GDAŃSKI
UNIWERSYTET
MEDYCZNY

80-210 Gdańsk
ul. M. Skłodowskiej-Curie 3a
tel. 58 349 11 11, fax 58 301 61 15
info@gumed.edu.pl
www.gumed.edu.pl

KATEDRA I KLINIKA PEDIATRII, HEMATOLOGII I ONKOLOGII
GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Elżbieta Adamkiewicz-Drożyńska

Ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
hemonkp@gumed.edu.pl
Tel. 583492880
Fax. 583492950

Gdańsk, 13.09.2019

Recenzja pracy doktorskiej lek. Iwony Dachowskiej pt. **„Analiza niepowodzeń terapeutycznych u dzieci leczonych z powodu choroby nowotworowej"**

przeprowadzonej w Klinice Pediatrii, Onkologii i Hematologii
I Katedry Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
pod kierunkiem dr hab. n. med. Beaty Zalewskiej-Szewczyk

Na przestrzeni ostatnich 4 dekad wyniki leczenia nowotworów dziecięcych uległy dramatycznej poprawie. Dzięki nowoczesnym metodom diagnostyki i skojarzonej wielomodalnej terapii, a także coraz większemu doświadczeniu i wiedzy onko-hematologów dziecięcych, 5-letnie przeżycia wolne od zdarzeń i całkowite, uzyskiwane obecnie w Polsce, nie odbiegają od wyników europejskich i światowych. Tym, co nadal martwi są niepowodzenia terapii przeciwnowotworowej – wznowy, brak odpowiedzi na stosowane leki i procedury oraz zgony z progresji choroby, a zwłaszcza zgony, których przyczyną były powikłania leczenia. Onkolog dziecięcy pamięta wszystkich pacjentów, których nie był w stanie uratować i wielokrotnie analizuje przyczyny wznów i zgonów. Doświadczenie, jakie w ten bolesny sposób zdobywa, ma służyć następnym chorym. Dlatego temat podjęty w pracy doktorskiej przez dr Iwonę Dachowską jest wg mnie bardzo ważny i przydatny klinicznie.

Przedstawiona mi do recenzji praca jest monografią, zachowującą tradycyjny układ pracy doktorskiej. Układ poszczególnych rozdziałów i ich proporcje są dobrze dobrane, a całość została napisana poprawnym językiem, odpowiednim dla tego typu rozpraw naukowych. Wydruk komputerowy wraz z piśmiennictwem i streszczeniami liczy 162 strony, zawierając 86 rycin i 11 tabel. Piśmiennictwo obejmuje 129 dobrze dobranych i w większości w pełni aktualnych pozycji. Manuskrypt zawiera jasno napisane streszczenie w języku polskim oraz dobrze przetłumaczone streszczenie w języku angielskim.

Nietypowym rozwiązaniem jest prezentacja tekstu jedynie na jednej stronie wydruku, co wprawdzie bardzo ułatwia czytanie rozprawy, jednak z dbałości o ekologię - nie powinno być w mojej ocenie zabiegiem powszechnym. Godnym polecenia natomiast jest przedstawienie spisu treści w postaci automatycznych odnośników do miejsc w tekście, których dotyczą oraz zamieszczenie w rozprawie linków do cytowań, które bezpośrednio kierują czytelnika do odpowiedniej pozycji literatury.

Wstęp jest obszerny i szczegółowy, podzielony na 7 podrozdziałów, w których Autorka omówiła najważniejsze definicje i zagadnienia przydatne do oceny problemu niepowodzeń w schorzeniach u dzieci, w tym dzieci z chorobą nowotworową. Opierając się w większości na nowych danych dostępnych w piśmiennictwie, Doktorantka w bardzo ciekawy sposób przedstawiła zagadnienia dotyczące epidemiologii, specyfiki klinicznej i biologicznej nowotworów dziecięcych, ich systemów klasyfikacyjnych, metod terapeutycznych stosowanych dawniej i obecnie oraz uzyskiwanych wyników leczenia.

80-210 Gdańsk
ul. M. Skłodowskiej-Curie 3a
tel. 58 349 11 11, fax 58 301 61 15
info@gumed.edu.pl
www.gumed.edu.pl

Wstęp kończy opis rozwoju i obecnej sytuacji pediatrycznej opieki paliatywnej w Polsce. Wstęp jest gotowym materiałem na artykuł poglądowy, jednak Autorka nie ustrzegła się kilku drobnych błędów i przejęzyczeń, dotyczących np. nazw systemów klasyfikacji stadiów zaawansowania chłoniaka Hodgkina i chłoniaka nieziarniczego.

