UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

Instytut Pediatrii
KLINIKA ENDOKRYNOLOGII I REUMATOLOGII DZIECIĘCEJ

ul. Szpitalna 27/33
60-572 Poznań

tel. 61 8491481
fax 61 8480291
email: mniedzie@ump.edu.pl

Poznań, 04.12.2022

Prof. dr hab. n. med. Rafał Olszanecki
Przewodniczący Rady Dyscypliny
Nauki Medyczne UJ
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Recenzja pracy doktorskiej

lek. Barbary Marii Hull

zatytułowanej

Ocena funkcji i morfologii nadnerczy po leczeniu onkologicznym

(Promotor: dr hab. n. med. Anna Wędrychowicz, Prof. UJ)

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska to cykl czterech spójnych tematycznie publikacji poświęconych ocenie wpływu leczenia onkologicznego na czynność i morfologię nadnerczy u dzieci i młodzieży.

Wszystkie artykuły włączone do cyklu (jedna praca przeglądowa, dwie prace oryginalne i jedna praca kazuistyczna) zostały przyjęte do publikacji w recenzowanych czasopismach medycznych indeksowanych w bazie PubMed a ich łączny wskaźnik IF wynosi 7.145. Punktacja cyklu publikacji wg MEiN wynosi 280. Cykl spełnia wymogi formalne stawiane rozprawom doktorskim przez Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum.

We ***Wprowadzeniu*** **lek. Barbara Maria Hull** nakreśliła ogólne zagrożenia płynące z leczenia przeciwnowotworowego (chemio- i radioterapia, przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych) pomimo jakże skutecznej coraz bardziej terapii nowotworów u dzieci. Glikokortykosteroidy są elementem terapii p/nowotworowej wielu protokołów leczniczych a powikłania leczenia p/nowotworowego są często towarzyszącym, niekorzystnym

następstwem tejże terapii. Pacjent niejako „pozbywa się" jednej choroby, tej zagrażającej życiu, ale doświadcza innych, niekorzystnych dla jego dobrostanu psycho-fizycznego zaburzeń. Z tego powodu wybór tematu rozprawy doktorskiej uważam za niezwykle trafny i niezwykle potrzebny w codziennej opiece nad pacjentami z chorobą nowotworową.

W ***celu pracy*** autorka rozprawy postanowiła poddać analizie: 1) wpływ leczenia onkologicznego na morfologię i funkcję nadnerczy oraz 2) wczesne wykrycie niewydolności nadnerczy.

Materiał do badań stanowili pacjenci z chorobą nowotworową, 43 z ostrą białaczką limfoblastyczną (praca nr 2) oraz 60 z innymi chorobami nowotworowymi (prac nr 3). Ponadto szczegółowej analizie poddano pacjentkę z guzem przedniego płata przysadki wydzielającego nadmiernie i cyklicznie ACTH (praca nr 4).

W **metodologii** prac oryginalnych autorka rozprawy posłużyła się oceną stężeń hormonów tak aby w pełni zdefiniować oś podwzgórze-przysadka-nadnercza a więc zarówno oznaczenia hormonalne w warunkach podstawowych jak i stymulowanych (test z ACTH) tak aby ocenić rezerwę nadnerczową u badanych pacjentów. Ocena funkcji nadnerczy była badana u pacjentów po zakończonym już leczeniu p/nowotworowym (kilkanaście lub kilkadziesiąt czy nawet więcej miesięcy po zakończonym leczeniu). Wybór małej/lub poprawniej niskiej dawki w teście z ACTH (1 ug lub 0.5 ug/m kw. pow. ciała) wymaga nieco szerszego omówienia i chciałbym, aby doktorantka to wyjaśniła.

Analizując ***wyniki*** badań autorka interpretowała wyniki testu z ACTH wykazując upośledzoną funkcje nadnerczy u czworga pacjentów (praca nr 2) i u kolejnych czterech (1 z neuroblastoma i 3 z ALL) w pracy nr 3. Jednakże w pracy nr 2 pacjenci ze stężeniem kortyzolu w przedziale 180-190 ng/ml zostali zakwalifikowani do grupy z upośledzoną funkcją nadnerczy, podczas gdy dwoje pacjentów w pracy nr 3 z podobnym stężeniem maksymalnym kortyzolu w teście z ACTH nie zostali włączeni do grupy z upośledzoną funkcją. Czy maksymalne stężenia kortyzolu w teście z ACTH w przedziale 170-180 ng/ml należałoby traktować jako niedoczynność/niewydolność nadnerczy czy raczej jako suboptymalną odpowiedź?

