

Kraków, 02.01.2022

Dr hab. n. med. Agata Bałdys-Waligórska
Katedra Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii
Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego
ul. G. Herlinga-Grudzińskiego 1
30-705 Kraków

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lek. Barbara Michalik

**Ocena klinicznego przebiegu, podłoża genetycznego, czynników
prognostycznych i skuteczności różnych sposobów leczenia, celem
dokonania próby standaryzacji postępowania diagnostycznego
i terapeutycznego u chorych z rozpoznaniem raka przytarczyc**

Promotor:

Dr hab. n. med. Beata Jurecka-Lubieniecka

Rak przytarczyc (RP) jest rzadką chorobą, o czym może świadczyć rejestr Narodowego Instytutu Onkologii (NIO) w Gliwicach, gdzie w latach 1995 – 2018 zarejestrowano 49. pacjentów z rozpoznaniem raka przytarczyc. NIO oddział w Gliwicach jest wiodącym ośrodkiem onkologicznym w województwie śląskim liczącym około 4,6 mln ludności, z czego wynika, że średnia częstości zachorowania na RP wynosiła w tym czasie około 4 przypadki/10 mln/rok.

W 2017 r. opublikowano bazę chorych na RP w Finlandii, która obejmowała 32 chorych, a w największej od dawna prowadzonej bazie SEER w USA zidentyfikowano w 2018 r. 520 pacjentów z RP.

Niska częstość występowania RP w istotny sposób ogranicza możliwości badawcze.

Dostępne publikacje zwykle przedstawiają analizy małych grup chorych lub opis pojedynczych przypadków, jakiegokolwiek badania epidemiologiczne możliwe są tylko na podstawie metaanaliz danych z kilku publikacji. Badanie histopatologiczne nie zawsze jest rozstrzygające, ze względu na brak cech zdecydowanie odróżniających chorobę złośliwą od łagodnego gruczolaka przytarczyc, szczególnie kiedy nie stwierdza się jeszcze przerzutów. BAC guza przytarczyc w zasadzie nie jest zalecana ze względu na możliwość rozsiewu raka drogą igły.

Z powodu rzadkości choroby, trudności diagnostycznych i braku badań prospektywnych dotyczących przebiegu choroby, czasu przeżycia, czynników ryzyka wpływających na rokowanie, klasyfikacja TNM została opublikowana po raz pierwszy w „WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs” dopiero w roku 2017 z zastrzeżeniem, że brak jest wystarczających danych aby zaproponować system oceny stopnia zaawansowania choroby (staging system).

Podobne trudności napotyka wybór leczenia zaawansowanego raka przytarczyc. Nie stosuje się standardowej radioterapii RP, chemioterapia nie jest rutynowo stosowana, ponieważ dotychczasowe próby chemioterapii okazały się nieskuteczne.

Obecne protokoły badawcze dla zaawansowanego RP obejmują profilowanie molekularne w celu poszukiwania ukierunkowanej terapii systemowej, co w przyszłości może otworzyć drogę do farmakoterapii.

Lek. med. Barbara Michalik podjęła trudne zadanie kompleksowej i wielokierunkowej analizy bazy danych pacjentów chorych na raka przytarczyc leczonych w NIO, oddział w Gliwicach z zamiarem podjęcia próby standaryzacji postępowania diagnostycznego i terapeutycznego oraz nadzoru przebiegu choroby.

