



OCENA ROZPRAWY NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

Lek med. Katarzyny Wachowiak-Szajdak

pt. „ **Odległe wyniki terapii i stan zdrowia osób leczonych w dzieciństwie z powodu pozaczaszkowego guza germalnego** ”

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 – ICCC) podzielone są na 12 grup w zależności od rodzaju tkanki, z której się wywodzą.

Guzy germalne, będące tematem pracy doktorskiej lekarz medycyny Katarzyny Wachowiak-Szajdak, stanowią heterogenną grupę nowotworów wywodzących się z pierwotnej, niskozróżnicowanej komórki rozrodczej. Stanowią około 3-4% wszystkich nowotworów złośliwych diagnozowanych u dzieci poniżej 15r.ż. W przedziale 15 -19 lat odsetek ten wzrasta do ok. 14% nowotworów dziecięcych, będąc w tym okresie rozwojowym najczęstszym guzem litym. Obserwujemy dwa szczyty zachorowań: pierwszy w okresie wczesnodziecięcym do 3 roku życia, kolejny w drugiej dekadzie życia, wraz z początkiem okresu pokwitania. Bardzo istotna jest różnorodność lokalizacji w tym rodzaju nowotworów dziecięcych ponieważ ognisko pierwotne może być usytuowane w każdym miejscu fizjologicznej wędrówki gonocytów z pęcherzyka żółtkowego wzdłuż linii pośrodkowej ciała do ostatecznej lokalizacji, jaką są gonady. Dla większości guzów germalnych charakterystyczna jest zdolność do wydzielania białek płodowych tj. alfafetoproteiny oraz podjednostki beta ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej, wykorzystywanych jako markery

nowotworowe. Ułatwiają one w części przypadków postawienie diagnozy bez konieczności badania histopatologicznego, ale także monitorowanie odpowiedzi na leczenie i wczesną identyfikację progresji lub wznowy. W Polsce od wielu lat leczenie guzów germinalnych prowadzone jest zgodnie z wprowadzonym w 1998 roku programem TGM 95 (Tumours Germinales Malignes, TGM) Francuskiego Towarzystwa Onkologii Dziecięcej (SFOP). Obejmuje ono leczenie chirurgiczne i chemioterapię, w ramach której stosuje się trzy protokoły terapeutyczne z użyciem różnych kombinacji pochodnych platyny, etopozydu i ifosfamid, winblastyny, adriamycyny, bleomycyny.

Pacjenci w chwili rozpoznania kwalifikowani są do dwóch grup terapeutycznych: standardowego i wysokiego ryzyka. Kwalifikacja zależy od obecności lub braku przerzutów odległych oraz od stężenia alfa-fetoproteiny w chwili rozpoznania $<$ lub $>$ 15 000 ng/ml. Rokowanie pogarsza obecność innych czynników niekorzystnej prognozy jakimi są lokalizacja pozagonadalna, jajnikowa w IV stadium zaawansowania oraz starszy wiek w momencie rozpoznania. Aktualny protokół leczenia pozwala na uzyskanie remisji u większości chorych w obu grupach terapeutycznych. Całkowite 5-letnie przeżycie wynosi 93%, natomiast przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń 90%. W przypadkach niepowodzenia w ramach leczenia I i II linii stosuje się autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych poprzedzony bardzo wysokodawkowaną tzw. megachemioterapią. Możliwość indukowania działań niepożądanych spowodowała, że wskazania do radioterapii ograniczono tylko do niektórych przypadków guzów nasieniakowatych.

Biorąc pod uwagę poprawę wyników leczenia guzów germinalnych u dzieci, uzasadnione są z jednej strony poszukiwania i wprowadzanie do terapii nowych leków, charakteryzujących się mniejszą toksycznością niż klasyczna chemioterapia, a z drugiej zaś, konsekwentna ocena i szybka interwencja w przypadku wystąpienia wczesnych i późnych powikłań choroby nowotworowej i jej terapii.