Chciałbym więc, aby doktorantka odniosła się do tych moich uwag/pytań dotyczących interpretacji wyników testu z ACTH i odpowiedziała na pytanie jaki punkt odcięcia należałoby przyjąć dla jednolitej oceny rezerwy nadnerczowej i tym samym wskazań do ewentualnej terapii, stałej bądź doraźnej, lub braku tych wskazań.

Wyniki przeprowadzonych badań pozwoliły **lek. Barbarze Marii Hull** wyciągnąć **5** ***wniosków.***

Wniosek główny w moim przekonaniu, to wniosek 4, który wpisuje się merytorycznie w dyskusję nad celowością diagnozowania pacjentów z ryzykiem niedostatecznej rezerwy nadnerczowej. Pamiętać trzeba, że zaburzona funkcja kory nadnerczy może także występować w trakcie prowadzonej jeszcze terapii p/nowotworowej a po odstawieniu ponadfizjologicznych dawek glikokortykosteroidów, a więc tzw. „zespół z odstawienia" (z ang. „withdrawal syndrome").

***Uwagi redakcyjne*:**

Praca (wprowadzenie i streszczenia prac) jest bardzo starannie napisana, prawidłowo zredagowana i spełnia kryteria odpowiadające pracom na stopień doktora nauk medycznych opartych o cykl publikacji.

Z obowiązku recenzenta pragnę zwrócić uwagę na następujące elementy:

- str. 10, 1-szy wiersz u góry, powinno być „postawioną" a nie „podstawioną" nową diagnozę

- str. 11, wiersz 8 od góry, powinno być „tempo wzrastania" zamiast „prędkość wzrostu"

- str. 14, wiersz 6 od dołu, określenie „po poście nocnym" chyba nie jest do końca określeniem medycznym, aczkolwiek dobrze oddaje istotę metodologii badań

- str. 18, wiersz 6 od dołu, czy chodzi „prawidłowe wyniki ACTH, ale w dolnej granicy" (albo poprawniej w dolnym przedziale normy) czy chodzi o wyniki testu z ACTH?

- str. 19, wiersz 5 od dołu, zamiast „wykluczono go" napisałbym „nie zakwalifikowano" go do testu z ACTH

- str. 21, wiersz 10, wyraz „wycięto" zastąpiłbym wyrazem „usunięto"

- str. 22, wiersz 13 od góry, powinno być „miał" a nie „miała"

- str. 22, wiersz 14 od góry, proponowałbym pisać „stężeniami kortyzolu" a nie „kortyzoli"

- str. 23, wiersz 7 od dołu, proponowałbym jednak określenie test ACTH w „niskiej" dawce aniżeli w „małej" dawce

- str. 45, skrót GCS, z ang. „gluco-„ a nie „glicocorticosteroids"

- w odniesieniu do j. ang. jako nie będący *native speaker* sugerowałbym mimo wszystko używać słowa „publication" lub „article" zamiast „work"

Reasumując stwierdzam, że przedstawione mi do recenzji studium **lek. Barbary Marii Hull**, stanowi bardzo wartościowy i twórczy wkład do badań nad następstwami terapii p/nowotworowej u dzieci, w odniesieniu do funkcji nadnerczy. Ocena morfologii nadnerczy (publikacje nr 2 i 3) była dokonana wyłącznie w oparciu o badanie USG stąd zdecydowanie trafniej byłoby ująć, także w tytule, oprócz oceny funkcji nadnerczy, ocenę ultrasonograficzną, zamiast ocenę morfologii nadnerczy. Co prawda publikacja nr 3 wzmiankuje o badaniu MR nadnerczy, ale doktorantka nie podkreśla tego przy podsumowaniu wyników. Na potwierdzenie mojej tezy doktorantka nie umieściła interpretacji badan obrazowych we wnioskach podsumowujących swojej pracy doktorskiej.

W podsumowaniu, niniejsza praca spełnia warunki stawiane rozprawom doktorskim. Zwracam się więc do Rady Dyscypliny (Nauki Medyczne) Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie z wnioskiem o dopuszczenie **lek. Barbary Marii Hull** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej (3 artykuły, które uwzględniłem w tym wniosku, w tym dwie prace oryginalne i jedna praca kazuistyczna, mają sumaryczną punktację 210 pkt. MEiN, i tym samym spełnione są kryteria rekomendowane przez Radę Dyscypliny UJ Collegium Medicum).

Poznań, 04.12.2022

prof. dr hab. n. med. Marek Niedziela