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych lek. med. Barbary Michalik została przedstawiona do recenzji jako oprawiony 195. stronicowy maszynopis zawierający 69 tabel i

66 rycin, 185 pozycji piśmiennictwa ułożonych w kolejności cytowania. Praca ma typowy układ rozdziałów, są to: spis treści, wstęp, założenia i cel pracy, materiał i metody, wyniki badań, wyniki końcowe, dyskusja, wnioski i podsumowanie, piśmiennictwo, streszczenie w języku polskim i angielskim, spis tabel, spis rycin, załączniki oraz wykaz stosowanych skrótów,

WSTĘP

W obszernym i dobrze udokumentowanym przeglądzie piśmiennictwa wstępie, Autorka pracy opisała:

1. **Epidemiologię raka przytarczyc (RP)**, zwracając uwagę na rzadkość występowania tej choroby, jeszcze rzadsze występowanie raka przytarczyc w pierwotnej nadczynności przytarczyc oraz trudności diagnostyczne w rozpoznaniu niezwykle rzadko występującego raka przytarczyc nieczynnego hormonalnie.
2. **Etiologię i podłoże genetyczne raka przytarczyc**
Etiologia raka przytarczyc ma podłoże genetyczne i być może środowiskowe. Większość przypadków RP ma charakter sporadyczny, chociaż można spotkać dziedziczne postaci choroby związane z RP takie jak: zespół nadczynności przytarczyc i guza szczęki (Hyperparathyroidism-Jaw Tumor: HPT-JT) u podstaw którego leżą mutacje w genie *CDC73 (HRPT2)*, izolowaną rodzinną pierwotną nadczynność przytarczyc (zmiany w genie *CDC73 (HRPT2)*) lub rzadziej zespoły mnogich nowotworów gruczołów dokrewnych MEN1 (mutacja germinalna genu supresorowego *MEN1*) i MEN2A (spowodowany mutacją germinálną protoonkogenu *RET*).
3. **Klasyfikację i ocenę zaawansowania raka przytarczyc** opartą na badaniu histopatologicznym, nie zawsze rozstrzygającym ze względu na brak cech, które mogą zdecydowanie odróżnić chorobę złośliwą od łagodnej. Autorka przedstawia klasyfikację TNM, która ze względu na rzadkość choroby została opublikowana w „WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs” po raz pierwszy dopiero w 2017 r. jak również inne klinicznie przydatne prognostyczne systemy klasyfikacji Shaha i Schulte (2012), pomagające określić stopień zaawansowania i ryzyko niepomyślnego przebiegu choroby.
4. **Badania obrazowe, czynnościowe, biopsję aspiracyjną cienkoigłową celowaną (BACC)** oceniając ich przydatność w diagnostyce RP i cechy różnicujące pomiędzy gruczolakiem i RP. Poza rutynowo wykonywanymi CT, MRI, scyntyografią ^{99m}Tc MIBI i scyntyografią kości, Doktorantka zwróciła uwagę na możliwość wykorzystania PET/CT z ¹⁸F-fluorocholiną do oceny zaawansowania choroby. Szczególne zalecenia dotyczące BACC w przypadku podejrzenia RP, której należy unikać, ze względu na ryzyko wysiewu komórek raka drogą igły. Nie zaleca się BACC przed pierwszą operacją, również ze względu na trudności w różnicowaniu gruczolaka i raka przytarczyc w badaniach cytologicznych.
5. **Leczenie raka przytarczyc** – dotychczas wczesna „en bloc” resekcja pierwotnego guza z marginesem R0 pozostaje najlepszym leczeniem z wyboru, opartym na dowodach naukowych. W raku nieoperacyjnym czy rozsianym głównym problemem jest leczenie hiperkalcemii z którą wiąże się większa śmiertelność. Radioterapia nie jest rutynowo stosowana w leczeniu, brak standardowej radioterapii, pomimo tego, iż RP obecnie uważa się za nowotwór wrażliwy na promieniowanie. Podobnie chemioterapia nie jest rutynowo stosowana w RP, ponieważ dotychczasowe próby chemioterapii okazały się nieskuteczne. Być może leczenie skojarzone z temozolomidem, inhibitory kinazy tyrozynowej lub immunoterapia anty-hPTH okażą się skuteczne w dalszych badaniach klinicznych.

