



Łódź, dn.23.11.2020

Dr hab. n. med. Joanna Trelińska
Klinika Pediatrii, Onkologii i Hematologii
I Katedra Pediatrii UM w Łodzi
ul. Sporna 36/50, 91-738 Łódź

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Zofii Szmyt
pt. „ Analiza zagrażających życiu powikłań we wczesnym okresie po
przeszczepieniu komórek hematopoetycznych u dzieci”**

Przeszczepienie komórek hematopoetycznych jest uznaną metodą leczenia niektórych chorób nowotworowych oraz wrodzonych zaburzeń odporności, bloków metabolicznych i ciężkich chorób autoimmunologicznych u dzieci. Od czasu wykonania pierwszej procedury przeszczepiania szpiku w latach 70-tych do chwili obecnej, skuteczność i bezpieczeństwo tej metody leczenia ulega ciągłej poprawie. Aktualne wskaźniki przeżycia przekraczają 80%. Nadal jednak obserwowane po transplantacji toksyczności są istotną przyczyną chorobowości i śmiertelności w tej grupie chorych. Dlatego dokładne poznanie czynników ryzyka powikłań, ich symptomatologii oraz aktualnych wytycznych diagnostyczno-terapeutycznych może być istotnym czynnikiem wpływającym na wyniki leczenia pacjentów poddawanych przeszczepianiu komórek krwiotwórczych.

Właśnie szczegółowa analiza najcięższych powikłań po transplantacji u dzieci jest przedmiotem niniejszej rozprawy doktorskiej.

Rada Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu powierzyła mi rolę recenzenta rozprawy doktorskiej Pani Zofii Szmyt.

Klinika Pediatrii, Onkologii i Hematologii

91-738 Łódź, ul. Sporna 36/50
e-mail: sekretariatip@usk4.umed.lodz.pl
tel. (042) 617 77 50
fax. (042) 617 77 98
www.umed.pl





Rozprawę lek. Zofii Szmyt otrzymałam w postaci cyklu czterech publikacji dotyczących analizy najpoważniejszych powikłań związanych z procedurą przeszczepiania komórek krwiotwórczych, poprzedzonych streszczeniem oraz omówieniem prac w języku polskim i angielskim. Dodatkowo, przedstawiono podpisane przez wszystkich współautorów formularze zgody na wykorzystanie publikacji w rozprawie doktorskiej Kandydatki.

Dokumentację realizacji rozprawy doktorskiej stanowi cykl prac, na który składały się następujące publikacje:

1. **Szmit Z**, Kałwak K, Król A, Mielcarek-Siedziuk M, Salamonowicz M, Frączkiewicz J, Ussowicz M, Owoc-Lempach J, Gorczyńska E.: Premature cyclosporine cessation and TBI-containing conditioning regimen increase the risk of acute GvHD in children undergoing unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Adv Clin Exp Med*. 2019 Sep;28(9):1185-1192.
2. **Szmit Z**, Kośmider-Żurawska M, Król A, Łobos M, Miśkiewicz-Bujna J, Zielińska M, Kałwak K, Mielcarek-Siedziuk M, Salamonowicz-Bodzioch M, Frączkiewicz J, Ussowicz M, Owoc-Lempach J, Gorczyńska E.: Factors affecting survival in children requiring intensive care after hematopoietic stem cell transplantation. A retrospective single-center study. *Pediatr Transplant*. 2020 Aug;24(5):e13765.
3. **Szmit Z**, Gorczyńska E, Mielcarek-Siedziuk M, Ussowicz M, Owoc-Lempach J, Kałwak K.: Veno-occlusive disease in children and adolescents after hematopoietic stem cell transplantation: Did the Modified Seattle Criteria fit the characteristics of pediatric population? *Adv Clin Exp Med*. 2020 Mar;29(3):339-344.
4. **Szmit Z**, Gorczynska E, Król A, Ussowicz M, Mielcarek-Siedziuk M, Olejnik I, Panasiuk A, Kałwak K.: Introduction of new pediatric EBMT criteria for VOD diagnosis: is it time-saving or money-wasting? : Prospective evaluation of





pediatric EBMT criteria for VOD. Bone Marrow Transplant. 2020 Nov;55(11):2138-2146.

Wszystkie cztery prace, to publikacje o charakterze oryginalnych doniesień naukowych publikowanych w czasopismach angielskich ze współczynnikiem oddziaływania odpowiednio: 1.514; 1.425; 1.514; 4.725 (łącznie punktacja 9.178). We wszystkich tych publikacjach lek. Zofia Szmit jest pierwszym autorem. Jest również w tych publikacjach autorem do korespondencji.

W pierwszej pracy, która dotyczy poważnego powikłania transplantacji, jakim jest ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, Autorka bardzo dokładnie, na dużej grupie pacjentów (n=237), analizuje czynniki ryzyka jej wystąpienia. Przeprowadzona wieloczynnikowa analiza statystyczna ujawniła trzy czynniki niezależnie wpływające na ryzyko aGvHD, były to: kondycjonowanie mieloablacyjne oparte na napromienianiu całego ciała, przedwczesne przerwanie leczenia cyklosporyną oraz transplantacja przed rokiem 2009. W interesującej dyskusji Doktorantka szczegółowo i wszechstronnie omawia uzyskane w pracy wyniki i porównuje je z wynikami badań innych autorów. Bardzo ciekawą obserwacją, dotychczas niepublikowaną, jest wpływ przedwczesnego zakończenia leczenia cyklosporyną na zwiększone ryzyko aGvHD, co znalazło odzwierciedlenie w tytule pracy.

