

Prof. Ewa Małecka-Tendera  
Katedra i Klinika Pediatrii i Endokrynologii Dziecięcej  
Wydziału Lekarskiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego  
w Katowicach

Katowice 3.12.2023

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Marty Glińskiej

**pt. Ocena odpowiedzi na leczenie**

**ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu (rhGh) niskorosłych dzieci urodzonych  
jako zbyt małe do czasu trwania ciąży (SGA) w populacji z sześciu ośrodków  
uniwersyteckich w Polsce**

Przedstawiona mi do recenzji praca dotyczy niezwykle istotnego problemu, toteż zapoznałam się z nią z dużym zainteresowaniem. Jej podstawą są dwie publikacje zamieszczone w 2022 i 2023 r. w anglojęzycznym czasopiśmie Journal of Clinical Medicine, którego IF wynosi obecnie 4.964. Doktorantka jest w obu pracach pierwszym autorem. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 30 października 2015 r. (§5.2) do pracy zostały dołączone oświadczenia kandydata oraz pozostałych współautorów publikacji określające indywidualny wkład w powstawanie prac stanowiących rozprawę doktorską. Obie publikacje dotyczą pokrewnego tematu – leczenia rhGH dzieci z SGA.

**Ocena „Wstępu”**

W rozprawie oprócz ww. publikacji Doktorantka zamieściła obszerny wstęp zawierający aktualne informacje na temat epidemiologii niskorosłości w SGA, kwalifikacji do leczenia, oceny odpowiedzi i czynników mogących wpływać na efekty terapii. Ze zrozumiałych względów odniosła się w nim do roli IGF-1 i czynników wpływających na jego stężenie u leczonych dzieci. Oparła się na obszernym piśmiennictwie cytując prace pochodzące zarówno z pierwszych lat stosowania rhGh u dzieci z SGA jak i najbardziej aktualne doniesienia.

Dzieci z niskorosłością są jednymi z najczęstszych pacjentów Poradni Endokrynologii Dziecięcej. Jak doktorantka słusznie zauważa, pierwotnie wskazaniem do zastosowania leczenia był niedobór hormonu wzrostu w połączeniu z danymi auksologicznymi wskazującymi, że dziecko nie tylko nie osiąga swojego potencjału wzrostowego ale również zaburzona jest dynamika wzrastania w postaci pogłębiającego się deficytu wzrostu w stosunku do dolnej granicy normy. Dalsze badania wykazały, że większość dziewczynek z zespołem Turnera mimo prawidłowego wydzielania GH korzystnie reaguje na jego podawanie. Kolejno włączano do programu nowe wskazania – przewlekłą niewydolność nerek, zespół Pradera-Willego i ostatecznie dzieci z niską urodzeniową masą ciała, w tym również dzieci u których SGA wynika z wady genetycznie uwarunkowanej np. zespołu Silver-Russella. Podawanie rGH staje się więc coraz bardziej dostępną i uważaną za bezpieczną metodą dążenia do uzyskania wyższego wzrostu końcowego u potomstwa.

Jak słusznie pisze we wstępie lek. Maria Glińska, populacja pacjentów urodzonych jako zbyt mali do czasu trwania ciąży jest bardzo heterogenna, co wpływa na efekty leczenia i w

ostateczności na wzrost końcowy tych pacjentów. Chociaż po wielu latach stosowania rhGh można stwierdzić, że leczenie jest bezpieczne jednak korzyści z niego wynikające w postaci istotnie zwiększonego wzrostu końcowego są w tej grupie dzieci szczególnie trudne do przewidzenia i prawie nigdy nie spełniają oczekiwań rodziców. Tym ważniejsze jest poszukiwanie parametrów mogących zdecydować o jego efektywności lub o podjęciu decyzji o jego zaprzestaniu po 12-24 miesiącach terapii.

