

*Nywon apdy
HJW*

**Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
Państwowy Instytut Badawczy
02-781 Warszawa, ul. Roentgena 5 tel. 22 546-33-86
KLINIKA ENDOKRYNOLOGII ONKOLOGICZNEJ
I MEDYCYNY NUKLEARNEJ
Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Marek Dedecjus**

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lek. Moniki Kaszczewskiej**

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

Promotor dr hab. n. med. Witold Chudziński

Pierwotna nadczynność przytarczyc (PNP) jest jednym z najczęstszych schorzeń endokrynologicznych. Szacuje się, że dotyka od do 0,3% populacji ogólnej, występując znacznie częściej u kobiet, (K:M 3:1 do 4:1). Zachorowalność na PNP wzrasta z wiekiem a szczyt zachorowania przypada na piątą i szóstą dekadę życia.

Najczęstszą przyczyną PNP jest sporadyczny, pojedynczy gruczolak przytarczyc (80-90% przypadków). Do innych przyczyn zaliczamy: hiperplazję czterech przytarczyc (5-15%), mnogie gruczolaki (5%), raka przytarczyc (<1%).

Zwykle masa gruczolaka przytarczyc waha się w granicach 0,4-1,2 grama (g). „Duże” lub „olbrzymie” gruczolaki przytarczyc stanowią niewielki odsetek (mniej niż 1,5%) wszystkich gruczolaków przytarczyc. Przyjmuje się, że gruczolaki uznajemy za „olbrzymie” jeśli ich masa przekracza 2,0-3,5 grama lub średnica przekracza 3 cm. Torbielowate gruczolaki przytarczyc są rzadką przyczyną PNP (mniej niż 1-2%). W literaturze, począwszy od XIX wieku opisano

jedynie niespełna 400 przypadków torbieli przytarczyc, a pierwszy opis został wykonany przez Sandstroma w 1880 r.

Oceniana rozprawa doktorska oparta o cykl prac jest poświęcona ocenie wpływu cech morfologicznych przytarczyc na wybrane parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów z pierwotną nadczynnością przytarczyc. Wzrost dostępności do oznaczeń hormonalnych i elementów gospodarki wapniowo-fosforanowej i częstość pierwotnej nadczynności przytarczyc czyni badania Doktorantki bardzo aktualnymi i niezbędnymi w codziennej praktyce klinicznej zarówno endokrynologicznej, jak i chirurgicznej.

Rozprawa doktorska liczy 130 stron i obejmuje: wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską, wykaz stosowanych skrótów, streszczenie w języku polskim i w języku angielskim, wstęp do cyklu prac w języku polskim z piśmiennictwem, założenia i cel pracy kopie prac tworzących publikacji, podsumowanie i wnioski, opinie Komisji Bioetycznej oraz informacje o charakterze udziału i procentowym wkładzie współautorów w publikacjach. Tytuł pracy doktorskiej odpowiada tematyce analizowanych publikacji.

W skład rozprawy przedstawionej do recenzji wchodzi trzy publikacje oryginalne jedna z tych prac jest pracą oryginalną, opublikowaną w 2023 r. w czasopiśmie ze współczynnikiem oddziaływania (ang. impact factor, IF): IF 3.9; (140 punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego- MNiSW), druga praca oryginalna opublikowana w 2024 r. - IF 0,6 (100 punktów MNiSW), trzecia praca jest opisem przypadku i została opublikowana w 2021 r. - (70 punktów MNiSW). Łączna wartość IF publikacji wchodzących w skład niniejszej rozprawy wynosi 4,5 (310 punktów MNiSW). Prace wchodzące w skład cyklu są opracowaniami zbiorowymi, w których Doktorantka jest pierwszym autorem. Wkład Doktorantki niniejszej rozprawy w publikacjach został określony w każdej pracy na 60%, co znalazło potwierdzenie w oświadczeniach współautorów, które zostały zawarte na końcu rozprawy.

W odniesieniu do poddawanych analizie prac, Doktorantka dokonała wyboru tematu i koncepcji publikacji, przeglądu piśmiennictwa oraz odegrała główną rolę w opracowaniu manuskryptu. Doktorantka miała wiodącą rolę w zaplanowaniu prac badawczych będących przedmiotem tych publikacji, w opracowaniu i analizie wyników uzyskanych w badaniach oraz przygotowaniu manuskryptów do publikacji.

Bardzo dobrze napisany wstęp do publikacji zawiera piśmiennictwo obejmujące bardzo aktualne pozycje literatury i bardzo dokładny i ciekawie przedstawiony rys historii badań nad

przycerkami. W pierwszej pracy pod tytułem „Cystic Parathyroid Adenomas as a Risk Factor for Severe Hypercalcemia” Doktorantka poddała analizie wpływ obecności torbieli przycerk na gospodarkę wapniowo-fosforanową. Doktoranta przebadala łącznie 117 chorych, w tym 17 chorych ze zmianami torbielowymi, wyniki których odniosła do 100 chorych, u których nie stwierdzono zmian torbielowych w badaniu histopatologicznym. Grupy nie różniły się pod względem rozkładu wieku i płci pacjentów.

