

Ocena pracy na stopień doktora nauk medycznych lek. Pauliny Godlewskiej: *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.*

We wczesnym okresie pooperacyjnym po wycięciu tarczycy wraz z szyjnymi węzłami chłonnymi hipokalcemia może występować nawet u ponad 80% chorych, a u około 12% operowanych może dojść do trwałej niedoczynności przytarczyc. Skuteczność farmakologicznych metod zapobiegania wczesnej pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc zależy od znajomości czynników mających wpływ na wystąpienie przemijającej hipokalcemii bezobjawowej lub objawowej. Także rozwinięcia się trwałej niedoczynności przytarczyc. Wyniki opublikowanych do tej pory badań dotyczących wczesnej pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc są niejednoznaczne, a dotyczących trwałej niedoczynności przytarczyc jest bardzo niewiele. Z tego powodu z dużym uznaniem należy przyjąć podjęcie trudu badawczego przez lek. Paulinę Godlewską, która w swojej pracy podjęła się trudnego zadania podsumowania własnych doświadczeń w tym zakresie. Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Instytutu - Centrum Onkologii w Warszawie.. Przedstawiona mi do oceny praca jest zredagowana w sposób typowy. Zawiera ona 114 stron, w tym starannie wykonane tabele i ryciny oraz cytowane w tekście 126 pozycji piśmiennictwa. Całość pracy podzielono przejrzysto na 6 rozdziałów oraz streszczenia w języku polskim, angielskim, spis rycin, tabel i wykresów, wykaz użytych skrótów literowych i oznaczeń. Cała praca została niezwykle starannie opracowana redakcyjnie.

Celami pracy były:

1. Ocena wpływu stosowania alfafalkacydolu, węglanu wapnia i preparatu magnezu w okresie przedoperacyjnym na gospodarkę mineralną i wystąpienie objawów tężyczki we wczesnym okresie pooperacyjnym.

2. Znalezienie danych klinicznych i biochemicznych pozwalających przewidzieć wystąpienie hipokalcemii we wczesnym okresie pooperacyjnym oraz trwałą niedoczynność przytarczyc.

Badanie miało charakter prospektywny. Grupą badaną było 89 (69 kobiet i 20 mężczyzn) chorych na raka brodawkowego tarczycy w wieku 23 – 80 lat, którzy zostali zakwalifikowani do całkowitego wycięcia gruczołu tarczowego z limfadenektomią szyjną przedziału środkowego. Chorych podzielono losowo na grupę badaną i kontrolną. Grupy badana i kontrolna nie różniły się wiekiem, płcią i wynikami badań biochemicznych. Chorzy w grupie badanej przez 5 dni poprzedzających operację i w dniu zabiegu przyjmowali alfakalcydol w dawce 1 µg/24h, węglan wapnia i preparat magnezu. U chorych w grupie kontrolnej nie stosowano dodatkowych interwencji. W okresie pooperacyjnym postępowanie kliniczne uzależniano od wyników badań laboratoryjnych i zgłaszanych dolegliwości. Na koniec hospitalizacji chorzy wypełniali ankietę dotyczącą wystąpienia - lub nie - objawowej hipokalcemii. Obserwację chorych prowadzono przez rok po zabiegu operacyjnym. W pierwszym dniu po operacji u chorych w obydwu grupach stwierdzono istotne zmniejszenie stężenia PTH, wapnia i magnezu w surowicy w stosunku do stężeń przed zabiegiem operacyjnym ($P < 0,0001$). We wczesnym okresie pooperacyjnym zmniejszenie stężenia wapnia poniżej granicy normy stwierdzono u 89,9% chorych, natomiast hipokalcemię biochemiczną definiowaną jako stężenie wapnia poniżej 2 mmol/l rozpoznano u 48,3% chorych.

Pacjentki w grupie kontrolnej odczuwały dolegliwości istotnie częściej niż chore w grupie badanej ($P = 0,019$) i częściej dotyczyło to osób młodszych. Stężenie wapnia w pierwszych dniach po zabiegu operacyjnym wykazywało silną korelację ze stężeniem PTH w pierwszym dniu po operacji oraz z procentowym zmniejszeniem stężenia PTH w stosunku do stężenia w dniu poprzedzającym zabieg operacyjny. Stężenie witaminy 25(OH)D₃ i inne badane parametry biochemiczne nie wykazywały istotnej statystycznie korelacji z pooperacyjnym stężeniem wapnia w surowicy. Nie znaleziono korelacji między wystąpieniem hipokalcemii biochemicznej a liczbą przytarczyc znalezionych w materiale histopatologicznym, ani między wystąpieniem hipokalcemii a cechą T w klasyfikacji TNM. Zmniejszenie stężenia PTH w pierwszej dobie po operacji poniżej 20,5 pg/ml zapowiadało z największą czułością i swoistością wystąpienie hipokalcemii biochemicznej w całej grupie chorych.

