

O C E N A

ROZPRAWY NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

lek. med. Aleksandry Papier

**„Ocena wartości klinicznej śródoperacyjnego monitoringu stężenia parathormonu
w chirurgii pierwotnej nadczynności przytarczyc”**

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. med. Aleksandry Papier p.t.: *„Ocena wartości klinicznej śródoperacyjnego monitoringu stężenia parathormonu w chirurgii pierwotnej nadczynności przytarczyc”* porusza bardzo ciekawy, a zarazem trudny i wciąż aktualny problem kliniczny dotyczący monitorowania skuteczności operacyjnego leczenia pierwotnej nadczynności przytarczyc. Szacunkowe dane wskazują, iż choroba ta występuje w trzech przypadkach na 1000 osób, zaś u kobiet w okresie pomenopauzalnym wskaźnik ten jest znacznie wyższy, bo wynosi 21/1000. Na podkreślenie zasługuje fakt, że bardzo często, pomimo pojawiania się różnorodnych objawów, choroba rozpoznawana jest dopiero po kilku latach ich trwania, a chorzy nierzadko leczeni są przez 4-5 lekarzy przepisujących, jak obliczono, przeciętnie sześć leków, nierzadko z powodu podejrzenia zupełnie odmiennych chorób.

Od czasów pierwszej paratyreoidektomii wykonanej w 1925 roku przez Dr. Felixa Mandla zabieg obustronnej eksploracji szyi wykonywany przez doświadczonego chirurga, stał się na wiele lat „złotym standardem” w chirurgii przytarczyc. Jednak w ostatnich latach koncepcja leczenia operacyjnego sporadycznej postaci pierwotnej nadczynności przytarczyc uległa zasadniczej zmianie. Wielu chorych z pojedynczym, przedoperacyjnie zlokalizowanym gruczolakiem przytarczycy może być kwalifikowana do zabiegu małoinwazyjnej paratyreoidektomii. Jednoczesne zastosowanie metody śródoperacyjnego monitoringu stężenia parathormonu w oparciu o szybką immunoenzymatyczną technikę oznaczeń pozwala też obecnie na kontrolę jakości tegoż leczenia operacyjnego. Jednak nadal kontrowersyjnym

pozostaje wpływ zastosowania monitoringu stężenia patathormonu na zmianę taktyki leczenia operacyjnego i ewentualną poprawę zarówno wczesnych, jak i odległych wyników takiego postępowania.

Szczególnie istotną kwestią jest ocena wartości prognostycznej metody, co warunkuje jej kliniczną przydatność w optymalizacji zakresu niezbędnej eksploracji szyi u chorych z przedoperacyjnie nierozpoznaną chorobą wielogruzołową przytarczyc.

Rozprawa doktorska lek. med. Aleksandry Papier ma charakter tryptyku - spójnego tematycznie zbioru trzech publikacji oryginalnych, z dodatkowym opisem w języku polskim. W dwóch pracach opublikowanych w Przeglądzie Lekarskim w języku polskim lek. med. Aleksandra Papier jest pierwszym współautorem, a w trzeciej pracy opublikowanej w Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques (IF=1,092) w języku angielskim jest ona drugim współautorem. Wspólnym tematem tych trzech publikacji są badania mające na celu kompleksową ocenę przydatności metody śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH w zabiegach małoinwazyjnej paratyreoidektomii (techniką wideoskopową lub otwartą) oraz klasycznej obustronnej eksploracji szyi u chorych z pierwotną nadczynnością przytarczyc, z wykorzystaniem nowoczesnej diagnostyki lokalizacyjnej, małoinwazyjnej techniki chirurgicznej i śródoperacyjnej kontroli jakości leczenia metodą monitoringu stężenia iPTH.

