



Szczecin, 20.08,2022r

Prof. dr hab. n., med. Jarosław Peregud-Pogorzelski
Klinika Pediatrii, Onkologii i Immunologii Dziecięcej
Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

RECENZJA

*Rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lek. med. Olgi Gryniewicz - Kwiatkowskiej*

„Analiza retrospektywna diagnostyki i leczenie zakażeń u chorych leczonych przeciwnowotworowo - próba optymalizacji postępowania”

Nowotwory wieku dziecięcego są chorobami zagrażającymi życiu. Jednak w większości przypadków mają pomyślne rokowanie, a ich wyleczalność dotyczy 80% przypadków. Pomimo to nowotwory nadal pozostają jedną z głównych przyczyn zgonów wśród dzieci i młodzieży. Znacząca poprawa w zakresie ich wyleczalności wynika z wprowadzania nowych programów chemioterapii jak również immunoterapii oraz terapii celowanej ukierunkowanej na funkcjonowanie wybranych szlaków komórkowych. Okupiona ona jest zwiększeniem liczby zagrażających życiu, wczesnych i późnych działań niepożądanych stosowanego leczenia. Wymogło to wprowadzenie intensywnej terapii powikłań i leczenie odległych następstw, zarówno choroby podstawowej oraz prowadzonego leczenia. Osiągnięcie lepszych wyników zapewniły: krwiolecznictwo, opracowane wskazania i schematy dawkowania czynników wzrostu kolonii granulocytów, rozszerzone wskazania do przeszczepiania macierzystych komórek hematopoetycznych, czy nowe schematy leczenia przeciwbakteryjnego, przeciwwirusowego i przeciwgrzybiczego.

Jednym z najczęstszych i zagrażających życiu powikłań leczenia przeciwnowotworowego są infekcje zarówno o etiologii bakteryjnej, wirusowej jak i grzybiczej. Zwiększona podatność na zakażenie powodowana jest stosowanym leczeniem przeciwnowotworowym oraz może wynikać z samej choroby nowotworowej. Infekcje szczególnie w tej grupie pacjentów mogą spowodować bezpośrednio pogorszenie stanu ogólnego i zagrożenie jego życia, mogą być przyczyną trwałego uszczerbku na zdrowiu, mogą w końcu opóźnić chemioterapię lub wymuszać jej modyfikację, co skutkować może pogorszeniem ostatecznego wyniku leczenia.

W związku z powyższym, podjęcie badań, których celem była charakterystyka epizodów infekcyjnych w tym ich obrazu klinicznego, etiologii i przebiegu zakażenia oraz stosowanych metod diagnostycznych i terapeutycznych z uwzględnieniem ich skuteczności u pacjentów Kliniki Onkologii IPCZD leczonych z powodu chorób nowotworowych, oraz określenie wskaźników klinicznych i badań diagnostycznych o największej wartości dla rozpoznania i przewidywania przebiegu zakażenia umożliwiającą ich stratyfikację do grup ryzyka i tym samym wdrożenie adekwatnego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego uważam za jak najbardziej uzasadnione i właściwe. Ponadto uważam, że temat omawianej rozprawy jest istotny zarówno z poznawczego, praktycznego oraz klinicznego punktu widzenia.

Przedstawiona praca doktorska pt: „Analiza retrospektywna diagnostyki i leczenia zakażeń u chorych leczonych przeciwnowotworowo – próba optymalizacji postępowania” to opracowany 94-stronicowy maszynopis wydany w formie manuskryptu podzielony na 9 typowych rozdziałów uzupełnionych wykazem skrótów używanych w pracy.

Wstęp to 17 stronicowy, usystematyzowany skrypt zawierający wprowadzenie, w którym przedstawiono dane ogólne na temat nowotworów wieku dziecięcego, ich chemioterapii, powikłań infekcyjnych z uwzględnieniem przyczyn zwiększonego ryzyka zakażeń w przypadku chorób nowotworowych. Przedstawiono w nim również epidemiologię, etiologię i obraz kliniczny zakażeń u pacjentów z chorobami nowotworowymi oraz schematy postępowania w zależności od czynników ryzyka związanych z pacjentem czy epizodem samego zakażenia. Opisano w nim również zasady postępowania w przypadku powikłań infekcyjnych u dzieci leczonych w Klinice Onkologii Instytutu „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie. Rozdział ten niesie duży ładunek aktualnej i usystematyzowanej wiedzy oraz utwierdza nas w przekonaniu, że temat rozprawy jest rzeczywiście istotny.

