

Gdańsk, 5 września 2022 r.

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Mgr Karoliny Agaty Kaproń

Poznawcze następstwa leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci

napisanej pod kierunkiem

prof. dr hab. Barbary Gawdy

Doktorantka swoją rozprawę poświęciła zagadnieniom niezwykle rzadko prezentowanym w literaturze, a odnoszącym się do funkcjonowania poznawczego dzieci w wieku 3-8 lat, z ostrą białaczką limfoblastyczną leczonych z zastosowaniem wyłącznie chemioterapii, zgodnie z jednym programem terapeutycznym ALL IC-BFM 2009.

Ponieważ ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) jest jednym z najczęściej rozpoznawanych u małych dzieci nowotworów złośliwych, każda praca dotycząca tej problematyki jest cenna, w szczególności, gdy dotyczy monitorowania zmian, zarówno bezpośrednich jak i odległych, nie tylko wynikających z przebiegu choroby, ale i z zastosowanej terapii.

Warto pamiętać, że dzięki rozwojowi onkologii i psychoonkologii obecnie choroby nowotworowe traktowane są jako przewlekłe, a nie śmiertelne, choć w percepcji społecznej nadal diagnoza nowotworu budzi silny lęk i na ogół jednoznaczne skojarzenia ze śmiercią. Jednakże rezultaty leczenia nie budzą wątpliwości, większość małych pacjentów ma szansę na pełne wyzdrowienie. Choć, jak słusznie zauważyła Autorka, terapia mimo skuteczności, może nieść z sobą wystąpienie niekorzystnych następstw, w tym związanych z funkcjonowaniem poznawczym.

Stąd znaczenia nabierają prace badawcze na bieżąco monitorujące aktualne programy leczenia, mające na celu nie tylko ocenę deficytów, ale i zasobów, a w przypadku deficytów – możliwość wczesnego wdrożenia oddziaływań stymulujących zaburzone funkcje.

Pomimo wagi zagadnienia niewielu badaczy zajmuje się tą problematyką, a większość prac z tego zakresu jest „minimalistyczna” pod wieloma względami.

Z powodu nasilenia zjawiska i konsekwencji psychospołecznych, jakie niesie choroba onkologiczna dziecka nie tylko dla małego chorego pacjenta, ale dla całego systemu rodzinnego, wybór tematyki wydaje się bardzo ważny zarówno z naukowego, jak i społecznego punktu widzenia.

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA PRACY

Przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska ma postać klasycznej dysertacji, liczącej wraz ze streszczeniami w języku polskim i angielskim, załącznikami 357 stron. Składają się na nią 3 rozdziały teoretyczne i 3 empiryczne.

Tytuł pracy w pełni odpowiada treściom w niej zawartym, jest stylistycznie oraz metodologicznie prawidłowy, daje potencjalnemu czytelnikowi wskazówkę, jakiego obszaru eksploracji naukowej dotyczy dysertacja.

Rozprawa zawiera bardzo dobry *Wstęp*, w którym Doktorantka prezentuje problem naukowy. Struktura *Wstępu* jest przejrzysta i logiczna. Doktorantka określa kolejno cel badań, charakteryzuje teoretyczne podstawy badań własnych, opisuje kolejne kroki realizacji rozprawy doktorskiej.

W pierwszym rozdziale OSTRA BIAŁACZKA LIMFOBLASTYCZNA U DZIECI – ASPEKTY MEDYCZNE Badaczka w szczegółowy sposób przedstawia epidemiologię nowotworów u dzieci, jak również etiologię i patogenezę nowotworów u dzieci, po czym przechodzi do charakterystyki ostrej białaczki limfoblastycznej, która jest przedmiotem jej pracy, ze szczególnym uwzględnieniem obrazu klinicznego i diagnostyki oraz leczenia (zarówno dawniej jak i obecnie) ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci. Rozdział ten zawiera także informacje nt. rokowania w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci, działań niepożądanych związanych z leczeniem, pokazuje możliwości leczenia wspomagającego w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci, a także wyzwania związane z wznową tej choroby.

