



prof. dr hab. Tomasz Grzybowski

Rozprawy doktorskiej lekarz Joanny Stankiewicz

Skuteczność terapii innowacyjnych w onkologii dziecięcej w świetle wyników postępowania przeciwnowotworowego w najczęstszych nowotworach wieku dziecięcego

Zgodnie z uchwałą Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy o powołaniu mnie na recenzenta wyżej wymienionej rozprawy, mam zaszczyt przedstawić poniższą opinię.

Postęp dotyczący skuteczności leczenia przeciwnowotworowego w ostatnich latach jest niezaprzeczalny. Coraz lepsza diagnostyka, stratyfikacja rokownicza, terapie komórkowe, leczenie celowane, leczenie wspomagające umożliwiają wyleczenie choroby nowotworowej u znacznego odsetka pacjentów, zwłaszcza u dzieci. Dyskusja na temat nowych strategii terapeutycznych jest obecnie niezbędna, pozwala na wybór właściwej sekwencji leczenia, co ma istotne znaczenie w przypadku licznych, nowych terapii. Temat badań podjęty przez doktorantkę jest więc niezmiernie ważny i aktualny.

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska lekarz Joanny Stankiewicz jest oparta o cykl publikacji o łącznej punktacji IF 10,2 i MNiSW 520.

Praca obejmuje 80 stron i zawiera wykaz publikacji stanowiących cykl wraz z ich kopiami, wstęp, cele pracy, metodykę, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz piśmiennictwo i zgodę Komisji Bioetycznej.

Wstęp jest syntetyczny, ale bardzo ciekawy. Doktorantka przedstawia epidemiologię nowotworów u dzieci, nakreśla zasady nowoczesnej diagnostyki oraz leczenia, ze szczególnym uwzględnieniem terapii komórkowych – HCT i CAR-T. Wstęp dobrze wprowadza w zagadnienia poruszane w publikacjach stanowiących cykl.

Celem ogólnym pracy była ocena skuteczności innowacyjnych terapii w onkologii dziecięcej w świetle wyników postępowania przeciwnowotworowego w najczęstszych nowotworach wieku dziecięcego. Cele szczegółowe określono w publikacjach stanowiących cykl:

1. Ocena skuteczności terapii ostrej białaczki limfoblastycznej metodami CAR-T oraz odpowiedzi immunologicznej w leczeniu CAR-T w stosunku do wyników terapii w okresie wcześniejszym, analizowanych metodą retrospektywną
2. Ocena skuteczności terapii ostrej białaczki szpikowej z wykorzystaniem przeszczepienia komórek macierzystych krwi
3. Ocena skuteczności leczenia chłoniaka Hodgkina z ograniczeniem radioterapii w wybranych grupach pacjentów z dobrą odpowiedzią na leczenie oraz zastosowania przeciwciał monoklonalnych anty-CD30 w połączeniu z inhibitorami punktów kontrolnych PD-1 w leczeniu wznowy choroby
4. Analiza wyników leczenia chłoniaków nieziarniczych T/NK-komórkowych z zastosowaniem indywidualizacji ścieżki terapii u pacjentów z rzadkimi typami chłoniaków
5. Ocena skuteczności terapii neuroblastoma, z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych dinutuximab-beta, poprzedzonych przeszczepieniem komórek krwiotwórczych

Publikacje „Changing risk factors in childhood acute lymphoblastic leukemia: experience from Kujawsko-Pomorski region 1979-2018” (Stankiewicz J et al. Acta Haematologica Polonica 2023). „Impact of CAR-T therapy for outcomes in primary refractory acute lymphoblastic leukemia” (Stankiewicz J. et al. Acta Haematologica Polonica 2023) oraz „Immunological response to chimeric antigen receptor T-cell therapy in pediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: peak of cytokine levels on day 4 post-infusion” (Stankiewicz J et al. Acta Haematologica Polonica 2025) dotyczą leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej. Doktorantka wykazała, że w latach 1976-2018 wyniki leczenia w ALL uległy istotnej poprawie. Zastosowanie terapii CAR-T u pacjentów z pierwotnie oporną ALL lub wznową choroby umożliwia uzyskanie remisji całkowitej u pacjentów z niepowodzeniem standardowego leczenia drugiej linii. Monitorowanie odpowiedzi immunologicznej oraz liczby komórek CAR-T umożliwia natomiast identyfikację pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia powikłań leczenia, w tym CRS i ICANS. Infuzja oraz ekspansja komórek CAR-T powoduje również odpowiedź immunologiczną niezależnie od wystąpienia reakcji niepożądanych. Z mojej perspektywy jako recenzenta szczególne znaczenie ma wieloletnia analiza dotycząca czynników ryzyka ALL u dzieci, obejmująca 495 pacjentów.