Ocena stężenia IGF-1 jest jednym z parametrów wykorzystywanych do oceny odpowiedzi na leczenie. Wzrost stężenia IGF-1 pozytywnie koreluje z poprawą wzrastania, jednak stężenie znacznie przekraczające zakres referencyjny może zwiększać ryzyko możliwych działań niepożądanych, o których zawsze należy pamiętać i o których należy poinformować rodziców pacjenta.

Uwagi:

1. Polemizowałabym z Doktorantką, że „od 1985 r. .... stało się standardem leczenia niskorosłości” (cyt. str. 9). Niskorosłość może wynikać z uwarunkowań rodzinnych lub etnicznych i nie każda z nich jest wskazaniem do zastosowania terapii rhGH.
2. W odniesieniu do piśmiennictwa sugerowałabym jednak pewną ostrożność w określeniach „udowodniono” w momencie powoływania się na pojedyncze publikacje oparte na skąym materiale klinicznym (str.14). Powinno się raczej podać wtedy nazwiska autorów podkreślając fakt, że jest jedyne doniesienie na poruszany temat.
3. Na str. 12 pominięto test z glukagonem jako jeden z testów stymulacji wydzielania GH
4. Doktorantka w streszczeniu na str. 68 stwierdza również, że ....”Niskorosłość wynikająca z SGA jest od 2015 r. obligatoryjnym wskazaniem do leczenia rhGH w Polsce”. Pojęcie obligatoryjności jest moim odczuciu związane z nakazem leczenia, podczas gdy decyzję o jego podjęciu lub zaniechaniu podejmują ostatecznie rodzice.

### **Ocena „Publikacji” będących podstawą Rozprawy Doktorskiej**

W publikacjach będących podstawą rozprawy doktorskiej, Autorka postawiła sobie bardzo ambitny cel stwierdzenia jak na leczenie rhGH reagowali w latach 2016–2020 pacjenci z SGA w sześciu ośrodkach klinicznych w Polsce i jaka była u nich dynamika stężenie IGF-1. Pozwoliło Jej to na objęcie badaniem bardzo dużej liczby dzieci, co zawsze istotnie podnosi wartość kliniczną badania. Podjęła również próbę oceny zakresów referencyjnych IGF-1 stosowanych w ośrodkach prowadzących leczenie rhGH i porównania tych wartości z populacyjnymi zakresami referencyjnymi.

Badanie miało charakter retrospektywny. Analizowano dane medyczne i auksologiczne pacjentów w trakcie kwalifikacji do leczenia rhGH oraz w trakcie rutynowych wizyt kontrolnych w ciągu dwóch pierwszych lat terapii. Stężenie IGF-1 w surowicy krwi oceniano u każdego pacjenta na czczo metodą immunologiczną i porównywano z zakresami referencyjnymi stosowanymi przez lokalne laboratorium wykonujące oznaczenie oraz z normami populacyjnymi na podstawie populacji dzieci włoskich przedstawionych przez Bedogni i wsp.

W pierwszej publikacji grupę badaną stanowiło 235 dzieci (137 chłopców), których średni wiek w momencie rozpoczęcia terapii wynosił 9,08 lat, a 190 pacjentów było ocenione na I stopień pokwitania wg skali Tannera. Pacjentów podzielono na grupy w zależności od rozpoznania dodatkowego: (1) pacjenci z niecharakterystycznymi cechami dysmorfii, (2)

pacjenci z alkoholowym zespołem płodowym (FAS) oraz (3) pacjenci zespołem Silvera-Russela (SRS). Złą odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako  $\Delta Ht SDS < 0,3$  i/lub  $\Delta HV < 3$  cm/rok.

W drugiej publikacji grupę badaną stanowiło 229 dzieci (134 chłopców), których średni wiek w momencie rozpoczęcia terapii wynosił 9 lat, a 186 pacjentów nie rozpoczęło jeszcze pokwitania (I stopień wg skali Tannera). Złą odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako  $\Delta Ht SDS < 0,3$  i/lub  $\Delta HV < 3$  cm/rok.

