

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu

lek. Oliwii Grochowskiej

promotor: dr hab. n. med. i n. o zdr. Krzysztof Czyżewski, prof. UMK

promotor pomocniczy: prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński



Z-ca Przewodniczącej
Rady Dyscypliny Nauki Medyczne

prof. dr hab. Tomasz Grzybowski

pod tytułem: „Powikłania infekcyjne u dzieci z chorobami nowotworowymi lub poddawanych
przeszczepieniu komórek krwiotwórczych”

wykonanej w Katedrze Pediatrii, Hematologii i Onkologii

Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Klinika Pediatrii, Onkologii i Hematologii

91-738 Łódź, ul. Sporna 36/50

tel. (042) 617 77 50

fax. (042) 617 77 98

www.pediatria.umed.pl



Wprowadzenie

Recenzji została przygotowana zgodnie z zaleceniami przygotowanymi przez Radę Doskonałości Naukowej, a zawartymi w dokumencie pod tytułem: „RECENZJE W POSTĘPOWANIACH O AWANS NAUKOWY. PORADNIK”, rozdział 7, zgodnymi z zapisami ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym. Zgodnie z tymi zaleceniami recenzja powinna zawierać 3 elementy, i takie sekcje zawiera opracowana recenzja: 1) ocena wraz z uzasadnieniem, czy rozprawa doktorska reprezentuje ogólną wiedzę teoretyczną osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora; 2) ocena wraz z uzasadnieniem, czy rozprawa doktorska wykazuje umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej przez osobę ubiegającą się o nadanie stopnia doktora; 3) ocena wraz z uzasadnieniem, czy rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego.

Doktorantka otrzymała zgodę Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badania prezentowanego w dysertacji.



Ocena wraz z uzasadnieniem, czy rozprawa doktorska reprezentuje ogólną wiedzę teoretyczną osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora.

Wiedza teoretyczna kandydatki, jej podsumowanie, synteza i sformułowanie hipotez zawarte są w rozdziale wstępnym dysertacji (Wstęp -Powikłania leczenia onkologicznego, Przeszczepienie komórek krwiotwórczych, Śmiertelność) oraz w dziale Metody - „Definicje”.

Rozdział jest dobrze zorganizowany, zawiera elementy przygotowujące czytelnika i recenzenta do dalszej analizy pracy, prezentuje stan wiedzy w momencie zainicjowania projektu. Omówione dane /wiedza jest aktualna i zawartość rozdziału nie budzi moich zastrzeżeń. Dobór danych świadczy o dogłębnym zrozumieniu poznaniu tematyki przez kandydata na stopień doktora. Zaprezentowana jest klasyfikacja, epidemiologia i zarys leczenia chorób nowotworowych u dzieci, z uwzględnieniem przeszczepiania komórek krwiotwórczych (HSCT). Omawiając tematykę przeszczepiania komórek krwiotwórczych doktorantka bardzo dobrze dobiera i akcentuje dane powiązane z tematyką dysertacji. Ten wstęp prowadzi do omówienia spektrum, etiologii, czynników ryzyka i klasyfikacji powikłań leczenia onkologicznego, w tym HSCT, u dzieci. Następnie autorka omawia etiologię, czynniki ryzyka, śmiertelność i klasyfikację infekcyjnych powikłań leczenia onkologicznego i przeszczepowego.

Na uznanie zasługuje zebranie w jednym miejscu wszystkich krytycznych definicji w obszarze powikłań infekcyjnych leczenia onkologicznego u dzieci (rozdział Metody).

Dobór treści, zacytowanych klasyfikacji i tabel jest dobry, zgodny z aktualną wiedzą medyczną, potencjalnie użyteczny w praktyce lekarskiej i dopasowany do dalszej części dysertacji. Świadczy

Klinika Pediatrii, Onkologii i Hematologii

91-738 Łódź, ul. Sporna 36/50

tel. (042) 617 77 50

fax. (042) 617 77 98

www.pediatria.umed.pl



o dogłębnym poznaniu i opracowaniu tematyki przez kandydatkę. Kandydatka demonstruje bardzo dobry poziom wiedzy teoretycznej, akcentuje jej najważniejsze elementy oraz wydajnie posługuje się tą wiedzą.

Podsumowując zebrane dane i ich prezentacja reprezentują wiedzę teoretyczną osoby ubiegającej się o stopień doktora i demonstrują, że jest to aplikowalna wiedza na wysokim poziomie naukowym i zawodowym.