6. Autorka omawia w kontekście ryzyka nawrotu i zgonu **czynniki wpływające na rokowanie w raku przytarczyc** takie jak płeć męska i młodszy wiek w chwili rozpoznania, zajęcie węzłów chłonnych, przerzuty odległe, inwazja naczyniowa, rodzaj pierwszej operacji (lokalne wycięcie zamiast resekcji „en bloc”), wysokie stężenie wapnia, RP nieczynnny hormonalnie,
7. **Naturalny przebieg choroby, nawroty, czas przeżycia.** Doktorantka zwraca uwagę na dużą rozpiętość czasu wolnego od progresji choroby (PFS) od 2-23 lat, oraz 5. i 10. letnie wskaźniki ogólnego przeżycia dla RP, które wynosiły odpowiednio 85,5% i 49,1%, oraz 5. i 10. letnie wskaźniki przeżycia po resekcji „en bloc” odpowiednio 90% i 67,5%.

ZAŁOŻENIA PRACY

Rak przytarczyc (RP) jest rzadką chorobą, co utrudnia prowadzenie badań epidemiologicznych czy prospektywnych z udziałem większej liczby chorych. Publikacje oceniające czas całkowitego przeżycia czy czas wolny od progresji, analizujące czynniki prognostyczne lub czynniki ryzyka zgonu oparte są na badaniach stosunkowo małych grup pacjentów z RP.

Dlatego Doktorantka postawiła sobie za

Cel rozprawy doktorskiej analizę wybranej grupy polskich chorych z rozpoznaniem raka przytarczyc, dla podjęcia próby standaryzacji postępowania diagnostycznego i terapeutycznego oraz nadzoru przebiegu choroby.

Cele szczegółowe obejmują:

1. Analizę przebiegu klinicznego: zaawansowanie miejscowe, naciekanie naczyń, obecność przerzutów do węzłów chłonnych i przerzutów odległych, przedoperacyjne stężenie PTHin i stężenie $[Ca^{++}]$, hiperkalcemia, oraz analiza nawrotów i progresji morfologicznej i biochemicznej.
2. Ocenę częstości występowania raka przytarczyc w pierwotnej nadczynności przytarczyc (PNP)
3. Zbadanie częstości występowania mutacji genów *CDC73 (HRPT2)*, *MEN1*
4. Ocenę skuteczności zastosowanej terapii: leczenia operacyjnego, radioterapii, chemioterapii i leczenia farmakologicznego hiperkalcemii (w tym szczególnie terapii cynakalcetem).
5. Ocenę przebiegu choroby po przeprowadzonych terapiach.
6. Identyfikację czynników wystąpienia ryzyka nawrotu/progresji choroby i zgonu .

MATERIAŁ I METODY

Do badania zakwalifikowano 49 chorych z rozpoznaniem potwierdzonym w NIO, którzy byli monitorowani i leczeni w Zakładzie Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Narodowego Instytutu Onkologii, Państwowego Instytutu Badawczego, oddziale w Gliwicach, na przestrzeni 23 lat (1995 – 2018), u których rozpoznanie RP postawiono w latach 1987 - 2017.

W ocenie zaawansowania choroby Autorka posłużyła się prognostycznym systemem klasyfikacji Schulte (b) z 2012 r., który opiera się na kryterium naciekania i rozprzestrzeniania guza, a nie na wielkości guza pierwotnego. U pacjentów z grupy ryzyka niskiego stwierdza się naciekanie tylko torebki guza (klasa I). U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka stwierdza się naciekanie naczyń (klasa II), przerzuty do węzłów chłonnych (klasa III) lub przerzuty odległe (klasa IV).

W oparciu o powyższą klasyfikację, Doktorantka podzieliła chorych na trzy grupy:

- grupa A: chorzy z jawną chorobą, z przerzutami odległymi lub zajęciem węzłów chłonnych

- grupa B: chorzy tylko z naciekiem torebki lub naczyń
- grupa C: chorzy z brakiem informacji o inwazji.