W kolejnym rozdziale Doktorantka sformułował cele pracy nawiązujące do tematu omawianej rozprawy.

1. Charakterystyka epizodów infekcyjnych u pacjentów z Kliniki Onkologii IPCZD leczonych w okresie 12 miesięcy, w tym ich obrazu klinicznego, etiologii, przebiegu choroby zakażenia oraz stosowanych metod diagnostycznych i terapeutycznych w także ich skuteczność.i

2. Wyznaczenie, które wskaźniki kliniczne i badania diagnostyczne mają największą wartość dla rozpoznania i przewidywania przebiegu zakażenia u pacjentów leczonych przeciwnowotworowo, co pozwoli na ich stratyfikację do grup ryzyka i wdrożenie odpowiedniego postępowania diagnostycznego i terapeutycznego.
3. Przygotowanie racjonalnego schematu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przypadku podejrzenia lub potwierdzenia infekcji u pacjentów leczonych przeciwnowotworowo w Klinice Onkologii IPCZD.

W rozdziale „Materiał i metody” przedstawiono charakterystykę grupy badanej oraz zasady włączania i wykluczania pacjentów do prowadzonej analizy. Podano opracowaną definicję epizodu infekcyjnego i parametry, które poddane zostały analizie. Doktorantka przedstawiła również właściwie dobrane metody analizy statystycznej wyników.

Wyniki badań rzeczowo i wyczerpująco przedstawiono na 26 stronach w formie tekstowej, które zostały zestawione w 10 tabelach i 15 rycinach. Dokumentacja jest jasna i przejrzysta. Przeanalizowano 240 epizodów infekcyjnych. Wszystkie one wystąpiły od rozpoczęcia chemioterapii. W celu oceny wpływu rodzaju choroby nowotworowej na przebieg powikłań infekcyjnych pacjentów podzielono na trzy grupy uwzględniając typ nowotworu i intensywność stosowanej chemioterapii. W grupie z rozpoznaniem białaczki i chłoniak liczącej 10 pacjentów rozpoznano 30 epizodów, u 12 chorych z rozpoznaniem glejak o niskim stopniu złośliwości lub guzem pnia było 12 epizodów, a w grupie 87 badanych z guzami litymi 198 epizodów. Najczęstszymi objawami była gorączka, objawy infekcji dróg oddechowych, biegunka i zapalenie błon śluzowych. Najczęstszymi zakażeniami były: gorączka o nieznannej przyczynie, zakażenia dróg oddechowych, zakażenia przewodu pokarmowego i mucositis. Najczęstszą przyczyną zakażeń były bakterie Gram-dodatnie, a w następnej kolejności Gram - ujemne. Porównując wynik wymazów w kierunku nosicielstwa oraz wyniki pobranych ze wskazań infekcyjnych jedynie w czterech epizodach stwierdzono ten sam drobnoustrój w badaniu przesiewowym i diagnostycznym, które wykazywały jednak inny fenotyp oporności. Doktorantka wykazała, że wyjściowa liczba leukocytów nie różniła się istotnie w poszczególnych rodzajach zakażeń, jednak minimalna liczba leukocytów i neutrofilii była istotnie niższa u pacjentów z zapaleniem błony śluzowej jamy ustnej, niż u chorych z innymi zakażeniami. Najwyższe stężenie CRP obserwowano natomiast w zakażeniach krwi i były one istotnie wyższe niż w innych zakażeniach. Doktorantka wykazała ponadto, że zarówno wyjściowa jak i minimalna liczba leukocytów i

