

Dr hab. n. med. Maciej Niedźwiecki

Gdańsk, 07.06.2022 r.

Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii

Gdański Uniwersytet Medyczny

Sz.P.

Prof. dr hab. n.med. Monika Łukomska-Szymańska

Prodziekan ds. Nauki Wydziału Lekarskiego

Uniwersytet Medyczny w Łodzi.

Szanowna Pani Profesor,

W związku z wyznaczeniem mojej osoby na recenzenta rozprawy doktorskiej lekarz Joanny Krasieńskiej przez Radę Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, mam zaszczyt przedstawić moją opinię w załączonej do tego pisma recenzji.

Z wyrazami głębokiego szacunku,



dr hab. n. med. Maciej Niedźwiecki.

Dr hab. n. med. Maciej Niedźwiecki  
Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny

Gdańsk, 07.06.2022 r.

### **Ocena rozprawy doktorskiej lekarz Joanny Krasieńskiej**

pt. „Analiza przebiegu klinicznego oraz klinicznych czynników ryzyka neurotoksyczności ośrodkowej u dzieci leczonych z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej.”

**Promotor:** Prof. dr. hab. n. med. Wojciech Młynarski

Na przestrzeni ostatniego 40-lecia dokonał się znaczny postęp zarówno w diagnostyce, jak i w postępowaniu terapeutycznym u dzieci chorujących na ostre białaczki. Efektem tego odsetek dzieci wyleczonych z ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) aktualnie sięga 90%.

Doskonałe rezultaty udaje nam się osiągnąć dzięki wprowadzeniu starannej stratyfikacji do odpowiednich grup ryzyka w oparciu m.in. o nowoczesne metody oceny odpowiedzi na zastosowane leczenie, w tym o molekularne i cytometryczne metody oceny MRD. Dzięki wyodrębnieniu grupy pacjentów z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi nawet w grupie dzieci o szczególnie złym rokowaniu udało się poprawić wyniki leczenia stosując niezwykle agresywną chemioterapię popartą transplantacją komórek progenitorowych, terapią celowaną oraz immunologiczną (m.in. blinatumomab, CAR-T).

Niestety, walka o zdrowie i życie dzieci z ALL wiąże się również z ciężkimi wczesnymi oraz późnymi powikłaniami narządowymi. Do takich powikłań należą m.in. powikłania neurologiczne, które szczegółowo zostały opisane we wstępie rozprawy doktorskiej lekarz Joanny Krasieńskiej.

Skutkiem takich powikłań może być pogorszenie rokowania oraz większe ryzyko wznow w związku z opóźnieniem lub przerwaniem protokołu terapeutycznego. W skrajnych wypadkach skutkiem powikłań neurologicznych może być śmierć dziecka.

Kolejnym celem poza wyleczeniem, który staramy się osiągnąć w grupie dzieci ze schorzeniami onkologicznymi jest poprawa jakości życia w trakcie, jak i po zakończeniu intensywnego leczenia. Podsumowując, każdy lekarz chciałby, aby jego pacjent po zakończeniu leczenia choroby nowotworowej wyglądał i czuł się jak jego zdrowy rówieśnik.

We wstępie swojej pracy, Doktorantka Joanna Krasieńska, w oparciu o dane z piśmiennictwa słusznie spostrzega, że śmiertelność wśród pacjentów częściej związana jest z powikłaniami leczenia niż wynika z samej choroby nowotworowej. W związku z tym faktem otwarte pozostają pytania: co zrobić, by uniknąć powikłań neurologicznych pogarszających rokowanie w dziecięcej ALL? Jak je przewidzieć i skutecznie leczyć, kiedy już wystąpią?

Z tego też powodu uważam, że podjęcie tematu powikłań neurologicznych u dzieci leczonych z powodu ALL przez lekarz Joannę Krasieńską jest niezwykle ważnym wkładem w poszerzanie naszej wiedzy merytorycznej na w/w temat. Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska może również przyczynić się do poprawy opieki sprawowanej przez lekarzy klinicystów nad tą grupą pacjentów. Już we wstępie rozprawy Doktorantka w interesujący sposób opisuje powikłania neurologiczne występujące w trakcie chemioterapii białaczek dziecięcych. Wstęp zawiera również swojego rodzaju kompendium terapeutyczne oparte na najnowszych zaleceniach.

W poszukiwaniu odpowiedzi na zadane wcześniej pytania Autorka w swojej pracy przedstawiła opisy przebiegu klinicznego incydentów neurotoksyczności u dzieci leczonych z powodu ALL uzupełnione interesującą dokumentacją radiologiczną, dokonała analizy klinicznych czynników ryzyka wystąpienia neurotoksyczności oraz oceniła wpływ incydentu neurotoksyczności na przeżycie pacjenta.

