

**Recenzja rozprawy doktorskiej lekarz Barbary Michalik
z tytułu „Ocena klinicznego przebiegu, podłoża
genetycznego, czynników prognostycznych i skuteczności różnych
sposobów leczenia, celem dokonania próby standaryzacji
postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u chorych z
rozpoznanem raka przytarczyc”.**

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska dotyczy bardzo istotnego problemu klinicznego raka przytarczyc jako jednej z przyczyn pierwotnej nadczynności przytarczyc. Hiperkalcemia jest bardzo ważnym problemem klinicznym sprowadzającym się w większości przypadków do rozstrzygnięcia czy mamy do czynienia z hiperkalcemią nowotworową prowadzącą do obniżenia stężeń parathormonu (PTH) w surowicy, czy z hiperkalcemią wynikającą z nadczynności przytarczyc. Najczęstszą przyczyną pierwotnej nadczynności przytarczyc jest gruczolak jednej lub kilku przytarczyc (około 85% przypadków), rozrost komórek głównych (około 10% przypadków), rak przytarczyc (około 0.5-2% przypadków) oraz współwystępowanie powyższych przyczyn (w około 3% przypadków). W odniesieniu do przypadków raka przytarczyc ciekawym zjawiskiem jest brak hiperkalcemii u części pacjentów z tym nowotworem, co prawdopodobnie zależy od stopnia dojrzałości raka. Należy też pamiętać, że w przypadku hiperkalcemii należy wykluczyć także inne stany, niż pierwotna nadczynność przytarczyc i hiperkalcemia nowotworowa, przebiegające z podwyższonym stężeniem wapnia w surowicy krwi takie jak: zatrucie witaminą D i jej metabolitami, choroby ziarniniakowe produkujące 1,25-(OH)₂D₃, zatrucie witaminą A, nadczynność tarczycy, diuretyki tiazydowe, zespół mleczno-alkaliczny, długotrwałe unieruchomienie oraz bardzo rzadkie sytuacje kliniczne związane z mutacją inaktywującą receptor wapniowo-wrażliwy, obecnością przeciwciał wiążących receptor wapniowy czy też obecność mutacji aktywującej receptor PTH-PTHrP.

Biorąc pod uwagę przedstawione powyżej dane dotyczące szeroko pojętej hiperkalcemii w aspekcie rzadkiego nowotworu jakim jest rak przytarczyc, jak również uwzględniając fakt, że w pracy podjęta została próba standaryzacji postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w tym rzadkim nowotworze

układu endokrynnego, wydaje się, że temat podjęty przez doktorantkę jest bardzo wartościowy zarówno pod względem badawczym jak i klinicznym.

Praca liczy 195 stron maszynopisu, w tym 66 rycin i 69 tabel oraz 5 załączników, zawiera spis treści i wykaz skrótów. Składa się ze standardowych rozdziałów: wstęp, założenia i cele pracy, materiał i metody, wyniki badań i wyniki końcowe, dyskusja, wnioski i podsumowanie, piśmiennictwo oraz streszczenie w języku polskim i angielskim.