Doktorantka w swojej rozprawie sformułowała trzy cele dotyczące:

1. Oceny trafności diagnostycznej metody śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH w czasie zabiegów małoinwazyjnej paratyreoidektomii, ze szczególnym uwzględnieniem oceny różnych kryteriów prognostycznych.
2. Porównania wyników wczesnych dwóch technik małoinwazyjnej paratyreoidektomii: wideoskopowej oraz otwartej.
3. Oceny wskazań do zabiegu obustronnej eksploracji szyi w erze małoinwazyjnej paratyreoidektomii oraz wczesnych wyników leczenia tą metodą z uwzględnieniem wartości dodanej metody śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH w materiale ośrodka krakowskiego.

Na podkreślenie zasługuje fakt, że rozprawa doktorska lek. med. Aleksandry Papier powstała w oparciu o materiał kliniczny ośrodka o największym w Polsce doświadczeniu w zakresie małoinwazyjnej chirurgii przytarczyc. Badania retrospektywne przeprowadzono w III Katedrze Chirurgii Ogólnej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w oparciu

o materiał chorych operowanych w latach 2003-2012 i włączono do niego grupę 610 chorych z pierwotną nadczynnością przytarczyc poddanych w tym czasie paratyreoidektomii ze śródoperacyjnym monitoringiem stężenia iPTH, w tym 304 chorych którzy przebyli zabieg otwartej małoinwazyjnej paratyreoidektomii, 151 chorych którzy przebyli zabieg videoskopowej małoinwazyjnej paratyreoidektomii, oraz 155 chorych którzy przebyli zabieg obustronnej eksploracji szyi. Ocenie poddano trafność diagnostyczną najczęściej stosowanych kryteriów prognostycznych śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH: Halle, Miami, Rzymskiego oraz Wiedeńskiego. Wyniki śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH skonfrontowano z wynikami zabiegów małoinwazyjnej paratyreoidektomii w obserwacji do 6 miesięcy po zabiegu (stężenie wapnia całkowitego i iPTH w surowicy). Do oszacowania wartości diagnostycznej ocenianych kryteriów śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH przeprowadzono analizę krzywej ROC (Receiver Operating Characteristics). Na tej podstawie wyliczono czułość, swoistość, wartość predykcyjną wyniku dodatniego (PPV), wartość predykcyjną wyniku ujemnego (NPV) oraz dokładność dla każdego z kryteriów prognostycznych śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH. Ponadto porównano wyniki wczesne zabiegu otwartej i videoskopowej małoinwazyjnej paratyreoidektomii z uwzględnieniem bólu pooperacyjnego, czasu zabiegu, odsetka zidentyfikowanych nerwów krtaniowych wstecznych, odsetka konwersji, czasu hospitalizacji, odsetka wyleczeń, satysfakcji z wyniku kosmetycznego zabiegu, powikłań, kosztów i trafności diagnostycznej metody śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH. Ocenie poddano także wskazania do zabiegu obustronnej eksploracji szyi i wczesne wyniki leczenia tą metodą w grupie 155 chorych nie kwalifikujących się do zabiegu małoinwazyjnej paratyreoidektomii, z uwzględnieniem wartości dodanej metody śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH.

Praca doktorska lek. med. Aleksandry Papier, na którą składają się - jak wcześniej była już mowa - trzy spójne tematycznie publikacje oryginalne wraz z opisem w języku polskim, liczy 59 stron i została starannie zaplanowana oraz zrealizowana. Cele badawcze są jasno sprecyzowane, a metodyka badań jest właściwa do weryfikacji założonych hipotez. Wyniki zostały rzetelnie opracowane statystycznie i przedstawione w czytelnej, i ilustrowanej postaci (2 ryciny oraz 10 tabel). Omówienie wyników i dyskusja uwzględniająca odniesienia do aktualnego piśmiennictwa dowodzi głębokiej znajomości przedmiotu będącego tematem rozprawy doktorskiej oraz dużej dojrzałości naukowej kandydatki.