Odpowiadało to stężeniu PTH poniżej 49,11% początkowej wartości. Hipokalcemię objawową zapowiadało w grupie kontrolnej stężenie PTH poniżej 19,5 pg/ml, a w grupie badanej – poniżej 12,5 pg/ml. W wartościach odsetkowych największą czułość i swoistość znaleziono dla stężenia PTH niższego niż 49,4% stwierdzonego w przeddzień zabiegu operacyjnego w grupie kontrolnej i 23,3% w grupie badanej.

Po roku od operacji leczenia z powodu utrzymującej się hipokalcemii wymagało 13,6% uczestników badania. We wszystkich tych przypadkach PTH w pierwszej dobie pooperacyjnej zmniejszyło się poniżej czułości testu diagnostycznego (<6 pg/ml). Ryzyko względne wystąpienia trwałej niedoczynności przytarczyc związane ze zmniejszeniem stężenia PTH w pierwszej dobie pooperacyjnej <6 pg/ml wyniosło 88,75. Nie znaleziono innych czynników pozwalających przewidzieć trwałą niedoczynność przytarczyc. Na podstawie przeprowadzonych badań doktorantka wyciągnęła następujące wnioski:

1. Profilaktyczne, przedoperacyjne podawanie alfakalcydolu, soli wapnia i magnezu nie zmniejsza częstości występowania hipokalcemii biochemicznej, natomiast istotnie zmniejsza częstość występowania hipokalcemii objawowej u kobiet.
2. Stężenie PTH w surowicy mierzone w pierwszej dobie po zabiegu operacyjnym oraz jego procentowy spadek w porównaniu ze stężeniem przed operacją jest parametrem pozwalającym przewidzieć wystąpienie hipokalcemii biochemicznej u chorych poddawanych całkowitemu wycięciu tarczycy.
3. Wystąpienie dolegliwości spowodowanych zmniejszeniem stężenia wapnia w surowicy jest zależne od pooperacyjnego zmniejszenia stężenia PTH oraz od wieku chorych.
4. Uniwersalnym wskaźnikiem pozwalającym przewidzieć wystąpienie hipokalcemii objawowej i biochemicznej we wczesnym okresie pooperacyjnym jest procentowe zmniejszenie stężenia PTH.
5. Stężenie PTH w pierwszej dobie po zabiegu operacyjnym pozwala oszacować ryzyko zarówno przemijającej, jak i trwałej pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc.

6. W przeprowadzonym badaniu istotnym czynnikiem ryzyka trwałej niedoczynności przytarczyc było nieoznaczalne stężenie PTH w pierwsze dobie pooperacyjnej. U wszystkich chorych u których stężenie PTH znajdowało się w zakresie czułości metody niedoczynność przytarczyc okazała się przemijająca.
7. Większość przypadków trwałej pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc stanowi niedoczynność względna.

Praca jest napisana wyjątkowo starannie i czyta się ją z dużą przyjemnością. Swoje poglądy Autorka prezentuje bardzo przystępnie. Całość potwierdza moje spostrzeżenia, że lek. Paulina Godlewska jest bardzo dobrze zorientowana w problemach tyreologii i trudnych zagadnieniach medycyny nuklearnej. Z obowiązku recenzenta chciałbym zwrócić uwagę na oznaczanie w pracy stężenia metabolitu witaminy D: 25(OH)D₃ podczas, gdy w grupie badanej suplementowany był inny metabolit: 1(OH)D₃. Wydaje się, że w takiej sytuacji bardziej trafne byłoby oznaczanie stężenia aktywnej formy witaminy D: 1,25(OH)D₃. Uwaga powyższa w żaden sposób nie umniejsza wartości przedstawionej mi do recenzji znakomitej pracy. W mojej ocenie praca może być uznana jako oryginalny dorobek naukowy Autorki. Bardzo dobrze oceniając przedstawioną mi do oceny pracę lek. Pauliny Godlewskiej pt.: *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*, uważam, że odpowiada ona wymogom stawianym do uzyskania stopnia doktora nauk medycznych. W związku z tym mam zaszczyt wnieść przed Wysoką Radę Naukową Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie wniosek o dopuszczenie Kandydatki do publicznej dyskusji nad rozprawą.

G. Gellera