

Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Czarniecka  
III Oddział Chirurgii Onkologicznej  
Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie  
Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach

Gliwice, 05.05.2023

## Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

**Lek. Jakub Migoń**

**„Analiza wybranych parametrów klinicznych i biochemicznych  
oraz skuteczności chirurgicznego leczenia chorych  
z pierwotną nadczynnością przytarczyc”**

Pierwotna nadczynność przytarczyc (PNP) to schorzenie prowadzące do bardzo poważnych zaburzeń metabolicznych, które nieleczone mogą stać się powodem powikłań narządowych, przyczyną znacznego pogorszenia stanu zdrowia i jakości życia chorego, a w konsekwencji prowadzić nawet do zgonu. Pomimo upływu lat, poszerzenia wiedzy dotyczącej schorzenia, rozwoju nowoczesnych metod diagnostycznych wykrywalność PNP, szczególnie we wczesnym, bezobjawowym stadium choroby, najlepszym do podjęcia skutecznego leczenia, pozostaje nadal niewystarczająca. Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w PTH zależnej PNP wymaga wielodyscyplinarnej współpracy i kompleksowego podejścia od momentu podejrzenia choroby poprzez diagnostykę i leczenie aż do opieki

pooperacyjnej i długoterminowej. Operacja, o ile to tylko możliwe, jest najlepszym i najbardziej skutecznym sposobem terapii w PNP. Niestety leczenie operacyjne, bywa trudne, wymaga odpowiedniego doświadczenia, wiąże się z istotnym odsetkiem niepowodzeń i zdarzeń niepożądanych,

zatem w tym kontekście, podjęta przez Doktoranta krytyczna analiza wyników własnych, z oceną skuteczności leczenia operacyjnego chorych na PNP, poszerzona o analizę wybranych parametrów klinicznych i biochemicznych wydaje mi się słuszna, celowa, praktyczna i potrzebna.

Do recenzji przedstawiono mi monografię stanowiącą kompleksową ocenę skuteczności leczenia operacyjnego PNP przeprowadzonego w pojedynczym ośrodku, z próbą usystematyzowania danych dotyczących obrazu klinicznego oraz zmian biochemicznych w przebiegu choroby.

Jest ona opracowaniem typowym dla rozprawy doktorskiej, składającym się z rozdziałów w klasycznym układzie, zawierającym następujące elementy: spis treści, wykaz skrótów, wprowadzenie, założenia i cele pracy, materiał i metodykę, wyniki, dyskusję, prezentacje słabych punktów analizy, wnioski, piśmiennictwo, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz spis tabel i spis rycin

Praca jest zredagowana prawidłowo. Całość opracowania liczy 91 stron. Zawiera ono 23 tabele i 20 rycin. Piśmiennictwo obejmuje 161 pozycji.

Wstęp, liczący 19 stron, został napisany ciekawie, z podziałem na podrozdziały. Doktorant zawarł w nim informacje dotyczące historii odkrycia i określenia funkcji przytarczyc oraz rozwoju technik chirurgicznych, etiopatogenezy PNP, anatomii i funkcji przytarczyc oraz opis objawów, a także zasad diagnostyki i leczenia choroby. Podrozdziały są napisane jasno, zawierają najważniejsze informacje i stanowią dobry wstęp dla podjętej w dysertacji analizy.

Mam drobną uwagę do podrozdziału 1.9.4 „Obrazowanie śródoperacyjne – wykorzystanie zieleni indocyjaninowej”. Doktorant pisze w nim: „W przypadkach, w których klasyczne techniki obrazowania nie dały jednoznacznych wyników, pomocne może być śródoperacyjne wykorzystanie zieleni indocyjaninowej (*indocyanine green*, ICG). ICG jest nietoksycznym związkiem organicznym, który po podaniu dożylnym łączy się z białkami osocza, a jego właściwości fluorescencyjne mogą zostać wychwycone za pomocą specjalnej kamery wykorzystującej w swoim działaniu wiązkę lasera”, podczas gdy w istocie zieleń indocyjaninowa jest wykorzystywana do śródoperacyjnej oceny ukrwienia przytarczyc,

natomiast do ich identyfikacji wykorzystuje się zjawisko autofluorescencji gruczołów w świetle lasera w bliskiej podczerwieni (o długości fali 805nm +/-10nm). Powinno to zostać skorygowane w ewentualnej przyszłej publikacji.