Na podstawie przeprowadzonych badań kandydatka sformułowała cztery wnioski o dużym znaczeniu poznawczym i praktycznym:

1. Kryterium Miami śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH ma największą trafność diagnostyczną w prognozowaniu pooperacyjnej normokalcemii po zabiegu małoinwazyjnej paratyreoidektomii. Zastosowanie pozostałych kryteriów może wiązać się ze zwiększeniem odsetka wyników fałszywie ujemnych i niepotrzebną konwersją do bardziej rozległej eksploracji szyi w poszukiwaniu nieistniejących nadczynnych przytarczyc.
2. Zarówno wideoskopowa jak i otwarta małoinwazyjna paratyreoidektomia okazały się zabiegami bezpiecznymi i skutecznymi w leczeniu chirurgicznym chorych ze sporadyczną postacią pierwotnej nadczynności przytarczyc. Jednakże w przebiegu pooperacyjnym po zabiegach wideoskopowych w porównaniu do zabiegów otwartej małoinwazyjnej paratyreoidektomii stwierdzono mniejsze dolegliwości bólowe, mniejsze zapotrzebowanie na leki przeciwbólowe oraz lepsze efekty kosmetyczne wynikające z mniejszej blizny. Tym niemniej zabiegi wideoskopowe są droższe, wymagają doświadczenia nie tylko w chirurgii przytarczyc, ale także w chirurgii endoskopowej, oraz dostępu do sprzętu endoskopowego.
3. Zabieg obustronnej eksploracji szyi u chorych z pierwotną nadczynnością przytarczyc jest metodą z wyboru w następujących przypadkach: podejrzenia choroby wielogruzołowej przytarczyc (zespół MEN 1 i 2A, rodzinna postać pierwotnej nadczynności przytarczyc, przewlekła terapia litem), negatywnych wyników przedoperacyjnych badań obrazowych, u chorych nie wyrażających zgody na zabieg MIP, a także współistnienia wola wymagającego leczenia operacyjnego.
4. Zastosowanie metody śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH wpływa na zmianę zakresu resekcji przytarczyc u co dziesiątego chorego, przez co umożliwia zachowanie najwyższej jakości leczenia chirurgicznego.

Reasumując należy podkreślić, że lek. med. Aleksandra Papier w swojej rozprawie dokonała analizy istotnego problemu klinicznego, a zagadnienia, których analizy podjęła się w swojej rozprawie zostały opracowane bardzo starannie, mają też swoje praktyczne implikacje. Doktorantka potwierdziła, że wybór metody operacyjnej u chorych z pierwotną nadczynnością przytarczyc zależy od wyniku badań obrazowych pozwalających na lokalizację zmiany lub zmian, obecności lub braku zmian guzkowych w tarczycy, wywiadu rodzinnego i - co bardzo istotne - od preferencji chirurga. Chociaż obustronna eksploracja

szy w leczeniu pierwotnej nadczynności przytarczyc stanowi w większości ośrodków klinicznych metodę o udowodnionej skuteczności, to jednak małoinwazyjna paratyreoidektomia jest obecnie w wielu z nich chętnie stosowanym zabiegiem. Szczególnie dotyczy to chorych z dodatnim wynikiem badań obrazowych, którzy zostali zakwalifikowani do zabiegu paratyreoidektomii po raz pierwszy i nie mają obciążającego wywiadu rodzinnego w kierunku pierwotnej nadczynności przytarczyc, wola wymagającego jednoczesowego leczenia operacyjnego i nie byli wcześniej leczeni preparatami litu. Selektywne wycięcie pojedynczego gruczolaka przytarczycy zarówno techniką wideoskopową, jak i otwartą są równie bezpieczne i równie skuteczne w leczeniu chirurgicznym chorych ze sporadyczną postacią pierwotnej nadczynności przytarczyc. W przebiegu pooperacyjnym po zabiegach wideoskopowych, w porównaniu do zabiegów otwartej małoinwazyjnej paratyreoidektomii, Autorka zaobserwowała występowanie dolegliwości bólowych o mniejszym nasileniu i z tym związane mniejsze zapotrzebowanie na leki przeciwbólowe oraz lepsze efekty kosmetyczne. Tym niemniej zabiegi wideoskopowe są droższe, wymagają doświadczenia nie tylko w chirurgii przytarczyc, ale także w chirurgii endoskopowej oraz dostępu do sprzętu endoskopowego.