Gruczolaki przycerk występowały częściej u kobiet, zwykle były rozpoznawane w piątej i szóstej dekadzie życia. Badaną grupę chorych ze zmianami torbielowatymi stanowiły w większości kobiety (15 vs 2), średnia wieku wynosiła 58 lat:

- objętość gruczolaka przycerki była statystycznie wyższa w grupie chorych ze zmianami torbielowatymi w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio 2.5ml vs. 1.0ml, $p = 0.0055$);

- przedoperacyjne stężenie PTH było statystycznie wyższe w grupie chorych ze zmianami torbielowatymi w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio 261 pg/ml. vs. 146.5 pg/ml., $p = 0.0011$.); Dodatkowo obecność zmian torbielowych przycerki wiązała się z wyższym stężeniem PTH w surowicy w stosunku do zmian nietorbielowych o porównywalnej objętości.

Obecność zmian torbielowych 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 nietorbielowych o podobnej wielkości.

W Publikacji Numer 2 Doktorantka poddała ocenie duże i małe zmiany nietorbielowe.

Badaniem Doktorantka objęła 100 pacjentów operowanych w Klinice Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2018-2022. Za granicę wielkości Doktorantka przyjęła objętość gruczolaka większą lub równą 2 ml.

Doktorantka wykazała, że obecność gruczolaków przycerki o większych rozmiarach była związana z wyższym stężeniem PTH i stężeniem wapnia oraz niższym stężeniem fosforu i witaminy D3 w surowicy krwi tych pacjentów. Doktorantka postuluje, że obecność dużych guzów przycerki może być rozważana jako niezależny czynnik ryzyka ciężkiej

hiperkalcemii, a pacjenci powinni zostać objęci regularną kontrolą i opieką medyczną. Ponadto Doktorantka sugeruje, że obecność niedoboru witaminy D3 u pacjentów z dużymi guzami przystarczyc może sugerować jego rolę w powstawaniu gruczolaków przystarczyc. Porównując objętości guzów przystarczyc otrzymane na podstawie badania USG z objętością zmierzoną podczas operacji Doktorantka stwierdziła, że badanie USG relatywnie niedoszacowywało objętości przystarczyc o około 0,3-0,4 ml. jednak ze względu na mniejszą objętość, było to bardziej zauważalne w przypadku zmian ogniskowych poniżej 2ml. Zdaniem Recenzenta to ciekawe zjawisko, może być też skutkiem zmiany objętości gruczolów wskutek obróbki histopatologicznej. Czy Doktorantka podjęłaby się próby wyjaśnienia tego zjawiska? Powyższa obserwacja może być wstępem do dalszych interesujących badań nad wpływem obróbki histopatologicznej na objętość przystarczyc lub przyczyn niewłaściwego szacowania objętości gruczolów przystarczyczych w USG.

W pracy nr 3 Doktorantka przedstawiła historię wieloletniej nadczynności przystarczyc z nawracającą hiperkalcemią, w której ostateczną przyczyną okazał się rak przystarczyc o niskim stopniu złośliwości. Co ciekawe na postawienie ostatecznego rozpoznania pozwoliły: brak ekspresji parafibrominy w komórkach nowotworowych w połączeniu z badaniami genetycznymi sugerującymi monoklonalną proliferację raka przystarczyc, rozprzestrzenianie się guza oraz konsekwencje metaboliczne związane z efektem masy. Wnioski uzyskane z powyższych prac wskazują na konieczność brania pod uwagę w planowaniu leczenia gruczolaków przystarczyc parametrów morfologicznych, takich jak objętość i charakter torbielowaty gruczolaków. Ponadto, w wypadku wieloletniego przebiegu nawrotowej nadczynności przystarczycy, w szczególności połączonych z paratyromatozą należy wziąć pod uwagę w diagnostyce różnicowej raka przystarczyc.

Metodyka i wyniki zawarte w tych publikacjach zostały już ocenione przez recenzentów czasopism, w których ukazały się i merytorycznie nie budzą żadnych zastrzeżeń. Autorka rozprawy opisała tematykę, cel pracy, materiał i metody, wyniki i wnioski wynikające z prac oryginalnych, zawartych w cyklu publikacji. W streszczeniu (w języku polskim i angielskim) Doktorantka zawarła podsumowanie zagadnień omawianych w rozprawie oraz wnioski z przeprowadzonych badań. Są one poprawnie sformułowane i w pełni uzasadnione.

W podsumowaniu stwierdzam, że praca dowodzi umiejętności stawiania problemów badawczych, organizacji warsztatu badawczego, przedstawienia wyników badań i ich rzetelnej, krytycznej interpretacji. Rozprawa doktorska lek. Moniki Kaszczewskiej charakteryzuje się trafnością wyboru tematu. Praca jest uzupełnieniem dostępnego piśmiennictwa naukowego

i ma wartość kliniczną, zarówno dla lekarza endokrynologa jak i chirurga endokrynologicznego.

Stwierdzam, że przedłożona do recenzji rozprawa doktorska autorstwa lek. Moniki Kaszczewskiej spełnia wszystkie ustawowe wymogi i kryteria, jakim powinna odpowiadać praca na stopień doktora nauk medycznych. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym (Dz. U.2018 poz.1668). Zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Moniki Kaszczewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med.
MAREK RYDZIK
Specjalista I stopnia
ogólnej endokrynologii
Specjalista endokrynolog
Nr 1056424