Założenia i cele pracy zostały przedstawione logicznie i spójnie.

Opis materiału i zastosowane metody badawcze, w tym metody analizy statystycznej, nie budzą moich zastrzeżeń. Ponadto na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (KB-215/2019).

Analizie retrospektywnej poddano dane z dokumentacji medycznej chorych leczonych operacyjnie z powodu PNP w Klinice Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w latach 2018-2017.

Spośród wszystkich 157 chorych leczonych w tym okresie, do badania włączono grupę 125 osób (32 chorych słusznie zdyskwalifikowano z badania z powodu istotnych braków w dokumentacji medycznej). Kwalifikacja do leczenia operacyjnego uwzględniała analizę wyników badań laboratoryjnych i minimum dwóch badań obrazowych (badanie ultrasonograficzne [USG], tomografię komputerową [TK], rezonans magnetyczny [MR] lub scyntyografię przytarczyc). Wykonano 93 zabiegi otwartej małoinwazyjnej paratyroidektomii (OMIP), 11 operacji jednostronnej eksploracji szyi oraz 21 zabiegów obustronnej eksploracji szyi, usuwając łącznie 149 przytarczyc. W analizowanej grupie chorych w żadnym przypadku nie stosowano śródoperacyjnego pomiaru stężenia PTH. Nie wykonywano także śródoperacyjnego badania histopatologicznego. U wszystkich chorych w dniu przyjęcia oraz w okresie okołoperacyjnym wykonywano i oceniano te same badania laboratoryjne.

Za skuteczny zabieg paratyroidektomii uznano operację, po której w okresie sześciomiesięcznej obserwacji stężenie wapnia całkowitego nie przekroczyło wartości 10,5 g/dl. Dodatkowo chorych podzielono na dwie grupy wiekowe, za granicę wieku przyjmując 65 lat. Dla oceny znaczenia doświadczenia chirurga, operatorów podzielono ze względu na liczbę przeprowadzonych zabiegów paratyroidektomii, na grupę chirurgów mniej doświadczonych, którzy wykonali do 10 operacji paratyroidektomii oraz grupę chirurgów doświadczonych, którzy przeprowadzili ponad 10 takich operacji.

Analizę statystyczną przeprowadzono przy wykorzystaniu oprogramowania PQStat (PQStat Software) 2022 wersja 1.8.4.140., dobierając odpowiednie testy w zależności od kategorii analizowanych zmiennych i przyjmując poziom istotności  $p < 0,05$  za znamienne statystycznie.

Wyniki analiz przedstawiono czytelnie posługując się tabelami i rycinami, jednak w tym miejscu mam kilka uwag, pytań i sugestii:

- W mojej opinii dane socjodemograficzne i kliniczne powinny znaleźć się raczej w rozdziale „materiał i metody”, gdyż stanowią one dalszy, szczegółowy opis materiału.
- O ile do większości analiz nie mam poważniejszych zastrzeżeń, choć dziwi nieco brak różnic w czasie operacji pomiędzy jedno- i obustronną eksploracją szyi, wynikający najpewniej z niewielkiej liczebności porównywanych grup, o tyle zastanawia mnie celowość porównywania stężenia wapnia całkowitego i PTH w zależności od lokalizacji gruczolaka. Wydaje się oczywiste, że lokalizacja zmiany nie ma wpływu na zaburzenia metaboliczne. Ciekawsza w tym kontekście byłaby np. ocena wielkości usuniętego gruczolaka, w korelacji do

stężenia wapnia i PTH, co jak rozumiem nie było dostępne w analizowanym materiale. Prosiłabym o wyjaśnienie jaki był cel wykonania powyższych analiz?

Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorant sformułował następujące wnioski:

1. W przypadku PNP zabieg paratyroidektomii jest metodą leczenia o wysokiej skuteczności bez względu na wiek i płeć pacjenta oraz lokalizację patologicznie zmienionego gruczołu.
2. Chirurgiczne usunięcie gruczołka przytarczycy skutkuje spadkiem stężenia PTH i wapnia całkowitego w surowicy, jednocześnie powodując wzrost stężenia fosforanów nieorganicznych.
3. Najczęstszą lokalizacją gruczołka jest przytarczyca dolna lewa, dlatego stanowi ona pierwszy punkt poszukiwania patologii w przypadku obustronnej eksploracji szyi.
4. Wyższe stężenie PTH w surowicy może się wiązać z współwystępowaniem więcej niż jednego gruczołka przytarczyc. W takim przypadku należy rozważyć kwalifikację chorego do obustronnej eksploracji szyi.
5. Pacjenci, u których został wykonany zabieg chirurgicznego usunięcia dwóch współwystępujących gruczołków przytarczyc, z uwagi na większy spadek kalcemii powinni zostać objęci intensywnym nadzorem w okresie pooperacyjnym.
6. Z uwagi na większe ryzyko powikłań w okresie pooperacyjnym wzmożonej obserwacji wymagają również pacjenci obciążeni chorobami współistniejącymi.

W tym punkcie również nasunęły mi się pewne uwagi:

Sądzę, że dla większej przejrzystości wnioski powinny zostać ponumerowane lub wyszczególnione, a nie pisane tekstem ciągłym

W mojej opinii można zrezygnować z wniosku drugiego, bowiem spadek stężenia wapnia i PTH jest oczywistą i znaną konsekwencją przeprowadzonego leczenia

Dyskusja obejmująca 12 stron tekstu, świadczy o dobrym przygotowaniu merytorycznym Doktoranta, o znajomości zagadnień związanych z przedmiotem dysertacji, o umiejętności odpowiedniego doboru piśmiennictwa, a także skonfrontowania wyników własnych z rezultatami uzyskanymi przez innych autorów. Niestety częściowo (szczególnie 2 pierwsze strony dyskusji) stanowi ona powtórzenie informacji zawartych wcześniej w bardzo dobrze opracowanym wstępie rozprawy.

Bardzo pozytywny jest natomiast fakt dostrzeżenia przez Doktoranta słabych stron własnej analizy, jaką jest jej retrospektywny charakter badania i zwrócenie uwagi na potrzebę podjęcia w przyszłości badań wieloośrodkowych. Bez wątplenia słabym punktem jest liczebność badanej populacji ( na co pośrednio zwraca uwagę Doktorant dostrzegając konieczność przeprowadzenia analiz wieloośrodkowych), a także relatywnie krótki czas obserwacji.

Streszczenia napisane są w sposób typowy dla rozprawy doktorskiej i zawierają jej najważniejsze elementy.

Piśmiennictwo zostało dobrane odpowiednio. Obejmuje najważniejsze publikacje, ściśle związane z tematem rozprawy, uwzględniając także prace polskich autorów.

Z obowiązku recenzenta muszę zwrócić uwagę na stosowanie w rozprawie tzw. „kalek językowych”, drobne błędy stylistyczne, interpunkcyjne czy edytorskie:

Już w tytule dysertacji Doktorant używa sformułowania : „chirurgicznego leczenia chorych z pierwotną nadczynnością przytarczyc” zamiast „chirurgicznego leczenia chorych na pierwotną nadczynność przytarczyc” Jest to bardzo częsta kalka językowa z języka angielskiego (ang.: „patient with...”), która powtarza się w wielu opracowaniach i artykułach naukowych. Podobnie, w kilku miejscach użyte zostało nieprawidłowo słowo „poziom” np. poziom PTH, wapnia czy wit. D, podczas gdy w języku polskim powinno być użyte słowo „stężenie”. Niestety termin „poziom” zamiennie do „stężenie” bardzo często pojawia się w popularnych i naukowych tekstach medycznych. Wynika to z przetłumaczenia słowa „level”, które w języku angielskim, w odróżnieniu od języka polskiego, odnosi się także do zawartości danego składnika w jednostce masy czy objętości. W tym miejscu chciałam jednak podkreślić, że w większości przypadków Doktorant używa tych terminów poprawnie, co dowodzi jedynie drobnego przeoczenia.

Ponadto w dyskusji, cytując innych autorów, Doktorant pisze, że: „dodatkowym czynnikiem powodującym *zmniejszoną* rozpoznawalność PNP jest lekceważenie podwyższonego wyniku stężenia wapnia w surowicy przez lekarzy oraz ignorowanie PNP jako potencjalnej przyczyny dolegliwości”. W tym miejscu należałoby użyć po prostu „niską” czy „zaniżoną”, bo jeśli „zmniejszoną” to w porównaniu do czego?