Zastosowanie metody śródoperacyjnego monitoringu stężenia iPTH umożliwia z kolei śródoperacyjną kontrolę jakości leczenia chirurgicznego. Wykorzystanie kryterium Miami do interpretacji tegoż monitoringu cechuje się najwyższą wartością predykcyjną, wpływa na zmianę zakresu resekcji przytarczyc u co dziesiątego chorego. Nasuwa się przy tym wniosek, że leczenie nie tylko pierwotnej nadczynności przytarczyc, ale wszystkich jej rodzajów, winno być rekomendowane przez NFZ wyłącznie w ośrodkach mających do dyspozycji właśnie możliwości śródoperacyjnego monitorowania parathormonu (iPTH).

W chwili obecnej zabieg obustronnej eksploracji szyi u chorych z pierwotną nadczynnością przytarczyc jest metodą z wyboru jedynie w przypadkach podejrzenia choroby wielogruczolowej przytarczyc (zespół MEN 1 i 2A, rodzinna postać PNP, przewlekła terapia litem), negatywnych wyników przedoperacyjnych badań obrazowych, u chorych nie wyrażających zgody na zabieg małoinwazyjnej paratyreoidektomii, a także w przypadkach współistnienia wola wymagającego leczenia operacyjnego.

Porównując omawiane metody operacyjnego leczenia pierwotnej nadczynności przytarczyc wypada też jednak pamiętać o wypowiedzi Jamesa Normana - jednego z animatorów tegoż leczenia przy wykorzystaniu metod małoinwazyjnych, który w swojej pracy w roku 2012 pisał: (tłum. z ang.) „*Kiedy spojrzę w przeszłość na mijające 15 lat widzę,*

że mój entuzjazm dla jednostronnej paratyroidektomii jako uniwersalnej metody leczenia operacyjnego chorych z guzem przysadczyc był niewłaściwy” (J Surg Oncol 2012; 105: 1-3).

Lek. med. Aleksandra Papier wykazała się umiejętnością zaplanowania i wykonania pracy naukowej oraz przedstawienia wyników badań, a także dobrą znajomością aktualnego piśmiennictwa oraz rozległą i głęboką wiedzą w zakresie tematu rozprawy. Na szczególne uznanie zasługuje fakt, że wyniki tych badań zostały już opublikowane na łamach recenzowanych czasopism medycznych indeksowanych w bazie Pubmed, a jedna z nich została w całości opublikowana w języku angielskim w czasopiśmie indeksowanym na liście filadelfijskiej: Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques (IF=1,092), co pozwala mieć nadzieję na jej wysoki indeks cytowań w przyszłości.

Na tej podstawie uważam, że zarówno dojrzałość naukowa lek. med. Aleksandry Papier, jak i przygotowana oraz opublikowana przez nią rozprawa doktorska w formie cyklu monotematycznych publikacji oryginalnych, spełniają wszystkie wymagania stawiane kandydatom do uzyskania stopnia doktora nauk medycznych.

Pracę uważam za bardzo wartościową, spełniającą wszystkie kryteria stawiane rozprawom doktorskim i dlatego też wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum o dopuszczenie lek. med. Aleksandry Papier do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie z ogromną przyjemnością, ze względu na opracowanie i opublikowanie unikatowego w skali Polski materiału klinicznego, w sposób nie budzący żadnych wątpliwości recenzenta, wnioskuję o wyróżnienie pracy.

prof. dr hab. n. med. Jacek Gawrychowski