Doktorantka ustaliła kryteria włączenia do badania:

1. Potwierdzony histopatologicznie rak przytarczyc.
2. Chorzy diagnozowani / leczeni w NIO oddział Gliwice w latach 1995-2018.
3. Analiza na podstawie informacji dostępnych w dokumentacji medycznej NIO w Gliwicach.
4. Co najmniej roczny okres obserwacji od daty rozpoznania choroby.

W celu określenia częstość występowania raka przytarczyc w pierwotnej nadczynności przytarczyc (PNP), w określeniu liczby chorych z pierwszorazowym rozpoznaniem PNP, posłużono się danymi informatycznymi z bazy elektronicznej NIO w Gliwicach dostępnymi od 2000 r.. Badanie ma charakter retrospektywny z anonimizacją danych chorych. Uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Nr KB/430-05/19 z dnia 10.01.2019r.

Wykonano następujące badania:

biochemiczne [stężenia Ca^{++}],
hormonalne [stężenia PTHin],
obrazowe [USG, CT, MR],
funkcjonalne [scyntygrafia ^{99}Tc MIBI SPECT/CT, ^{18}F -fluorocholina PET/CT].
genetyczne [analiza DNA w kierunku zmian w genie: *CDC73* (*HRPT2*) metodą Sangera i NGS oraz w genie *MEN1* metodą HRM, metodą Sangera i NGS]

Analiza statystyczna

W przedstawionej do oceny pracy doktorskiej Doktorantka posłużyła się zaawansowanymi metodami matematycznymi stosowanymi w analizie danych onkologicznych, takimi jak:

Regresja Coxa - czyli model proporcjonalnego ryzyka zastosowano do wyznaczenia ryzyka przedwczesnego nawrotu choroby i zgonu badanych pacjentów.

Mediana czasu przeżycia i krzywa przeżycia Kaplana-Meiera - do oceny czasu do nawrotu choroby i czasu całkowitego przeżycia pacjentów zastosowano krzywe przeżycia Kaplana-Meiera.

Wykres drzewkowy (forest plot) - wykorzystano do wizualizacji wyników, ponieważ pozwala na ocenę wielkości obciążenia związanego z występowaniem „braków danych”.

Regresja logistyczna - do określenia tzw. ilorazu szans (OR) wystąpienia danego zdarzenia klinicznego w badanej populacji do wystąpienia tego samego zdarzenia w populacji porównywanej.

Przeżycie całkowite (OS - overall survival) - zdefiniowano jako czas od diagnozy do zgonu z powodu raka przytarczyc lub ostatniej znanej daty przeżycia.

Czas przeżycia wolny od progresji (PFS- progression free survival), zdefiniowano jako czas od randomizacji do daty ostatniej obserwacji bez progresji (morfologicznej i biochemicznej) lub zgonu. Punktem randomizacji było przeprowadzenie radioterapii lub chemioterapii.

Analizy przeprowadzono przy użyciu pakietu oprogramowania R w wersji 4.0.1 (R Foundation for Statistical Computing; <http://www.r-project.org>) i Statistica 13.1 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA). Dwustronną wartość $p < 0,05$ uznano za istotną statystycznie.

WYNIKI

1. **Podłoże genetyczne:** zmiany w genie *CDC73* (*HRPT2*) stwierdzono u 6,25% chorych badanych w tym kierunku, zmianę w genie *MEN1* rozpoznano u jednej chorej