Wstęp liczy 35 stron maszynopisu. We wstępie doktorantka wskazuje, że rak przytarczyc jest rzadkim nowotworem występuje u 5-11 chorych na 10 mln/rok, odpowiada za około 1% pierwotnej nadczynności przytarczyc. Zazwyczaj występuje sporadycznie, chociaż może występować także w postaci dziedzicznej lub w zespołach MEN. W przeważającej ilości przypadków jest hormonalnie czynny, choć występują także postaci normokalcemiczne, których rozpoznanie zazwyczaj następuje na etapie znacznego zaawansowania choroby. Rozpoznanie raka przytarczyc jest trudne, nie tylko w diagnostyce przedoperacyjnej, ale także na podstawie pooperacyjnego badania histopatologicznego. W rozpoznaniu różnicowym raka przytarczyc trzeba brać pod uwagę gruczolaka przytarczyc, w tym również atypowego gruczolaka przytarczyc oraz parathyromatosis. Z uwagi na swoją rzadkość występowania istnieją trudności w określaniu stopnia w klasyfikacji TNM. W diagnostyce raka przytarczyc wykorzystywane są, podobnie jak w gruczolakach przytarczyc, badania obrazowe, czynnościowe i biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (BAC), choć zdaniem niektórych autorów przy podejrzeniu raka lepiej tego ostatniego badania nie wykonywać z uwagi na możliwość rozsiewu komórek raka drogą igły punkcyjnej. Nie ma żadnej dobrej metody diagnostycznej przedoperacyjnej dla rozpoznania raka przytarczyc, bardziej służą one do oceny stopnia zaawansowania choroby nowotworowej i monitorowania leczenia. W kolejnej części wstępu autorka zajmuje się leczeniem raka przytarczyc wskazując, że najlepszą metodą dającą szansę na wyleczenie jest leczenie operacyjne, co ma miejsce w około 33% przypadków, w 33% przypadków rak przytarczyc nawraca i konieczny jest kolejny zabieg operacyjny. W około 33% przypadków przebieg raka jest bardzo agresywny i prowadzi szybko do zgonu. Pewne szanse przedłużenia życia daje radioterapia, nie ma obecnie dobrej chemioterapii dla raka przytarczyc. W przypadku niepowodzenia leczenia przyczynowego

pozostaje leczenie objawowe hiperkalcemii, albowiem przetom hiperkalcemiczny może być bezpośrednią przyczyną zgonu pacjenta. Reasumując wstęp napisany jest dobrze i w sposób logiczny nawiązuje do dalszych części pracy.

Założenia i cele pracy zostały przedstawione jasno na 2 stronach maszynopisu. Doktorantka wyznaczyła cel ogólny pracy oraz kilka celów szczegółowych do zrealizowania celu głównego. Celem rozprawy doktorskiej była analiza wybranej grupy polskich chorych z rozpoznaniem raka przytarczyc, dla podjęcia próby standaryzacji postępowania diagnostycznego i terapeutycznego oraz nadzoru przebiegu choroby. Do celów szczegółowych doktorantka zaliczyła ocenę: przebiegu klinicznego, częstości występowania raka przytarczyc w pierwotnej nadczynności przytarczyc, podłoża genetycznego raka przytarczyc, efektywności przeprowadzanych terapii, przebiegu choroby po przeprowadzonych terapiach, identyfikacji czynników ryzyka wpływających na wystąpienie zdarzeń medycznych (wznowa lub nawrót choroby) oraz identyfikację czynników ryzyka wystąpienia zgonu.

Kolejny rozdział – materiał i metody liczy 5 stron maszynopisu. Badania dotyczyły retrospektywnej analizy 49 chorych (37 kobiet i 12 mężczyzn) z rakiem przytarczyc objętych opieką Instytutu Onkologii w Gliwicach w latach 1995 – 2018. Obserwacja chorych była co najmniej roczna, w przedziale 1-27.6 lat, średni okres obserwacji obejmował 8 lat, a mediana obserwacji wynosiła 6.7 lat. Rozpoznanie raka przytarczyc zostało postawione w wieku średnio 51.5 lat na podstawie kryteriów histopatologicznych. Ocena zaawansowania choroby została oparta na podstawie klasyfikacji prognostycznej Talat i Shulte (2010rok), która została zmodyfikowana przez Shulte (2012rok) i opiera się o kryterium naciekania i rozprzestrzeniania się guza, a nie na wielkości guza pierwotnego. Doktorantka podzieliła chorych objętych badaniem na trzy grupy: Grupa A z obecnością przerzutów odległych/węzłowych; n=19; Grupa B z obecnością tylko naciekania torebki/naczyń; n=20 oraz Grupa C z brakiem informacji o inwazji; n=10. Na podstawie danych zawartych w systemie informatycznym uzyskano dane potrzebne do zrealizowania celów szczegółowych. W analizie statystycznej zastosowano szereg nowoczesnych statystycznych metod obliczeniowych. W tym między innymi regresję Coxa do wyznaczenia ryzyka przedwczesnego nawrotu choroby i zgonu pacjentów.

