

Kraków, dnia 2 listopada 2021

**Recenzja rozprawy w przewodzie doktorskim lek. Katarzyny Pasternak-Pietrzak wykonana na wniosek Rady Naukowej Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie**

Lek. Katarzyna Pasternak-Pietrzak przedstawiła rozprawę doktorską pt. „Ocena czynników prognostycznych nawrotu choroby i jakości życia pacjentów z chorobą Cushinga w materiale ośrodka Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”. Promotor: prof. dr hab. n. med. Mieczysław Szalecki, promotor pomocniczy: dr n. med. Elżbieta Moszczyńska.

Przesłana do oceny rozprawa doktorska oparta jest na sześciu pracach, w których doktorantka jest pierwszym autorem: dwóch poglądowych oraz czterech oryginalnych, w tym pięciu impaktowanych, których sumaryczny IF wynosi 9.941, a punktacja MNiSW – 360. Na uwagę zasługuje współautorstwo w pracach oryginalnych badaczy z innych ośrodków, w tym ekspertów w skali światowej, takich jak np. Constantine A. Stratakis.

Prace poglądowe:

1) Paediatric Cushing's disease - a literature review of epidemiology, pathogenesis, clinical symptoms, and diagnostics. Pasternak-Pietrzak K, Moszczyńska E, Jurkiewicz E., Szalecki M. Endokrynol Pol 2020; 71, IF 1.322, punktacja MNiSW 40.

2) Treatment challenges in pediatric Cushing's disease: Review of the literature with particular emphasis on predictive factors for the disease recurrence. Pasternak-Pietrzak K, Moszczyńska E, Szalecki M. Endocrine 2019; 66: 125-136. IF 3.235, punktacja MNiSW 100. Prace oryginalne:

1) Long-term outcome in patients after treatment for Cushing's disease in childhood. Katarzyna [Pasternak-Pietrzak](#), Elżbieta [Moszczyńska](#), Marcin [Roszkowski](#), Karolina [Kot](#), Elżbieta [Marczak](#), Wiesława [Grajkowska](#),



UNIwersytet  
JAGIELLOŃSKI  
COLLEGIUM  
MEDICUM

Wydział Lekarski

Instytut Pediatrii

Katedra Pediatrii

Klinika Endokrynologii

Dzieci i Młodzieży

Kierownik:

Prof. dr hab. med.

Jerzy B. Starzyk

30-663 Kraków

ul. Wielicka 265

tel. 12 658 12 77

fax 12 658 10 05

[endodim@cm-uj.krakow.pl](mailto:endodim@cm-uj.krakow.pl)

[www.endodim.cm-uj.krakow.pl](http://www.endodim.cm-uj.krakow.pl)

Maciej [Pronicki](#), Mieczysław [Szalecki](#). PLOS ONE 2019; 14: e0226033, IF 2.740, punktacja MNiSW 100

2) Predictive factors for the recurrence of Cushing's disease after surgical treatment in childhood: Katarzyna [Pasternak-Pietrzak](#); Elżbieta [Moszczyńska](#); Marcin [Roszkowski](#); Mieczysław [Szalecki](#). Endokrynol Pol 2020; 71: 313-318. <http://dx.doi.org/10.5603/EP.a2020.0026>. IF 1.322, punktacja MNiSW 40.

3) [Is there a common cause for pediatric Cushing's disease?](#) Katarzyna Pasternak-Pietrzak, Fabio Rueda Faucz, Constantine A Stratakis, Elżbieta Moszczyńska, Marcin Roszkowski, Wiesława Grajkowska, Maciej Pronicki, Mieczysław Szalecki. Endokrynol Pol 2021; 73: 104-107, punktacja MNiSW 40

4) The quality of life in adult patients treated for Cushing's disease in childhood. Pasternak-Pietrzak K, Moszczyńska E, Szalecki M. Pediatr Endocrinol, Diabetes Metab 2021; 27(2): 93-9, punktacja MNiSW: 40

Rozprawa doktorska zawiera 115 stron tekstu drukowanego, z czego 54 strony stanowią reprints sześciu publikacji wchodzących w skład cyklu, 30 stron Oświadczenia współautorów oraz Zgody Komisji Bioetycznej. Układ poszczególnych rozdziałów jest typowy dla tego typu rozprawy doktorskiej. Analizę pracy znakomicie ułatwiają: przejrzysty i logicznie skonstruowany Spis treści oraz zamieszczone w pracy: Wykaz stosowanych skrótów, Wykaz tabel i rycin oraz Załącznik obejmujący Ankiety dla pacjenta.