neutrofilów były statystycznie wyższe u pacjentów z glejakiem o niskim stopniu złośliwości i rozlanym glejakiem pnia mózgu niż u chorych z innymi rozpoznaniem. Ponadto Doktorantka wykazała, że częstość dodatnich posiewów krwi nie różniła się w grupie pacjentów z gorączką i bez gorączki, z zakażeniami dróg oddechowych i bez takich objawów, u chorych z biegunką i bez biegunki, u dzieci z zapaleniem błon śluzowych jamy ustnej i bez takiego powikłania. Doktorantka zaobserwowała, że stężenie CRP było istotnie wyższe u pacjentów, u których w hodowli uzyskano wzrost bakterii, oraz ze ryzyko zakażenia łożyska naczyniowego i prawdopodobieństw dodatniego posiewu krwi są podobne przy różnych rodzajach długotrwałego dostępu naczyniowego. W większości epizodów we wstępnym leczeniu empirycznym stosowano monoterapię (najczęściej amoksycylinę z kwasem klawulanowym 42 razy/ 23,9% , cefazydym 36razy/20,5%, ciprofloksacynę 28razy/15,9% i cefepim 20raz 11,4%. W pozostałych 60(25,4%) epizodach w leczeniu empirycznym stosowano leczenie skojarzone. Najczęściej stosowanymi skojarzeniami antybiotyków były: ceftazydym/cefepim z amikacyną, ceftazydym/cefepim z metronidazolem lub ciprofloksacyna z metronidazolem. Doktorantka wykazała, że monoterapię istotnie częściej stosowano u pacjentów z wyjściowo wyższą i wyższą minimalną liczbą leukocytów oraz niższym stężeniem CRP. Zmiany terapii empirycznej częściej wymagali pacjenci z chłoniakiem/białaczką niż z guzami litymi. Terapia empiryczna w początkowym okresie istotnie częściej wymagała modyfikacji w przypadku pacjentów u których stwierdzono niższą liczbę leukocytów i neutrofilów oraz wyższe stężenie CRP.

Również dyskusja stanowi wartościową część pracy. Doktorantka wspierając się danymi z piśmiennictwa umiejętnie konfrontuje swoje wyniki z rezultatami prac innych zespołów badawczych, zachowując należyty krytycyzm w interpretacji własnych wyników.

Na podstawie uzyskanych wyników Doktorantka sformułowała 6 wniosków cztery z nich, a mianowicie wnioski 3, 4 5, 6 odpowiadają celem pracy. Doktorantka odpowiednio stwierdziła, że w posiewach krwi częstość izolacji bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych jest podobna : dominują gronkowce koagulozoujemne, jednak nie można wykluczyć wśród tych epizodów wyników fałszywie dodatnich. Konieczna jest korelacja rezultatu wyniku badania mikrobiologicznego ze stanem klinicznym pacjenta i parametrami stanu zapalnego. W kolejnym wniosku wskazała że wyższe parametry układu białokrwinkowego obserwowane były w trakcie epizodu infekcyjnego u chorych z LGG/DIPG. We wniosku 5 Doktorantka wskazuje, że regularne badanie kolonizacji pacjentów w trakcie leczenia

onkologicznego może być przydatne podczas podejmowani decyzji o leczeniu empirycznym. Wniosek 6 potwierdza, że stosowane schematy leczenia powikłań infekcyjnych w Klinice Onkologii IP CZD były skuteczne i nie wymagają istotnej korekty i co najważniejsze, że nie jest uzasadnione rutynowe stosowanie w leczeniu empirycznym schematów wielolekowych.

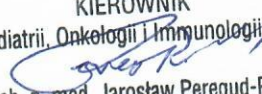
Piśmiennictwo jest trafnie dobrane, przytoczone w kolejności cytowania i obejmuje 130 pozycji, z czego 71 ukazało się po roku 2010, a 21 po roku 2015.

Streszczenie właściwie prezentuje najważniejsze zagadnienia poruszane w rozprawie.

Przytoczona praca nie budzi zastrzeżeń merytorycznych. Z obowiązku recenzenta pozwolę sobie na przedstawienie moich nielicznych uwag:

1. Dwa pierwsze wnioski są zbędne ponieważ są ogólnymi powszechnie znanymi prawdami i treści w nich zawarte zostały już wcześniej przedstawione we wstępie rozprawy doktorskiej.
2. W piśmiennictwie przy pozycjach 24, 56 i 86 nie podano roku ukazania się publikacji.

Wymienione uwagi w żadnym stopniu nie wpływają na ogólną wysoką ocenę rozprawy. Praca doktorska lekarz Olgi Gryniewicz-Kwiatkowskiej została dobrze zaplanowana, dotyczy niezwykle ważnej tematyki i zrealizowana została z wykorzystaniem prawidłowo dobranych analiz statystycznych. Cele rozprawy zostały w pełni zrealizowane. Uwzględniając powyższe z pełnym przekonaniem przedkładam Radzie Naukowej IP CZD w Warszawie wniosek o dopuszczenie lekarz Olgi Gryniewicz -Kwiatkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Kliniki Pediatrii, Onkologii i Immunologii Dziecięcej

prof. dr hab. n. med. Jarosław Peregud-Pogorzelski