Zastosowano także medianę czasu przeżycia i krzywe przeżycia Kaplana-Meiera, ponieważ czasy przeżycia w badaniach epidemiologicznych zwykle odbiegają znacznie od rozkładu normalnego, stąd też podaje się medianę zamiast średniej. Do wizualizacji wyników wykorzystano wykres drzewkowy, który przedstawia punktowe oszacowania wartości efektów dla każdego badania. W pojedynczych przypadkach doktorantka zastosowała założenia regresji logistycznej. Wykorzystała także pojęcia statystyczne przeżycia całkowitego i czasu przeżycia wolnego od progresji. Również ta część pracy napisana jest prawidłowo.

Wyniki

Ten rozdział jest bardzo obszerny mieści się na 92 stronach maszynopisu, ilustrowany jest licznymi rycinami i tabelami. Analiza wyników jest bardzo szczegółowa, co z jednej strony jest atutem, ale jednocześnie w tym natłoku danych czytający zaczyna się gubić w nadmiarze informacji. Tak duża szczegółowość danych wynika prawdopodobnie z konieczności wykorzystania jak największej liczby informacji w stosunkowo niedużej grupie badanych. Doktorantka wykazała, że zmiany w genie CDC73 (HRPT2) są obecne u 4.08% całej grupy chorych, co stanowiło 6.25% pacjentów badanych w tym kierunku, a zmianę w genie MEN1 rozpoznano u jednej chorej. W ocenie miejscowego zaawansowania oceniała wielkość guza (mediana 3cm) oraz naciek torebki guza i naciek naczyń obserwowany u 45% chorych. W ocenie zaawansowania ogólnego choroby stwierdziła przerzuty odległe u 31% chorych, węzłowe u 31%, a u 22.5% przerzuty występowały w obu lokalizacjach. Wyniki pracy wykazały dużą skuteczność diagnostyczną badania ^{18}F -fluorochina PET/CT w lokalizacji miejsca nawrotu choroby. Przedoperacyjne i pooperacyjne oznaczenia stężeń Ca^{+2} i PTHin są bardzo istotne dla oceny skuteczności leczenia lub przetrwania choroby. Wskaźnik miejscowego nawrotu wynosił 41%, a wskaźnik morfologicznego nawrotu wynosił 44.89%. Przerzuty odległe najczęściej dotyczyły płuc, śródpiersia, okolicy nadobojczyka, kości, rzadziej wątroby. W analizie czynników ryzyka nawrotów/progresji choroby nie stwierdzono znaczenia płci i wieku w momencie rozpoznania. Czynnikiem ryzyka były: guz $\geq 3.5\text{cm}$, izolowana angioinwazja, przerzuty węzłowe i odległe. Na podstawie własnego materiału doktorantka stwierdziła, że operacja „en bloc” zarówno w trakcie pierwszego jak i drugiego zabiegu zwiększała uzyskanie

radikalności zabiegu. Doktorantka wykazała, że remisję choroby uzyskano u 67.3%, stabilizację u 13.4%, a progresja wystąpiła u 18.4% chorych z rakiem przytarczyc. Badania wykazały także na znaczenie stosowania cynakalcetu w uzyskaniu remisji/stabilizacji biochemicznej w odniesieniu do stężeń wapnia w surowicy. Wyniki, poza wspomnianymi na początku drobnymi zastrzeżeniami, opisane są prawidłowo.

