



Klinika Hematologii
i Transplantacji Szpiku
UM w Lublinie

Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Department of Haematology and Bone Marrow Transplantation
Medical University of Lublin
Kierownik: dr hab. n. med. Marek Hus
ul. Staszica 11, 20-081 Lublin

Lublin, 25.05. 2018 r.

dr hab. n. med. Marek Hus
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku

Ocena rozprawy doktorskiej lek. med. Joanny Niesiobędzkiej-Krężel
pt. „Ocena ewolucji metod leczniczych wykorzystywanych w przewlekłej
białaczce szpikowej w ciągu ostatnich 40 lat w praktyce klinicznej: analiza
skutków wykorzystania poszczególnych metod”
wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Wiesława W. Jędrzejczaka

Rozprawa doktorska lek. med. Joanny Niesiobędzkiej-Krężel oparta jest na retrospektywnej analizie dokumentacji medycznej 171 chorych, leczonych z powodu przewlekłej białaczki szpikowej w okresie od stycznia 1975 roku do lipca 2015 roku. Dla hematologa –przedstawiona do recenzji dysertacja jest częścią historii medycyny, opisującej rozwój nauk podstawowych, badań cytogenetycznych i metod biologii molekularnej, które dzisiaj stanowią rutynowy warsztat diagnostyki hematologicznej. Wykorzystanie tych metod oraz ich gwałtowny progres, po latach doprowadził do odkrycia i zrozumienia wielu procesów komórkowych. Od tajemnicy nieśmiertelności komórek macierzystych, transformacji nowotworowej, po zjawiska immunoadaptacji czy ucieczki komórki białaczkowej przed układem immunologicznym gospodarza. W końcu jest to historia rozwoju terapii przewlekłej białaczki szpikowej (PBSz), która

doprowadza na przełomie obecnego wieku do rozwoju celowanych terapii molekularnych, z wykorzystaniem komputerowych technik syntezy leków, skutecznie rozpoznających i blokujących wadliwe genetyczne komórki, z których wywodzi się przewlekła białaczka szpikowa.

Podjęta w ocenianej pracy retrospektywna analiza skutków dotychczasowych metod leczenia przewlekłej białaczki szpikowej na przestrzeni ostatnich 40 lat w warunkach codziennej praktyki klinicznej w jednym ośrodku, uwzględniając inhibitory kinaz tyrozynowych, ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia preparatem generycznym imatynibu oraz postępowania w nietypowych przypadkach z uwzględnieniem allogenicznych transplantacji szpiku jest nader interesująca. Postawione hipotezy badawcze są ciekawe, a ich analiza może po dalszych dogłębnych badaniach stanowić wartość o charakterze klinicznym.

Na tej podstawie uważam wybór tematu rozprawy doktorskiej za uzasadniony.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska opracowana została w klasycznym układzie, charakterystycznym dla dysertacji doktorskich. Jest to manuskrypt zawierający 169 stron, podzielony na 9 podstawowych rozdziałów. Uzupełnienie tekstu stanowi 6 rycin obejmujące diagramy oraz 17 tabel.

Po zapoznaniu się z pracą uważam, że stanowi ona wartościową pozycję, głównie za sprawą jej wysokiego poziomu merytorycznego obejmującego ciekawą hipotezę badawczą oraz metody zastosowane do jej udowodnienia.

Recenzowana rozprawa zawiera **streszczenie** w języku polskim i angielskim. Rozdział ten obejmuje niezbędną charakterystykę dotyczącą założeń badawczych podejmowanych w pracy, uzyskanych wyników oraz ich interpretacji w odniesieniu do uwarunkowań klinicznych. Rozdział ten umożliwia szybkie zorientowanie się w zakresie pracy oraz celowości podjęcia opisanych badań.

Wstęp rozprawy jest bardzo szczegółowym i obszernym opisem aktualnej wiedzy, obejmującym przewlekłą białaczkę szpikową- objawy kliniczne i fazy choroby. Autorka wyczerpująco opisuje postępowanie diagnostyczne oraz znane obecnie czynniki rokownicze i skale prognostyczne odnoszące się do PBSz. W rozdziale tym dość szczegółowo opisane zostały metody leczenia oraz metody oceny efektów terapii. Począwszy od zastosowania w terapii trójtlenku arsenu, trucizny od ponad 2500 lat znanej medycynie, którą w połowie XIX wieku

Fowler, leczył chorych z rozpoznaniem białaczki, po grupę inhibitorów kinaz tyrozynowych, dostępnych w terapii od początku obecnego wieku.