Kontynuacją badań nad poważnymi powikłaniami transplantacji komórek hematopoetycznych jest publikacja numer 2. W pracy tej Autorka przeanalizowała grupę pacjentów, którzy wymagali leczenia na oddziale intensywnej terapii pediatrycznej w pierwszym roku po transplantacji, pod kątem czynników ryzyka wpływających na przeżywalność chorych. Spośród 668 pacjentów poddanych przeszczepieniu, 58 dzieci (9%) wymagało leczenia w OIT, zmarło 58,5% chorych leczonych w OIT. Autorka wykazała, że czynnikami mającymi niekorzystny wpływ na przeżycie było: konieczność stosowania wentylacji mechanicznej, farmakologiczne wspomaganie układu krążenia oraz niska liczba granulocytów w ostatnim dniu leczenia. Interesującą obserwacją jest korzystna rola wentylacji nieinwazyjnej w

Klinika Pediatrii, Onkologii i Hematologii

91-738 Łódź, ul. Sporna 36/50
e-mail: sekretariatip@usk4.umed.lodz.pl
tel. (042) 617 77 50
fax. (042) 617 77 98
www.umed.pl





prowadzeniu pacjentów w OIT. Chociaż w pracy była to niewielka grupa (5 chorych), jednak u wszystkich efekt był pozytywny. Jest to szczególnie ważne w dobie zakażenia SARS-CoV-2, gdzie dane literaturowe podają podobne wyniki.

Publikacje 3 i 4 dotyczą choroby wenookluzyjnej wątroby, jednej z najcięższych i potencjalnie śmiertelnej choroby występującej we wczesnym okresie po transplantacji. Obie prace skupiają się na ustaleniu najlepszych kryteriów diagnostycznych tego powikłania. W publikacji 3 Autorka wykazała, że w grupie historycznej leczonej w okresie 2001-2015, w której rozpoznanie VOD stawiano na podstawie zmodyfikowanych kryteriów z Seattle, częstość rozpoznawania tego powikłania była niska w porównaniu do danych literaturowych i wynosiła 5,05%. Dodatkowo istotna grypa pacjentów nie spełniła kryterium stężenia bilirubiny >2 mg/dl oraz czasu rozpoznania do 20 dni od transplantacji, co może wskazywać na niedoskonałość tego narzędzia w diagnostyce VOD w populacji pediatrycznej. Kontynuacją tego zagadnienia jest praca 4, w której Doktorantka porównała grupę pacjentów poddanych procedurze HSCT w latach 2016-2019, gdzie rozpoznanie VOD stawiano na podstawie nowych kryteriów EBMT, do grupy historycznej przedstawionej w 3 publikacji. Autorka wykazała, że nowe kryteria EBMT ułatwiają rozpoznanie VOD w populacji pediatrycznej. Pozwala to na szybsze wdrożenie leczenia i dzięki temu poprawia odpowiedź na leczenie Defibrotidem, zwiększa całkowite przeżycie pacjentów, a tym samym śmiertelność związana z leczeniem jest mniejsza. Uzyskane wyniki wpisują się w aktualnie prowadzone badania publikowane przez inne liczące się na świecie grupy badawcze.

Reasumując, przedstawiony mi do recenzji cykl prac oceniam wysoko, zarówno pod względem merytorycznym, poprawności zaplanowania badań oraz ich przeprowadzenia, jak również pod względem ogólnej formy i organizacji treści.

W podsumowaniu stwierdzam, że ta bardzo wartościowa rozprawa jest świadectwem, iż Doktorantka wykazała umiejętność samodzielnego rozwiązywania problemów naukowych i badawczych, wykazując potrzebną do

Klinika Pediatrii, Onkologii i Hematologii

91-738 Łódź, ul. Sporna 36/50
e-mail: sekretariatip@usk4.umed.lodz.pl
tel. (042) 617 77 50
fax. (042) 617 77 98
www.umed.pl





tego wiedzę, jak i przygotowanie teoretyczne w zakresie zagadnień, których rozprawa dotyczy. Praca stanowi dowód, iż Autorka w kompetentny sposób zgromadziła wyniki swoich obserwacji oraz w dojrzały sposób je zweryfikowała. Wymiernym rezultatem badań były publikacje, z pewnością poddane wnikliwej ocenie przez recenzentów, w takich znaczących czasopismach jak *Bone Marrow Transplantation*, *Pediatric Transplantation*, *Advances in Clinical and Experimental Medicine*.

Podsumowując stwierdzam, że przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wykazuje teoretyczną wiedzę Doktorantki w zakresie odpowiedniej dyscypliny naukowej oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Tym samym przedstawiona rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.).

Mam więc zaszczyt i przyjemność wnioskować do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. med. Zofii Szmit do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Joanna Trzpińska
specjalista chorób dzieci
hematologia i onkologia dzieci

2621618

Klinika Pediatrii, Onkologii i Hematologii

91-738 Łódź, ul. Sporna 36/50
e-mail: sekretariatip@usk4.umed.lodz.pl
tel. (042) 617 77 50
fax. (042) 617 77 98
www.umed.pl