W opracowanie wkradł się także brak kilku spacji czy znaków interpunkcyjnych. Wszystkie te błędy są nieuniknione przy tak obszernych opracowaniach i oczywiście nie wpływają na wartość rozprawy, która w mojej opinii została przygotowana w sposób staranny.

Podczas studiowania pracy nasunęło mi się jeszcze kilka pytań, uwag i wątpliwości:

- W rozdziale „materiał i metody” Autor podaje, iż: „Na uwagę zasługuje fakt, że kwalifikacja do leczenia operacyjnego uwzględniała analizę wyników badań laboratoryjnych i minimum dwóch badań obrazowych (badanie ultrasonograficzne [USG], tomografię komputerową [TK], rezonans magnetyczny [MR] lub scyntyografię przytarczyc)”.

Natomiast w dalszej części pracy zabrakło mi szerszych informacji dotyczących użytych badań lokalizacyjnych. Czy w przypadku jedno- i obustronnej- eksploracji szyi nie uwidoczniono gruczolaka w badaniach obrazowych? Jakie badania wizualizacyjne wykonano u tych chorych? Czy decyzja o zakresie operacji była podjęta w oparciu o te wyniki czy była to indywidualna decyzja operatora?

Autor podaje także, że w tej populacji nigdy nie była stosowana śródoperacyjna ocena stężenia PTH czy śródoperacyjne badanie histopat. W tym kontekście zastanawia mnie m.in. sposób rozpoznania mnogich gruczolaków. Samo wyjściowe stężenie wapnia czy PTH nie jest, w mojej

opinii, informacją wystarczającą, podobnie jak nie zawsze uwidacznia się w badaniach lokalizacyjnych druga zmiana, szczególnie przy dużym gruczolaku dominującym. Wówczas istnieje ryzyko usunięcia jedynie pojedynczej zmiany, co w efekcie powoduje nieskuteczną operację i chorobę przetrwałą, wymagającą powtórnego zabiegu. Chciałabym poznać opinię Doktoranta dotyczącą śródoperacyjnej oceny stężenia PTH i przyczyn dla których nie jest ona wykonywana w Jego Ośrodku.

Doktorant podaje, że 7 chorych zostało wypisanych z Oddziału z podwyższonym stężeniem PTH, podczas gdy normalizacji stężenia wapnia nie uzyskano u 6 chorych w ½ rocznej obserwacji.

Czy i kiedy doszło u tego chorego do normalizacji parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej? Jakie były dalsze losy pozostałych 6 chorych? Jakie badania lokalizacyjne wykonano przed operacją w tej grupie chorych?

Ponadto zastanawia mnie fakt, że pooperacyjną hypokalcemię stwierdzono w pierwszej dobie po operacji u 47 (37,6%) chorych (co oczywiście odpowiada rzeczywistości), podczas gdy na ryc. 17 dotyczącej normalizacji stężenia PTH mamy wyszczególnione jedynie 2 podgrupy: chorych u, których PTH było w normie (grupa oznaczona kolorem niebieskim) i chorych, u których utrzymywało się podwyższone stężenie PTH (grupa oznaczona kolorem pomarańczowym)

czy rzeczywiście, u żadnego chorego nie obserwowano obniżenia stężenia PTH we wczesnym okresie pooperacyjnym? Proszę o wyjaśnienie.

### **Podsumowanie:**

Podsumowując pracę oceniam pozytywnie, a moje krytyczne uwagi oraz pytania nie umniejszają wartości rozprawy, podejmującej ważną i aktualną tematykę dotyczącą diagnostyki i leczenia chorych na pierwotną nadczynność przytarczyc.

Autor przeprowadził dobrej jakości, retrospektywne badanie naukowe będące podsumowaniem wyników leczenia operacyjnego chorych pochodzących z jednego ośrodka, co stanowi jej wartość poznawczą. Doktorant wykazał się szeroką znajomością zagadnienia i umiejętnością krytycznej analizy uzyskanych wyników.

Stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa całkowicie spełnia wymogi stawiane pracom doktorskim i warunki określone w art. 13 ust. 1 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.) i dlatego mam zaszczyt wnioskować do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Jakuba Migonia do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

735/417  
Prof. dr hab. n. med.  
Agnieszka Czarniecka  
specjalista chirurgii  
ogólnej i onkologicznej  
endokrynolog