



## OCENA ROZPRAWY NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

Lek med. Iwony Dachowskiej

### pt. Analiza niepowodzeń terapeutycznych u dzieci leczonych z powodu choroby nowotworowej

Nowotwory wieku dziecięcego różnią się w sposób istotny od nowotworów dorosłych zarówno pod względem budowy histologicznej jak i lokalizacji. Zgodnie z klasyfikacją nowotworów dziecięcych (International Classification of Childhood Cancer ver. 3 – ICC) podzielone są na 12 grup w zależności od rodzaju tkanki, z której się wywodzą. Bardzo ważną cechą nowotworów dziecięcych jest duża dynamika rozwoju, charakteryzują się więc bardzo krótkim czasem podwojenia masy, co powoduje, że potrafią znacząco powiększyć swoje wymiary w ciągu nawet kilku dni, szybko również dochodzi do wytworzenia przerzutów. Zdecydowana większość nowotworów wieku rozwojowego charakteryzuje się wysokim indeksem proliferacyjnym i agresywnym wzrostem co z jednej strony jest zjawiskiem korzystnym, ponieważ wiąże się to z ich dużą wrażliwością na chemio- i radioterapię, z jednak drugiej strony szybkie tempo wzrostu nowotworu jest przyczyną dużego zaawansowania choroby i częstej obecności odległych przerzutów już w chwili rozpoznania.

Analizy umieralności stanowią ważny element oceny sytuacji zdrowotnej społeczeństwa. Spadek umieralności dzieci i młodzieży w krajach wysoko rozwiniętych, w tym w Polsce, jest istotnym probierzem rozwoju cywilizacyjnego i poziomu opieki zdrowotnej. Analiza przyczyn

zgonów jest w każdej dziedzinie medycyny podstawą do dyskusji nad optymalizacją terapii. Zagadnienie to jest szczególnie istotne w onkologii dziecięcej.

Najczęstsze są rozrosty układu krwiotwórczego, spośród których białaczki stanowią około 30%, a chłoniaki około 10% wszystkich nowotworów dziecięcych. Najczęściej rozpoznawanymi nowotworami litymi w wieku rozwojowym są pierwotne nowotwory ośrodkowego układu nerwowego, które stanowią około 25% wszystkich nowotworów dziecięcych. Pozostałe nowotwory lite to guzy zarodkowe i mięsaki, które wywodzą się z różnych narządów i tkanek. Najistotniejszym czynnikiem rokowniczym w przypadku guzów litych jest stadium zaawansowania, znaczenie ma również lokalizacja zmiany, ograniczenie zmiany do tkanki/narządu, zajęcie węzłów chłonnych, obecność przerzutów, histologiczny podtyp guza, stadium po zabiegu chirurgicznym, wiek pacjenta w chwili rozpoznania. Dla dzieci leczonych z powodu białaczek stratyfikacja do grup ryzyka, oprócz czynników klinicznych, odbywa się na dodatkowo na podstawie wyników badań cytogenetycznych, molekularnych oraz klasyfikacji morfologicznej.

Współczesna terapia nowotworów dziecięcych jest kompleksowa i obejmuje intensywną chemioterapię wraz z leczeniem chirurgicznym i radioterapią, przeszczepianie hematopoetycznych komórek krwiotwórczych oraz terapię celowaną, opartą na znajomości patomechanizmów powstawania nowotworów, co pozwala na o zastosowanie leków bezpośrednio ingerujących w mechanizmy onkogenezy. Leczenie odbywa się w wysokospecjalistycznych, odpowiednio przygotowanych ośrodkach. Na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci dokonał się ogromny postęp w każdym aspekcie terapii przeciwnowotworowej u dzieci.

Pomimo, że odsetek dzieci chorujących na nowotwory nie jest wysoki oraz pomimo rzeczywistej poprawy wyników leczenia, nadal są one przyczyną zgonów znacznej liczby dzieci. Największa liczba zgonów dotyczy dzieci leczonych z rozpoznaniem nowotworów złośliwych ośrodkowego układu nerwowego oraz ostrej białaczki. Bezpośrednią przyczyną śmierci dziecka z chorobą nowotworową może być zarówno progresja lub wznowa choroby jak i powikłania jej leczenia.

Nie dziwi zatem wybór tak ważnego tematu pracy, dokonany przez lek med Iwonę Dachowską, jakim jest analiza niepowodzeń terapeutycznych u dzieci leczonych z powodu choroby nowotworowej. Doktorantka podjęła się zadania trudnego do realizacji w wielu

aspektach, wynikających m.in. z ogromu materiału do oceny, właściwej interpretacji uzyskanych wyników zarówno pod kątem klinicznym jak i badawczym.

