

**Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Mielęckiego  
ŚLĄSKIEGO UNIwersYTETU MEDYCZNEGO**

ul. Francuska 20-24, 40-027 Katowice

**ODDZIAŁ HEMATOLOGII I TRANSPLANTACJI SZPIKU**

ul. Dąbrowskiego 25, 40-032 Katowice, tel.: 032 256 28 58, centrala: 032 259 12 00, fax: 032 255 49 85

e-mail: [ohits@spskm.katowice.pl](mailto:ohits@spskm.katowice.pl) [klinhem@sum.edu.pl](mailto:klinhem@sum.edu.pl)

**Lekarz Kierujący Oddziałem:**

**Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Helbig**

EBMT Accredited Unrelated Donor Marrow Transplant and Harvest Centre No. 677;

IBMTR Team Number 283; NMDP Accredited Transplant Centre 471

---

Prof. med. Grzegorz Helbig

Katowice, dnia 30.11.2020

Oddział Hematologii i Transplantacji Szpiku

Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Ul. Dąbrowskiego 25, 40-032 Katowice

**Ocena pracy doktorskiej mgr Anny Madejczyk pt.: „Wpływ form polimorficznych genów transporterów ABC oraz receptorów jądrowych PCR i CAR na ryzyko zachorowania i efekty leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR-ABL1 u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową”.**

Przedstawiona do recenzji praca doktorska ma typowy układ i liczy aż 237 stron. Wybór tematu pracy uważam za interesujący i ważny zarówno w aspekcie badawczym jak i klinicznym.

Poniżej przedstawiam moje uwagi i komentarze dotyczące treści manuskryptu.

Pierwsze 13 stron pracy to przejrzysty spis treści, lista publikacji (która raczej powinna być na końcu pracy) oraz wykaz zastosowanych skrótów. Wszystko to umożliwia szybka nawigację w pracy doktorskiej, jednak nie wszystkie strony zostały ponumerowane w sposób właściwy np. brak jest strony 46, 51 i kilku innych. Sam wykaz skrótów obejmuje 4 strony, nie wszystkie jednak wymagają tam bezwzględnego umieszczenia np. 95% CI czy HR to powszechnie znane i używane terminy statystyczne.

We wprowadzeniu doktorantka prezentuje bardzo szeroki opis epidemiologii, patogenezы i leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. W tabeli 1 przedstawia kryteria rozpoznania faz choroby powołując się na kryteria ELN, jednak brak jest odniesienia do piśmiennictwa (z której publikacji są te dane), a zaprezentowane kryteria? (raczej charakterystyczne cechy choroby) w znacznej mierze są nieprawdziwe. Wynika z nich, że np. pacjent w fazie przewlekłej powinien mieć powiększoną śledzionę, niską aktywność FAG, WBC>25 G/L czy erytroblasty we krwi obwodowej co jak wiadomo nie jest konieczne do postawienia rozpoznania CML. Doktorantka miała na myśli najpewniej najczęstsze nieprawidłowości spotykane u chorych z tym rozpoznaniem. Podobne wątpliwości dotyczą innych przedstawionych parametrów np. ciężka dysplazja w układzie granulocytarnym nie jest absolutnie typowa dla CML, lecz raczej dla zaawansowanych zespołów mielodysplastycznych. Podsumowując tę część pracy należy zwrócić uwagę na bardzo szerokie i szczegółowe podejście do tematyki przewlekłej białaczki szpikowej, w mojej opinii jednak, niektóre elementy są zbędne w odniesieniu do istoty pracy np. leczenie przed erą inhibitorów kinaz tyrozynowych czy też wielostronicowe opisy mechanizmu działania leków z opisami wyników głównych badań klinicznych. We wstępie pracy należałoby natomiast położyć nacisk na zagadnienia ściśle powiązane z tematem pracy doktorskiej co zresztą doktorantka uczyniła, ale dopiero w drugiej części wprowadzenia (począwszy od podpunktu 1.3.3.). Zawarte w tej części informacje są przedstawione w sposób przejrzysty i merytoryczny, wzbogacone o pomocne ryciny i tabele.

**Cele pracy** zostały sformułowane właściwie w odniesieniu do punktów 1 i 2, punkt 3 nie ma bezpośredniego związku z tematem pracy, ma charakter retrospektywnej analizy i był przedmiotem wielokrotnych publikacji zarówno w literaturze polskiej jak i międzynarodowej. W mojej opinii 2 pierwsze cele w wystarczający sposób pokrywają założenia pracy, a punkt 3 jest zbędny. W nawiązaniu do punktu 2 nie jest dla mnie jasne dlaczego nie dokonano podobnej analizy w odniesieniu do nilotynibu, a ograniczono się do imatynibu i dazatynibu?

**Materiał i metodyka:** do grupy badanej włączano pacjentów jeszcze przed erą IKT, gdyż pierwszy lek- imatynib dostępny był w Polsce na początku nowego stulecia. W tej sytuacji wydaje się, że zasadne pytanie o wcześniejsze leczenie. Zarówno w tej sekcji jak i w sekcji WYNIKI nie znajdują informacji o czasie jaki upłynął od rozpoznania choroby do momentu włączenia imatynibu. W wielu przypadkach (z tabeli 18 wynika, że u 83%), leczenie hydroksymocznikiem lub interferonem musiało trwać co najmniej kilka lat (konieczna informacja ilu chorych było włączonych przed pojawieniem się imatynibu na rynku). Należy więc przypuszczać, że część chorych w momencie włączenia IKT było w fazie przewlekłej drugiej lub kolejnej? Kolejna istotna informacja dotyczy chorych poddanych transplantacji, w erze IKT są one sporadyczne, więc zakładam, że miały miejsce przed włączeniem imatynibu. Jednak z tego wynika, że u 100% transplantowanych było niepowodzenie zabiegu, co jest trudne do wyobrażenia. Te dane powinny być umieszczone albo w sekcji MATERIAŁ albo WYNIKI.