We **Wstępie** liczącym 4 strony lek. Katarzyna Pasternak-Pietrzak omówiła zwięźle a zarazem przejrzysto epidemiologię i patogenezę oraz główne i towarzyszące objawy kliniczne choroby Cushinga, ze szczególnym uwzględnieniem hamowania wzrastania współistniejącego z otyłością, zaburzeń dojrzewania płciowego oraz metabolicznych, stosowanego leczenia i czynników predykcyjnych nawrotu choroby po leczeniu radykalnym.

Wstęp oparty jest o bardzo dobrze dobrane najnowsze piśmiennictwo, a łatwość, z jaką lek. Katarzyna Pasternak-Pietrzak porusza się wśród tych zagadnień świadczy o bardzo dobrej znajomości tematu. Stanowi też dobrą podstawę do sformułowania „**Celów pracy**” (str. 9):

1. Długoterminowa ocena pacjentów Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” (IPCZD) po leczeniu CD w dzieciństwie.

2. Identyfikacja czynników predykcyjnych nawrotu CD u pacjentów po leczeniu neurochirurgicznym w dzieciństwie.

3. Analiza częstości występowania somatycznych zmian patogennych w genie *USP8* w grupie pacjentów leczonych z powodu CD w IPCZD.

4. Ocena jakości życia dorosłych pacjentów po leczeniu CD w dzieciństwie.

W **Streszczeniu** w języku polskim i w angielskim kandydatka przedstawiła zbiorczo **Material oraz Metody**, a także **Wyniki i Wnioski** (str. 10-15). Jest ono zwarte i zawiera najistotniejsze dane pozwalające na zapoznanie się z treścią prac.

Retrospektywną analizą objęto 29 pacjentów (15 dziewcząt i 14 chłopców) z chorobą Cushinga leczonych neurochirurgicznie. Średni czas obserwacji wynosił 10.23 lat (0.67-24.50). U 18 dokonano analizy stanu zdrowia w okresie dorosłości za pomocą ankiety własnej oraz na podstawie danych z ostatniej wizyty, a jakość ich życia oceniono przy pomocy krótkiej wersji kwestionariusza jakości życia Światowej Organizacji Zdrowia (WHOQoL-BREF). W parafinowych próbkach usuniętych guzów u tych chorych dokonano analizy częstości występowania zmian patogennych w genie *USP8*. W analizie statystycznej zastosowano uznane i adekwatne metody. Badania uzyskały pozytywną opinię Komisji Bioetycznej (48/KBE/2018 i 10/KBE/2019).

Średni wiek w momencie początku choroby (definiowanym jako moment wystąpienia pierwszych objawów) wyniósł 10.20 lat (mediana wieku 10.80 lat, zakres 4.33-16.00). Dwudziestu trzech z dwudziestu ośmiu (83%) pacjentów uzyskało biochemiczną remisję po pierwszym zabiegu transfenoidalnym (TSS1) zdefiniowaną jako pooperacyjne stężenie kortyzolu  $<1.8 \mu\text{g/dl}$ , a 2/28 (7%) pacjentów po drugiej operacji transfenoidalnej (TSS2) przysadki. Wskaźnik remisji po TSS1 wyniósł 83.3% (20/24 pacjentów), po drugim TSS (TSS2) 8.33% (2/24 pacjentów), łącznie 91.67%. W momencie ostatniej obserwacji: 18 pacjentów (62%) uzyskało długoterminową remisję po TSS1, 2 pacjentów (6.9%) po TSS2, 1 pacjent (3.4%) po radioterapii przeprowadzonej po zabiegach neurochirurgicznych, a 3 pacjentów (10.3%) po obustronnej adrenalectomii. Jeden pacjent (3.4%) zmarł na skutek komplikacji pooperacyjnych po TSS2, jeden pacjent (3.4%) miał chorobę przetrwałą, u 1 pacjenta (3.4%) nie udało się przeprowadzić długoterminowej obserwacji. Nawrót choroby wystąpił u 4 z 28 pacjentów (14%) w średnim czasie 3.6 lat od skutecznego leczenia. Na

podstawie danych z ostatniej oceny klinicznej w IPCZD, niedoczynność przysadki w zakresie tyreotropiny stwierdzono u 73.9% pacjentów, w zakresie adrenokortykotropiny u 56.2% pacjentów, gonadotropin u 43.4%, a hormonu antydiuretycznego u 21.7% pacjentów.

Na uwagę zasługuje obserwacja, że dla odróżnienia remisji od nawrotu największą wartość ma stężenie kortyzolu wynosząca 17,5 µg/dl (czułość 70%, swoistość 100%), a dla rozróżnienia pacjentów z długoterminową remisją od pacjentów z nawrotem choroby - stężenie ACTH poniżej 98 pg/ml (po teście z CRH) (czułość 63.2%, swoistość 100%, P=0.07, AUC=0.70). Z kolei nie wykazano różnic w ocenie jakości (QoL) między analizowanymi pacjentami a grupą kontrolną.

