



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Katedra i Klinika Onkologii, Hematologii Dziecięcej,
Transplantologii Klinicznej i Pediatrii

Warszawa 14.12.20

Dr hab. n med. Katarzyna Pawelec
Katedra i Klinika Pediatrii Hematologii i Onkologii WUM
02-091 Warszawa
Żwirki i Wigury 63A
Email: katarzyna.pawelec@wum.edu.pl

Recenzja dotycząca pracy doktorskiej lek. med. Zofii Marii Szmit pt. „Analiza zagrażających życiu powikłań we wczesnym okresie po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych u dzieci”

promotor pracy dr hab. n. med. Ewa Gorczyńska prof. nadzw.

Oceny dokonano na zlecenie Przewodniczącego Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im Piastów Śląskich we Wrocławiu prof. dr hab. n. med. Grzegorza Mazura numer 113/10/2020 z dnia 22.10.2020 do wniosku 1/2019 o wszczęcie przewodu doktorskiego.

Rozprawa doktorska pt „Analiza zagrażających życiu powikłań we wczesnym okresie po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych u dzieci” stanowi zbiór 4 artykułów naukowych opublikowanych w piśmiennictwie międzynarodowym, o łącznym współczynniku oddziaływania (IF) wynoszącym 9,178 (punktacja MNiSW = 260). Praca porusza różnorakie aspekty powikłań po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych u dzieci.

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, Gorczyńska 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.

Praca składa się ze streszczeń w języku angielskim i polskim oraz związanych z nimi piśmiennictwem. Kolejną część stanowią artykuły wchodzące w skład cyklu. Całość uzupełniają oświadczenia współautorów. Należy podkreślić, iż we wszystkich pracach Doktorantka jest pierwszym autorem, a jej wkład polega na: zaprojektowaniu badań, zestawieniu, analizie i interpretacji danych oraz napisaniu manuskryptu.

W streszczeniu autorka wprowadza w tematykę cyklu prac dotyczącą powikłań po transplantacji komórek hematopoetycznych (HSCT) oraz uzasadnia dlaczego taka tematyka jest istotna dla dalszej poprawy wyników leczenia tej procedury.

HSCT jest uznaną metodą leczenia wielu chorób nowotworowych jak i nienowotworowych. Mimo postępu w doborze dawców, protokołów kondycjonowania, profilaktyki przeciw infekcjom oraz intensywnej terapii nadal jest to procedura wysokiego ryzyka. Najczęściej notowanymi powikłaniami we wczesnym okresie poprzyszczepowym są: infekcje oportunistyczne, pierwotne odrzucenie przeszczepu lub jego niewydolność, ciężkie toksyczności narządowe oraz powikłania związane z uszkodzeniem śródbłonna naczyń które obejmują ostrą chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi (aGvHD), wenookluzyjną chorobę wątroby (VOD) oraz mikroangiopatię zakrzepową (TMA).

W rozprawie Doktorantka szczególnie zajęła się problemami a GvHD, VOD oraz pacjentami wymagającymi intensywnej terapii po HSCT.

Acute GvHD jest jedną z najczęstszych przyczyn wczesnej i późnej śmiertelności związanej z transplantacją (transplant-related mortality, TRM). Choroba może przebiegać pod trzema postaciami narządowymi: skórą, wątrobową oraz obejmującą błonę śluzową przewodu pokarmowego. Mimo stosowanej powszechnie profilaktyki choroby nadal rozwija się ona u około 50-80% dzieci po przeszczepieniu. W leczeniu pierwszego rzutu aGvHD stosowane są sterydy w dużych dawkach ale około 50% chorych rozwija oporność na ten typ terapii. Z tego powodu tak ważna jest analiza czynników ryzyka rozwoju choroby.

