Instytut Hematologii i Transfuzjologii
Klinika Transplantacji Komórek Krwiotwórczych
02-776 Warszawa, ul. I Gandhi 14

Warszawa, 03.10.2022

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Magdaleny Rajner

"Ocena zaburzeń hormonalnych i kostnych u pacjentów po przeszczepieniu allogenicznych komórek krwiotwórczych"

Transplantacja, inaczej przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; alloHSCT) to metoda terapeutyczna stosowana w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego, układu chłonnego, a także w leczeniu wybranych chorób autoimmunologicznych. Do alloHSCT kwalifikują się ci chorzy, których rokowanie co do wyleczenia i przeżycia jest istotnie gorsze w przypadku zastosowania innych metod terapii lub których nie można wyleczyć innymi metodami. Procedura alloHSCT podlega stałej ewolucji. Dotyczy to zarówno postępu w zakresie możliwości doboru dawców, metod przygotowania mieloablacyjnego i niemieloablacyjnego, a także protokołów immunosupresji, jak i diagnostyki i leczenia powikłań infekcyjnych i nieinfekcyjnych. Skutkuje to poprawą wyników leczenia i możliwością szerszego zastosowania u chorych w starszym wieku oraz obciążonych chorobami współistniejącymi. Jednak mimo znacznego rozwoju metod transplantacyjnych na przestrzeni ostatnich czterech dekad, nadal istotnym ograniczeniem alloHSCT pozostają powikłania, zwłaszcza choroba przeszczep-przeciw-gospodarzowi (ang. graft-versus-host disease) oraz zakażenia, ale także inne powikłania wczesne i późne, wymagające szczególnego postępowania profilaktyczno-diagnostyczno-terapeutycznego. Pacjenci wymagają długoterminowej, wielospecjalistycznej opieki z powodu możliwości wystąpienia różnorodnych powikłań, a właściwie zaplanowana opieka potransplantacyjna przekłada się na poprawę wyników transplantacji i przedłużenie życia. Wszystko to sprawia, że podjęty przez Doktoranta temat pracy jest niezmiernie ważny i aktualny.

Przedstawiona mi do oceny praca liczy 162 strony i posiada typowy, ogólnie przyjęty układ, składając się z rozdziałów: wprowadzenie, cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski, piśmiennictwo. Na początku pracy Autor umieścił spis tabel i rycin, wykaz stosowanych w pracy skrótów oraz streszczenia w języku polskim i angielskim. Całość została przedstawiona klarownie, w podziale na sekcje opisujące poszczególne zagadnienia, co ułatwia czytelnikowi zorientowanie się w zakresie omawianych zagadnień. Spis piśmiennictwa i cytowania w pracy są staranne i poprawne.

Pracę otwiera **wprowadzenie**, w którym Autor na 39 stronach przedstawił przegląd aktualnego piśmiennictwa i scharakteryzował badaną problematykę. Doktorant dość szczegółowo przedstawił informacje na temat poszczególnych etapów alloHSCT, w tym podsumował wytyczne dotyczące opieki potransplantacyjnej, a w szczególności zalecenia światowych ekspertów dotyczące monitorowania powikłań endokrynologicznych i kostnych u dorosłych osób po alloHSCT.

Autor przedstawił w tej części szeroki przegląd aktualnej wiedzy na temat możliwych zaburzeń hormonalnych, w tym zaburzeń kostnych u chorych po alloHSCT.

Doktorant dowiódł, że posiada szeroką wiedzę związaną z tematyką i metodyką prowadzonych badań. Rozdział ten jest dobrym przygotowaniem i stanowi uzasadnienie dla wykonanych badań.

Przedstawione we wstępie informacje naświetlając dotychczasową wiedzę w temacie, w pełni uzasadniają podjęte **cele badawcze**. Doktorant postawił sobie jako główne zadanie identyfikację i określenie częstości występowania zaburzeń hormonalnych (dysfunkcji tarczycy, kory nadnerczy i gonad) oraz zaburzeń kostnych u pacjentów po alloHSCT.

Ponadto w Rozprawie Doktorskiej Autor podjął się przedstawienia epidemiologii zaburzeń funkcji tarczycy, zaburzeń nadnerczowych, powikłań gonadalnych oraz zaburzeń metabolizmu kości u kandydatów na biorców alloHSCT.

