



Konkluzja
pozytywna
dyo 741.2
Z-ca Przewodniczącej
Rady Dyscypliny Nauki Medyczne
prof. dr hab. Tomasz Grzybowski

Lublin, dnia 06.01.2026

Recenzja

pracy doktorskiej lek. Joanny Stankiewicz

pt. „Skuteczność terapii innowacyjnych w onkologii dziecięcej w świetle wyników postępowania przeciwnowotworowego w najczęstszych nowotworach wieku dziecięcego”

przygotowana na prośbę i zgodnie z uchwałą Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

W Polsce każdego roku diagnozuje się około 1100–1200 nowych zachorowań na nowotwory w populacji dziecięcej. Ostatnie dziesięć lat przyniosło znaczący postęp w terapii onkologicznej u dzieci, wynikający zarówno z udoskonalenia schematów leczenia przeciwnowotworowego, jak i z rozwoju leczenia wspomagającego, w tym skuteczniejszej kontroli powikłań infekcyjnych oraz stosowania preparatów redukujących toksyczność chemioterapii. Wprowadzenie allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych przyczyniło się do poprawy wyników leczenia pacjentów z białaczką należących do grup wysokiego ryzyka.

Śród nowotworów wieku dziecięcego najczęściej występuje ostra białaczka limfoblastyczna (ALL). Pomimo istotnej poprawy wyników jej leczenia, u około 15–20% chorych leczonych zgodnie z aktualnymi protokołami dochodzi do wznowy choroby. Pięcioletnie przeżycie całkowite po pierwszym nawrocie wynosi 30–50%, natomiast w przypadku kolejnych nawrotów spada poniżej 20%. Niesatysfakcjonujące rezultaty leczenia stały się impulsem do wprowadzenia do praktyki klinicznej nowych strategii terapeutycznych, takich jak przeciwciała bispecyficzne oraz koniugaty przeciwciało-lek, stosowane u pacjentów z nawrotową lub pierwotnie oporną postacią ALL. Przełomowym momentem w terapii tej choroby był rok 2017, kiedy zatwierdzono pierwszą terapię z wykorzystaniem limfocytów CAR-T w leczeniu opornej oraz nawrotowej ALL.

Oprócz ostrej białaczki limfoblastycznej, zastosowanie nowych, celowanych terapii jest możliwe w chorobach rozrostowych układu chłonnego (chłoniakach) oraz niektórych nowotworach litych, takich jak neuroblastoma, co znacznie wpłynęło na poprawę skuteczności terapii oraz rokowania w tych grupach pacjentów.



[Signature]



Implementacja nowoczesnych metod terapeutycznych, w tym immunoterapii i terapii CAR-T, w połączeniu z precyzyjną stratyfikacją pacjentów do grup ryzyka, przyczyniła się do istotnej poprawy wyników leczenia, szczególnie w populacji chorych wysokiego ryzyka.

Przedstawiona mi do oceny praca doktorska lek. Joanny Stankiewicz pt. „Skuteczność terapii innowacyjnych w onkologii dziecięcej w świetle wyników postępowania przeciwnowotworowego w najczęstszych nowotworach wieku dziecięcego” jest starannie zredagowanym i oprawionym wydrukiem komputerowym.

Praca doktorska składa się z 90 stron i opiera się na cyklu siedmiu pełnotekstowych prac opublikowanych w recenzowanych czasopismach (*Acta Haematologica Polonica, Anticancer Research, Annals of Hematology, in vivo i Children*) w latach 2023-2025. Na podkreślenie zasługuje fakt, że sześć prac ma charakter oryginalny, jedna została opublikowana w formie „short communication”, a we wszystkich publikacjach Doktorantka jest pierwszym autorem. Przedstawiony cykl publikacji cechuje się wysoką spójnością tematyczną i dotyczy oceny skuteczności leczenia dzieci z wybranymi chorobami nowotworowymi, z uwzględnieniem przeszczepienia komórek macierzystych oraz nowoczesnych strategii terapeutycznych.

Bardzo pomocny jest załączony na początku rozprawy *Wykaz skrótów* zastosowanych w pracy. Całość badań uzyskała pozytywną opinię Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy.

