



Białystok dn. 01.12.2022

VIDI:

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNEJ
Przewodnicząca
prof. dr hab. Agnieszka Poloni

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

lek. med. Justyny Marii Miśkiewicz- Bujna

**„Analiza wyników allogenicznych przeszczepień komórek
krwiotwórczych w leczeniu wrodzonych lub nabytych chorób wieku
niemowlęcego”**

Allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (allo-HCST) stanowi jedną z metod terapii nowotworów jak i chorób nienowotworowych, w tym genetycznych, autoimmunologicznych i metabolicznych. Niestety, to radykalne leczenie powoduje szereg powikłań zarówno wczesnych jak i odległych, które mogą znacząco wpłynąć na stan zdrowia i pogorszyć jakość życia ozdowieńców, szczególnie jeśli leczenie prowadzono w okresie niemowlęcym, przy znacznej niedojrzałości czynnościowej i anatomicznej narządów.

Stąd podjęcie przez lekarz Justynę Miśkiewicz- Bujna oceny rodzaju i częstości występowania wczesnych i odległych powikłań u dzieci leczonych w okresie niemowlęcym z powodu chorób genetycznych, metabolicznych i nowotworowych, z zastosowaniem procedury allo-HCST uważam za niezwykle trafne i o dużym znaczeniu klinicznym- w poznaniu przyczyn i rodzaju powikłań po allo-HCST u najmłodszych pacjentów, a w rezultacie –

w poszukiwaniu możliwości poprawy wyników leczenia z zastosowaniem allo-HCST.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. med. Justyny Miśkiewicz-Bujna „Analiza wyników allogenicznych przeszczepień komórek krwiotwórczych w leczeniu wrodzonych lub nabytych chorób wieku niemowlęcego” składa się z typowych rozdziałów, w tym : streszczeń w języku polskim i angielskim, wprowadzenia, celu pracy, metod, trzech spójnych tematycznie publikacji, w których Doktorantka jest pierwszym autorem, dyskusji wniosków, bibliografii. Wśród publikacji są dwa opisy przypadków i praca oryginalna. Łączna punktacja artykułów opublikowanych w 2 czasopismach międzynarodowych i anglojęzycznym czasopiśmie polskim wynosi 310 pkt MNiSW i 8,743 IF.

We Wprowadzeniu Autorka przedstawia wskazania do allo-HCST u najmłodszych dzieci, jako jedną z metod leczenia chorób uwarunkowanych genetycznie, metabolicznych, autoimmunologicznych, nowotworowych.

Pierwsza publikacja w *Bone Marrow Transplantation* z 2021 roku autorów: Miśkiewicz-Bujna J, Miśkiewicz-Migoń I, Panasiuk A, Kubica-Cielińska A, Zielińska M, Waszczuk Ł, Bładowska J, Miś m, Bąbol-Pokora K, Młynarski W,, Ociepa T, Kałwak K, Gorczyńska E, Ussowicz M pt: **„Severe and fatal toxicity after hematopoietic stem cell transplantation in GNE defect-associated thrombocytopenia”** stanowi opis pierwszego na świecie przypadku leczenia 16-miesięcznej pacjentki urodzonej przedwcześnie, z wrodzoną małopłytkowością związaną z defektem genu GNE, po nieefektywnej terapii prednizonem, immunoglobulinami, eltrombopagiem i częstymi przetoczeniami preparatów krwi. W procesie kondycjonowania przed allo-HCST zastosowano treosulfan, fludarabinę, immunoglobulinę króliczą przeciwko ludzkim limfocytom T, a materiałem przeszczepowym była krew obwodowa zgodnego (10/10 HLA) dawcy niespokrewnionego. Okres poprzyszczepowy powikłany gorączką, opornym na leczenie nadciśnieniem

tętnicznym, powikłaniami neurologicznymi, śpiączką, obrzękiem mózgu, wgłobieniem podnamiotowym, wzrostem we krwi *Streptococcus mitis*, wysoką hypernatremią, a w rezultacie- zgonem dziecka. W dyskusji autorzy wskazują, iż prawdopodobną przyczyną zgonu były toksyczności chemioterapii przedprzeszczepowej, pomimo doboru mniej toksycznego kondycjonowania. Inną przyczyną mogła być toksyczność DMSO. Autorka i wsp. wykluczyli defekt genów zaangażowanych w farmakogenomikę leku. Dlatego zdaniem autorów konieczne są wielośrodkowe badania nad wrażliwością na chemioterapię i DMSO najmłodszych pacjentów z defektami GNE, a także utworzenie rejestru z chorobami rzadkimi, u których zastosowano radio-, chemioterapię lub terapię celowaną celem uzyskania informacji o tolerancji leczenia.