Właśnie tym tematem Doktorantka zajmuje się w pierwszej publikacji analizując czynniki ryzyka aGvHD po HSCT od dawcy niespokrewnionego. Grupa badana obejmowała 237 dzieci, leczonych w latach 2004-2015. Jest to praca retrospektywna. Częstość występowania II-IV stopnia aGvHD w badanej kohorcie wynosiła 58,6%. Mediana czasu rozpoznania aGvHD wyniosła 18 dni po HSCT. W analizie wieloczynnikowej czynnikami ryzyka istotnie związanymi ze stopniami II-IV aGvHD były: mieloablacyjny schemat kondycjonowania zawierający napromienianie całego ciała, przedwczesne zakończenie podawania CsA z powodu toksyczności oraz HSCT wykonanego przed 2009 rokiem.

We wnioskach podkreślono, iż istotny wpływ na występowanie aGvHD ma schemat kondycjonowania oraz właściwa profilaktyka aGvHD, w tym ciągłe podawanie CsA. Autorzy zwracają uwagę, że przerwanie terapii CsA powinno być starannie rozważone i unikane, jeśli to możliwe, co wynika z przeprowadzonego badania.

Kolejną także ważną tematyką przedstawioną przez Doktorantkę w pracy numer dwa to potrzeba leczenia w oddziale intensywnej terapii (OIT) pacjentów po HSCT. Pacjenci poddani tej procedurze najczęściej są już po długim i intensywnym leczeniu. Wynikiem tego są po transplantacji często oportunistyczne zakażenia ze wstrząsem septycznym oraz niewydolność oddechowa.

W pracy oceniano częstość i wyniki przyjęć na OIT po allo-HSCT u dzieci, a także potencjalne czynniki wpływające na przeżycie na OIT. Był to retrospektywny przegląd

kart 668 dzieci, które przeszły pierwszy allo-HSCT w Klinice Hematologii / Onkologii Dziecięcej i BMT we Wrocławiu w latach 2005–2017, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów przyjętych na OIT w ciągu 1 roku po HSCT. Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdzono, iż intensywność wspomaganie serca i poziom granulocytów w ostatnim dniu leczenia na OIT były niezależnymi czynnikami wpływającymi na przeżycie na OIT. Dzieci przyjęte na OIT po allo-HSCT mają wysoki wskaźnik śmiertelności. Największe ryzyko zgonu mieli głównie ci, którzy potrzebowali bardziej agresywnego leczenia i mieli niższy poziom granulocytów w ostatnim dniu leczenia.

VOD jest kolejnym powikłaniem po HSCT któremu były poświęcone dwie prace prezentowane w cyklu. Jest to choroba o trudnym do przewidzenia przebiegu i często kończąca się zgonem pacjenta niezależnie od rodzaju HSCT. Częstość występowania tego powikłania w populacji dziecięcej może sięgać nawet 60%. Stosowane wcześniej u dzieci kryteria (Baltimore, Seattle) opierające się między innymi na poziomie bilirubiny oraz czasie pojawienia się objawów nie uwzględniały innego przebiegu choroby w tej grupie pacjentów. Nowe kryteria pediatryczne zaproponowane przez EBMT okazały się przydatne. Główne modyfikacje polegają na: braku ograniczeń czasowych, dynamiki poziomu bilirubiny a nie jej konkretny poziom oraz włączenie odpornej małopłytkowości ze zużycia (RT) do kryteriów diagnostycznych.