We *Wstępie* Doktorantka w sposób zwięzły omawia zagadnienia stanowiące cele Jej badań, koncentrując się na tematyce rozprawy. Przedstawia aktualny stan wiedzy na podstawie piśmiennictwa (15 pozycji) dotyczącego nowych możliwości terapeutycznych w leczeniu nowotworów u dzieci. Z perspektywy recenzenta należy jednak zauważyć, że we *Wstępie* szczegółowo omówiono nowe strategie terapeutyczne w ostrej białaczce limfoblastycznej, podczas gdy rozprawa doktorska obejmuje również inne typy nowotworów wieku dziecięcego, które w tym rozdziale powinny zostać uwzględnione w sposób bardziej proporcjonalny.

Doktorantka sformułowała cel nadrzędny oraz pięć celów szczegółowych w sposób jasny i precyzyjny oraz interesujący z poznawczego punktu widzenia. Głównym celem pracy była ocena skuteczności terapii innowacyjnych w onkologii dziecięcej w świetle wyników postępowania przeciwnowotworowego w najczęstszych nowotworach wieku dziecięcego. Cele szczegółowe zostały zrealizowane w poszczególnych publikacjach. Projekt oparto na analizie statystycznej wyników leczenia pacjentów w wieku 0–19 lat, hospitalizowanych i leczonych w Klinice Pediatrii, Hematologii i Onkologii



[Signature]



Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 im. dr. A. Jurasza w Bydgoszczy w okresie od stycznia 1990 roku do grudnia 2024 roku.

W pierwszej z cyklu prac pt. *„Changing risk factors in childhood acute lymphoblastic leukemia: experience from Kujawsko-Pomorski region 1976–2018”*, Doktorantka przedstawia wpływ zmieniających się na przestrzeni lat czynników prognostycznych na wyniki leczenia dziecięcej ALL. Badanie obejmowało 495 pediatrycznych pacjentów z ALL z regionu Kujawsko – Pomorskiego leczonych w latach 1976-2018. Wyniki analizy wykazały, że zmieniający się profil czynników ryzyka w ALL odzwierciedla postęp w terapii ALL, ze stopniową eliminacją czynników prognostycznych niekorzystnego rokowania, głównie z powodu modyfikacji leczenia i rozwoju metod diagnostycznych, jak również monitorowania terapii.

W drugiej publikacji pt. *„The impact of CAR-T therapy for outcomes in primary refractory acute lymphoblastic leukemia”* zostały opisane dwa przypadki kliniczne – dwójka dzieci ze oporną ALL, które były leczone nowoczesnymi metodami terapeutycznymi w erze przed wprowadzeniem CART oraz po wprowadzeniu terapii CAR-T. jedynie u pacjenta, u którego zastosowano terapię CAR-T udało się uzyskać długotrwałą remisję, co daje nadzieję na poprawę leczenia w tej grupie pacjentów.

W kolejnej pracy pt. *„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”*, w moim odczuciu najbardziej interesującej, Doktorantka podjęła się analizy kinetyki odpowiedzi cytokinowej (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, TNF α , INFY, CRP, ferrytyna) po infuzji CAR-T i ich korelacji z obserwowanymi toksycznościami u 6 pacjentów z oporną/nawrotową ALL leczonych w latach 2023-2024. W przedstawionej analizie wykazano, że w 4 dobie po infuzji CAR-T stężenie większości analizowanych cytokin było wysokie i korelowało z czasem pojawienia się powikłań CRS i ICANS.

Celem czwartej pracy *“Improved outcome in pediatric acute myeloid leukemia: progress with hematopoietic cell transplantation”* było określenie czynników 1) prognostycznych w zależności od stosowanego protokołu terapeutycznego oraz porównanie wyników terapeutycznych z ośrodka bydgoskiego z wynikami międzynarodowymi. Analizowana grupa obejmowała 77 pacjentów z ostrą białaczką mieloblastyczną (AML), którzy byli leczeni w latach 1994-2020. Wyniki leczenia uległy znaczącej poprawie na przestrzeni 30 lat, głównie z powodu wprowadzenia przeszczepiania allogenicznych komórek krwiotwórczych. Doktorantka również podkreśla konieczność międzynarodowej współpracy, co przyczyniłoby się do badań na większej grupie pacjentów.