- **Przebieg kliniczny choroby:**
 - wielkość guza pierwotnego 1-7 cm, średnia wielkość guza 3,3
 - naciek torebki guza i naciek naczyń obserwowano u 45% chorych, izolowany naciek torebki u 16%, a izolowany naciek naczyń u 4% chorych
 - udział chorych z przerzutami odległymi 31% i węzłowymi 31%
 - RP stanowił 2,4% PNP, 90% raków było czynnych a 10% nieczynnych hormonalnie
 - Przedoperacyjne stężenia Ca^{++} całej grupy wynosiły średnio 1,74 mmol/l, a średnia stężenia PTHin dla całej grupy wynosiła 1704pg/m
 - Największy odsetek powikłań narządowych PNP stanowiły choroby nerek (~ 86%)
 - Około 47% chorych doświadczyło nawrotów/progresji (morfologicznych i biochemicznych) choroby.
 - Wskaźnik miejscowego nawrotu wynosił 41%, przy średniej przeżycia 8,7 lat
 - Mediany czasu wystąpienia pierwszych zdarzeń: wznowa (1 rok), przerzut (1,5 roku), nawrót / ujawnienie PNP (3,5 roku), progresja morfologiczna (3 lata) i biochemiczna (1,25 roku),.
 - Najczęstsze przerzuty odległe występowały do płuc i śródpiersia, a u 26,6% chorych pierwszorazowe ich wykrycie dotyczyło już kilku regionów.
 - Badanie ^{18}F -fluorocholina PET/CT było dobrym narzędziem w lokalizacji miejsca nawrotu i przeważało nad scyntyografią $^{99\text{m}}\text{TcMIBI}$ SPECT/CT zwłaszcza w przypadku progresji biochemicznej
2. Metodą regresji Coxa przeprowadzono **analizę czynników ryzyka nawrotów/progresji** (zdarzeń morfologicznych i biochemicznych). Płeć i wiek rozpoznania nie były czynnikami ryzyka. Czynnikiem ryzyka wznowy były: guz $\geq 3,5\text{cm}$, izolowana angioinwazja w porównaniu do grupy referencyjnej z naciekiem torebki, przerzuty węzłowe i odległe. Ryzyko przerzutów odległych wzrastało przy przerzutach do węzłów, a ryzyko nawrotu PNP wzrastało głównie w przerzutach odległych.
 3. **Efekty przeprowadzonych terapii.**
 - **Operacja „en bloc”** zwiększała uzyskanie radykalności do 1 roku w porównaniu do usunięcia tylko guza (66 vs. 53%) o 13%. Uzyskanie radykalności do 1 roku zmniejszało ryzyko powstania wznowy / przerzutu.
 - Prawie 1/3 chorych była poddana radioterapii. Remisję lub stabilizację uzyskano u ~ 36%, na średnio 11,8 lat (mediana 6), nawet u znacznej części chorych z progresją, przez pewien czas (średnia ~ 2 lata) obserwowano stabilizację..
 - **Chemioterapii** poddano około 12% chorych i połowa z nich uzyskała przejściową stabilizację choroby na średnio 23 miesiące, ostatecznie progresję stwierdzono u wszystkich.
 - **Cynakalcet** stosowano u około 25% pacjentów z nawrotem PNP lub progresją biochemiczną. Remisję i stabilizację $\text{Ca}^{++} \leq 1,45\text{mmol/l}$ uzyskano u 54% pacjentów, obniżenie $\text{Ca}^{++} \leq 1,55\text{mmol/l}$ uzyskano u 61,5% leczonych cynakalcetem.
 4. **Rokowanie i zaawansowanie choroby na końcu obserwacji.**
Oceniono, że 33% pacjentów chorowało na raka przytarczyc wysokiego ryzyka, a 43% niskiego ryzyka. Remisję choroby uzyskało 67,3%, a progresję stwierdzono u 18,4% chorych.
 5. Metodą regresji Coxa przeprowadzono **analizę czynników ryzyka zgonu.**
 - W analizowanym interwale czasowym zmarło 26,5%, w średnim czasie 9,5 roku (mediana 7 lat).