Rozdział 2. dotyczy ASPEKTÓW NEUROPSYCHOLOGICZNYCH LECZENIA OSTREJ BIAŁACZKI LIMFOBLASTYCZNEJ U DZIECI. W rozdziale tym Autorka zajęła się zagadnieniem diagnozy

neuropsychologicznej dziecka, po czym przybliżyła problematykę rozwoju ośrodkowego układu nerwowego w odniesieniu do wczesnych uszkodzeń, następnie zaś skupiła się na funkcjonowaniu poznawczym w wybranych chorobach somatycznych, by na końcu scharakteryzować czynniki medyczne związane z funkcjonowaniem poznawczym w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci z uwzględnieniem mechanizmu działania toksycznego leczenia oraz zmian strukturalnych i funkcjonalnych w ośrodkowym układzie nerwowym związane z leczeniem. Duży podrozdział dotyczy funkcjonowania poznawczego (inteligencja, pamięć i tempo przetwarzania informacji, uwaga, koordynacja wzrokowo-ruchowa, funkcje wzrokowo-przestrzenne i motoryczne, funkcje wykonawcze, umiejętności szkolne) dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną, a następnie prezentuje wyniki badań neuropsychologicznych w odniesieniu do wyników neuroobrazowania i wybranych markerów biologicznych. Ponadto przedstawia czynniki ryzyka wystąpienia poznawczych następstw leczenia u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną oraz funkcjonowanie społeczno-emocjonalne dzieci z chorobą nowotworową. Rozdział kończy zagadnienie dotyczące rehabilitacji neuropsychologicznej dzieci z chorobą nowotworową.

Rozdział 3. ZMIANY ROZWOJOWE W OKRESIE DZIECIŃSTWA W ZAKRESIE ROZWOJU POZNAWCZEGO obejmuje zagadnienia dotyczące: myślenia i teorii umysłu, funkcji wykonawczych, pamięci, uwagi, spostrzegania oraz mowy i języka. Autorka przybliżyła te typowe zmiany rozwojowe, by można odnieść się do zmian na skutek białaczki limfoblastycznej, przede wszystkim odnoszącym się do zaburzeń poznawczych.

Część teoretyczna pracy została przygotowana przez Autorkę bardzo starannie, wszystkie poruszane problemy przygotowane są z dużym znawstwem problematyki i wnikliwością. Ta część mogłaby się stać oddzielnym źródłem dla specjalistów zajmujących się dziećmi z ALL, jak i rodzin chorych dzieci.

W rozdziale 4. zaprezentowano PRZEDMIOT I METODĘ BADAŃ WŁASNYCH. Autorka przedstawiła tu uzasadnienie teoretyczne i metodologiczne badań własnych, przedstawiła pytania badawcze oraz hipotezy badawcze, zmienne i ich operacjonalizację. Ponadto w tym rozdziale Doktorantka przedstawiła charakterystykę grupy badanej oraz scharakteryzowała zastosowane narzędzia badawcze, zaprezentowała organizację badań własnych oraz wykorzystane metody analizy statystycznej.

W rozdziale 5. Przedstawiono szczegółowo ANALIZĘ WYNIKÓW BADAŃ WŁASNYCH odnoszące się do kolejnych problemów badawczych, zaś 6. rozdział dysertacji to PODSUMOWANIE I DYSKUSJA WYNIKÓW. Rozprawę wieńczą podrozdziały dotycząc ograniczeń badań własnych oraz implikacji praktycznych.

OCENA ROZPRAWY, REALIZACJI CELU BADAŃ I ORYGINALNEGO WKŁADU AUTORA

Ogólny zamysł Autorki polegał na ocenie funkcjonowania poznawczego dzieci leczonych z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej (w trakcie leczenia). Koncepcja zaplanowanych badań nie budzi zastrzeżeń formalnych, a z wielu względów jest ważna z poznawczego punktu widzenia.