Badaniami molekularnymi nie wykazano w żadnej z próbek wariantu patogennego w znanym regionie hotspot genu *USP8*. W regionie tym zidentyfikowano jeden rzadki synonimiczny wariant (c.2154C>T / p.Ser718= / rs1261832527 / 0.0007%). Wokół obszaru hotspot genu *USP8* zidentyfikowano także nowy wariant łagodny typu *missense*: wariant p.Thr723Ile utworzony przez przejście w pozycji 2168 C na T (c.2168C>T).

Lek. Katarzyna Pasternak-Pietrzak sformułowała pięć praktycznych wniosków, które stanowią podsumowanie uzyskanych wyników i zawierają odpowiedź na założone cele pracy:

1. Nawrót choroby Cushinga może wystąpić nawet po długim czasie od skutecznego leczenia.
2. Długoterminowa obserwacja pacjentów po leczeniu choroby Cushinga w dzieciństwie wskazuje na obecność deficytów hormonalnych u znacznej liczby pacjentów, co może być spowodowane bardziej rozległą operacją przysadki skutkującą wysokim wskaźnikiem remisji. Ponadto, analizowany materiał pochodzi z długiego okresu, kiedy dostępność metod diagnostycznych (np. cewnikowanie zatok skalistych) i techniki operacyjne nie były idealne, szczególnie u pacjentów z pierwszych lat analizy.
3. Istnieje możliwość, że średnie stężenie kortyzolu w nocy oraz wartości ACTH w teście z CRH wykonanym przed TSS mogą być pomocne jako predyktory nawrotu choroby po skutecznym leczeniu. Dalsze badania

na większej próbie pacjentów są potrzebne, aby potwierdzić tę hipotezę.

4. Prezentowane badanie dowodzi, że warianty patogenne w genie *USP8* mogą nie być powszechną przyczyną choroby Cushinga w badanej populacji dzieci i młodzieży. Wiedza o molekularnym podłożu gruczolaków korykotropowych przysadki wciąż nie jest do końca poznana.
5. W długoterminowej ocenie QoL pacjentów po leczeniu CD w dzieciństwie nie różni się istotnie od QoL osób zdrowych w tym samym wieku i płci. Niezbędne są dalsze badania, aby poszerzyć wiedzę na temat czynników, które mogą wpływać na jakość życia pacjentów z CD leczonych w dzieciństwie.

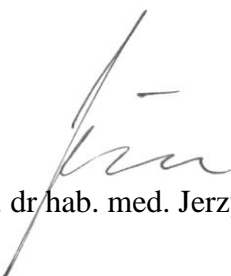
Kolejnym rozdziałem jest „Piśmiennictwo” (str. 113-115), które zawiera 53 pozycje uszeregowane wg kolejności cytowania w ogromnej większości współczesnych oraz opublikowanych w czasopismach impaktowanych.

Oceniana rozprawa doktorska oparta na cyklu sześciu opublikowanych prac została wykonana starannie za pomocą rekomendowanych metod oceny klinicznej pacjenta oraz badawczych i napisana poprawnym językiem polskim. Wyniki badań są udokumentowane oraz przedstawione w postaci starannie opracowanych tabel i rycin i wraz z wnioskami odpowiadają założonym celom badania. O jej wartości świadczy też fakt, że publikacje na których rozprawa jest oparta, przeszły przez gęste sito recenzji i ukazały się w czołowych impaktowanych czasopismach endokrynologicznych i ginekologicznych.

Przed podsumowaniem oceny, z obowiązku recenzenta, chciałbym zwrócić uwagę na drobne błędy, które zauważyłem podczas czytania tej pracy, takie jak konsekwentne stosowanie w wersji polskojęzycznej anglosaskiego zapisu ułamków dziesiętnych po kropce, zamiast po przecinku. Uwaga ta nie istotna i zmienia faktu, że lek. Katarzyna Pasternak-Pietrzak podjęła się rozwiązania interesującego, bardzo ważnego praktycznego oraz z punktu widzenia badawczego problemu. Przedstawiła jasno cel swoich badań, które w pełni zrealizowała, zastosowała w pracy dobrze dobraną i nowoczesną metodykę badawczą, a uzyskane wyniki szczegółowo i starannie przeanalizowała. Na podkreślenie zasługuje fakt, że przedstawiona do oceny praca zawiera wyniki badań, które mają nie tylko ważny aspekt poznawczy, ale także praktyczny.

## **Wniosek końcowy**

Rozprawa doktorska lek. Katarzyny Pasternak-Pietrzak spełnia warunki określone w Dz. U. 2018 poz. 261. W związku z powyższym przedkładam Wysokiej Radzie Naukowej Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie wniosek o dopuszczenie lek. Katarzyny Pasternak-Pietrzak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. dr hab. med. Jerzy B. Starzyk