Celami pobocznymi pracy są również:

1. Identyfikacja korelacji między obecnością przeciwciał przeciwtarczycowych, a wystąpieniem zaburzeń funkcji tarczycy po alloHSCT [próba wyodrębnienia pacjentów z wysokim TSH, u których należy rozważyć podanie preparatów lewotyroksyny (LT4)];
2. Identyfikacja korelacji między stężeniem kortyzolu, a stężeniem siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA-S) w celu weryfikacji częstości występowania niedoczynności kory nadnerczy;

3. Porównanie dwóch metod diagnostyki hipogonadyzmu i ocena przydatności wskaźnika andropauzy w przypadku podejrzenia niedoszacowania hipogonadyzmu;
4. Identyfikacja korelacji między charakterystyką pacjentów i procedurami transplantacyjnymi, a występowaniem zaburzeń hormonalnych i kostnych;
5. Sformułowanie propozycji badań oceniających zaburzenia hormonalne i kostne u pacjentów przed i po alloHSCT.

W rozdziale „**Materiał i metody**" Doktorant opisuje charakterystykę 197 chorych w wieku 18 - 65 lat (mediana 49 lata), zakwalifikowanych do alloHSCT oraz podkreśla, że badanie miało charakter prospektywny, obserwacyjny, nieinterwencyjny, a zakres badań nie wykraczał poza standardowe postępowanie okołotransplantacyjne. Informacje składające się na charakterystykę pacjenta były pozyskiwane w sposób retrospektywny z dokumentacji pacjenta (dane odnoszące się do okresu przed alloHSCT) oraz prospektywny (od momentu włączenia do badania).
Ocena aktywności hormonalnej za pomocą odpowiednich badań była wykonywana w trzech punktach czasowych: przed alloHSCT (w tygodniu poprzedzającym rozpoczęcie kondycjonowania), w okresie 3 miesięcy oraz 12 miesięcy po alloHSCT. Ocena gęstości kości za pomocą densytometrii była wykonywana przed zabiegiem i rok po alloHSCT.
Za punkty końcowe przyjęto wystąpienie poszczególnych powikłań hormonalnych i kostnych w czasie 3 lub/i 12 miesięcy po alloHSCT, których definicje i kryteria rozpoznania przedstawiono w Tabeli 1.
Autor przedstawił również podstawowe informacje na temat zastosowanych metod analizy statystycznej.

Wyniki badań zostały opisane na 45 stronach oraz przedstawione w 14 tabelach i na 15 rycinach. Na końcu zawarto krótkie podsumowanie wyników.
Autor wykazał, że pacjenci po alloHSCT doświadczają zaburzeń hormonalnych, dotyczących tarczycy, nadnerczy, gonad oraz zaburzeń kostnych i niewątpliwie wyniki te wskazuję na ogromną potrzebę stworzenia algorytmów badań oceniających te zaburzenia u chorych, zarówno przed jak i po alloHSCT. Szereg przeprowadzonych w pracy analiz zasługuje na uwagę, przede wszystkim z praktycznego punktu widzenia, co jest niezmiernie istotne. Jak wynika z pracy w praktyce klinicznej możemy posłużyć sie dodatkowymi narzędziami (przeciwciała przeciwtarczycowe, DHEA-S, wskaźnik andropauzy), pomagającymi wyodrębnić grupę chorych po alloHSCT z zaburzeniami hormonalnymi, a co się z tym wiąże umożliwiającymi wdrożenie postępowania terapeutycznego w odpowiednim czasie. Cenne wydaje się oznaczanie przeciwciał przeciwtarczycowych, bowiem w grupie pacjentów z dodatnim mianem przeciwciał

przeciwtarczycowych w okresie okołotransplantacyjnym i po 3 miesiącach od alloHSCT wykazano wyższy odsetek osób z subkliniczną niedoczynnością tarczycy (po roku lub 3 miesiącach od alloHSCT) w porównaniu do osób z ujemnym mianem przeciwciał. Jak wynika, przeciwciała przeciwtarczycowe wydają się być też cennym markerem rozróżniającym pacjentów z subkliniczną niedoczynnością tarczycy od pacjentów z wysokim TSH w przebiegu powrotu do zdrowia w okresie potransplantacyjnym.