Na zakończenie wstępu proponowałabym zamieścić hipotezę badawczą Doktorantki. Dobrze sformułowana hipoteza ułatwiłaby wybór przeprowadzonych analiz, co przy tak bogatym i obszernym materiale klinicznym, jaki zgromadziła Doktorantka, nabiera szczególnej wagi.

W swej pracy Autorka sformułowała trzy cele. Pierwszym i głównym celem była ocena przyczyn niepowodzeń terapeutycznych i częstości ich występowania u dzieci leczonych z powodu choroby nowotworowej w Klinice Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii w Łodzi w latach 2001-2015 (w całym okresie oraz w trzech pięcioletnich przedziałach czasowych - 2001-2005, 2006-2010 i 2011-2015). Cel 2. dotyczył możliwości interwencji terapeutycznych zapobiegających wystąpieniu zgonów u dzieci leczonych z powodu choroby nowotworowej, cel 3. sformułowano jako „analizę postępowania u dzieci, które zmarły z powodu progresji choroby nowotworowej". Postawione cele należy uznać za jasno sformułowane, jednak tylko cel 1. i 3. znalazły pełne odzwierciedlenie w treści rozprawy.

Praca miała charakter retrospektywny i oparta została na analizie dokumentacji medycznej aż 890 chorych. Z dalszych analiz wykluczono 64 chorych, u których niemożliwe było monitorowanie przebiegu i wyniku leczenia. Byli to głównie pacjenci z guzami kości, wątroby i ośrodkowego układu nerwowego (OUN), przekazani w trakcie leczenia do innych ośrodków onkologii lub chirurgii. Wszystkie dzieci były leczone wg protokołów terapeutycznych przyjętych przez Polską Pediatryczną Grupę ds. Leczenia Guzów Litych oraz Białaczek i Chłoniaków. Pragnę pogratulować Doktorantce pozyskania danych dotyczących tak licznej grupy badanej, obejmującej pacjentów z wszystkimi głównymi podtypami nowotworów dziecięcych. Dla uzyskania bardziej wiarygodnych statystycznie wyników, Doktorantka zaklasyfikowała poszczególnych chorych do trzech podstawowych grup, tj. białaczki + chłoniaki, nowotwory lite oraz nowotwory OUN. W swej pracy Doktorantka zastosowała Międzynarodową Klasyfikację Nowotworów Dziecięcych ICCC, jednak słusznie opatrzyła krytycznym komentarzem małą przydatność systemu opartego na lokalizacji nowotworu w onkologii dziecięcej.

Wyniki analiz badawczych przedstawiono rzetelnie w 11 tabelach i na 86 rycinach oraz omówiono/podsumowano w tekście. W mojej opinii interpretacja bardzo licznych wykresów byłaby łatwiejsza, gdyby podpisy pod nimi były bardziej szczegółowe i jednoznaczne. Przydatne byłoby podanie liczebności porównywanych grup oraz określenie porównania których zmiennych dotyczy wartość „p".

W swojej pracy Doktorantka uzyskała bardzo ciekawe wyniki. Niepowodzenia terapii (wznowy i zgony) w całej analizowanej grupie wystąpiły z równą częstością - u około 28% chorych, przy czym odsetek zgonów zmniejszał się znacząco w kolejnych interwałach czasowych – od 35% do 21% obecnie. Największy odsetek wznów i zgonów dotyczył pacjentów z nowotworami OUN, guzami kości i mięsakami tkanek miękkich. Ważnym spostrzeżeniem było, iż wśród chorych, którzy rozwinęli wznowę choroby, pomimo terapii, umiera aż 74% pacjentów, głównie w wyniku progresji choroby. Drugą w kolejności przyczyną zgonów u dzieci onkologicznych były powikłania leczenia, głownie infekcyjne. Były one odpowiedzialne za ponad 35% zgonów, stanowiąc główną przyczynę niepowodzeń w trakcie I linii terapii. Zakażenia, głównie bakteryjne, dominowały jako przyczyna zgonu u dzieci z białaczką i chłoniakiem, natomiast progresja choroby – u pacjentów z guzami litymi i nowotworami OUN. Warto podkreślić znaczenie i pogratulować ośrodkowi łódzkiemu dobrze funkcjonujących struktur opieki paliatywnej dla tych dzieci, których nowotworu nie udało się zwalczyć. Wg danych Doktorantki, prawie 90% dzieci, objętych opieką paliatywną zmarło w domu, pod opieką hospicjów domowych. Do takich wyników powinniśmy dążyć w całej Polsce.