W piątej z cyklu pracy *“Therapy results in pediatric Hodgkin lymphoma—does less mean better? Experience from a single children’s oncology center”* przedstawiono retrospektywną analizę wyników



Handwritten signature



leczenia oraz czynników ryzyka u dzieci leczonych w jednym ośrodku onkologicznym, zgodnie z pięcioma protokołami terapeutycznymi. Analizie poddano dane 114 dzieci leczonych w jednym ośrodku w latach 1997–2022. Wyniki leczenia klasycznego chłoniaka Hodgkina podzielono na cztery okresy terapeutyczne: 1997–2009, 2009–2014, 2014–2019 oraz 2019–2022. Z przeprowadzonej analizy wysunięto wnioski: współczesne protokoły terapeutyczne stosowane w leczeniu chłoniaka Hodgkina u dzieci charakteryzują się bardzo dobrymi wynikami. Pacjenci z nawrotem choroby pozostają jednak w grupie istotnie podwyższonego ryzyka zgonu, a opracowanie nowych strategii terapeutycznych dla tej populacji stanowi jeden z głównych celów aktualnie prowadzonych badań klinicznych. Wprowadzenie oceny odpowiedzi na leczenie umożliwiło zmniejszanie liczby pacjentów, u których zastosowano radioterapię, co ogranicza długoterminowe powikłania.

W kolejnej pracy *“Toward Inclusive Oncology: Challenges in the Therapy of Pediatric Non-B Non-Hodgkin Lymphomas”*, Doktorantka przedstawia metody terapeutyczne i wyniki leczenia pediatrycznych pacjentów z rzadkimi typami chłoniaków (ALCL, TLL, T/NK-komórkowy). Badana grupa obejmowała 26 pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi, którzy byli leczeni w ośrodku bydgoskim w latach 2002–2022. W pracy Doktorantka podkreśla konieczność prowadzenia badań dedykowanych tym typom chłoniaków nieziarniczych oraz opracowania spójnych strategii postępowania terapeutycznego dla tej grupy pacjentów.

Ostatnia z cyklu praca *“Prognostic Factors and Treatment Outcomes in Neuroblastoma—A 30-Year Single-Center Retrospective Analysis”* dotyczy analizy wyników leczenia dzieci z neuroblastomą (n=107) na przestrzeni 30 lat, którzy byli leczeni w Klinice w Bydgoszczy. W terapii neuroblastoma leczenie pacjentów z grupy wysokiego ryzyka z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych dinutuximab-beta, poprzedzonych przeszczepieniem komórek krwiotwórczych poprawiło się z 5-letniego pOS z 0,0% do 41,1%. Jednak badanie ograniczone było małą liczbą pacjentów (n=6). W grupie pacjentów ze wznową choroby HSCT wiązało się z istotną statystycznie poprawą przeżycia całkowitego.

W przedstawionych pracach charakterystyka grupy badanej, metodyka badań oraz sposoby analizy danych zostały dobrane właściwie do realizacji zamierzonych celów. Do analizy uzyskanych wyników zastosowano adekwatne testy statystyczne. Wyniki zostały przedstawione zarówno w formie opisowej i graficznej (tabele, wykresy, ryciny), co porządkuje prezentowane dane i ułatwia ich zrozumienie. W dyskusji Doktorantka niezwykle szczegółowo i wnikliwie omawia wyniki własnych badań w odniesieniu do raportów innych autorów, co stanowi wyraz dużej wiedzy teoretycznej i kompetencji Doktorantki, zrozumienia przeprowadzonych badań i ich krytycznej analizy w stosunku do prac innych grup badawczych. W dyskusji przedstawia także ograniczenia prowadzonych swoich badań (badanie retrospektywne, zbyt mała grupa pacjentów). Piśmiennictwo obejmuje przegląd aktualnej



ju



literatury dotyczącej omawianej tematyki i zostało przez Doktorantkę dobrane zgodnie z poruszaną problematyką. Prace są napisane w zrozumiały i uporządkowany sposób, co umożliwia czytelnikowi prześledzenie stawianych w pracach celów oraz analizę uzyskanych wyników. Przedstawione prace świadczą o przygotowaniu merytorycznym Doktorantki do zaplanowanych badań i umiejętności samodzielnego rozwiązania problemu naukowego.