- **Czynnikami ryzyka zgonu były:** niewydolność nerek, przerzuty do węzłów, chemioterapia, zmiany kostne, wzrost o 1mmol/l końcowego stężenia Ca^{++} i $\text{Ca}^{++} > 1,45\text{mmol/l}$, wzrost stężenia PTH o 1000pg/ml.
6. W badanych grupach A, B, C, stosując metodę regresji Coxa, **przeprowadzono analizę wpływu czynników wysokiego ryzyka na przebieg choroby.**
- W grupie A przerzuty do węzłów chłonnych wiązały się z ryzykiem wznowy, przerzutów, progresji morfologicznej i biochemicznej oraz zgonu.
 - Przerzuty odległe wiązały się z ryzykiem wznowy/nawrotu, PNP, progresji morfologicznej i biochemicznej, ale nie były czynnikiem ryzyka zgonu.
7. **Zachorowalność na raka przytarczyc w latach 1987-2017.**
- Stwierdzono **wzrost zachorowań** z 0,43/10 mln ludności/rok w roku 1987 do 8,7/10 mln ludności/rok w roku 2017.
 - **Przeżycia całkowite**, w tym 5- i 10-letnie dla całej grupy wynosiły odpowiednio 94% i 77%, a dla grupy A 90% i 68%., odpowiednio. Nie stwierdzono znamiennej różnicy w przeżyciu między grupami A, B, C. Czynnikiem decydującym o całkowitym przeżyciu była progresja choroby.

DYSKUSJA Autorki z wynikami uzyskanymi przez innych badaczy została przeprowadzona umiejętnie, świadczy o znajomości zagadnień związanych z patogenezą raka przytarczyc, naturalnym przebiegiem choroby i z czynnikami wpływającymi na rokowanie w tej rzadkiej chorobie. Doktorantka zwraca uwagę na trudności diagnostyczne i kontrowersje wokół klasyfikacji i oceny stopnia zaawansowania RP.

Autorka porównuje wyniki uzyskane w niniejszej pracy z opublikowanymi badaniami innych autorów. Swobodnie posługuje się piśmiennictwem w dyskusji i wykazuje dobrą znajomość aktualnego piśmiennictwa anglojęzycznego bardzo licznie cytowanego w tekście (185 pozycji).

Należy podkreślić, że nie ma dostępnego obszernego piśmiennictwa na temat raka przytarczyc, jak również zwykle nie są to badania oparte na analizie dużej liczby przypadków, autorzy tych publikacji często przedstawiają wyniki metaanaliz opartych na danych pochodzących z kilku publikacji. Tym cenniejszy jest praca Doktorantki, która wielokierunkowo analizuje bazę danych dostępną w IO Gliwice.

Podsumowując Dyskusję Autorka wyciąga następujące

WNIOSKI:

1. Analiza dostępnej w NIO w Gliwicach bazy RP pozwoliła scharakteryzować fenotyp tych guzów pod względem zaawansowania miejscowego i ogólnego, stanu hormonalnego i biochemicznego, powikłań, nawrotów i progresji.
2. Pierwotna nadczynność przytarczyc w zespole MEN1, potwierdzonym obecnością mutacji w genie *MEN1* nie wyklucza RP.
3. Stwierdzono wzrost częstości zachorowania na RP do 8,7/10 mln ludności/rok w 2017 r. oraz oceniono, że RP stanowił 2,4% PNP. Z kolei 10% RP było nieczynnych hormonalnie.

4. Mediana przedoperacyjnego stężenia Ca^{++} wynosiła 1,715mmol/l (średnia 1,74), natomiast u chorych z rozpoznaną PNP mediana 1,72mmol/l (średnia 1,76). Mediana przedoperacyjnego stężenia PTHin wynosiła 1167pg/ml (średnia 1704), natomiast u chorych z PNP; mediana 1093pg/ml (średnia 1719). Wyznaczone wartości mogą być pomocne dla przedoperacyjnego rozpoznania RP.

5. Obiecujące wyniki badania ^{18}F -fluorocholiną PET/CT pozwoliły wysunąć wniosek, że badanie to powinno być wykonywane w zaawansowanym RP dla optymalizacji postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.

6. Analiza czynników ryzyka zdarzeń morfologicznych/biochemicznych i zgonu pozwoliła na zidentyfikowanie czynników rokowniczych w RP. Czynnikiem ryzyka wznowy miejscowej był: guz $\geq 3,5$ cm), izolowana angioinwazja w porównaniu do grupy z naciekiem torebki/naczyń, przerzuty węzłowe i przerzuty odległe.