Przeprowadzone badania poprzeczne (obejmujące dwie grupy badanych: grupę kliniczną dzieci z ALL oraz grupę dzieci zdrowych) ukierunkowane były na sprawdzenie efektów ubocznych obecnie stosowanego leczenia zgodnie z programem ALL IC-BFM 2009 (głównie etapu zapobiegającego zajęciu OUN u pacjentów z ALL) w zakresie sfery poznawczej. Punktem odniesienia w porównaniach w zakresie poziomu funkcjonowania poznawczego dzieci z ALL była grupa dzieci zdrowych, dobrana metodą doboru parami. W badaniach własnych Badaczka skoncentrowała się na ocenie zróżnicowania poziomu funkcjonowania poznawczego dzieci w wieku 3-8 lat z uwagi na rozpoznanie ALL, a następnie poszukiwała czynników socjodemograficznych i medycznych, które różnicowały i determinowały poziom funkcji poznawczych wśród dzieci z ALL.

Tak szeroki, a zarazem szczegółowy cel pracy ma wyjątkową wartość zarówno poznawczą, jak i praktyczną.

Cele pracy zostały przez Badaczkę zrealizowane z wykorzystaniem różnorodnych metod badawczych obejmujących:

- techniki wstępnej oceny stanu badanych dzieci (wywiad ustrukturalizowany z rodzicem (grupa kliniczna) lub ankieta dla rodzica (grupa kontrolna), ankieta danych medycznych (grupa kliniczna));
- metody do oceny funkcjonowania intelektualnego: – Skale Inteligencji i Rozwoju dla Dzieci w Wiekach Przedszkolnych (IDS-P) oraz Skale Inteligencji i Rozwoju dla Dzieci w wieku 5;0-10;11 lat (IDS).

- próby eksperymentalne do oceny funkcji wykonawczych („zimnych” i „gorących”): próba Łączenia Punktów dla Dzieci (PŁPD); Próba Kształtów i Kolorów (PKK); Próba Sortowania Kart dla Dzieci (PSK); Próba Hazard (Gambling Task).

Pomimo dużej liczby metod, są one różnorodne, angażują różne funkcje, stąd wydaje się, iż były niezbyt męczące dla chorych dzieci.

Doktorantka sformułowała siedem pytań badawczych i odpowiadających im hipotez, są one prawidłowo sformułowane.

Grupę badaną stanowiło 78 dzieci, w tym 39 z ALL i 39 zdrowych dzieci. Grupa badana została bardzo dobrze wyselekcjonowana, bardzo dobrze opisane zostały kryteria włączające do grupy i wyłączające z niej. Należy podkreślić, że badania grupy klinicznej (N=39) prowadzone były w klinikach/oddziałach hematologii dziecięcej w kilku miastach w Polsce: Krakowie, Olsztynie, Wrocławiu, Kielcach, Rzeszowie i Katowicach, po uzyskaniu zgody dyrektorów szpitali, ordynatorów i kierowników oddziałów, a także we współpracy z psychologami i lekarzami prowadzącymi pacjentów.

Wyniki przyniosły ważne ustalenia, nie zawsze zgodne z dotychczasowymi ustaleniami, m.in. m.in. czynniki medyczne (etap leczenia, intensywność chemioterapii, czas trwania leczenia) nie wiążą się z obniżeniem poziomu funkcjonowania w zakresie funkcji poznawczych (poza wytrzymałością, związaną z powikłaniami); wraz z czasem trwania leczenia wzrasta poziom długotrwałej pamięci słuchowej, mowy biernej i „gorących” funkcji wykonawczych, natomiast intensywność leczenia determinuje poziom wykonania zadań angażujących długotrwałą pamięć słuchową, kompetencje językowe, „gorące” funkcje wykonawcze, a także wzrost ilorazu inteligencji skryzalizowanej.