Ocena wraz z uzasadnieniem, czy rozprawa doktorska wykazuje umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej przez osobę ubiegającą się o nadanie stopnia doktora

Celem pracy, zaprezentowane przez autorkę w rozdziale 2 dysertacji to: 1. Analiza epidemiologiczna zakażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych w grupie dzieci leczonych onkologicznie (z wyodrębnieniem pacjentów podawanych przeszczepienie komórek krwiotwórczych), 2. Porównanie częstości występowania zakażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych wśród tych grup pacjentów, 3. Porównanie częstości występowania zakażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych wśród pacjentów poddawanych przeszczepowi auto- i allogenicznemu, oraz 4. Ocena wyników leczenia i skuteczności stosowanej terapii przeciwniekcyjnej.

Cele pracy są dobrze dobrane, odpowiadają aktualnym, zasadniczym pytaniom klinicznym.

Metodyka jest przedstawiona w rozdziale 3: Pacjenci i Metody.

Metodyka jest opisana szczegółowo i adekwatnie, w sposób spełniający kryterium odtworzenia doświadczeń. Co ważne doktorantka wyraźnie zaznacza, które fragmenty pracy były wykonane przez inne osoby (lub dane dostarczone przez inne osoby), co jest bardzo dobrą praktyką. Doktorantka samodzielnie zdefiniowała grupę i stworzyła algorytm pozyskania danych pacjentów poddanych badaniu, w tym danych mikrobiologicznych. Zdefiniowała również (rozdział 3.3) oceniane efekty leczenia /zdrowotne.

W rozdziale 3.2.1. autorka dysertacji przedstawia nowoczesne i zgodne z międzynarodowymi standardami definicje wszystkich analizowanych powikłań infekcyjnych. Rozdział pełni cenną rolę w pracy. W rozdziale 3.2.2. szczegółowo omawia standardy profilaktyki przeciwdrobnoustrojowej w analizowanym (macierzystym) ośrodku.

Autorka prawidłowo wybrała (Rozdział 4) i użytkowała metody statystyczne.

W rozbudowanym rozdziale wyniki autorka dokonuje podsumowań i porównań w zakresie powikłań infekcyjnych z użyciem różnych sposobów demonstrowania i porównywania danych. Najczęstszą miarą efektu zdrowotnego jest czas do zdarzenia (np. zakażenia). Analizy są prowadzone kumulatywnie oraz z podziałem na grupy leczenia onkologicznego i przeszczepowego. Wyniki są zaprezentowane w sposób jasny i uporządkowany, przeprowadzone analizy są uzasadnione.

Wyniki w zakresie ich warstwy merytorycznej oraz ich znaczenie (wkład) naukowy są omówione w kolejnym punkcie.

Dyskusja zawiera odniesienie do dobrze dobranej literatury i adekwatne porównania do wcześniejszych istniejących danych. Godne uznania jest opisanie przez autorkę ograniczeń metodologii i wykonanego badania.

Podsumowując zebrane dane, ich analiza i sposób prezentacji w dysertacji wskazują, że kandydatka ubiegająca się o tytuł doktora wykazuje umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Ocena wraz z uzasadnieniem, czy rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego.

Prezentowana praca zawiera w sobie oryginalne spostrzeżenia i wnioski. Szczególnie istotne obserwacje to:

Największy odsetek zakażeń bakteryjnych w grupie dzieci leczonych chemioterapią odnotowano w guzach kości, a wśród pacjentów z nowotworami hematologicznymi najczęściej występowały wśród pacjentów z AML. W grupie przeszczepowej najwięcej zakażeń obserwowano wśród pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi.

Zarówno w grupie pacjentów leczonych onkologicznie jak i poddawanych procedurze przeszczepowej dominowały zakażenia bakteriami Gram-ujemnymi, a najczęściej izolowanym patogenem zarówno wśród pacjentów była *Escherichia coli*, najczęstszym czynnikiem etiologicznym spośród bakterii Gram-dodatnich były *Clostridioides difficile*. Istotnym wynikiem jest fakt, iż zakażenia bakteriami wielolekoopornymi były znacznie częstsze w grupie przeszczepowej (42,% vs 31,9% wszystkich zakażeń). Bakterie wielolekooporne częściej



występowały wśród szczepów bakterii Gram-ujemnych, ale ich częstość była niższa niż we wcześniejszym pracach ogólnopolskich na populacji dzieci z nowotworami, co wg autorki może być związane z polityką antybiotykową w ośrodku.

Kolejna istotna informacja to fakt, że ryzyko rozwoju zakażeń bakteryjnych było ponad 2-krotnie wyższe u pacjentów po allo- niż autologicznym przeszczepianiu.

