



UNIwersYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Uniwersyteckie Centrum Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej

Klinika Chirurgii Endokrynologicznej

Dr hab. n. med. Beata Wojtczak, prof. UMW

50-556 Wrocław, ul. Borowska 213

tel. (0-71) 734-35-00, fax. (0-71) 734-35-09

Wrocław, dnia 30.12.2024 r.

RECENZJA

Recenzja rozprawy doktorskiej **lek. Moniki Kaszczewskiej**

pt. „Analiza wpływu cech morfometrycznych przytarczyc u chorych z ich pierwotną nadczynnością na wybrane parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej”

Pierwotna nadczynność przytarczyc (PNP) jest jednym z najczęstszych zaburzeń endokrynologicznych. Schorzenie dotyka od 0.1 do 0.3% populacji ogólnej, występuje znacznie częściej u kobiet, ze stosunkiem płci wynoszącym od 3:1 do 4:1. Zachorowalność na PNP wzrasta z wiekiem i według badań jest wyższe u kobiet i rasy czarnej niż u mężczyzn czy innych ras. Szczyt zachorowania przypada na piątą i szóstą dekadę życia. Z uwagi na utratę estrogenów, kobiety w pierwszej dekadzie po menopauzie stanowią około połowę pacjentów, chociaż zaburzenie może występować w każdym wieku. Różnorodność obieranej strategii badań przesiewowych (m. in. w kierunku dysfunkcji przytarczyc), może wyjaśniać różnice w wykrywalności choroby oraz zaawansowania objawów, ale należy spodziewać się, że w kolejnych dekadach liczba pacjentów z PNP będzie wzrastać, zwłaszcza postaci bezobjawowej, która jak pokazują najnowsze badania obarczona jest także dolegliwościami klinicznymi i odchyleniami od normy w badaniach laboratoryjnych. Chirurgiczne leczenie przytarczyc wciąż pozostaje najskuteczniejszą metodą leczenia PNP, niemniej jednak obarczone jest ryzykiem powikłań takich jak: porażenie nerwu krtaniowego wstecznego, czy krwotoku pooperacyjnego. Stąd właściwa i terminowa kwalifikacja pacjentów do leczenia operacyjnego ma podstawowe znaczenie dla

uniknięcia powikłań PNP i uzyskania optymalnego wyniku terapeutycznego. Z tego powodu wybór tematu badań Doktorantki uważam za trafny i ciekawy oraz ważny z medycznego i naukowego punktu widzenia. Należy podkreślić, że rozprawa doktorska powstała pod opieką recenzenta- dr hab. n. med. Witolda Chudzińskiego- wybitnego specjalisty i eksperta w dziedzinie chirurgii przytarczyc.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska składa się z kopii trzech prac współautorstwa Doktorantki, które zostały poprzedzone spisem treści, wykazem skrótów, streszczeniem w języku polskim i angielskim, opisem publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej wraz z ich oceną parametryczną. W rozprawie doktorskiej zamieszczone są typowe rozdziały: wstęp, założenia i cele pracy, wnioski, piśmiennictwo, a także dołączone są oświadczenia współautorów publikacji o procentowym udziale każdego z nich w powstawaniu publikacji wchodzących w skład rozprawy, dołączona jest też zgoda komisji bioetycznej.

Na rozprawę doktorską składają się następujące publikacje:

- 1) Kaszczewska, M., Chudziński, W., Kaszczewski, P., Popow, M., Grzybowski, J., Skowrońska-Szcześniak, A., Kozubek, H., & Gałązka, Z. (2023). Cystic Parathyroid Adenomas as a Risk Factor for Severe Hypercalcemia. *Journal of clinical medicine*, 12(15), 4939. <https://doi.org/10.3390/jcm12154939>
- 2) Kaszczewska M, Chudziński W, Kaszczewska J et al. Do large parathyroid adenomas increase the risk of severe hypercalcemia?. *Pol Przegl Chir.* (2024);96(3):1-11. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0054.4440>.
- 3) Kaszczewska, M., Popow, M., Chudziński, W., Kaszczewska, J., Bogdańska, M., Podgórska, J., Czarniecka, A., & Gałązka, Z. (2021). A Woman with a 27-Year History of Hyperparathyroidism and Hypercalcemia Who Was Diagnosed with Low-Grade Parathyroid Carcinoma. *The American journal of case reports*, 22, e930301. <https://doi.org/10.12659/AJCR.930301>

Łączny wymiar bibliometryczny publikacji wchodzących w skład rozprawy: **IF: 4,5; punktacja ministerialna: 310.**

Cykl tworzą dwie oryginalne pełno tekstowe prace naukowe oraz jeden opis przypadku. Zostały one opublikowane w języku angielskim w renomowanych czasopismach zagranicznych, jak i krajowym o zasięgu międzynarodowym. We wszystkich pracach Doktorantka jest pierwszym autorem.