**Cele pracy** zostały sformułowane w sposób jasny i przejrzysty.

Autorka pracy bardzo starannie przedstawiła wyniki przeprowadzonych badań w formie tabel (8), wykresów oraz rycin (55). Jej rozprawa doktorska ma klasyczny układ. Składa się ze 103 stron i obejmuje: wstęp (strony: 1-17), cel pracy (18), materiał i metody (19-23), wyniki (24-60), dyskusja (61-72), wnioski (73), streszczenie w języku polski i angielskim ( 74-79 ), objaśnienia skrótów ( 80 - 81 ), spis rycin i tabel ( 82-86 ) oraz piśmiennictwo ( 87-97 ). Do pracy został dołączony aneks charakteryzujący pacjentów, którzy przebyli incydent neurotoksyczności. Cytowane piśmiennictwo składa się ze 140 pozycji właściwie dobranych i aktualnych. Na pozytywne odnotowanie zasługuje również szata



graficzna rozprawy. Praca napisana jest starannym, poprawnym językiem, przejrzyste i spójnie. Z obowiązku recenzenckiego chciałbym wspomnieć o sporadycznie pojawiających się błędach redakcyjnych o charakterze literówek. (np. strona 2 wers 34), co w żaden sposób nie wpływa na ocenę redakcyjną pracy.

Przeprowadzone przez Doktorantkę badanie polegało na retrospektywnym przeanalizowaniu dokumentacji medycznej dzieci leczonych w latach 2003-2018 w Klinice Pediatrii, Onkologii i Hematologii I Katedry Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, w których doszło do wystąpienia powikłań neurotoksycznych w okresie leczenia ALL. Na swoje badania Doktorantka uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Grupę badaną stanowiło 224 pacjentów obojga płci w wieku 1-18 lat, z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej B- lub T-komórkowej, leczonych protokołami terapeutycznymi ALL-IC BFM 2002 i ALL-IC BFM 2009.

W celu dokonania szczegółowej analizy materiału klinicznego Doktorantka podzieliła pacjentów z ALL oraz neurotoksycznością na trzy grupy zgodnie z definicjami toksycznych uszkodzeń narządowych opracowanych przez grupę roboczą Ponte di Legno w roku 2016: drgawki, pseudoudar po metotreksacie (SLS) i zespół encefalopatii odwracalnej tylnej (PRES). Opisane przypadki zawierały również informację obejmującą: objawy towarzyszące, wystąpienie drgawek, czas leczenia przeciwdrgawkowego po incydencie, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (obecność zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej, podwyższonych wskaźników stanu zapalnego, neutropenii z agranulocytozą, stężenia sodu, potasu, magnezu), obecność infekcyjnych lub nieinfekcyjnych powikłań chemioterapii w ostatnich 3 tygodniach, inne leki podane w ciągu ostatnich 7 dni ze szczególnym uwzględnieniem metotreksatu, antybiotyków i leków przeciwgrzybiczych, informację czy stosowano profilaktykę teofiliną po incydencie i czy wystąpienie neurotoksyczności wpłynęło na zmianę schematu leczenia ALL. Bardzo interesujące dla każdego klinicysty jest również wzbogacenie opisów i analiz badaniami obrazowymi (CT/MRI).

Kolejna część rozprawy doktorskiej obejmuje obszerną analizę statystyczną klinicznych czynników wystąpienia neurotoksyczności w trakcie leczenia ALL: rodzaj protokołu terapeutycznego, wiek, płeć, rodzaj białaczki, grupę ryzyka, status zajęcia OUN, steroidowrażliwość, leukocytozę przy rozpoznaniu, główne zaburzenia cytogenetyczne

(rearanżacja genu KMT2A, fuzja BCR/ABL1), datę rozpoznania oraz ewentualnej wznowy czy zgonu pacjenta.

Analiza statystyczna przeprowadzona przez Doktorantkę obejmowała właściwie dobrane testy i metody analizy statystycznej, w tym zastosowanie krzywych Kaplana - Meiera i modeli proporcjonalnego hazardu Coxa podczas oceny przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS), przeżycia wolnego od wznowy (RFS) i całkowitego przeżycia (OS), co uważam za wyjątkowo interesującą część analizy.

Lekarz Joanna Krasieńska po dokonaniu szczegółowej analizy za najistotniejsze powikłania neurotoksyczne uznała pseudoudar po metotreksacie, następnie PRES i drgawki. Stwierdziła, że większość z tych zdarzeń miała miejsce w fazie indukcji remisji. Dzięki tej obserwacji wiemy, że lekarz prowadzący w tym właśnie okresie powinien starannie monitorować pacjenta, a także swoimi interwencjami terapeutycznymi zapobiegać wystąpieniu ciężkich powikłań. Zauważyła również, że badaniem niezwykle istotnym w wykrywaniu pseudoudaru po dokanałowej podaży metotreksatu jest rezonans magnetyczny, a towarzyszy mu zwykle leukopenia z agranulocytozą oraz podwyższone wskaźniki stanu zapalnego.

