



Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku

KIEROWNIK: prof. dr hab. Mieczysław Komarnicki

60-569 Poznań, ul. Szamarzewskiego 84 ; tel. +48 61 854 93 83/ fax +48 61 854 93 56
e-mail: mak7@pro.onet.pl ; sekretariat: e-mail: jadwiga.dworek@skpp.edu.pl

Dr hab. med. Lidia Gil
Katedra i Klinika Hematologii
i Transplantacji Szpiku
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Poznań, dnia 14 grudnia 2015 r

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej lekarz medycyny Karoliny Siewiery

Wyniki retransplantacji hematopoetycznych komórek macierzystych u dzieci

Zgodnie z uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu z dnia 14 października 2015 roku o powołaniu mnie na recenzenta wyżej wymienionej rozprawy, mam zaszczyt przedstawić poniższą opinię.

Transplantacja komórek krwiotwórczych jest współcześnie uznaną metodą leczenia nowotworowych i nienowotworowych chorób krwi, wybranych wrodzonych niedoborów odporności, chorób metabolicznych i guzów litych. Postęp jaki dokonał się na przestrzeni ostatnich 50 lat dotyczący leczenia wspomagającego, technik transplantacyjnych, kwalifikacji chorych i doboru dawców, wpływa na stałe zwiększanie się liczby transplantacji oraz rozszerzanie wskazań do tej metody leczenia w odniesieniu do rodzaju schorzenia, jak i wieku chorych. Zwiększa się także liczba powtórnych transplantacji, czyli procedur trudnych,

obarczonych zwiększonym ryzykiem niepowodzenia, powikłań toksycznych i stwarzających wyzwania organizacyjne, logistyczne, etyczne i ekonomiczne. Odpowiedź na pytanie kiedy i u jakich chorych, a także w jaki sposób należy przeprowadzić retransplantacje jest kluczowa. W obliczu tego problemu, temat badań podjęty przez doktorantkę jest niezmiernie ważny i aktualny.

We „Wstępie” doktorantka omówiła podstawy transplantacji komórek krwiotwórczych, uwzględniając uwarunkowania historyczne. Szczegółowo opisała rodzaje transplantacji w zależności od dawcy, opisała źródła komórek krwiotwórczych, metody kondycjonowania i wskazania do wykonania zabiegu u dzieci, czym dowiodła, że posiada szeroką wiedzę wykraczającą poza tematykę prowadzonych badań. W części dotyczącej powikłań, a zwłaszcza niepowodzeń przeszczepów szeroko przedstawiła ich charakterystykę i przyczyny, a także możliwe opcje terapeutyczne, co stanowi znakomite wprowadzenie do analizy wyników przedstawionych w pracy.

Podstawowym celem pracy była analiza wyników retransplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci w leczeniu chorób nowotworowych i nienowotworowych, z uwzględnieniem przyczyn niepowodzenia pierwszej procedury i skuteczności kolejnej. Oceniano czynniki prognostyczne warunkujące skuteczność powtórnej transplantacji. Analizie poddano odnowę hematopoezy po drugim przeszczepieniu i wyniki kliniczne tej procedury, prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od zdarzeń i śmiertelności okołoprzeszczepowej. Cele pracy zostały sformułowane jasno i wystarczająco szczegółowo.

W rozdziale „Materiał i metody” doktorantka w sposób jasny scharakteryzowała grupę 83 chorych poddanych analizie retrospektywnej, przedstawiając wskazania do pierwszej transplantacji, jak i przyczyny drugiego przeszczepienia. Szczegółowo przedstawiła parametry analizowane w pracy, w sposób jasny podała niezbędne definicje, zwłaszcza dotyczące punktów końcowych badania. Metodyka badań została opisana w sposób staranny i szczegółowy. Spełnia ona kryteria dobrej praktyki klinicznej i diagnostycznej.