Praca „Improved Outcome in Pediatric Acute Myeloid Leukemia: Progress with Hematopoietic Cell Transplantation” (Stankiewicz J., Styczyński J. Anticancer Research 2022) odnosi się do ostrej białaczki szpikowej i roli alloHCT w jej leczeniu. Autorzy pracy wykazali, że wprowadzenie przeszczepienia allogenicznego komórek krwi w grupie wysokiego ryzyka AML u dzieci poprawia prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od zdarzeń. Pomimo, że analiza dotyczy stosunkowo małej liczby pacjentów, ma wysoką wartość ze względu na długi czas objęty analizą (1994-2020).

Kolejna publikacja z cyklu to „Therapy results in pediatric Hodgkin lymphoma – does less mean better? Experience from a single children’s oncology center” (Stankiewicz J et al. Annals of Hematology 2023). Praca odnosi się do terapii chłoniaka Hodgkina i dokumentuje znaczenie wprowadzenia oceny odpowiedzi na leczenie, co umożliwia ograniczenie zastosowania radioterapii, a to z kolei daje możliwość redukcji odległych powikłań bez wpływu na wyniki leczenia. W pracy potwierdzono skuteczność immunoterapii opartej o przeciwciała monoklonalne anti-CD30 oraz inhibitory punktów kontrolnych PD-1 w leczeniu

wznowy choroby. U pacjentów dorosłych immunoterapia jest obecnie stosowana w pierwszej linii leczenia, umożliwiając uzyskanie bardzo dobrych wyników.

Praca „Toward Inclusive Oncology: Challenges in the Therapy of Pediatric Non-B Non-Hodgkin Lymphoma (Stankiewicz J et al. In Vivo 2024) odnosi się do rzadkich chłoniaków z komórek T. Dobre wyniki leczenia dzieci z tym rozpoznaniem w ośrodku bydgoskim potwierdzają znaczenie prowadzenia diagnostyki i terapii tego schorzenia w zespole doświadczonym w leczeniu przeciwnowotworowym. Niemniej jednak istnieje potrzeba stworzenia rekomendacji dla tej grupy pacjentów.

Publikacja „From Local to International Approach: Prognostic Factors and Treatment Outcomes in Neuroblastoma – A 30 Years Single-Center Retrospective Analysis” (Stankiewicz J et al. Children 2025) dotycząca dzieci z neuroblastoma jednoznacznie wskazuje na znaczenie stratyfikacji rokowniczej i roli terapii celowanej. Poprawa skuteczności leczenia w tej chorobie jest niezaprzeczalna, jednak chorzy wysokiego ryzyka mają złe rokowanie.

Wnioski są sformułowane prawidłowo i wynikając z przeprowadzonych badań.

Piśmiennictwo obejmuje 15 pozycji (poza piśmiennictwem w pracach stanowiących cykl); dominuje piśmiennictwo zagraniczne, jest ono odpowiednio dobrane i wykorzystane w pracy. Stanowi dobry przegląd aktualnej literatury dotyczącej przeprowadzanych badań i dowodzi dobrej znajomości badanego zagadnienia.

Rozprawa napisana jest poprawnym językiem, z dbałością o stronę graficzną. Autorka zachowuje właściwe proporcje pomiędzy poszczególnymi częściami rozprawy.

Doktorantka wykazała się umiejętnością formułowania i rozwiązania ważnego problemu badawczego, uzyskała interesujące i ważne wyniki oraz przedstawiła bardzo dobrą znajomość problematyki prowadzonych badań. Doktorantka osiągnęła zamierzone cele, dając dowód umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Podsumowując, rozprawa jest oryginalnym dorobkiem autorki; spełnia warunki określone Ustawą z dnia 20 lipca 2018r Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U.202, poz. 742).

Wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy o dopuszczenie lekarz Joanny Stankiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, ze względu na znaczenie analizy jej szerokość podjętego tematu, a także jego realizację, wnioskuję o wyróżnienie rozprawy

Prof. dr hab. n. med. Lidia Gil



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