Wstęp przedstawionej do oceny pracy napisany jest przejrzysto w oparciu o nowoczesne piśmiennictwo i znajomość specjalności. Podział na poszczególne części porządkuje wiedzę na temat pojęć epidemiologicznych, historii i postępów w onkologii dziecięcej. Uwzględnia najnowsze informacje na temat stratyfikacji poszczególnych nowotworów dziecięcych, rodzajów terapii oraz wyboru leczenia w zależności od typów nowotworów dziecięcych. Rys historyczny pozwala prześledzić postęp medycyny w tej specjalności.

Cele pracy są złożone i obejmują ocenę niepowodzeń terapeutycznych u dzieci leczonych z powodu choroby nowotworowej w ośrodku łódzkim w latach 2001-2015, ze szczególnym uwzględnieniem dynamiki zmian ilościowych i jakościowych oraz przyczyn zgonów. Dodatkowo doktorantka podjęła się analizy możliwości interwencji terapeutycznych, zapobiegających wystąpieniu zgonów u dzieci leczonych z powodu choroby nowotworowej. Kolejnym zadaniem badawczym, jaki postawiła sobie autorka była analiza postępowania u dzieci, które zmarły z powodu progresji choroby nowotworowej.

Doktorantka przeprowadziła badania w grupie, którą stanowiło 890 dzieci z chorobą nowotworową, korzystając z danych uzyskanych z analizy dokumentacji medycznej pacjentów. Ocena obejmowała okres 15 lat, podzielony na 3 pięcioletnie interwały czasowe. Podział zastosowany przez doktorantkę jest zasadny, ponieważ pozwala, zarówno na ocenę podobnych metod leczenia stosowanych w danym okresie w poszczególnych rodzajach nowotworów dziecięcych, jak i pokazuje rezultaty wynikające z nowych, sukcesywnie udoskonalanych protokołów leczniczych.

Konsekwencją prawidłowo dobranego materiału i zastosowanych metod badawczych są uzyskane przez Doktorantkę wiarygodne wyniki. Ich analiza, zawarta na 83 stronach pracy obejmuje ocenę wyników leczenia w badanej grupie, następnie ocenę wyników leczenia w grupach poszczególnych rozpoznań, zgodnych z Międzynarodową Klasyfikacją Nowotworów Dziecięcych. W każdej z grup wykonana została analiza prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń. Oprócz oceny dynamiki zmian OS i EFS autorka przeprowadziła analizę przyczyn zgonów w skumulowanych grupach

rozpoznać, odrębnie dla nowotworów układu krwiotwórczego, guzów OUN oraz guzów litych, zlokalizowanych poza ośrodkowym układem nerwowym.

Autorka konsekwentnie, w sposób uporządkowany, ale przede wszystkim z naukowym obiektywizmem, wspartym adekwatnymi metodami statystycznymi omawia uzyskane dane. Szczególnie należy podkreślić uporządkowanie i znakomite graficzne przedstawienie uzyskanych wyników, ułatwiające zapoznanie się z nimi. Rezultaty przeprowadzonych przez doktorantkę zostały zawarte w 11 tabelach oraz 86 rycinach. Autorka wykazała statystycznie znamienne spadki liczby zgonów w ocenianych interwałach czasowych. W całej grupie badanej najczęstszą przyczyną zgonów była progresja choroby nowotworowej. Największy odsetek zgonów wystąpił u dzieci odpowiednio z rozpoznaniem guza OUN, nowotworu kości i mięsaka tkanek miękkich. W tych grupach pacjentów obserwowano bowiem najczęściej wznowy procesu nowotworowego. Interesujące wyniki uzyskała autorka przedstawiając krzywe przeżycia: całkowitego i wolnego od niekorzystnych zdarzeń. Zgodnie z oczekiwaniami, w większości analizowanych grup obserwowano istotną statystycznie poprawę wyników leczenia. Porównując jednak kolejne interwały czasowe w interwale III tj. latach 2011-2015 doktorantka stwierdziła pogorszenie zarówno przeżycia całkowitego oraz prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń w pierwszych 3 latach leczenia wśród pacjentów z rozpoznaniem chłoniakiem Hodgkina. Wszyscy pacjenci, którzy zmarli w III interwale czasowym mieli rozpoznaną wznowę choroby podstawowej i zmarli z powodu powikłań leczenia. Okres obserwacji tych niekorzystnych zmian pokrywa się z wprowadzeniem w Polsce nowego protokołu terapeutycznego EuroNetPHL-C1. Założeniem nowego programu było poprawienie diagnostyki obrazowej w momencie oceny zaawansowania choroby i wczesnej oceny odpowiedzi na leczenie przy zastosowaniu badania pozytonowej tomografii emisyjnej. Zwiększenie dokładności oceny odpowiedzi na leczenie, miało umożliwić w wybranych grupach pacjentów, rezygnację z radioterapii po zakończeniu chemioterapii. Zmiana protokołów leczenia spowodowała niestety większe ryzyko nawrotu choroby, co prawda w ocenianej analizie bez zwiększenia ryzyka zgonu. Autorka wskazuje później w dyskusji na konieczność dalszych długofalowych obserwacji, w których być może okaże się, że ostateczne wyniki leczenia będą lepsze w połączeniu ze zmniejszeniem ryzyka późnych powikłań leczenia oraz wtórnych nowotworów. Zawartość tej części pracy doktorskiej pokazuje ogrom pracy włożonej przez doktorantkę w przeprowadzone badania. Rozdział