W rozdziale *Wnioski* Doktorantka zwięźle przedstawia rezultaty przeprowadzonych analiz. Sformułowane sześć wniosków jest merytorycznie poprawnych i bezpośrednio wynika z przeprowadzonych badań, pozostając w pełnej zgodności z celami pracy przedstawionymi we wstępnej części rozprawy. Wnioski te charakteryzują się istotną wartością kliniczną.

Rozprawę doktorską uzupełniają starannie napisane streszczenia w języku polskim oraz angielskim.

Praca napisana jest poprawną polszczyzną. Drobne błędy stylistyczne i edytorskie są nieliczne i dowodzą samodzielności wykonanej pracy. Doktorantka wykazała się dobrym przygotowaniem teoretycznym problematyki prowadzonych badań oraz umiejętnością krytycznej analizy uzyskanych wyników. Doktorantka uzyskała interesujące i praktycznie ważne wyniki oraz osiągnęła zamierzone cele, dając dowód swojej dojrzałości badawczej i naukowej.

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska jest interesująca i wnosi istotne wartości poznawcze. Merytoryczna strona pracy również nie budzi istotnych zastrzeżeń.

Podsumowując, rozprawa doktorska spełnia metodologiczne, strukturalne i merytoryczne wymogi stawiane pracom na stopień naukowy doktora zgodnie z art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r. poz. 1789) oraz art. 179 ust. 1 ustawy z dn. 3 lipca 2018. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U z 2018r. poz. 1669 z późn.zm). Przedstawioną rozprawę doktorską oceniam bardzo wysoko, a ze względu na podjęcie ambitnego tematu oraz jej cenną wartość naukową i kliniczną z pełnym przekonaniem wnioskuję o jej wyróżnienie.

UZASADNIENIE

Rozprawa doktorska pt. *„Skuteczność terapii innowacyjnych w onkologii dziecięcej w świetle wyników postępowania przeciwnowotworowego w najczęstszych nowotworach wieku dziecięcego”* stanowi wartościowe i oryginalne opracowanie problematyki o wysokim znaczeniu naukowym oraz klinicznym. Autorka podjęła niezwykle istotny i aktualny temat dotyczący oceny skuteczności





nowoczesnych metod terapeutycznych stosowanych w leczeniu nowotworów u dzieci, ze szczególnym uwzględnieniem immunoterapii oraz innych innowacyjnych strategii terapeutycznych.

Na szczególne podkreślenie zasługuje kompleksowy charakter pracy, obejmujący wieloletnią analizę wyników leczenia pacjentów pediatrycznych z najczęściej występującymi nowotworami wieku dziecięcego, opartą na rzetelnie przeprowadzonym materiale klinicznym. Praca cechuje się poprawnością metodologiczną, właściwie dobranymi metodami analizy statystycznej oraz przejrzystą prezentacją wyników, co świadczy o wysokich kompetencjach badawczych Doktorantki.

Istotnym walorem rozprawy jest jej bezpośrednia przydatność kliniczna. Uzyskane wyniki nie tylko potwierdzają skuteczność nowoczesnych terapii w poprawie przeżycia i kontroli choroby, szczególnie w grupach pacjentów wysokiego ryzyka, lecz również dostarczają praktycznych wniosków mogących mieć zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej oraz w planowaniu dalszych badań naukowych. Praca wnosi cenny wkład w aktualny stan wiedzy dotyczący leczenia nowotworów wieku dziecięcego oraz odpowiada na realne potrzeby współczesnej onkologii pediatrycznej.

Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, że wszystkie prace składające się na rozprawę zostały opublikowane w recenzowanych, wysoko punktowanych czasopismach naukowych, co jednoznacznie potwierdza dojrzałość naukową Doktorantki.

Biorąc pod uwagę oryginalność podjętej problematyki, wysoką jakość merytoryczną i metodologiczną rozprawy, jej znaczący walor aplikacyjny oraz potencjalny wpływ na dalszy rozwój badań i praktyki klinicznej w onkologii dziecięcej, uważam, że rozprawa w pełni zasługuje na wyróżnienie pracy doktorskiej lek. Joanny Stankiewicz.

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

Joanna Zawitkowska

dr hab. n. med. Joanna Zawitkowska

Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Dziecięcej

Katedra Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