GDAŃSKI
UNIWERSYTET
MEDYCZNY

80-210 Gdańsk
ul. M. Skłodowskiej-Curie 3a
tel. 58 349 11 11, fax 58 301 61 15
info@gumed.edu.pl
www.gumed.edu.pl

5-letnie EFS dla całej grupy badanej i całego 15-letniego okresu obserwacji wyniosło 65%, a 5-letnie OS – niewiele więcej, bo 72%). Już to świadczy o niezadowalającym wyniku leczenia wznów choroby nowotworowej u dzieci. Ważną i pozytywną obserwacją lek. Iwony Dachowskiej był fakt znamiennego statystycznie wydłużenia OS i EFS w kolejnych badanych przedziałach czasowych (z 65% i 57% w okresie 2001-2005 do 79% i 71% obecnie, odpowiednio), co koresponduje z wynikami raportowanymi przez ośrodki europejskie. Ważnym spostrzeżeniem było też skrócenie czasu do osiągnięcia plateau przez krzywe przeżyć chorych w całej analizowanej grupie oraz w niektórych typach nowotworów, jak guzy OUN czy chłoniaki. Dla nas, onkologów, stanowi to wskazówkę, jak długi u poszczególnych chorych powinien być czas najbardziej wnikliwej i szczegółowej kontroli po zakończonym leczeniu, a kiedy bezpiecznie możemy zmniejszyć częstość zlecanych badań wykrywających potencjalną wznowę, a swą uwagę skierować ku wykrywaniu i leczeniu ewentualnych ubocznych skutków terapii.

Niewątpliwą wartością recenzowanej przeze mnie pracy jest analiza prawdopodobieństwa 5-letnich przeżyć całkowitych i wolnych od zdarzeń zarówno w trzech kolejnych przedziałach czasowych, ale również osobno dla każdego typu nowotworu i/lub scalonych grup rozpoznań. Z zadowoleniem przyjęłam wyniki Doktorantki na temat istotnej poprawy prawdopodobieństwa 5-letniego OS na przestrzeni lat 2001-2015 w grupie pacjentów z białaczkami (z 71% do 91% dla ALL i z 53% do 71% dla AML), nowotworami OUN i nerwiakiem zarodkowym współczulnym (w obu typach nowotworów z 57% do 92%) oraz mięsakami tkanek miękkich (z 35% do 57%). W tej ostatniej grupie wzrost szans na przeżycie nowotworu Doktorantka powiązała ze zmianami protokołów leczniczych stosowanych u dzieci w analizowanych okresach czasu. 5-letni EFS statystycznie znamiennie uległ poprawie po zmianie schematu z CWS-96 na CWS-2002P, a następnie CWS-2006. Kolejną ważną informacją, która wynika z analiz dr Iwony Dachowskiej jest wysokie, ponad 87%-towe prawdopodobieństwo 5-letniego EFS w grupie chorych ze zlokalizowanymi mięsakami wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka wznowy, randomizowanych do terapii wg CWS-2007. Znaczenie tego wniosku obniża fakt, iż do programu CWS-2007 kwalifikują się jedynie chorzy, którzy po leczeniu intensywnym osiągnęli pełną remisję, a ich mała liczba (nie podana przez Doktorantkę w tekście, ani podpisie pod ryciną 57) i krótki okres rzeczywistej obserwacji może zawyżać uzyskiwane wyniki. Nie jest też dla mnie jasne, czy pacjenci leczeni wg CWS-2007 byli to chorzy zrandomizowani do chemioterapii podtrzymującej, czy również ci, którzy wylosowali jedynie obserwację. Uważam, iż tak interesujące spostrzeżenia powinny być bardziej wnikliwie przeanalizowane w Dyskusji.