Przeprowadzona przez Doktorantkę analiza statystyczna potwierdziła związek incydentów neurotoksyczności z rodzajem protokołu terapeutycznego oraz pojawieniem się niekorzystnego zdarzenia, jakim była wznowa choroby.

Doktorantka zauważa również, że na wystąpienie powikłań neurotoksycznych wpływ może mieć wiek w momencie rozpoznania oraz płeć dziecka, niemniej potwierdzenie tej obserwacji wymaga wykonania badania na większej grupie pacjentów. Kontynuując analizę Autorka dzięki swoim badaniom określiła grupę obarczoną szczególnie wysokim ryzykiem wystąpienia incydentu neurotoksyczności. W tej grupie są dzieci, u których już przynajmniej raz wystąpiło to powikłanie.

Ponadto lekarz Joanna Krasieńska stwierdziła, że ryzyko względne zgonu u pacjentów należących do grupy z neurotoksycznością było 3 razy większe niż u pacjentów bez neurotoksyczności, ryzyko względne wystąpienia niekorzystnego zdarzenia prawie 5 razy większe, a ryzyko względne wznowy ponad 7 razy większe. Jest to logiczny i słuszny wniosek, wynikający z przeprowadzonych badań i znajdujący potwierdzenie w dostępnej literaturze.



Tak jak wcześniej wspominałem Doktorantka dokonała również interesującej analizy przeżycia z podziałem na poszczególne protokoły terapeutyczne i wykazała, że w protokole z roku 2002 występowały istotne statystycznie różnice jedynie w zakresie RFS między grupami z neurotoksycznością i bez niej, natomiast w protokole z roku 2009 grupy różniły się istotnie pod względem OS, EFS i RFS.

Niewątpliwie ważną i interesującą częścią rozprawy jest **Dyskusja** obejmująca 12 stron. Doktorantka porównuje wyniki uzyskane przez innych badaczy do wyników badań własnych. W tej części rozprawy zwraca uwagę duża znajomość przedmiotu Doktorantki. Porusza się ona swobodnie po literaturze polskiej i światowej z zakresu hematologii dziecięcej. Pracę lekarz Joanna Krasieńska kończy 4 poprawnie sformułowanymi wnioskami. Za najważniejsze czynniki ryzyka wystąpienia incydentów neurotoksyczności u dzieci leczonych z powodu ALL Doktorantka uznała płeć, wiek w momencie rozpoznania oraz profilaktykę azolami w indukcji leczenia, a także neutropenię towarzyszącą leczeniu oraz polifarmakoterapię. Doktorantka słusznie wnioskuje, że incydent neurotoksyczności jest związany z gorszym rokowaniem, ponieważ powoduje opóźnienie terapii onkologicznej. Dołączone streszczenie w języku polskim i angielskim w pełni oddaje trud włożony w pracę. Praca napisana jest stylistycznie poprawnym językiem, przejrzyste i spójnie.

### WNIOSEK KOŃCOWY

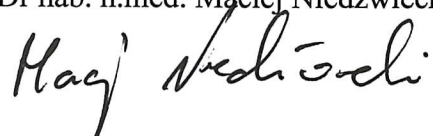
Cel pracy wynika z przedstawionych danych z piśmiennictwa, metodyka badań jest nowoczesna i właściwa, a analiza materiału wnikliwa.

Biorąc pod uwagę wartość merytoryczną i nowatorską pracy, profil przeprowadzonych analiz, wkład pracy, przeprowadzenie wnikliwej dyskusji wyników oraz staranną szatę graficzną, uważam że Rozprawa Doktorska lekarz Joanny Krasieńskiej 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 późn. zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. - przepisy wprowadzające Ustawę Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1669 z późn. zm.).

Na tej podstawie zwracam się do Pani Przewodniczącej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. Joanny Krasieńskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Oceniając rozprawę doktorską za najważniejszy uznałem fakt, że praca poza walorem poznawczym ma wyraźne znaczenie dla praktyki klinicznej. Biorąc pod uwagę oryginalność podjętego tematu, staranność przeprowadzonych analiz, uzyskane wyniki badań oraz duży wkład pracy Doktorantki włożony w opracowanie rozprawy doktorskiej, mam zaszczyt wnioskować o wyróżnienie pracy.

Dr hab. n.med. Maciej Niedźwiecki



Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii

Gdański Uniwersytet Medyczny