



Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

KLINIKA HEMATOLOGII, ONKOLOGII I TRANSPLANTOLOGII PUM

ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin tel:91-425-33-47 fax:91-425-33-57

p.o.kierownika: Prof. dr hab. med. Barbara Zdziarska

Szczecin, dnia 28.12.2015 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Karoliny Siewiery,

Tytuł rozprawy: Wyniki retransplantacji hematopoetycznych komórek macierzystych u dzieci”

Promotor pracy: Dr hab.n.med. prof. UM we Wrocławiu Ewa Gorczyńska

Przeszczepianie komórek komórek krwiotwórczych (HSCT) znamienne zwiększa szanse na wyleczenie dzieci na nowotwory, szczególnie tkanki hematopoetycznej i limfoidalnej. Może być także pomocne w terapii niektórych chorób nienowotworowych, szczególnie wrodzonych. Wskazania do HSCT są stale aktualizowane, gdyż postępowanie to ma uzasadnienie tylko w sytuacjach, gdy jest jedyną opcją terapeutyczną lub istotnie zwiększa szansę chorego na wyleczenie. Miarą powodzenia zabiegu jest optymalizacja pozyskiwania macierzystych komórek krwiotwórczych, ich bankowania oraz przeszczepiania. Niestety u części chorych mimo optymalnych wskazań, doboru oraz procedur zabiegu dochodzi do niepowodzenia przeszczepienia. Wówczas konieczne jest ustalenie wskazań do procedury powtórnego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Stosunkowo mała liczba powtórných przeszczepień u dzieci a także znaczna niejednorodność grup nie pozwalają na obiektywne

wypracowanie wskazań i optymalizacji powtórnych zabiegów. Tym samym kolejne przeszczepienie to decyzja trudna i bardzo indywidualna, często także obarczona narastającymi emocjami i stresem. W tej sytuacji cel jaki postawiła sobie doktorantka jest bardzo aktualny i ważny nie tylko poznawczo ale także klinicznie.

Rozprawa przedstawiona do recenzji jest monografią, podzieloną tradycyjnie na wstęp, cel pracy, materiał i metodykę, wyniki badań, omówienie wyników, wnioski, streszczenie i piśmiennictwo. Rozprawa jest wzbogacona rycinami w liczbie 16 oraz tabelami w liczbie 38 umieszczonymi w tekście.

We wstępie Autorka przedstawiła wyczerpująco rys historyczny transplantologii klinicznej, problemy związane z pozyskiwaniem macierzystych komórek krwiotwórczych, aspekty patofizjologiczne przeszczepiania, przyczyny niepowodzeń przeszczepień oraz zagadnienia związane z retransplantacją komórek krwiotwórczych.

Celem rozprawy była analiza wyników retransplantacji macierzystych komórek krwiotwórczych u dzieci z uwzględnieniem przyczyn niepowodzenia pierwszego HSCT wraz z oceną efektu kolejnej procedury. Pośrednio zaś określenie czynników prognostycznych mających wpływ na wynik II HSCT oraz scharakteryzowanie pacjentów, którzy odnieśli największą korzyść z retransplantacji.

Rozdział materiał i metody jest opracowany wystarczająco szczegółowo. Analizą objęto 83 dzieci, leczonych w Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej we Wrocławiu,

u których przeprowadzono retransplantację hematopoetycznych komórek krwiotwórczych z powodu niepowodzenia I HSCT. Przyczyną niepowodzeń I HSCT były niewydolność lub dysfunkcja przeszczepionego szpiku (49,4%), wznowa choroby (47%) lub wtórny nowotwór (3,6%). Średnia wieku dzieci w chwili II HSCT wyniosła 8.97 lat (0,68-22,5). W analizowanej grupie były zarówno dzieci z chorobą nowotworową (63 chorych) jak i chorobami nienowotworowymi (20 chorych). II zabieg HSCT został wykonany jako MUD-HSCT (46 zabiegów), MSD-HSCT (16 zabiegów) i HAPLO-HSCT (21 zabiegów).

