



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEI
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW



PODPIS ZAUFANY
KATARZYNA MARTYNA
PAWELEC
24.01.2025 10:27:11 (54M+1)
Dla gminy podpisany elektronicznie
podpisem zaufanym

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

Warszawa 26.01.25

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

Z-ca Przewodniczącej
Rady Dyscypliny Nauki Medyczne

prof. dr hab. Tomasz Grzybowski

**Recenzja dotycząca pracy doktorskiej lek. med. Oliwii Grochowskiej pt.
„Powikłania infekcyjne u dzieci z chorobami nowotworowymi lub poddanych
przeszczepieniu komórek krwiotwórczych”
promotor pracy dr hab. n. med. Krzysztof Czyżewski prof. UMK
promotor pomocniczy prof dr hab n med. Jan Styczyński**

Oceny dokonano na zlecenie Przewodniczącej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu dr hab. n. med. Iwony Sadowskiej-Krawczenko prof UMK zgodnie z uchwałą Rady z dnia 23.10.2024 nr 481/2024.

Podstawowy tekst pracy liczy 90 stron, na których zamieszczono także 33 tabele i 38 ryciny. Na pozostałych 33 stronach dysertacji znajdują się: strona tytułowa (s. 1), podziękowanie (s. 2), wykaz stosowanych skrótów (ss. 4-6) spis treści (ss. 7-8), spis tabel i rycin (ss. 100-103), streszczenie w języku polskim i angielskim (ss. 104-109) wykaz cytowanej w tekście literatury (ss. 110-120), zgodę komisji bioetycznej (s. 121).

Treść pracy zawarta jest w siedmiu ponumerowanych rozdziałach głównych, do których należą: „1. Wstęp”, „2. Cele pracy”, „3. Pacjenci i metody”, „4. Analiza statystyczna”, „5. Wyniki” „6. Dyskusja”, „7 Wnioski”. Indeks bibliograficzny obejmuje ogółem 100 pozycji, na które składają się monografie i artykuły naukowe opublikowane zarówno w języku polskim jak i angielskim. Podsumowując, można stwierdzić, że recenzowana praca mieści się w granicach standardów typowej rozprawy naukowej, a jej struktura jest prawidłowa.

We wstępie Autorka dokonuje krótkiej charakterystyki występowania chorób nowotworowych u dzieci w Europie i Polsce, przytaczając statystyki i klasyfikację według ICC wersja 3. Przedstawia powikłania leczenia onkologicznego oraz procedury przeszczepienie komórek krwiotwórczych w tym kwestę śmiertelności. W podrozdziale dotyczącym leczenia onkologicznego zwraca uwagę na stosowanie skojarzonej chemioterapii z radioterapią, immunoterapią, leczeniem chirurgicznym oraz transplantacją komórek hematopoetycznych (HCT) i terapią komórkową CAR T. Takie leczenie niesie za sobą szereg powikłań. Na szczególną uwagę zasługuje mielosupresja czyli spadek parametrów hematologicznych w różnym nasileniu. Istotnym czynnikiem zwiększającym ryzyko zakażeń jest neutropenia, jej głębokość,

czas trwania jak również sama choroba podstawowa. Doktorantka poza wymienieniem typowych dla pediatrii chorób nowotworowych zwiększających ryzyko infekcji podała również przykłady chorób hematologicznych i zaburzenia odporności. Na uwagę zasługuje tabela 5 przedstawiająca czynniki kwalifikujące pacjenta do grupy wysokiego ryzyka rozwoju powikłań infekcyjnych. Podrozdział transplantacji komórek krwiotwórczych w sposób przystępny przedstawia tę formę terapii uwzględniając wskazania, rodzaj kondycjonowania oraz cztery fazy o różnym stopniu ryzyka powikłań infekcyjnych. W zależności od fazy są inne głównie czynniki powodujące zakażenia w tej grupie pacjentów. W ostatnim trzecim podrozdziale poświęconym przyczynom zgonów u pacjentów onkologicznych poddanych leczeniu zwrócona jest uwaga, iż zakażenia są jedną z najczęstszych przyczyn zgonu w tej grupie pacjentów.