We wstępie Autorka przedstawia rys historyczny, epidemiologię PNP oraz anatomię przytarczyc. Następnie w sposób zwięzły i niezwykle przemyślany przedstawia mechanizmy prowadzące do hiperkalcemii. Etiologia PNP, jej manifestacja kliniczna, diagnostyka i leczenie opisane są w sposób zwięzły i bardzo interesujący. Pragnę podkreślić, że temat dotyczący

hiperkalcemii i nadczynności przytarczyc- jest tematem bardzo szerokim i trudnym; a jego przedstawienie w tak klarowny i czytelny sposób niewątpliwie wymaga ogromnej wiedzy i przede wszystkim doświadczenia klinicznego. Takie wprowadzenie przybliży czytelnikowi problematykę pracy i przemawia za bardzo dobrą orientacją Doktorantki w temacie własnych badań. Zachęcałabym Doktorantkę do opublikowania pracy poglądowej na podstawie materiału zawartego we wstępie, bo to bardzo wartościowa część przedstawionej mi pracy doktorskiej.

Celem pracy Doktorantki była identyfikacja wybranych czynników ryzyka ciężkiej hiperkalcemii, w tym parametrów morfometrycznych przytarczyc oraz analiza ich wpływu na gospodarkę wapniowo-fosforanową. W celu realizacji badań przeprowadzono badanie retrospektywne, które obejmowało grupę 117 chorych z pierwotną nadczynnością przytarczyc leczonych w Klinice Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2018–2022. U wszystkich chorych wykonano paratyroidektomię.

Podsumowanie wyników

W pierwszej pracy pod tytułem „Cystic Parathyroid Adenomas as a Risk Factor for Severe Hypercalcemia” analizowano wpływ obecności torbieli przytarczyc na gospodarkę wapniowo-fosforanową. Porównano łącznie 17 pacjentów z PNP i torbielami przytarczyc (grupa badana) z grupą 100 pacjentów z nadczynnością przytarczyc spowodowaną gruczolakiem lub rozrostem (grupa kontrolna). Na podstawie przeprowadzonych badań zauważono, że zmiany torbielowate przytarczyc miały statystycznie większą objętość niż zmiany nietorbielowate. Obecność zmian torbielowatych wiązała się ze statystycznie wyższym przedoperacyjnym stężeniem PTH i wapnia we krwi, większym wydalaniem wapnia z moczem, a także niższym stężeniem fosforu i większym niedoborem witaminy D3 w stosunku do zmian nie torbielowatych o podobnej wielkości, co może przemawiać za wyższym ryzykiem ciężkiej hiperkalcemii w grupie chorych ze zmianami torbielowatymi. W związku z powyższym autorzy uważają, że zmiany torbielowate powinny być rozważane jako jeden z czynników ryzyka rozwinięcia ciężkiej hiperkalcemii i przełomu hiperkalcemicznego. Pacjenci z rozpoznanymi zmianami torbielowatymi przytarczyc wymagają częstszej kontroli i dokładniejszej opieki medycznej. Ze względu na większe ryzyko wystąpienia ciężkiej hiperkalcemii, pacjenci ze zmianami torbielowatymi mogą wymagać wcześniejszej kwalifikacji do leczenia operacyjnego, nawet w przypadku bezobjawowej lub skąpo objawowej nadczynności przytarczyc. Uważam ten wniosek za bardzo praktyczny z klinicznego punktu widzenia i jest cenną uwagą zarówno dla chirurgów, jak i endokrynologów kwalifikujących do operacji przytarczyc.