W aspekcie zaburzeń dotyczących nadnerczy, wydaje się na podstawie przeprowadzonych analiz, że DHEA-S, obok oznaczenia stężenia porannego kortyzolu, jest wartościowym markerem niedoczynności kory nadnerczy, szczególnie u osób z jej subkliniczną postacią i w przypadku planowanego odstawienia przewlekłej terapii glikokortykosteroidami.

Uzyskane dane zostały poddane analizie w rozdziale „**Dyskusja**". Autor na 21 stronach sprawnie i kompetentnie omówił wyniki własnych badań w kontekście prac innych autorów. Doktorant wykazał się zdolnością kojarzenia faktów i dobrą znajomością piśmiennictwa w postaci odnośników literaturowych. W rozdziale tym widać bardzo szeroką i kompleksową znajomość przedmiotu. Dodatkowo należy podkreślić, że Doktorant umiejętnie poddał krytycznej ocenie pewne ograniczenia badania (m.in. brak grupy kontrolnej, malejąca liczebność badanych w czasie obserwacji, duża różnorodność włączonej do badania grupy pacjentów).

Zakończenie stanowi 11 **wniosków** sformułowanych przez Doktoranta i odnoszących się do celów rozprawy. Wnioski w mojej ocenie zostały wyciągnięte prawidłowo i wypływają z przytoczonych danych i analiz. Co warto podkreślić mają przede wszystkim znaczenie praktyczne dla poprawy opieki nad chorymi po alloHSCT.

Z obowiązku recenzenta chciałabym zwrócić uwagę na pewne zagadnienia. Poddana badaniom grupa chorych jest bardzo zróżnicowana, a na wyniki przeprowadzonych analiz może mieć wpływ szereg czynników. Niewątpliwie wyniki badań zyskałyby jeszcze bardziej na znaczeniu, jeśli analizy byłyby przeprowadzone na bardziej jednorodnych grupach pacjentów, biorąc pod uwagę chociażby rozpoznanie i leczenie do momentu przeszczepienia. Oczywiście zdaję sobie sprawę, że liczebność tych poszczególnych grup chorych, byłaby w prezentowanej pracy niewystarczająca do przeprowadzenia zaplanowanych analiz.

W opinii recenzenta wprowadzenie wymagałoby skrócenia, z pominięciem szeregu szczegółów dotyczących całego procesu alloHSCT, nie mających ścisłego związku z tematem pracy.

Podsumowując, poziom merytoryczny przedstawionej rozprawy oceniam wysoko, wstęp i dyskusja świadczą o dobrej znajomości tematu oraz szerokiej wiedzy opartej o aktualne piśmiennictwo oraz doświadczenie kliniczne Doktoranta. Cele pracy oraz wnioski zostały sformułowane prawidłowo. Przedstawione wyniki badań ze względu na ich wartość poznawczą i praktyczną niewątpliwie zasługują na publikację, tym bardziej, że dotychczas nie opublikowano danych dotyczących oceny powikłań hormonalnych i kostnych u dorosłych pacjentów leczonych alloHSCT w Polsce a literatura światowa dotycząca tego tematu wciąż wymaga aktualizacji.

Stwierdzam, że przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Magdaleny Rajner "Ocena zaburzeń hormonalnych i kostnych u pacjentów po przeszczepieniu allogenicznych komórek krwiotwórczych" stanowi oryginalne i wartościowe dokonanie Autora, wskazuje na dużą teoretyczną i praktyczną wiedzę Doktoranta oraz umiejętność prowadzenia pracy naukowej. Tym samym praca ta spełnia wszystkie metodologiczne i merytoryczne wymogi stawiane rozprawom doktorskim przez Ustawę o Stopniach Naukowych i Tytule Naukowym z dnia 14 marca 2003r. W związku z powyższym wnioskuję o dopuszczenie lek. Magdaleny Rajner do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med

Barbara Nasiłowska-Adamska

dr hab. med. Barbara Nasiłowska-Adamska
specjalista chorób wewnętrznych,
hematologii i transplantologii klinicznej
7471770