Po zapoznaniu się z treścią wstępu, która związana jest z tematyką pracy przedstawione są cele rozprawy doktorskiej.

Celem rozprawy jest analiza etiologii i epidemiologii występowania zakażeń bakteryjnych, grzybiczych i wirusowych u dzieci leczonych z powodu chorób nowotworowych (PHO) oraz poddanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HCT) wraz z określeniem skuteczności leczenia. Podane są również cele szczegółowe: analiza epidemiologiczna zakażeń bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych w grupie PHO i HCT, porównanie częstości występowania zakażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych wśród pacjentów PHO i HCT, porównanie częstości występowania zakażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych wśród pacjentów poddanych auto- HCT i allo-HCT, ocena wyników leczenia i skuteczności stosowanej terapii przeciw infekcyjnej.

W kolejnym rozdziale (3. Pacjenci i metody) przedstawiono grupę analizowaną w badaniu. Jest to praca retrospektywna obejmująca pacjentów z 12 lat. Badaniem objęto pacjentów hospitalizowanych w latach 2012-2023 w Klinice Pediatrii, Hematologii i Onkologii oraz w Oddziale Transplantacji Szpiku Kostnego dla dzieci Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 w Bydgoszczy: 608 dzieci diagnozowanych i leczonych z powodu chorób nowotworowych bez transplantacji (grupa PHO) i 375 pacjentów poddanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (grupa HCT) z różnych wskazań. Do dalszej analizy uwzględniono tylko pacjentów z potwierdzonymi zakażeniami co dopiero zostało przedstawione na koniec podrozdziału (3.1- pacjenci) w tabeli 5 i w metodach – podrozdział 3.2. Wyszczególnienie tak wielu rozpoznań i protokołów leczniczych zarówno w grupie PHO i jak i w HCT wymagało ogromu pracy ale też uwagi przy analizie materiału przedstawionego w ten sposób. Nie umniejszając wartości pracy wydaje łatwiejszym w analizie sposobem przedstawienie w oddzielnych grupach nowotworów układu krwiotwórczego i guzów litych. W podrozdziale 3.2.2 przedstawiono definicję poszczególnych zakażeń: bakteryjnych, grzybiczych i wirusowych w sposób zgodny z obecnymi standardami. W tabeli 4 jest podsumowanie leków stosowanych w profilaktyce u pacjentów z odpowiednim komentarzem w tekście uwzględniającym zmiany preparatów na przestrzeni lat 2012-2023. Doktorantka w podrozdziale 3.3- ocena efektów leczenia, zamieściła definicje: całkowitego przeżycia, przeżycia wolnego od zdarzeń, czasu zakażenia, zgonu związanego z zakażeniem, śmiertelność 30 dniową i wyleczenie z zakażenia. Metody statystyczne za pomocą której była analizowana grupa badana została przedstawiona w podrozdziale 4. Używane były inne metody dla oceny charakterystyki populacji (mediana, zakres wartości, średnia i odchylenie standardowe, test U Mann-Whitney'a, test chi kwadrat Pearsona) i analizy czynników ryzyka wystąpienia infekcji, czynników ryzyka zgonu

z powodu infekcji (analiza wielowariantowa w modelu Coxa, a dla poszczególnych czynników obliczono względne ryzyko – (HR) jego 95% granice ufności oraz oszacowano wartości p). Ocenę przeżycia infekcji wyznaczono metodą krzywych Kaplana Meiera i porównano testem log-rank. Za poziom istotności w badaniu przyjęto $p < 0,05$.