Przeprowadzona dyskusja wskazuje na dużą interdyscyplinarną wiedzę Badaczki, wnikliwość psychologiczną oraz umiejętność krytycznej analizy problemu. Jednocześnie uwidacznia się duża umiejętność analizy i syntezy.

Dysertacja Pani mgr Karoliny Agaty Kaproń wychodzi naprzeciw trudnym wyzwaniom. A ponieważ w takim ujęciu podejmowano nieliczne badania jest pracą oryginalną, podejmującą istotną i nader aktualną problematykę, także z perspektywy dużego znaczenia społecznego.

Oceniając całościowo rozprawę doktorską pragnę podkreślić przede wszystkim jej mocne strony, czyli:

1. uwzględnienie zagadnienia, jakim jest poznawcze funkcjonowanie dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną ;
2. wagę podjętych problemów;
3. brak zastrzeżeń natury metodologicznej co do przeprowadzonych badań, które zostały zaplanowane, zrealizowane i zanalizowane bardzo starannie;
4. wnikliwe, a jednocześnie syntetyczne i analityczne ujęcie zagadnienia, przejrzysty, komunikatywny język;
5. czytelnie przedstawione wyniki badań;
6. dotarcie do dużej, starannie wyselekcjonowanej liczby piśmiennictwa (372) (powoływanie się na bogate pod względem liczebności źródła, zarówno na polskie jak i zagraniczne publikacje, w tym klasyczne, jak i najnowsze);
7. innowacyjny charakter badań;
8. pokazanie bardzo wartościowych rezultatów;
9. przełożenie wyników na aplikacyjność .

Wyniki zaprezentowane w dysertacji poszerzają wiedzę na temat problematyki neuropsychologicznych aspektów funkcjonowania dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną.

To, czego mi brak w dysertacji to brak zgody Komisji Etyki. Szkoda także, że badaczka najprawdopodobniej nie zarejestrowała swych badań w bazie [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), co ułatwiłoby publikację tych wartościowych wyników w czasopismach światowych, do czego ogromnie zachęcam Autorkę.

Uzyskane wyniki, poddane badawczej analizie, w pełni wypełniają oczekiwania recenzenta odnośnie do kwalifikacji poznawczej i poziomu rozprawy naukowej, w tym wypadku doktorskiej, pozwalając na jej wysoką ocenę.

Całość rozprawy, w tym dyskusja wyników, potwierdzają, że Doktorantka posiada dużą wiedzę interdyscyplinarną, przede wszystkim psychologiczną, medyczną, ale też filozoficzną,

odnoszącą się do problemów egzystencjalnych pozwalającą na bardzo szczegółową analizę uzyskanych wyników, dowodzi krytycznego sposobu myślenia Autorki. Czytając pracę zwraca także uwagę dużą wnikliwość psychologiczną i wrażliwość Badaczki.

Stwierdzam, że rozprawa doktorska jest **pracą oryginalną, w której Doktorantka rozwiązuje postawiony problem w sposób, który potwierdza jej umiejętności do prowadzenia pracy naukowej. A jej przygotowanie oceniam wysoko.**

Biorąc powyższe pod uwagę, stwierdzam, że przedłożona mi do recenzji dysertacja Pani mgr Karoliny Agaty Kaproń **Poznawcze następstwa leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci** w pełni spełnia wymogi stawiane pracom doktorskim, zgodnie z Ustawą o tytułach i stopniach naukowych z dnia 14 marca 2003 r., art. 31 (Dz. U. nr 65 poz. 595 z późn. zm.).

Mam więc zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Psychologia UMCS wniosek o dopuszczenie mgr Karoliny Agaty Kaproń do dalszych etapów postępowania doktorskiego.

Ponadto, ze względu na przedstawione w recenzji walory pracy, jej duży wkład do teorii i praktyki psychologicznej, w szczególności do problematyki neuropsychologii klinicznej dziecka w chorobach somatycznych (onkologicznych) wnoszę o wyróżnienia tej dysertacji.

Mariola Bidzan