Podsumowując pracę Doktorantka wykorzystuje wnioski wynikające z analizy skuteczności terapii i czynników ryzyka zgonu i podejmuje próbę standaryzacji postępowania terapeutycznego i monitorowania choroby.

- Wczesna operacja „en bloc” pierwotnego guza z marginesem R0 okazała się w analizie Doktorantki najlepszym leczeniem z wyboru w porównaniu do usunięcia tylko guza i dawała możliwość uzyskania radykalności zabiegu do 1 roku. Osiągnięcie radykalności do 1 roku zmniejszało ryzyko wznowy/przerzutu, hamowało progresję i zmniejszało ryzyko zgonu.
- W badanej grupie chorych remisję lub stabilizację u ponad 1/3 chorych uzyskano przy pomocy radioterapii, a u części chorych z progresją, przez pewien czas obserwowano stabilizację choroby. Autorka postuluje, że radioterapia mogłaby mieć większe zastosowanie, zwłaszcza po wyczerpaniu możliwości zabiegowych. Pozostaje dyskusyjne, czy należy stosować drugą radioterapię, być może w wybranych przypadkach.
- Na podstawie analizy regresji stężenia Ca^{++} jako czynnika ryzyka zgonu Doktorantka stwierdziła, że końcowe stężenie $\text{Ca}^{++} > 1,45\text{mmol/l}$, zwiększało to ryzyko. Leczenie cynakalcetem pozwoliło na uzyskanie remisji/stabilizacji biochemicznej ($\text{Ca}^{++} \leq 1,45\text{mmol/l}$) u ponad połowy poddanych terapii.
- Terapia w RP powinna być intensywna i skojarzona (leczenia operacyjne, radioterapię i farmakologiczne leczenie hiperkalcemii np. cynakalcetem), celowana na utrzymanie możliwie niskiego stężenia PTH i stężenia $\text{Ca}^{++} \leq 1,45\text{mmol/l}$ oraz wydolności nerek, która jest kluczowym czynnikiem ryzyka zgonu.
- Progresja morfologiczna i biochemiczna są istotnymi czynnikami ryzyka zgonu. Jeżeli uda się ostatecznie uzyskać morfologiczną radykalność, zmniejszy to ryzyko zgonu o 70%. Wszyscy pacjenci z RP powinni być monitorowani do końca życia, ponieważ nawrót i progresja choroby mogą pojawić się nawet za kilkanaście lat.

PODSUMOWANIE oceny pracy

Przedstawiona do recenzji praca dotyczy bardzo rzadko występującego schorzenia onkologicznego jakim jest rak przytarczyc (RP).

Autorka pracy dokonała szczegółowej analizy przebiegu choroby pacjentów z RP, dostępnych w rejestrze NIO, leczonych w latach 1995 – 2018 w celu określenia fenotypu raka przytarczyc. Oceniała podłoże genetyczne RP w aspekcie dwóch genów: *MEN1* i *CDC73*. Ponadto oceniła zachorowalność na RP oraz częstość jego występowania w PNP. Dla oceny zaawansowania

choroby wykorzystała badanie ^{18}F -fluorocholina PET/CT, które, jak sugeruje Doktorantka, powinno należeć do kanonów diagnostycznych w zaawansowanym RP.

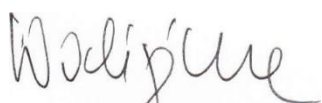
Zidentyfikowała czynniki rokownicze w RP, a analiza czynników ryzyka zgonu i analiza efektów terapii, pozwoliła Autorce na dokonanie próby standaryzacji postępowania terapeutycznego oraz nadzoru przebiegu choroby. Praca ma znaczenie kliniczne i wnioski jakie formułuje Autorka mogą być wykorzystane praktycznie.

