

Prof. dr hab. med. Jerzy R. Kowalczyk

Recenzja rozprawy doktorskiej lek.med. Joanny Krasieńskiej p.t. Analiza przebiegu klinicznego oraz klinicznych czynników ryzyka neurotoksyczności ośrodkowej u dzieci leczonych z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej.

Strategia leczenia nowotworów układu krwiotwórczego u dzieci oparta jest o intensywną, wielolekową chemioterapię indukcyjną, aby w krótkim okresie czasu zniszczyć jak największą liczbę komórek nowotworowych. Takie postępowanie ma na celu zapobiec wytworzeniu oporności na leki cytotoksyczne przez blasty białaczkowe. Dzięki takiej strategii obecnie ponad 90% dzieci z rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną ma szansę na pełne wyleczenie z choroby. Niestety, wiąże się to z ryzykiem różnych działań niepożądanych i toksyczności, w tym m.in. neurotoksyczności. Powikłania chemioterapii ze strony układu nerwowego mogą mieć charakter zaburzeń świadomości, ale mogą też prowadzić do ciężkich zaburzeń elektrolitowych, nadciśnienia tętniczego krwi, drgawek, oraz zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii. Mogą również spowodować krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego oraz zakrzepicę naczyń mózgowych. Częstym powikłaniem chemioterapii jest neutropenia, dlatego jednym z najgroźniejszych powikłań w trakcie chemioterapii są różnego rodzaju infekcje, przede wszystkim bakteryjne i grzybicze, które w konsekwencji mogą prowadzić do ropni mózgu. Wystąpienie neurotoksyczności może przebiegać w sposób zagrażający życiu pacjenta. Równocześnie powikłania u dziecka w trakcie chemioterapii wiążą się często z przerwą w leczeniu białaczki, co zmniejsza szansę na wyleczenie. Z tego względu niezwykle istotna jest możliwość poznania czynników ryzyka wystąpienia tych zdarzeń niepożądanych u każdego pacjenta.

Uważam więc, że próba oceny czynników ryzyka neurotoksyczności ośrodkowej u dzieci leczonych z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej jest w pełni uzasadnione i podjęcie tego tematu przez lek.med. Joannę Krasieńską zasługuje na najwyższe uznanie. Wyniki badań przeprowadzonych przez dr J. Krasieńską przedstawione zostały w rozprawie doktorskiej przekazanej mi do oceny. Celem pracy była kliniczna ocena epizodów neurotoksycznych i ich wpływu na utrzymywanie się remisji i całkowite przeżycie pacjentów leczonych z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej. Dodatkowo, na podstawie dokonanych analiz, doktorantka podjęła próbę określenia czynników ryzyka wystąpienia neurotoksyczności u tych pacjentów.

Badanie miało charakter retrospektywny, obserwacyjny i było prowadzone w Klinice Pediatrii, Onkologii i Hematologii I Katedry Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Doktorantka uzyskała pozytywną opinię Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi dotyczącą przeprowadzenia przedstawionych badań. Do badania włączono 224 dzieci w wieku od 1 roku do 18 roku życia (mediana 5,64 lat) leczonych z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej w latach 2003 – 2018. Wszyscy pacjenci byli leczeni protokołem ALL IC BFM 2002 lub ALL IC BFM 2009 obowiązującymi w tym okresie w polskich ośrodkach pediatrycznych.

Rozprawa doktorska lek. med. Joanny Krasieńskiej liczy ogółem 97 stron maszynopisu, zawiera 8 tabel i 55 rycin. Stanowią one czytelną ilustrację pracy i są wykonane bardzo starannie. Piśmiennictwo liczy 140 pozycji polskich i obcojęzycznych, w większości z ostatnich 10 lat. Piśmiennictwo jest właściwie wykorzystane w tekście. Praca jest podzielona na następujące części : „Wstęp”, „Cele pracy”, „Materiał i metody”, „Wyniki”, „Dyskusja”, „Wnioski”, „Bibliografia”. Ponadto w pracy zamieszczono wykaz użytych skrótów, spis tabel i rycin, streszczenie pracy w języku polskim i angielskim, oraz aneks zawierający pełną charakterystykę pacjentów z incydentami neurotoksyczności.. Redakcyjny podział pracy na rozdziały i ich wzajemne proporcje objętościowe nie budzą zastrzeżeń.