### **Wyniki pierwszej publikacji**

Siedemnaście procent wszystkich pacjentów po pierwszym roku i 44% po drugim roku spełniło kryterium  $\Delta Ht SDS < 0,3$ , a 56% w pierwszym i 73% w drugim roku spełniło kryterium  $\Delta HV < 3$  cm/rok. U pacjentów z SRS wykazano najlepszą odpowiedź na leczenie, która utrzymywała się przez cały okres obserwacji.

### **Wyniki drugiej publikacji**

Po 12 miesiącach u 56 pacjentów (24%) stwierdzono wartości  $IGF-1 > 97.$  centyla dla lokalnego zakresu referencyjnego, podczas gdy tylko u 8 (3,5%) pacjentów przy zastosowaniu populacyjnych zakresów referencyjnych;  $p < 0,001$ . Po 24 miesiącach leczenia wartości te wynosiły: 47 (33%)  $> 97.$  centyla według norm lokalnych vs. 6 (4,2%) według norm populacyjnych;  $p < 0,001$ . U 39 pacjentów zmniejszono dawkę rhGH po 12 miesiącach, z których dwunastu (25%) miało  $IGF-1 > 97.$  centyla według lokalnych zakresów referencyjnych, a pięciu (13%)  $> 97.$  centyla dla populacji.

### **Wnioski**

Na podstawie cyklu prac sformułowano następujące wnioski:

1. Pomimo starannej i szczegółowej kwalifikacji pacjentów do programu terapeutycznego, 17% z nich nie odnosi korzyści z pierwszego roku terapii, a 44% z drugiego roku, biorąc pod uwagę parametr  $\Delta Ht SDS < 0,3$ . Kryterium  $\Delta HV < 3$  cm/rok wykazuje wyższy odsetek pacjentów ze słabą odpowiedzią na leczenie (odpowiednio 56% w pierwszym roku i 73% w drugim roku).
2. Pomimo wysokich wskaźników słabej odpowiedzi na leczenie, zarówno Ht SDS, jak i HV w całej badanej grupie i we wszystkich podgrupach uległy istotnej statystycznie poprawie. Pacjenci z SRS byli znacznie młodsi na początku badania i wykazywali najlepszą odpowiedź na leczenie, która utrzymywała się przez cały okres obserwacji.
3. Pacjenci przed rozpoczęciem dojrzewania lepiej odpowiadali na leczenie w porównaniu z całą grupą badaną. Niezależnie od stopnia dojrzewania w momencie rozpoczęcia leczenia, najlepszą odpowiedź obserwowano po pierwszych 12 miesiącach terapii.
4. Pacjenci z alkoholowym zespołem płodowym prezentowali najwolniejsze tempo wzrastania przed leczeniem i byli najpóźniej kwalifikowani do Programu Lekowego.
5. Badanie wykazało, że w zależności od przyjętego kryterium oceny odpowiedzi na leczenie uzyskuje się różne odsetki pacjentów. Ocena tempa wzrastania wykazywała wyższy odsetek pacjentów ze złą odpowiedzią na leczenie.
6. Dokładne monitorowanie prowadzonej terapii, indywidualne podejście do pacjenta, weryfikacja dawkowania, sposobu leczenia i decyzja o jego kontynuacji po roku są niezbędne do optymalizacji efektów leczenia. W celu utrzymania dobrego tempa wzrastania zaleca się indywidualizację dawkowania GH u dzieci z SGA.
7. W zależności od przyjętej normy u istotnego odsetka dzieci stwierdzono podwyższone stężenie IGF-1 powyżej górnej granicy normy, a co za tym idzie zdecydowano o redukcji dawki rhGH, co może negatywnie wpływać na tempo wzrastania i końcowy efekt leczenia.