Trzecia i czwarta publikacja z cyklu przedstawiają raport na temat VOD z przeszczepowego ośrodka wrocławskiego. Pierwsza z nich to retrospektywna analiza 951 procedur HSCT u 850 pacjentów. W tej grupie dzieci zdiagnozowano 48 pacjentów z VOD posługując się zmodyfikowanymi kryteriami z Seattle (5,05%). Czternastu pacjentów (29%) nigdy nie wykazało podwyższonego poziomu bilirubiny w osoczu ($> 2 \text{ mg / dl}$), jak sugerują zmodyfikowane kryteria Seattle. Dwudziestu dziewięciu pacjentów (64%) miało zwiększone zużycie płytek krwi, wymagające codziennych transfuzji. Tylko 5 pacjentów ze zmniejszonym poziomem aktywności antytrombiny III (ATIII) w osoczu ($< 80\%$) w dniu HSCT rozwinęło VOD pomimo suplementacji ATIII. Na podstawie tak przeprowadzonej analizy autorzy wysunęli poniższe wnioski: Zmodyfikowane kryteria Seattle wydawały się nie spełniać specjalnych potrzeb populacji pediatrycznej. Nowe kryteria diagnostyczne zaproponowane przez EBMT wydają się być lepiej dostosowane do populacji pediatrycznej i mogą w przyszłości znacząco zmienić koncepcję VOD. Zaskakująco niska częstość występowania VOD w naszej kohorcie może sugerować korzystną rolę monitorowania i wczesnej suplementacji ATIII.

Czwarta, ostatnia praca z cyklu wynika bezpośrednio z poprzedniej publikacji. W analizie prospektywnej oceniano przydatność pediatrycznych kryteriów EBMT do rozpoznania VOD i ich przypuszczalny wpływ na wyniki leczenia. Badaniem objęto wszystkie 282 zabiegi HSCT wykonane w Klinice Hematologii / Onkologii Dziecięcej i BMT we Wrocławiu w okresie styczeń 2016 - marzec 2019. Dane porównano z poprzednimi badaniami VOD przeprowadzonymi w tym ośrodku przed 2016 rokiem. Po wprowadzeniu nowych kryteriów czas hospitalizacji pacjentów z VOD zmniejszył się o medianę 12 dni ($p = 0,009$). Wcześniejsza diagnoza VOD, wspomaganie kryteriami EBMT, skutkująca wdrożeniem natychmiastowego leczenia, znacznie poprawiła wyniki leczenia pacjentów. Ponadto pozwoliła skrócić czas podawania Defibrotynu i pobytu w szpitalu.

Ogólnie tak pod względem merytorycznej zawartości, poprawności zaplanowanych badań, ich przeprowadzenia jak również pod względem ogólnej formy i organizacji treści oceniam prace bardzo wysoko.

Chociaż w całości rozprawa nie budzi wątpliwości w zakresie oryginalności tematyki badawczej, zastosowanej metodyki badań czy interpretacji wyników tych badań, pragnę zwrócić uwagę Doktorantki na pewne uchybienia redaktorskie jak brak tabeli z kryteriami VOD w streszczeniu polskim, mimo powołania się na nią w tekście, czy drobne literówki.

W podsumowaniu stwierdzam, że ta bardzo wartościowa rozprawa jest świadectwem, iż Doktorantka wykazała umiejętność samodzielnego rozwiązywania problemów naukowych i badawczych wykazując potrzebną do tego wiedzę jak i przygotowanie teoretyczne w zakresie tematyki, której rozprawa dotyczy. Praca stanowi dowód, iż Autorka w kompletny sposób zgromadziła wyniki obserwacji oraz w dojrzały sposób je analizowała. Wymiernym rezultatem tych badań były publikacje w takich czasopismach z zakresu transplantologii jak : Bone Marrow Transplantation, Pediatric Transplantation czy Advances in Clinical and Experimental Medicine.

Uwzględniając przedstawione prace badawcze, wartości poznawcze oraz znaczenie praktyczne publikacji przedkładam wysokiej Radzie Uniwersytetu Medycznego im Piastów Śląskich we Wrocławiu wnioski o dopuszczenie Pani lek. med. Zofii Szmít do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz obrony pracy doktorskiej.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.,13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003r o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz, U, Nr 65,poz 595,z późn, zm).

Jednocześnie ze względu na nowatorskie obserwacje i koncepcje badawcze ocenianej pracy, które pozwoliły na publikację wyników w renomowanych czasopismach z listy filadelfijskiej wnioskuję o wyróżnienie pracy.

Dr hab. n. med.
KATARZYNA PAWELEK
Specjalista chorób dzieci
onkolog i hematolog dziecięcy
PWZ 8620154