W rozdziale (5. Wyniki) Autorka systematycznie, w kolejności zgodnej z postawionymi pytaniami badawczymi przedstawiła wyniki przeprowadzonych analiz, przyjmując za sposób ich prezentacji zestawienia tabelaryczne oraz graficzne w postaci wykresów. Ciekawe jest odnotowanie największego odsetka zakażeń bakteryjnych w grupie PHO u pacjentów z guzami kości (95,5%), a w grupie nowotworów hematologicznych wśród dzieci z AML (94,6%). Doktoranta wykonała ogromną pracę analityczną. Najprawdopodobniej przez przeoczenie na stronie 48 wkraść się błąd w nazwach drobnoustrojów: *Clistridioides difficile* zamiast *Clostridioides difficile* i *Eterococcus faecium* zamiast *Enterococcus faecium*

Rozdział 6 (Dyskusja) rozpoczyna się od przedstawienia najważniejszych przyczyn związanych z ryzykiem zakażeniem dotyczących pacjentów onkologicznych poddanych procedurze transplantacji komórek krwiotwórczych. Autorka komentuje swoje wyniki porównując je do opracowań innych ośrodków zarówno polskich jak i zagranicznych. Mediana wszystkich rodzajów zakażeń była krótsza w grupie pacjentów HCT, niż u dzieci z grupy PHO. Nie było różnic pomiędzy czasem wystąpienia pierwszego powikłania infekcyjnego między pacjentami po allo-HCT czy auto-HCT. Dane Autorki są zgodne z danymi literaturowymi. Najczęstszymi zakażeniami bakteryjnymi były bakterie z grupy Gram ujemnych, a *E coli* była najczęstszym patogenem we wszystkich grupach co też jest zgodne z danymi w piśmiennictwie. Doktoranta omówiła rolę empirycznej antybiotykoterapii podkreślając poprawę wyników leczenia, ale też zwróciła uwagę na problem lekooporności z tym związanej. Odsetek izolatów wielolekoopornych *E.coli* był niższy w analizowanej grupie, niż w opracowaniach autorów pochodzących z tego samego ośrodka, ale z wcześniejszych lat. Według Autorki wynika to z prowadzonej rygorystycznie polityki antybiotykowej w klinice co jest godne polecenia i powinno być inspiracją dla innych ośrodków. Inwazyjna choroba grzybicza jest jedną z najważniejszych przyczyn zachorowalności i śmiertelności u pacjentów onkologicznych i podanych transplantacji komórek krwiotwórczych. Nadal ogromnym wyzwaniem jest diagnostyka tych zakażeń. Najwięcej zakażeń grzybiczych jest rejestrowanych w grupie allo-HCT, co zostało potwierdzone w grupie analizowanej przez Doktorantkę i zgodne jest z danymi literaturowymi. W większości opracowań dotyczących rodzaju patogenu *Candida spp* jest wiodącym patogenem co potwierdziła Autorka w swojej analizie. Odnośnie zakażeń wirusowych w grupie pacjentów PHO najczęściej obserwowano infekcje wywołane zakażeniem ADV, rotawirusem i SARS-Cov 2, a w grupie HCT głównie wirusami CMV, EBV i BKV co również potwierdzają dane w piśmiennictwie. Mimo, iż przeprowadzona analiza jest retrospektywna i jednoośrodkowa i może być obarczona błędami związanymi z różnymi metodami diagnostycznymi, terapeutycznymi w okresie 12 lat jest ogromnie ważna ze względu na przedstawienie epidemiologii zakażeń u pacjentów hospitalizowanych w ośrodku onkologii i transplantologii dziecięcej.

Konkluzja końcowa

Rozprawę doktorską lek med. Oliwii Grochowskiej w świetle przytoczonych powyżej spostrzeżeń uważam za pracę spełniającą warunki pracy doktorskiej określone w art.

187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1668 z późn. zm.). Jestem przekonana, że recenzowana rozprawa stanowi cenny materiał badawczy, którego wyniki mają walory epidemiologiczne w onkohematologii dziecięcej.

Doktorantka wykazała się znajomością literatury przedmiotu, konsekwencją w realizacji celu, logiczną interpretacją stwierdzonych faktów oraz poprawnością w dyskusji, posługując się przy tym klarownym i zrozumiałym językiem naukowym. Uwzględniając przedstawioną pracę badawczą i jej wartości poznawcze przedkładam Wysokiej Radzie Collegium Medicum im Ludwika Rydygier w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu wniosek o dopuszczenie Pani lek. med. Oliwi Grochowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz obrony pracy doktorskiej.

Warszawa 26.01.2025

dr hab n med. Katarzyna Pawelec