Dyskusja wyników obejmuje 14 stron maszynopisu. Dyskusja jest dobrze prowadzona, odnosi wyniki badań własnych do badań uzyskiwanych przez innych autorów. Doktorantka prawidłowo korzysta z dostępnego piśmiennictwa dotyczącego raka przytarczyc. Podkreśla, że zarówno jej badania jak i innych autorów wskazują na tendencję wzrostową zachorowania na raka przytarczyc. Mimo że w badanej grupie częściej występowały kobiety, to płeć nie była czynnikiem ryzyka nawrotów czy zgonu. Wiek zachorowania w analizowanej grupie nie różnił się od danych literaturowych i nie był czynnikiem ryzyka wystąpienia nawrotów choroby czy zgonu. Z uwagi na małą liczebność chorych ze zmianami w genie CDC73 (HRPT2) nie wykazano istotności tej mutacji w gorszym przebiegu i niższym przeżyciu chorych z rakiem przytarczyc, o czym donoszą inni autorzy. Autorka stwierdziła też nieco wyższy procent chorych z rakiem przytarczyc w pierwotnej nadczynności przytarczyc (PNP), co może wynikać ze specyfiki ośrodka onkologicznego. Podobnie do danych innych autorów doktorantka stwierdziła, że 90% raków przytarczyc była hormonalnie czynnych, a jedynie 10% nieczynnych hormonalnie. Autorka następnie dyskutuje znaczenie uzyskania normokalcemii i normalizacji PTHin dla oceny ryzyka nawrotu choroby i porównuje swoje dane z danymi piśmiennictwa, które nie są jednoznaczne. Wielkość guza w momencie operacji nie był czynnikiem ryzyka zgonu w materiale pacjentki, choć niektóre dane z piśmiennictwa na to wskazują. Doktorantka podkreśla, że obecność izolowanej angioinwazji może zwiększać ryzyko wznowy, na co również wskazują inni autorzy. Autorka w swoich badaniach podkreśla także skuteczność diagnostyczną badania 18-F fluorocholina PET/CT, w lokalizacji wznowy miejscowej i przerzutów odległych na co wskazują także inni autorzy. W dalszych częściach dyskusji autorka analizuje swoje wyniki badań dotyczące przerzutów w węzłach chłonnych i przerzutów odległych w odniesieniu do danych literaturowych wskazując zarówno na podobieństwa jak i drobne różnice. Ostatecznie doktorantka odnosi się do metod leczenia raka

przytarczyć, podkreśla, podobnie jak inni autorzy, znaczenie operacji „en bloc” w uzyskaniu radykalności zabiegu. W odniesieniu do radioterapii doktorantka, podobnie jak inni autorzy, wskazuje, że nie jest rutynowo stosowana w leczeniu adiuwantowym, a decyzja o jej przeprowadzeniu powinna być podejmowana indywidualnie. Reasumując dyskusja napisana jest dobrze.

W wyniku przeprowadzonych badań doktorantka wyciągnęła 7 wniosków, które znajdują uzasadnienie w wykonanych badaniach. Jednakże wnioski są zbyt rozbudowane, częściowo są powtórzeniem wyników i wymagają przeredagowania przed publikacją pracy.

Streszczenie w języku polskim i angielskim nie budzi zastrzeżeń. Wyjaśnieniu wymaga jedynie liczebność grupy C. W streszczeniu pracy doktorantka określiła liczebność grupy C na 20 osób, a w wynikach na 10 osób.

Piśmiennictwo zawiera 185 pozycji na 9 stronach maszynopisu z lat 1904-2021r. Przeważają pozycje z ostatnich lat. Piśmiennictwo jest prawidłowo cytowane.

Podsumowanie: przedstawiona mi do recenzji rozprawa spełnia wszelkie wymogi rozprawy na stopień doktora nauk medycznych, a poczynione uwagi wynikające z obowiązków recenzenta nie umniejszają w żaden sposób wartości rozprawy, przeto wnoszę do Rady Naukowej Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie o dopuszczenie lekarz Barbary Michalik do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Szczepan 02.12.2021



Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
Państwowy Instytut Badawczy
ul. Chałubińskiego 1
01-645 Warszawa
tel. 22 628 10 00
fax 22 628 10 01
www.iop.edu.pl