Z obowiązku recenzenta stwierdzam, że autorka pominęła potencjalne zastosowanie w terapii PBSz zatwierdzonej w 2004 roku przez Komisję Europejską i EMA homoharringtoniny.

Zdaniem recenzującego brakuje również w tym rozdziale informacji o niezwykle istotnym wkładzie i dorobku badawczym polskich hematologów odnoszącym się do biologii przewlekłej białaczki szpikowej. Mam na uwadze dokonania naukowe min. prof. Tomasza Skórskiego, prof. Mariusza Ratajczaka, prof. Cezarego Szczylika, którzy przez wiele lat prowadzili intensywne badania nad koncepcją stworzenia i możliwością zastosowania antysensowych oligonukleotydów BCR-ABL w celu eradykacji komórek przewlekłej białaczki szpikowej. Ich prace znajdują się na szczycie osiągnięć polskich hematologów i są opublikowane w najwyżej cytowanych czasopismach naukowych.

W rozdziale tym, Autorka omawia obowiązujące kryteria odpowiedzi hematologicznej, cytogenetycznej oraz molekularnej na podstawie zaleceń European Leukemia Net z 2015 roku. Zakres przedstawionych wiadomości pozwala na stwierdzenie, że Doktorantka opanowała teoretyczne podstawy rozwoju tej choroby jak również medyczne aspekty związane z jej leczeniem. Ciekawym aspektem tej części pracy jest prezentacja współzależności pomiędzy metodami oceniającymi jakość remisji a dalszym przebiegiem PBSz na podstawie aktualizacji wyników i analizy znanych wielośrodkowych badań klinicznych. Umiejętność wiązania informacji z różnych dziedzin biologii z obserwacjami klinicznymi jest cennym atrybutem wskazującym na szeroką wiedzę z odpowiednim łączeniem faktów przez Doktorantkę. Uważam, że wstęp rozprawy doktorskiej wyczerpująco wprowadza w problematykę podjętą w badaniach.

W celu pracy Autorka prezentuje poprawnie sformułowane hipotezy badawcze, wyróżniając trzy problemy badawcze, których rozwiązanie pozwoli w założeniu Autorki, uzyskać precyzyjną odpowiedź na stawianą tezę.

Postawiony cel pracy obejmuje zróżnicowane, lecz spójne zagadnienia. Wskazuje to na dobre, wielopłaszczyznowe zorientowanie Doktorantki w zakresie zaplanowanych badań i jest odpowiednim punktem wyjścia do przeprowadzenia zaprojektowanej retrospektywnej analizy danych klinicznych.

Material i metody zostały opisane z dbałością o szczegóły. Opis procedur badawczych jest klarowny. Metodyka, na której oparto część badawczą pracy jest dobrana adekwatnie do realizacji założonych celów pracy. W rozdziale tym, Autorka umieściła zestawienie badań wykonywanych przy rozpoznaniu PBSz oraz kryteria rozpoznania ewolucji PBSz do fazy akceleracji i kryzy blastycznej, według zmodyfikowanych kryteriów WHO. Ponadto, zostały scharakteryzowane odrębności kliniczne chorych leczonych omawianymi metodami terapeutycznymi.

Wyniki badań przedstawione zostały w formie rycin i tabel.

Moje zastrzeżenia budzi ich dość ogólny opis. Część opisową można było przedstawić bardziej dogłębnie, aniżeli obecnie, opisując istotne zmiany badanych parametrów uzyskane w trakcie realizacji części analizy dokumentacji. Niemniej jednak wyniki zebrane w formie rycin i tabel prezentują w sposób odpowiedni uzyskane obserwacje, zakres badań oraz przeprowadzoną analizę. Biorąc pod uwagę ilość analizowanych danych klinicznych należy wskazać na bardzo duży wkład pracy Doktorantki w realizację części badawczej rozprawy. Struktura prezentacji uzyskanych wyników podkreśla również systematyczność w dążeniu do wypełnienia postawionych celów pracy i świadomość Autorki o konieczności logicznego ich zobrazowania. Uzyskane wyniki stanowią spójną całość i moim zdaniem wnoszą informacje, wzbogacające wiedzę o przewlekłej białaczce szpikowej. W analizie uzyskanych wyników, Doktorantka uwzględniła dobrze dobrane, proste testy statystyczne. Wykonana ewaluacja uzyskanych danych nie budzi zastrzeżeń.