W obu publikacjach imponująca jest nie tylko liczba przeanalizowanych pacjentów ale wyrafinowana metodyka statystyczna, którą posługiwano się w analizie poszczególnych parametrów mogących wpływać na efekty terapii. Pozwoliło to na sformułowanie ww. wniosków. Część z nich zakwalifikowałabym raczej do podsumowania wyników niż wniosków. Niektóre z nich są potwierdzeniem znanych już wcześniej efektów klinicznych jak np. zła odpowiedź na leczenie dzieci z FAS lub lepsze efekty terapii u dzieci młodszych, będących w okresie przedpokwitaniowym, co powinno być zaznaczone w tekście publikacji. Uderzająca jest liczba pacjentów odnoszących znikomy efekt terapii, szczególnie w drugim roku jej stosowania. Autorka podkreśla dobrą odpowiedź na leczenie u dzieci z SRS chociaż nie osiągnęła ona istotnej statystycznie różnicy w stosunku do innych grup. Interesujący było by porównanie tych efektów z doniesieniami innych autorów dotyczącymi dzieci z tą anomalią genetyczną, w szczególności jakiej poprawy wzrostu końcowego możemy się u nich spodziewać.

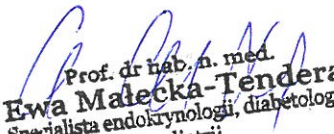
Z dostępnych mi informacji medycznej nie wynika jednoznacznie czy zwiększenie dawki rhGh (mimo ryzykownego przekroczenia dopuszczalnego stężenia IGF-1) wpłynęłoby na poprawę tempa wzrastania u dziecka z SGA, a przede wszystkim na jego wzrost ostateczny. Doktorantka z ewidentnych powodów nie była w stanie wyciągnąć a nawet zasugerować podobnego wniosku. Słusznie podkreśliła nieheterogenność norm dla IGF-1. Ponadto zbyt krótki okres wdrożenia w Polsce leczenia SGA rhGh nie pozwala na określenie wpływu terapii na wzrost końcowy w całej obserwowanej grupie dzieci.

W moim odczuciu obie prace lek. Marii Glińskiej i wsp. mogą posłużyć do podejmowania decyzji przez zespół leczący o zaprzestaniu leczenia rhGh dzieci z SGA jeżeli po maksymalnie 2 latach nie osiąga się spodziewanych efektów w postaci istotnego zwiększenia tempa wzrastania. Z praktyki wiadomo, że decyzja taka jest często nieakceptowana, a wręcz oprotestowywana przez rodziców więc użycie argumentów naukowych może być pomocne w jej uzasadnieniu. Być może byłby to najbardziej przydatny klinicznie wniosek wynikający z obu publikacji.

### **Wniosek końcowy**

W swojej rozprawie doktorskiej Pani Maria Glińska postawiła sobie jasne cele, które zrealizowała przez rzetelną analizę uzyskanych wyników oraz prawidłowo przeprowadzoną ich interpretację, poddając swoje wyniki konfrontacji z dostępną literaturą fachową w tym zakresie.

Przedstawioną do recenzji rozprawę doktorską oceniam bardzo pozytywnie i stwierdzam, że spełnia ona warunki zawarte w Dzienniku Ustaw z dn. 20 lipca 2018 r. Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodach doktorskich, habilitacyjnych oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora (Dz.U. z 2018, poz, 1668). W związku z powyższym zwracam się do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie o dopuszczenie lek. Marii Glińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie z pełnym przekonaniem wnioskuję o wyróżnienie summa cum laude, gdyż obie prace będące podstawą rozprawy mają wysoką wartość poznawczą a ponadto zostały opublikowane w czasopiśmie z listy Filadelfijskiej.

  
Prof. dr hab. n. med.  
**Ewa Małecka-Tendera**  
Specjalista endokrynologii, diabetologii  
i pediatrii  
Nr 6042613