Podczas gdy zakażenia grzybicze występowały nieznacznie częściej w grupie leczonej onkologicznie niż przeszczepowo (38,7% vs 33,7%), inwazyjne zakażenia grzybicze rozpoznane na poziomie pewnym i prawdopodobne występowały łącznie istotnie częściej u pacjentów przeszczepianych (21% vs. 12,7 % pacjentów), i znacznie częściej po allo- niż autoprzeszczepianiu (stwierdzono 7-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia zakażeń grzybiczych pewnych i prawdopodobnych w przypadku dzieci poddawanych allo-transplantacji w stosunku do auto-transplantacji).

Zakażenia wirusowe występowały prawie dwukrotnie częściej w grupie przeszczepowej w porównaniu do grupy leczonej chemioterapią. Zakażenia wirusem SARS-CoV-2 znacznie częściej były obserwowane w grupie leczonej chemioterapią (6,9%) versus przeszczepowej (1,3%). Wg autorki może to wynikać ze stosowanej profilaktyki niespecyficzej w oddziale transplantacyjnym oraz z większego reżimu sanitarno-epidemiologicznego przestrzeganego przez pacjentów i ich rodziny.

Przeżycie po wszystkich rodzajach infekcji było lepsze w grupie leczonej chemioterapią niż przeszczepowej.



Powyższe zraportowane dane mają oryginalne cechy oraz korelacje w porównaniu do wcześniejszych raportów.

Podsumowując zebrane dane, ich analiza i wyciągnięte w dysertacji wnioski mają charakter oryginalnego rozwiązania problemu naukowego.

Uwagi krytyczne do pracy

Pneumocystis jiroveci jest aktualnie mikroorganizmem kwalifikowanym jako grzyb a nie pierwotniak.

Praca zawiera tylko zakażenia potwierdzone mikrobiologicznie. Wyniki mogły być ciekawsze, a nawet wartościowsze gdyby zestawić je z wszystkimi epizodami typu gorączka neutropeniczna, np. jaki odsetek takich epizodów miał dodatnie wyniki mikrobiologiczne w każdej grupie.

Zaskakuje niska częstość infekcji wirusowych w okresie pandemii SARS-CoV2. Chociaż pewnym wyjaśnieniem jest powszechny w tym okresie wzmożenie izolacji pacjentów i metod ochrony barierowej to jednak jednocześnie nastąpił wielki rozwój oraz poprawa dostępności testowania zakażeń wirusowych metodami genetycznymi. W trakcie pandemii na oddziałach hematologicznych i onkologicznych coraz powszechniejsze stały się multipleksowe panel w kierunku zakażeń wirusowych oparte o PCR. Oczekiwałbym wzrostu rozpoznawalności. Pracę autorki dobrze uzupełniałaby analiza ilości zlecanych i wykonanych badań w kierunku zakażeń wirusowych metodami molekularnymi –aby przeanalizować jakie ma to znaczenie w badanej kohorcie. Przedstawiane wyniki nie wykazują zmian /trendów związanych z pandemią. Nawet na podstawie już zgromadzonych danych wynik ten mógłby być mocniej zauważony w dyskusji.

Klinika Pediatrii, Onkologii i Hematologii

91-738 Łódź, ul. Sporna 36/50

tel. (042) 617 77 50

fax. (042) 617 77 98

www.pediatria.umed.pl

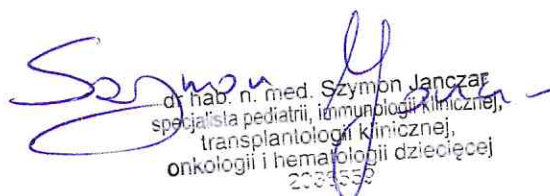


Wskazana byłaby dogłębna analiza tego problemu, w tym czy część danych nie ginie lub nie jest włączona w algorytm badania.

Te zastrzeżenia nie wpływają na ogólnie bardzo korzystną ocenę pracy doktorskiej.

Podsumowanie i wnioski

Przedstawiona mi rozprawa spełnia warunki stawiane rozprawom doktorskim zgodnie z art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Z pełnym przekonaniem wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy moją pozytywną ocenę rozprawy wraz z wnioskiem o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


dr hab. n. med. Szymon Janczar
specjalista pediatrii, immunologii klinicznej,
transplantologii klinicznej,
onkologii i hematologii dziecięcej
2034553

Klinika Pediatrii, Onkologii i Hematologii

91-738 Łódź, ul. Sporna 36/50

tel. (042) 617 77 50

fax. (042) 617 77 98

www.pediatria.umed.pl