Kolejny artykuł „**Defibrotide in preventing veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation in children with osteopetrosis**” autorów: Miśkiewicz-Bujna J, Miśkiewicz-Migoń I, Rosa M, Liszka K, Kałwak K opublikowany w *Acta Haematologica Polonica* w 2021 jest opisem przypadku 5-miesięcznej pacjentki z osteopetrozą spowodowaną mutacją homozygotyczną w genie SNX10. U pacjentki wykonano allo-HCST od siostry HLA zgodnej (10/10), po uprzednim kondycjonowaniu busulfanem, fludarabiną, tiotepą. W 20. dobie wystąpiła hepatomegalia ze zwiększoną echogenicznością narządu w badaniu usg, wzrost masy ciała, powiększenie obwodu brzucha, zwiększone zużycie płytek, hyperbilirubinemia, obniżenie aktywności antytrombiny III. U pacjentki rozpoznano łagodną postać zespołu niedrożności zatokowej wątroby (SOS), włączono kwas ursodeoksycholowy, lek moczopędny, a następnie, poza wskazaniami, profilaktycznie defibrotyd- z dobrym efektem. Okres poprzyszczepowy, jak i dalsza 2-letnia obserwacja nie wykazała niepokojących objawów neurologicznych, ani ze strony funkcji wątroby. Zdaniem autorów zastosowanie defibrotydu zredukowało ciężkość przebiegu SOS i przebieg okresu po przeszczepie.

Najważniejszą publikacją wchodzącą w skład rozprawy doktorskiej jest praca „**Short and long-term outcome of allogeneic stem cell transplantation in infants: A single-center experience over 20 years**” autorów Miśkiewicz-Bujna J, Miśkiewicz-Migoń I, Szmit Z, Przytupski D, Rosa M, Król A, Kałwak K, Ussowicz M, Gorczyńska E, opublikowany w *Frontiers in Pediatrics* w 2022 roku. Stanowi ona analizę wyników allogenicznych przeszczepień macierzystych komórek krwiotwórczych wykonanych u 67 niemowląt w Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej we Wrocławiu. Głównym wskazaniem do przeszczepu w tej grupie wiekowej były choroby nienowotworowe (77%). Czas obserwacji po przeszczepie wyniósł od 3 do 7875 dni. Prawdopodobieństwo przeżycia po 5 latach wynosiło 73% (pacjenci z chorobą nowotworową) i 71% (z chorobą nienowotworową), a całkowite przeżycie (OS) było wyższe ($p=0,0425$) po zastosowaniu przeszczepu od dawcy zgodnego (OS 0,8) w porównaniu do przeszczepu od dawcy haploidentycznego (OS 0,58). Wśród powikłań wczesnych autorzy odnotowali: niewydolność przeszczepu pierwotną (2 pacjentów) i wtórną (9 pacjentów), co było powodem zastosowania kolejnej procedury allo-HCST u 9 pacjentów, a także u dwóch pacjentów z nawrotem choroby. Zgon nastąpił u 19 pacjentów (28,3%), głównie z powodu infekcji (83,3%), rzadziej z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD)- 16,3%. Ostra choroba GvH obserwowana była u 59,3%, zaś przewlekła GvHD- u 42,6% pacjentów. W badanej grupie 32,8% dzieci wymagało pobytu w oddziale intensywnej terapii (OIT) z powodu niewydolności oddechowej, krążeniowej, posocznicy, powikłań neurologicznych; w trakcie pobytu na OIT 13 dzieci zmarło. Co się tyczy powikłań odległych, autorzy przeanalizowali wpływ allo-HCST na dalszą jakość życia pacjentów, stwierdzając u części z nich zaburzony rozwój intelektualny, rozwój motoryczny, a także występowanie powikłań neurologicznych, ocznych (26,8%), sercowo-krążeniowych (4,5%), niskorosłości (37,2%), niedoczynności tarczycy (35,4%).