We „Wstępie” doktorantka omówiła kolejno różne objawy niepożądane w ośrodkowym układzie nerwowym, które mogą wystąpić w trakcie chemioterapii u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną. Przedstawiła też dotychczas poznane czynniki związane z neurotoksycznością, a także dane z piśmiennictwa oceniające wpływ neurotoksyczności na czas przeżycia dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną.

Cel pracy został przedstawiony przez lek. J. Krasieńską w sposób jasny, precyzyjny i nie nasuwający żadnych zastrzeżeń. W rozdziale pt. „ Materiał i metody” doktorantka przedstawiła charakterystykę badanych pacjentów z ALL włączonych do badania. Omówiła również główne zasady leczenia wg stosowanych protokółów ALL IC- BFM 2002 i 2009 oraz zasady rozpoznawania neurotoksyczności i metody analizy statystycznej.

Wyniki własnych badań doktorantka przedstawiła w formie 7 tabel i 51 rycin. Ogółem incydenty neurotoksyczności wystąpiły u 21 dzieci, czyli u 9,4% obserwowanych pacjentów, przy czym prawie 2 x częściej u dziewcząt. Ciekawą obserwacją jest stwierdzenie podwyższonych wskaźników stanu zapalnego u ponad połowy dzieci w momencie

wystąpienia objawów neurotoksycznych. Zaobserwowano też znacznie częstsze występowanie neurotoksyczności u dzieci leczonych protokołem ALL IC 2009, niż wcześniejszą wersją 2002. Być może ma to związek z lokalną sytuacją ośrodka w czasie stosowania tego protokołu. Wydaje się również, że w grupie z powikłaniami w układzie nerwowym częściej dochodziło do nawrotów mimo, że mediana czasu obserwacji była znacznie krótsza, niż w grupie bez powikłań. Może to wynikać z faktu, że w ponad 40% incydentów neurotoksyczności doszło do modyfikacji chemioterapii.

Chciałbym zwrócić uwagę na pewne niekonsekwencje w prezentacji wyników analiz: przy przedstawianiu krzywych przeżycia całkowitego na str. 31-37 zabrakło ryciny pokazującej krzywe OS pacjentów z neurotoksycznościami i bez nich, a taka analiza jest przedstawiona w odniesieniu do prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od zdarzeń. Krzywa ta pojawia się natomiast na str. 51 jako ryc. 44, wraz z powtórzoną ryciną 30 (jako ryc. 45). Podobnie ryc. 39 jest ponownie pokazana jako ryc. 46.

Rozdział poświęcony „Dyskusji” dowodzi umiejętności naukowego myślenia i zdolności do właściwego przedstawiania wyników własnych badań przez lek. med. Joannę Krasieńską. Doktorantka potrafiła na podstawie własnych badań przeprowadzić dokładną analizę i dyskusję z wynikami uzyskanymi przez innych autorów i równocześnie przedstawiła krytyczną ocenę uzyskanych wyników zdając sobie sprawę z niedoskonałości związanych z analizą swoich danych. Na podstawie analizy wyników własnych badań doktorantka sformułowała 4 końcowe wnioski, które dokumentują osiągnięcie postawionych celów.

Przedstawiona mi do oceny praca jest ważnym i oryginalnym wkładem doktorantki do rozumienia czynników wpływających na powstawanie neurotoksyczności w trakcie chemioterapii u dzieci leczonych z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej. Podjęcie tego tematu przez lek. med. Joannę Krasieńską było w pełni uzasadnione, a założone cele zostały osiągnięte. Sposób realizacji pracy świadczy o zdolności autorki do logicznej interpretacji obserwowanych zjawisk oraz jej umiejętności przedstawiania swoich badań w formie pracy odpowiadającej wymogom stawianym rozprawom doktorskim.

Oceniając pozytywnie pracę doktorską pt. : „**Analiza przebiegu klinicznego oraz klinicznych czynników ryzyka neurotoksyczności ośrodkowej u dzieci leczonych z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej**” stwierdzam, że spełnia ona 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.695 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.). W związku z tym mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek. med. Joanny Krasinskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Lublin, 6.05.2022 r.

Prof. dr hab. med. Jerzy R. Kowalczyk
specjalista chorób dzieci,
onkologii i hematologii dziecięcej
8478807