza około 50% spadek stężenia PTH w stosunku do stężenia przed zabiegiem pozwalającego przewidzieć wystąpienie dolegliwości u około 80% chorych. Analizując wystąpienie trwałej niedoczynności przytarczyc po całkowitym usunięciu gruczołu tarczowego i limfadenektomii centralnej ostateczną analizę wyników i opracowanie statystyczne Doktorantka przeprowadziła po roku od zabiegu operacyjnego. Leczenia z powodu hipokalcemii po okresie roku wymagało 12 chorych co stanowi 13,6% wszystkich uczestników badania (7 z grupy badanej i 5 z grupy kontrolnej) u których stężenie PTH w pierwszej dobie po zabiegu wynosiło poniżej 6 pg/ml co Doktorantka określa jako wysoki współczynnik ryzyka wystąpienia trwałej niedoczynności przytarczyc. Chorzy przyjmowali alfakalcydol średnio 1,02 mcg oraz węglan wapnia średnio 2g dziennie.

W rozdziale zatytułowanym **Dyskusja** Autorka sprawnie komentuje dane z literatury w konfrontacji z wynikami przeprowadzonych badań. Obniżenie stężenia wapnia w surowicy po zabiegu w stosunku do stwierdzanego stężenia wapnia przed zabiegiem na podstawie badań własnych Doktorantka obserwuje prawie u wszystkich chorych (90%). Hipokalcemia biochemiczna poniżej 2,0 mmol/l w czasie hospitalizacji wystąpiła u 48,3% chorych, co jest wartością porównywalną z cytowaną w piśmiennictwie. W kwestionariuszu dotyczącym zgłaszanych przez pacjentów dolegliwości związanych z pooperacyjnymi zaburzeniami gospodarki mineralnej Autorka odnotowała wystąpienie tych dolegliwości u 33,7% chorych. Czynnikiem mającym istotny wpływ na wystąpienie dolegliwości w przeprowadzonym przez Doktorantkę badaniu był młodszy wiek chorych. Autorka podkreśla konieczność stosowania wapnia dożylnie w hipokalcemii objawowej uważając suplementację doustną za niewystarczającą we wczesnym okresie pooperacyjnym. W pierwszej dobie po zabiegu operacyjnym podobnie jak w cytowanym piśmiennictwie u chorych w obydwu grupach obserwowano istotny spadek stężenia wapnia, magnezu i PTH w porównaniu ze stężeniami przed zabiegiem. W obydwu grupach po zabiegu obserwowano silną korelację pomiędzy stężeniem wapnia i magnezu a PTH. Doktorantka na podstawie średniego stężenia PTH w obu grupach stwierdziła, że obniżenie stężenia PTH po zabiegu w stosunku do stężenia wyjściowego PTH przed zabiegiem o ponad 50% okazuje się niewystarczające dla utrzymania normokalcemii chociaż mieści się w zakresie normy laboratoryjnej dla stężenia PTH. W cytowanym piśmiennictwie ponad 65% spadek stężenia PTH 6 godzin po zabiegu zapowiada wystąpienie hipokalcemii z 91,4% swoistością i 96,4% czułością. W grupie chorych uczestniczących w badaniu trwała niedoczynność przytarczyc Autorka stwierdziła jedynie u chorych u których stężenie PTH w pierwszym dniu po operacji wynosiło poniżej 6pg/ml. Stężenie wapnia rok po zabiegu wykazywało silną korelację ze stężeniem PTH w pierwszym dniu po zabiegu i procentowym spadkiem stężenia PTH. Porównywanie i komentowanie własnych wyników z bogato cytowanym piśmiennictwem jest imponujące i czyta się z dużym zainteresowaniem.

Wnioski zostały sformułowane zgodnie z przeprowadzoną interpretacją wyników pracy.

Streszczenia w języku polskim i angielskim zwięźle i w sposób wystarczający informują o wynikach i wnioskach wynikających z przeprowadzonego badania.

W przedstawionej do recenzji pracy Doktorantka popełniła kilka niezręcznych sformułowań dotyczących języka polskiego jak również błędów mających charakter edytorski, które wymagają korekty przed przygotowaniem pracy do druku, nie mających żadnego wpływu na wartość pracy. W pozycji piśmiennictwa nr 42 brak jest daty publikacji. Wniosek piąty i szósty proponuję połączyć. Wniosek siódmy nie jest zbyt precyzyjny, rozumiem co Doktorantka ma na myśli, proponowałbym go uściślić i przededagować.

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca na stopień doktora nauk medycznych spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim w myśl obowiązującej ustawy o stopniach i tytule naukowym. Lekarka medycyny Paulina Godlewska samodzielnie rozwiązała założenia dotyczące celów pracy. Autorka wykazała się zarówno prawidłowo przeprowadzoną analizą materiału źródłowego, co świadczy o posiadanej wiedzy w tym zakresie, jak również umiejętnością wyciągania logicznych wniosków. Na uwagę zasługuje bardzo starannie i przejrzyście z wykorzystaniem grafiki przedstawiona przez Doktorantkę analiza wyników w niełatwym zagadnieniu dotyczącym gospodarki fosforanowo-wapniowej. Przytoczone przeze mnie uwagi dotyczące pracy mają charakter edytorski i nie mają wpływu na treść merytoryczną.

Przedstawiam Wysokiej Radzie Naukowej Instytutu Centrum Onkologii w Warszawie wniosek o dopuszczenie lekarki medycyny Pauliny Godlewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego, jednocześnie ze względu na pracę omawiającą istotne zagadnienie zaburzeń gospodarki fosforanowo-wapniowej dotyczącej dużej liczby pacjentów po całkowitym usunięciu gruczołu tarczowego i wkład w opracowanie standardów postępowania w tych przypadkach wnoszę o wyróżnienie pracy.



Prof. dr hab. med. JAN BRZEZIŃSKI
Specjalista chirurg
Endokrynolog
tel. 601 33 80 84 9472220