Dyskusja stanowi bardzo obszerny fragment ocenianej rozprawy i została przeprowadzona w sposób rzeczowy zarówno w oparciu o własną wiedzę jak i informacje pochodzące z najnowszej światowej literatury, co świadczy o dojrzałości badawczej Doktorantki oraz wysoce merytorycznej opiece Promotora. W mojej ocenie Doktorantka w sposób przemyślany łączy fakty i konsekwentnie stara się interpretować uzyskane wyniki mając na uwadze postawioną hipotezę badawczą. Ponadto, podział treści tego rozdziału na podrozdziały w istotny sposób ułatwia jego lekturę oraz sprawia, że jest on klarowny i usystematyzowany. Na uwagę zasługuje wykonana przez Autorkę interpretacja uzyskanych wyników, ich trafne wytłumaczenie oraz przeprowadzenie nieschematycznych podsumowań. Dodatkowo interesujące są wybrane przypadki kliniczne, które obrazują szczególne sytuacje kliniczne

opisywane u pacjentów z PBSz. Ich opis ma bardzo dużą wartość poznawczą i daje świadectwo bardzo wysokich kompetencji zawodowych Kierownika i całego zespołu hematologów z Kliniki Hematologii Uniwersytetu Warszawskiego.

Wnioski zostały zebrane i zaprezentowane w 4 punktach. Oparte są one w pełni na uzyskanych wynikach wskazując, które z nich stanowią najistotniejsze osiągnięcia rozprawy doktorskiej. Wykonane podsumowanie jest zwarte zawierające ogólne spostrzeżenia jak również sugestie Autorki dotyczące potencjalnej możliwości praktycznego wykorzystania uzyskanych wyników w diagnostyce i terapii chorych na PBSz.


Piśmiennictwo obejmuje 255 pozycji, odpowiednio dobranych. Literatura jest aktualna i związana z zakresem badań podjętych w pracy doktorskiej.

Podsumowując, stwierdzam, że Doktorantka w pełni wypełniła zadania, jakie zostały postawione w celu pracy. Istotnym osiągnięciem ocenianej dysertacji jest również umiejętność wykazania się przez Autorkę zawodową pokora, wobec różnorodności obserwowanych zdarzeń klinicznych, konfrontowanych z dobrą praktyką medyczną. Poprzez swą nietypowość nie mogą one być objęte analizą statystyczną a wymagają równie nietypowych, indywidualnych decyzji klinicznych w odniesieniu do trudnej diagnostyki jak i terapii przewlekłej białaczki szpikowej. Doktorantka wykazała bardzo dobre zorientowanie w aktualnych doniesieniach literatury światowej dotyczącej zaplanowanych badań, na co wskazuje przemyślany wstęp i dojrzała dyskusja. Interpretacja wyników jest odpowiednia jak również na uznanie zasługuje umiejętność powściągliwego i odpowiedzialnego wyprowadzenia wniosków.

Pracę oceniam pozytywnie z uwagi na cel oraz sumienną i konsekwentną jego realizację.

Rozprawa doktorska lekarz med. Joanny Niesiobędzkiej-Krężel jest opracowaniem spełniającym wszystkie warunki wymagane odpowiednią ustawą - art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. 2016 poz.882 z późn. zm.) - dla dysertacji doktorskich. Praca ma charakter poznawczy i niewątpliwie posiada ciekawe implikacje kliniczne. Stanowi również podstawę do dalszych badań laboratoryjnych i klinicznych.

Mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego pozytywną recenzję i wnoszę o dopuszczenie lekarz med. Joanny Niesiobędzkiej-Krężel do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


KIEROWNIK
Katedry i Kliniki Hematologii
i Transplantacji Szpiku
dr hab. n. med. Marek Hus