Na stronie 74 podano, że fazę akceleracji definiowano zgodnie z kryteriami WHO, jednak nie podano odniesienia do piśmiennictwa. Co z kryteriami fazy blastycznej? Tabela 13 podobnie jak tabela 1 nie zawiera odniesienia do konkretnej pozycji piśmiennictwa. Z tekstu na stronie 74 można wyczytać, że kryteria są z roku 1998, jednak tabela zawiera informacje o kryteriach remisji molekularnej, które pochodzą z okresu ostatnich kilku lat. Podobnie w tekście są odnośniki do kryteriów z 2008 roku (strona 77). Należałoby ujednoczyć stosowane kryteria i wybrać najnowsze piśmiennictwo gdyż aktualnie trudno ocenić wg jakich kryteriów doktorantka dokonywała oceny skuteczności leczenia.

Zdecydowanie lepiej niż z przedstawieniem części klinicznej badania, radzi sobie doktorantka z aspektami laboratoryjnymi swojej pracy. Do tej części nie ma żadnych uwag, jest ona przedstawiona w sposób klarowny i fachowy.

**Analiza statystyczna** w początkowej części doktorantka powtarza definicje PFS i OS, które przedstawiono już na stronie 77 i 78. Ponadto pojawia się tutaj dodatkowy aspekt pracy, a mianowicie ocena toksyczności hematologicznej i niehematologicznej IKT, o której nie wspomiano w celach pracy. Pozostała część tej sekcji nie budzi większych zastrzeżeń.

W części **wyniki** (strona 94) - brak jest w tekście odniesienia do tabeli 18 i dalej do 22. Tabela 18 powinna zawierać więcej informacji poza tymi w tekście, a mianowicie dane laboratoryjne, obrazowe itp. Dane na temat mutacji i stężenia imatynibu nie mają istotnego znaczenia gdyż wykonano je u niewielkiego odsetka chorych. Konkluzja, że obecność mutacji BCR-ABL (której?) wiąże się z krótszym OS są nieprecyzyjne i niepotwierdzone właściwym testem statystycznym. Zdecydowanie lepiej przedstawiona jest część dotyczące polimorfizmów wybranych genów. Doktorantka nie wykazała wpływu badanych zmian polimorficznych na zwiększone ryzyko zachorowania na CML ani na odpowiedź cytogenetyczną i molekularną po zastosowaniu imatynibu. Taką zależność znalazła natomiast doktorantka w odniesieniu do dazatynibu (tylko w odniesieniu do CCyR w 12 miesiącu). Ponadto wykazała zależność statystyczną pomiędzy toksycznością hematologiczną a leczeniem imatynibem u kobiet (nie było to jednak jednym z celów pracy). Przedstawione od strony 104 do 111 tabele nie przedstawiają żadnych znamienności statystycznych i są zbędne. Wykresy 1-3 nie mają odnośników w tekście. W dalszej części doktorantka przedstawia wyniki analizy czynników klinicznych i badanych polimorfizmów na PFS/OS, wykazując istotnie statystyczny związek pomiędzy kilkoma SNP a OS i PFS u chorych leczonych dazatynibem. Część laboratoryjna dotycząca SNP i wpływu na odpowiedź jest przedstawiona czytelnie i fachowa, warsztat naukowy doktorantki oceniam wysoko.

**Dyskusja** jest napisana w sposób przejrzysty i zrozumiały. Doktorantka dokonuje przeglądu światowej literatury, właściwie interpretując uzyskane wyniki i porównując je z danymi z innych ośrodków. Dyskusja świadczy o dobrym przygotowaniu merytorycznym doktorantki.

**Podsumowanie** jest po części powtórzeniem wyników i mogło być znacząco skrócone lub zastąpione krótkimi wnioskami odnoszącymi się do celów pracy. Co ciekawe wnioski te zostały ujęte w streszczeniu.

W swojej pracy doktorantka nie ustrzegła się kilku błędów edytorskich, w piśmiennictwie należy zwykle stosować skróty czasopism, podczas gdy u doktorantki jest to zmienne. Dotyczy to także innych aspektów przedstawionych cytacji.

Przedstawioną mi do recenzji rozprawę doktorską mgr Anny Madejczyk oceniam pozytywnie pomimo przedstawionych powyżej uwag. Wybór tematu jest interesujący, a przeprowadzone badania pozwoliły na uzyskanie obiecujących wyników. Doktorantka zdecydowanie lepiej czuje się w tematyce laboratoryjnej (co wynika zapewne z jej wykształcenia) niż klinicznej. Niewątpliwie praca byłaby przeze mnie zdecydowanie wyżej oceniona gdyby doktorantka ograniczyła się do tematyki „genetycznej”, która została przedstawiona przez Nią w sposób fachowy i nie budzący zastrzeżeń. Z drugiej strony, doceniam wysiłek doktorantki połączenia laboratorium z kliniką, co wydaje się naturalne, ale niesie pewne trudności, szczególnie dla osoby nie będącej lekarzem- klinicystą.

W mojej opinii rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami. W związku z powyższym wnoszę do Rady Wydziału Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie mgr Anny Madejczyk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Nie wnoszę o uznanie pracy za wyróżniającą się.

Lekarz młodszy, Specjalistą Hematologii  
i Transplantacji Szpiku  
Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego  
im. Arturów Bieleckich  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach  
Prof. dr hab. n. med. GRZEGORZ HELDIG