Bardzo interesującym i niestety niepokojącym wynikiem uzyskanym przez Doktorantkę było pogorszenie 5-letniego EFS bez pogorszenia OS u pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w okresie 2011-2015, w którym nastąpiła zmiana schematów B-DOPA i MVPP na mniej intensywny protokół EuroNetPHL-C1. W grupie dzieci leczonych schematem MVPP + B-DOPA 5-letni EFS wyniósł 94%, natomiast w grupie leczonej protokołem EuroNetPHL-C1 jedynie 64% (p=0,017). Jak słusznie zauważyła Doktorantka, oznacza to, iż znacząco wzrosła częstość wznów HL, co wymagało bardzo intensywnej terapii oraz w większości przypadków – autologicznego przeszczepienia komórek hematopoetycznych. W konsekwencji – wszystkie niepowodzenia leczenia w tym okresie wystąpiły u chorych ze wznową, ale wynikały bezpośrednio z powikłań leczenia, w tym związanych z procedurą transplantacji. Proponuję, by Doktorantka pogłębiła ten temat o bardziej szczegółową analizę danych pacjentów, którzy rozwinęli wznowy. Czy byli to pacjenci z wczesnymi stadiami chłoniaka Hodgkina, u których w nowym protokole zbyt optymistycznie zrezygnowano z radioterapii i skrócono chemioterapię? Czy wręcz przeciwnie – byli to chorzy z bardzo zaawansowaną chorobą i niekorzystnym podtypem histologicznym? Jakie czynniki sprzed transplantacji zaważyły na tak wysokim ryzyku zgonu z powikłań tej procedury? Tych analiz i rozważań zabrakło mi w Dyskusji.

GDAŃSKI
UNIWERSYTET
MEDYCZNY

80-210 Gdańsk
ul. M. Skłodowskiej-Curie 3a
tel. 58 349 11 11, fax 58 301 61 15
info@gumed.edu.pl
www.gumed.edu.pl

Na podstawie przeprowadzonych analiz Doktorantka sformułowała cztery główne wnioski, w tym wniosek 2 z rozszerzeniem w postaci 2 podpunktów. Wnioski 1 i 3 zostały sformułowane raczej jako wyniki analiz i obserwacji, pozostałe są prawidłowo sformułowane, jednak jedynie częściowo odpowiadają pytaniom zadanym w celach pracy. Nie znalazłam wniosku dotyczącego ogromnie ważnego zagadnienia – przyczyn zgonów (podpunkt w celu 1). Temat ten Doktorantka analizuje szczegółowo w części Wyniki oraz w Dyskusji, dlatego wniosek wypływający z tych rozważań powinien znaleźć się w pracy. Wśród wniosków rozprawy nie ma też podsumowania „analizy możliwości interwencji terapeutycznych zapobiegających wystąpieniu zgonów u dzieci leczonych z powodu choroby nowotworowej", zapowiedzianej w celu 2 rozprawy. Zagadnienie to nie było przedmiotem analiz i rozważań Doktorantki, dlatego proponuję usunięcie celu 2 spośród celów rozprawy.

Podsumowując, rozprawę lek. Iwony Dachowskiej pod tytułem „Analiza niepowodzeń terapeutycznych u dzieci leczonych z powodu choroby nowotworowej" uważam za ważną i wartościową. Stanowi ona samodzielny i oryginalny dorobek naukowy, który poszerza naszą wiedzę dotyczącą omawianego zagadnienia. Kandydatka wykazała zdolność samodzielnej pracy naukowej, doboru właściwych metod opracowania klinicznego oraz dyskusji piśmiennictwa. Zawarte w recenzji nieliczne uwagi krytyczne nie umniejszają merytorycznej wartości pracy.

Stwierdzam, że oceniana rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595, z późn. zm). Z tego względu mam zaszczyt przedstawić wniosek do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. Iwony Dachowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Rozprawa na stopień dr n medycznych pani Iwony Dachowskiej ma wymiar nie tylko naukowy, ale przede wszystkim kliniczny i praktyczny. Wyniki zaprezentowane i omówione rzetelnie w pracy, mogą mieć bezpośredni wpływ na przebieg i wyniki leczenia dzieci z chorobą nowotworową w kolejnych latach, nie tylko w ośrodku w Łodzi, ale także w pozostałych ośrodkach onko-hematologii dziecięcej w Polsce. Jestem przekonana, iż w każdym z nich powinny być podjęte podobne analizy i badania.

Z uwagi na bardzo duże praktyczne znaczenie pracy, wnioskuję do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o wyróżnienie rozprawy lek. Iwony Dachowskiej

Z wyrazami szacunku

Ewa Bień

Dr hab. n. med. Ewa Bień, prof. nadzw. GUMed