Wyniki autorka przedstawiła w sposób szczegółowy i staranny, dokumentując je 30 tabelami i 16 rycinami. Doktorantka w uporządkowany sposób przeprowadziła analizę

wpływu wybranych parametrów klinicznych na wyniki powtórnej transplantacji. Na uwagę zasługują obserwacje doktorantki dotyczące statystycznie lepszych wyników retransplantacji w grupie młodszych dzieci, poniżej 9 r.ż. oraz leczonych z powodu schorzeń nienowotworowych. Ciekawe są także wyniki sugerujące korzyść ze zmiany dawcy w czasie drugiego przeszczepienia, choć nie znalazły one potwierdzenia w analizie wielowariantowej. Wyniki dotyczące wpływu na przeżycie przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi oraz reaktywacji infekcji CMV po drugim przeszczepieniu potwierdzają obserwacje innych autorów, co świadczy o prawidłowości analizy przeprowadzonej przez autorkę. Pomimo, że doktorantka nie wykazała wpływu odstępu czasu pomiędzy pierwszym przeszczepieniem a wznową choroby nowotworowej na wyniki retransplantacji, warto przygotowując niniejszą pracę do publikacji, przeprowadzić dodatkową analizę przyjmując 6 miesięcy jako punkt odniesienia, a nie tylko medianę 10 miesięcy jako czasu wystąpienia nawrotu. Zagadnienie to jest dyskutowane przez autorkę w dalszej części pracy.

Analizę statystyczną przeprowadzono z zastosowaniem adekwatnych metod statystycznych. Autorka ze swobodą posługuje się różnymi metodami statystycznymi. Zastanowienie budzą jedynie identyczne wyniki dla całkowitego przeżycia i przeżycia wolnego od zdarzeń

W rozdziale „Dyskusja” doktorantka sprawnie i krytycznie omawia wyniki własnej analizy w stosunku do opracowań innych autorów, odnosząc się do ocenianej populacji, jej liczebności i retrospektywnego charakteru analizy. Z dużą swobodą dokonuje przeglądu wyników badań i obserwacji klinicznych w odniesieniu do czynników wpływających na powodzenie powtórnych przeszczepień oraz sposobu przeprowadzenia retransplantacji. W mojej ocenie zabrakło dyskusji na temat przeszczepień od dawców haploidentycznych z zastosowaniem cyklofosfamidu po zabiegu, których liczba wzrasta dynamicznie na świecie w ostatnich latach, także w kontekście powtórnych przeszczepień. Doktorantka przedstawia szeroko alternatywne do retransplantacji metody leczenia nawrotów choroby nowotworowej po przeszczepieniu.

Sformułowane wnioski stanowią wyczerpującą odpowiedź na postawione cele i zadania badawcze. Mają one też znaczenie praktyczne, identyfikując chorych, u których retransplantacja i sposób jej przeprowadzenia umożliwia uzyskanie najkorzystniejszych

wyników. Wydaje się, że można zrezygnować z wniosku 3, który jest podsumowaniem wniosków 1 i 2.

Praca doktorska lek. med. Karoliny Siewiery obejmuje 120 stron. Rozprawa podzielona jest, zgodnie z przyjętymi standardami, na 13 rozdziałów. Piśmiennictwo jest bogate, obejmuje 157 pozycji; dominuje piśmiennictwo zagraniczne, jest ono odpowiednio dobrane i wykorzystane w pracy. Stanowi dobry przegląd aktualnej literatury dotyczącej przeprowadzanych badań i dowodzi dobrej znajomości wielu zagadnień związanych z transplantacją komórek krwiotwórczych i nie tylko. Zaletą doboru piśmiennictwa jest jego nowoczesność, gdyż większość cytowań pochodzi z ostatnich lat.

W pracy znajduje się kilka błędów edytorskich, które nie mają wpływu na jakość pracy, są charakterystyczne dla młodego naukowca i świadczą o dużej samodzielności doktorantki. Rozprawa napisana jest poprawną polszczyzną, z dużą dbałością o stronę graficzną. Autorka zachowuje właściwe proporcje pomiędzy poszczególnymi częściami rozprawy.

Doktorantka wykazała się umiejętnością formułowania i rozwiązania aktualnego problemu badawczego, uzyskała interesujące i ważne wyniki oraz przedstawiła dobrą znajomość problematyki prowadzonych badań. Doktorantka osiągnęła zamierzone cele, dając dowód umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Podsumowując, rozprawa jest oryginalnym dorobkiem autorki; spełnia metodologiczne, strukturalne i merytoryczne wymogi stawiane pracom na stopień naukowy doktora.

Pracę oceniam pozytywnie i wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek med. Karoliny Siewiery do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Wnoszę także do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego o wyróżnienie pracy.

3066078 | dr hab. med. Lidia Gil
specjalista chorób wewnętrznych
hematologii
i transplantologii klinicznej

Dr hab. n. med. Lidia Gil