W dyskusji dotyczącej trzech przedstawionych publikacji Doktorantka analizuje odrębności związane z wiekiem pacjentów zakwalifikowanych do allo-HCST - są to w większości dzieci z wrodzonymi chorobami metabolicznymi, zaburzeniami odporności, jak opisywane przypadki złośliwej osteopetrozy czy też małopłytkowości wynikające z defektu genu GNE. Opisywane powikłania związane były głównie z młodym wiekiem badanych, nadmierną toksycznością (pomimo niskich dawek) chemioterapii czy też toksycznością DMSO. Zastosowanie (poza wskazaniami) profilaktyki z difebrotydu złagodziło w znaczący sposób przebieg zespołu SOS. W dyskusji poświęconej wczesnym i odległym następstwom po allo-HCST Doktorantka omawia czynniki wpływające na większą śmiertelność poprzyszczepową w grupie niemowląt, toksyczność chemioterapii, niedojrzałość narządową, a także analizuje przyczyny odległych następstw po przeszczepie. W podsumowaniu pracy zwraca uwagę na konieczność dokładnego monitorowania stanu zdrowia, zarówno bezpośrednio po przeszczepie jak i wiele lat po leczeniu, zarówno fizycznego jak i intelektualnego, celem zapewnienia lepszej jakości ich życia.

Rozprawa doktorska kończy się wnioskami podkreślającymi odrębności we wskazaniach do allo-HCST, odmiennosc przebiegu okresu bezpośrednio po przeszczepie, konieczność długoterminowego monitorowania stanu zdrowia przez wielospecjalistyczny zespół lekarzy, a także zwiększenie wiedzy rodziców i następnie samych ozdrowieńców na temat odległych następstw po leczeniu i konieczności opieki wielospecjalistycznej, w tym logopedycznej, rehabilitacyjnej.

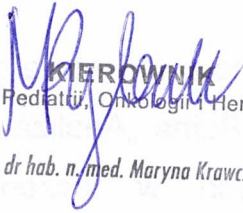
W podsumowaniu stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. med. Justyny Miśkiewicz- Bujna „Analiza wyników allogenicznych przeszczepień komórek krwiotwórczych w leczeniu wrodzonych lub nabytych chorób wieku niemowlęcego” przygotowana została w sposób przejrzysty, rzeczowy i dobrze zaplanowany. Publikacja badań w czasopiśmie zasięgu międzynarodowym o wysokim IF i punktacji MNiSW jest najlepszym dowodem na wysoką jakość przedstawionych wyników. Doktorantka wykazała się dobrą znajomością

podjętego tematu, a poczynione przez nią obserwacje mają znaczenie poznawcze i kliniczno-praktyczne i świadczą o umiejętności prowadzenia badań naukowych. Uzyskane wyniki stanowią istotny wkład w wiedzę o przebiegu i powikłaniach po allo-HCST u najmłodszych pacjentów.

Zasadniczo nie mam uwag do przedstawionej rozprawy doktorskiej poza pojedynczymi błędami literowymi czy zastosowanymi sformułowaniami, jak np. „nie zaobserwowano efektów istotnych statystycznie”. Nie zgadzam się również ze zbyt daleko idącym stwierdzeniem zawartym w opisie drugiego artykułu: „Wśród pacjentów nie stwierdzono również zaburzeń jajników/jąder lub niepłodności” – na jakiej podstawie nie stwierdzono zaburzeń płodności? Ale powyższe uwagi nie wpływają istotnie na jakość rozprawy doktorskiej.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone a art.187 ust.1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj.Dz.U.2018 poz.1668). Wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek Justyny Marii Miśkiewicz Bujna do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Maryna Krawczuk-Rybak


KIEROWNIK
Kliniki Pediatrii, Onkologii i Hematologii
prof. zw. dr hab. n. med. Maryna Krawczuk-Rybak