Analiza statystyczna uzyskanych wyników została przeprowadzona z użyciem prawidłowo dobranych metod statystycznych

Wyniki badań zostały opisane rzeczowo i są dobrze udokumentowane. Godnym podkreślenia jest fakt, że ryciny i tabele zostały umieszczone wewnątrz rozdziału.

Dyskusja zawiera obiektywny stosunek Autorki do uzyskanych w badaniu wyników oraz ich konfrontację z wynikami innych. W dyskusji Doktorantka wykazała się dużą dojrzałością kojarzenia faktów i dystansem w pracy badacza. Możliwe to było dzięki dobrej znajomości danych literaturowych umieszczonych w 157 pozycjach piśmiennictwa, pochodzących z ostatnich lat.

Wnioski w liczbie 6 opisują wyniki i osiągnięcia i zawierają odpowiedzi na wszystkie postawione pytania w celu pracy. Autorka pisze bowiem:

1. Wyższe prawdopodobieństwo 5-letniego całkowitego przeżycia (OS) oraz przeżycia wolnego od zdarzenia (EFS) po II HSCT obserwuje się w grupie młodszych pacjentów

2. Wyższe prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia (OS) oraz przeżycia wolnego od zdarzenia (EFS) oraz niższe prawdopodobieństwo śmiertelności związanej z procedurą przeszczepową (TRM) po II HSCT obserwuje się w grupie dzieci z rozpoznaniem choroby nienowotworowej.

3. Grupa pacjentów, która może odnieść najwięcej korzyści z retransplantacji po niepowodzeniu pierwszego zabiegu to młodsze dzieci, z rozpoznaniem choroby nienowotworowej

4. Wyższe prawdopodobieństwo 5-letniego całkowitego przeżycia (OS) oraz przeżycia wolnego od zdarzenia (EFS) po retransplantacji obserwuje się w grupie pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej, u których po II HSCT wystąpiła przewlekła choroba GvHD

5. Bez wpływu na przeżycie po II HSCT pozostają takie parametry jak: zmiana dawcy, rodzaj kondycjonowania, czas wystąpienia wznowy choroby po I HSCT oraz poziom remisji choroby nowotworowej w chwili wykonywania II HSCT

6. Szybsza odnowa hematologiczna w układzie granulocytarnym po II HSCT obserwowana jest, gdy źródłem komórek krwiotwórczych jest krew obwodowa oraz im większa jest liczba komórek CD34+/kg m.c. biorcy.

W podsumowaniu należy podkreślić przeprowadzenie analizy na stosunkowo dużym materiale pochodzącym z jednego ośrodka oraz znaczącym udziale procedury HAPLO-HSCT. Wyniki analizy mogą być

pomocne przy wyborze II HSCT jako metody leczenia oraz jej zaplanowaniu.

Uwagi edytorskie:

W tekście pracy Autorka nie zacytowała rycin i tabel w tekście. Wskazane aby Autorka określenie "wykresy" w 16 rycinach zastąpiła zwyczajowym określeniem rycina oraz ich tytuł podpisała pod rycinę. Wniosek nr 3 jest podsumowaniem wniosku 1 i 2, dlatego proponuję jego usunięcie. Powyższe powinny być poprawione przed złożeniem pracy do publikacji.

Wniosek recenzenta:

Podsumowując, pracę oceniam bardzo wysoko. Doceniam rangę uzyskanych wyników badań oraz ich przydatność praktyczną. Wyniki pracy wskazują na potrzebę kontynuowania badań obejmujących większą grupę chorych, w tym wieloośrodkowych.

Po zapoznaniu się z rozprawą dr Karoliny Siewiery pt. "Wyniki retransplantacji hematopoetycznych komórek macierzystych u dzieci" uważam, że praca spełnia wymogi pracy doktorskiej i zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z wnioskiem o dopuszczenie doktor Karoliny Siewiery do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie zwracam się z wnioskiem o przyznanie wyróżnienia cum laude.

Prof. dr hab. n. med. Barbara Zdziarska

p.o. KIEROWNIKA
 Kliniki Hematologii,
 Onkologii i Transplantologii

prof. dr hab. n. med. Barbara Zdziarska