„Wyniki” jest bardzo wartościową częścią pracy. Sposób prezentacji danych cechuje godna podziwu skrupulatność i uczciwość dojrzałego badacza.

Szczególnym elementem pracy jest uwzględnienie w analizie, oprócz niepowodzeń terapii, miejsca zgonu dzieci. Jak słusznie autorka zauważyła, w piśmiennictwie oraz w codziennej pracy klinicznej onkologów dziecięcych coraz większą wagę przykłada się do problemów końca życia oraz opieki nad pacjentami w schyłkowym okresie choroby. Pozytywną obserwacją jest zwiększający się odsetek dzieci, przekazywanych w okresie końca życia do pediatrycznej, domowej opieki paliatywnej.

W sprawnie prowadzonej dyskusji Autorka interpretuje uzyskane wyniki na podstawie dostępnej literatury, podkreślając możliwości praktycznego wykorzystania uzyskanych wyników. Doktorantka obiektywnie odnosi się do wyników własnych oraz innych autorów. Styl pisania Doktorantki jest swobodny, a jednocześnie zwięzły i kompetentny, i nawiązujący do planu i kolejności wyników badań, co pozwala czytelnikowi na podążanie za myślą badawczą Doktorantki bez wielokrotnego czytania rozprawy. Zmieniłabym jednak tę niewielką początkową część dyskusji, która powieliła informacje uwzględnione we wstępie.

Po omówieniu uzyskanych wyników Autorka formułuje 4 wnioski, które jednoznacznie pokazują realizację założonych celów badawczych. Zwracają szczególną uwagę na znaczącą poprawę wyników leczenia, szczególnie w grupie dzieci z białaczkami i mięsakami tkanek miękkich, sygnalizują pogorszenie wyników leczenia ostatnim protokołem stosowanym po rozpoznaniu chłoniaka Hodgkina oraz podkreślają wagę specjalistycznej pediatrycznej opieki paliatywnej. Na podkreślenie zasługuje fakt, że bardzo dobre wyniki leczenia w onkologii dziecięcej są wynikiem aktywnego uczestnictwa polskich ośrodków w europejskich programach terapeutycznych i w większości przypadków nie różnią się od wyników uzyskiwanych w ośrodkach europejskich i światowych.

Autorka znakomicie dobrała obszerne piśmiennictwo (129 pozycji), podkreślając zasadność i wagę przeprowadzonych badań. Większość cytowanych w pracy doniesień pochodzi z czasopism anglojęzycznych z ostatnich kilku lat, wspartych publikacjami polskich ośrodków onkologicznych.

Jestem pod wielkim wrażeniem ilości pracy włożonej w wykonanie zaplanowanych przez Autorkę badań. Podobnie podziw budzi realizacja projektu oraz przedstawienie

uzyskanych wyników. Praca wymaga bezwzględnie kontynuacji oraz poszerzenia grupy badawczej we współpracy między-ośrodkowej, optymalnie w całym kraju. Konieczna byłaby również publikacja uzyskanych wyników w piśmiennictwie międzynarodowym.

Rozprawa jest też wzorowo przygotowana pod względem edytorskim. Pojedyncze błędy literowe zostały omówione z doktorantką i w niczym nie umniejszają wartości pracy.

Podsumowując stwierdzam, że rozprawa lek med. Iwony Dachowskiej „Analiza niepowodzeń terapeutycznych u dzieci leczonych z powodu choroby nowotworowej” spełnia wymogi stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych.

W związku z tym, mam zaszczyt przedstawić Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek med. Iwony Dachowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wnioskuje również o wyróżnienie przedstawionej do recenzji pracy z uwagi na jej temat, sposób wykonania oraz możliwe przyszłe implikacje kliniczne.

  
dr hab. n med. Katarzyna Muszyńska-Rostan