Go Z obowiązku recenzenta chciałabym podzielić się uwagami nasuwającymi się podczas analizy pracy:

1. "Założenia pracy" są w dużej mierze niepotrzebnym skróceniem wstępu
2. We „Wnioskach i podsumowaniu” Autorka zawarła byt wiele szczegółów i wyników analizy statystycznej, które można znaleźć w obszernym rozdziale „Wyniki”
3. We „Wnioskach” Autorka zauważa, że wzrosła częstość zachorowania na RP, tymczasem jest to obserwacja, dotycząca wzrostu wykrywalności raka przytarczyc, wnioskiem byłoby ustalenie przyczyny wynikające z analizy danych przeprowadzonej przez Autorkę.
4. We Wniosku 4 (wg numeracji w niniejszej recenzji) Autorka podaje **wyniki** średnich i median stężeń przedoperacyjnych Ca^{++} i PTHin, a wyciągnięty wniosek, że mogą one być przydatne do przedoperacyjnego rozpoznania RP jest nieuzasadniony, ponieważ u wszystkich analizowanych pacjentów rozpoznano RP.
Dla wyciągnięcia wniosku o przydatności dla rozpoznania należałoby porównać stężenia Ca^{++} i PTHin pacjentów z RP i pacjentów z PNP z powodu gruczolaka przytarczyc.
5. Uogólniając, Doktorantka ma pewien problem z odróżnieniem wyniku od wniosku, stąd praca zawiera wiele powtórzeń w tych rozdziałach.
6. Praca jest przygotowana starannie pod względem redakcyjnym i graficznym, ale Autorka powinna bardziej krytycznie dokonywać wyboru materiału ilustracyjnego, ponieważ jego nadmiar nie służy lepszemu uzasadnieniu tez Autorki.
7. Praca zawiera uchybienia gramatyczne i stylistyczne np. „Oceniono grupę B i C (względem A) jako czynników ryzyka zdarzeń morfologicznych/biochemicznych”, czy „rodzaj operacji był czynnikiem ryzykiem zdarzenia” etc.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 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, z późn. Zm.). Oceniam ją pozytywnie za wybór bardzo interesującego i mało poznanego tematu, oryginalność oraz profesjonalne onkologiczne podejście do tematu. Praca z pewnością ma również duże znaczenie kliniczne/praktyczne.

Wnioskuje do **Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Curie-Skłodowskiej – Państwowego Instytutu Badawczego** o dopuszczenie Autorki lek. med. Barbary Michalik do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Kraków 02.01.2022

Dr hab. n. med. Agata Baldys-Waligórska, prof. nadzw. KA AFM

Katedra Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych

Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu

Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego

ul. Gustawa Herlinga -Grudzińskiego 1

30-705 Kraków

Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Nowacki

Koordinator ds. przewodów doktorskich

Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii

im. Marii Curie-Skłodowskiej –

Państwowego Instytutu Badawczego

Wielce Szanowny Panie Profesorze,

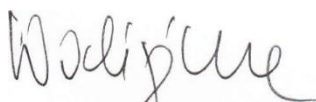
Przesyłam recenzję rozprawy doktorskiej lek. med. Barbary Michalik pt.:

„Ocena klinicznego przebiegu, podłoża genetycznego, czynników prognostycznych i skuteczności różnych sposobów leczenia, celem dokonania próby standaryzacji postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u chorych z rozpoznaniem raka przytarczyc”

która powstała w pod kierownictwem **Dr hab. n. med. Beaty Jureckiej-Lubienieckiej** w Zakładzie Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej NIO im. MSC, oddział w Gliwicach.

Uprzejmie informuję, że pracę oceniam pozytywnie, spełnia ona całkowicie wymagania stawiane rozprawom doktorskim i wnioskuję do **Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytut Badawczy Oddział w Gliwicach** o dopuszczenie Autorki lek. med. Barbary Michalik do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku



Dr hab. n. med. Agata Baldys-Waligórska