Drugi artykuł zatytułowany „Does large parathyroid adenomas increase risk of severe hypercalcemia?” porównuje duże i małe zmiany nietorbielowate. Gruczolaki duże lub olbrzymie stanowią nie więcej niż 1,5% wszystkich gruczolaków przytarczyc a ich masa (w zależności od opracowania) jest większa niż 2,0 – 3,5g i mieści się powyżej 90-95 percentyla. Na podstawie przeprowadzonych badań zauważono, że obecność większych guzów była związana z wyższym

stężeniem PTH i stężeniem wapnia oraz niższym stężeniem fosforu i witaminy D3. Duże guzy przytarczyc wykazywały też (w przeciwieństwie do małych zmian) pewne podobieństwa do raka przytarczyc – obecność zmian większych, zwykle powyżej 3cm oraz ciężką hiperkalcemię wynikającą ze znacznego, kilkukrotnego przekroczenia norm PTH. W związku z tym obecność dużych guzów przytarczyc może być rozważana jako niezależny czynnik ryzyka ciężkiej hiperkalcemii, a pacjenci powinni zostać objęci regularną kontrolą i opieką medyczną. Ze względu na większe ryzyko wystąpienia ciężkiej hiperkalcemii u pacjentów z dużymi guzami przytarczyc, wcześniejsze leczenie operacyjne powinno być rozważane. Niedobór witaminy D3 u pacjentów z dużymi guzami przytarczyc może sugerować jego rolę w powstawaniu gruczolaków przytarczyc, a suplementacja niedoboru witaminy D3 jest zalecana w ogólnej populacji. Porównując objętości guzów przytarczyc otrzymane na podstawie badania USG z objętością zmierzoną podczas operacji stwierdzono, że badanie USG relatywnie niedoszacowywało objętości przytarczyc o około 0,3-0,4 ml, jednak ze względu na mniejszą objętość, było to bardziej zauważalne w przypadku zmian ogniskowych poniżej 2ml.

Trzecia praca to opis przypadku przedstawiającego historię wieloletniej nadczynności przytarczyc z nawracającą hiperkalcemią, w której ostateczną przyczyną okazał się rak przytarczyc o niskim stopniu złośliwości. Rak ten jest odpowiedzialny za mniej niż 1% przypadków pierwotnej nadczynności przytarczyc. Warto prześledzić ten przypadek, ze względu na rzadkość występowania raka przytarczyc.

Na podstawie badań Doktorantka sformułowała następujące wnioski:

1. Torbielowate gruczolaki przytarczyc w porównaniu ze zmianami litymi, cechują się istotnie wyższymi stężeniami PTH i wapnia w surowicy, przez co mogą zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkiej hiperkalcemii i przełomu hiperkalcemicznego.
2. Duże gruczolaki przytarczyc $>2\text{cm}^3$, w porównaniu ze zmianami o mniejszej objętości, są związane z istotnie podwyższonym stężeniem PTH i wapnia w surowicy, przez co mogą zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkiej hiperkalcemii i przełomu hiperkalcemicznego.
3. Stwierdzenie u chorego z pierwotną nadczynnością przytarczyc, w badaniach wizualizacyjnych, torbielowatej lub dużej ($>2\text{cm}^3$) zmiany w przytarczycy powinno stanowić przesłankę za rozważeniem przyspieszonego leczenia operacyjnego.
4. Szacując objętość przytarczyc na podstawie badania ultrasonograficznego, należy pamiętać, że zaniża ono objętość zmiany.
5. Pomimo wcześniejszego rozpoznania histopatologicznego gruczolaka u pacjentów z przetrwałą lub nawrotową hiperkalcemią zależną od PTH, należy wziąć pod uwagę także rozpoznanie raka przytarczyc.

W tekście rozprawy znalazłam bardzo nieliczne uchybienia językowe tzw. „literówki”. Ponadto na stronie 98 w „Podsumowaniu”, dotyczącym publikacji pierwszej, grupa chorych ze zmianami nie torbielowatymi została nazwana grupą badaną, a grupa chorych ze zmianami torbielowatymi- grupą kontrolną, a powinno być na odwrót zgodnie z publikacją. Na stronie 82 w publikacji drugiej- Ryc. 2F dotyczy porównania stężenia pooperacyjnego fosforu, a w opisie (strona 83) w tekście jest stężenie przedoperacyjne. Niniejsze uwagi dotyczą wyłącznie strony redakcyjnej, nie mają żadnego znaczenia merytorycznego.

Stwierdzam, że przekazana mi do oceny rozprawa doktorska przedstawia samodzielne rozwiązanie przez Autorkę problemu naukowego, ma istotne znaczenie praktyczne oraz stanowi ważny wkład w badania nad chorobami przytarczyc.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018 poz.16680”).

Wniosuję do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie **lek. Moniki Kaszczewskiej** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med. Beata Wojtczak, prof. UMW