Nie dziwi zatem wybór bardzo aktualnego tematu pracy, dokonany przez lekarz medycyny Katarzynę Wachowiak-Szajdak, jakim jest ocena odległych wyników terapii i stan zdrowia osób leczonych w dzieciństwie z powodu pozaczaszkowego guza germinalnego. Konieczność regularnego monitorowania stanu zdrowia ozdowieńców w celu wczesnej identyfikacji konsekwencji leczenia i rezultaty takiej oceny stanowią kolejny bardzo interesujący praktyczny aspekt badań doktorantki. Doktorantka podjęła się zatem trudnego

zadania do realizacji w wielu aspektach, m.in. interpretacji uzyskanych wyników zarówno pod kątem klinicznym jak i badawczym.

Wstęp przedstawionej do oceny pracy napisany jest przejrzysto w oparciu o nowoczesne piśmiennictwo. Podział na poszczególne części porządkuje wiedzę na temat klasyfikacji guzów germinalnych, sposobów ich diagnostyki, stratyfikacji, znaczenia prognostycznego markerów nowotworowych i leczenia. Uwzględnia najnowszą wiedzę na temat występowania późnych powikłań po stosowanym w dzieciństwie kompleksowym leczeniu przeciwnowotworowym.

Cele pracy są złożone i obejmują, nie tylko ocenę odległych wyników leczenia dzieci z rozpoznaniem pozaczaszkowego guza germinalnego, leczonych jednym protokołem, ale również analizę przyczyn niepowodzeń terapii. Ponadto autorka postawiła sobie za cel ocenę stanu zdrowia osób leczonych w dzieciństwie z powodu pozaczaszkowego guza zarodkowego za pomocą stosowanego w Polsce programu TGM 95 (Tumours Germinales Malignes) Francuskiego Towarzystwa Onkologii Dziecięcej (SFOP).

Do przeprowadzenia badań Doktorantka zakwalifikowała grupę 63 pacjentów, w tym 38 chłopców, mediana wieku wynosiła 9,7 lat w momencie rozpoznania, leczonych w okresie 17 lat, z zastosowaniem tego samego protokołu. Mediana czasu obserwacji wynosiła 70 miesięcy. Z tej grupy 28 pacjentów zostało poddanych kompleksowej ocenie stanu zdrowia, min. 2 lata po zakończeniu leczenia onkologicznego.

W tym samym rozdziale „Pacjenci i Metody” Autorka szczegółowo charakteryzuje oceniane grupy pacjentów, w zależności od wieku, płci, lokalizacji, rozpoznania histopatologicznego, stadium zaawansowania oraz obecności i wartości markerów nowotworowych. Starannie opisuje metody analizy wyników leczenia dzieci oraz metody zastosowane przy ocenie stanu zdrowia pacjentów po zakończonej terapii przeciwnowotworowej.

Zarówno sposób ich przedstawienia jak i interpretacja nie budzą istotnych zastrzeżeń. Opisano kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badań co jest zgodne z zasadą medycyny opartej na faktach (EBM). Wszystkie cechy kliniczne dzieci z obu grup są przedstawione w tekście, tabelach i rycinach, łącznie z opisowymi danymi statystycznymi; w tym zawarte są odsetki, średnie, odchylenia standardowe, mediany, przedziały wartości. Autorka konsekwentnie, w sposób uporządkowany, wsparty adekwatnymi metodami statystycznymi omawia prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń,

wolnego od wznowy choroby oraz prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w zależności od poszczególnych czynników prognostycznych.

W sprawnie prowadzonej dyskusji Doktorantka interpretuje uzyskane wyniki w odniesieniu do zebranej, dostępnej literatury. Obiektywnie odnosi się do obserwacji i publikacji innych badaczy słusznie stwierdzając, że ich interpretacja i odniesienie do wyników własnych jest trudna, gdyż głównie ze względu na rzadkie występowanie tego typu nowotworów, grupa badana nie jest liczna. Z drugiej jednak strony materiał badawczy stanowi jednorodną grupę pod względem zastosowanego leczenia i z długim okresem obserwacji. Jeszcze trudniejsze zadanie miała Doktorantka przy interpretacji wyników drugiej części rozprawy doktorskiej. Zróżnicowana liczebność podgrup, w których przeprowadzono badania stanu zdrowia, wynikająca ze różnej gotowości pacjentów do współpracy w zakresie poszczególnych badań czy wieku w momencie przeprowadzania badania, istotnie wpływało na możliwość uzyskania w pełni reprezentacyjnych wyników. Wart podkreślenia jest fakt uzyskania przez ośrodek wielkopolski bardzo dobrych wyników leczenia dzieci z guzami germinalnymi. Pokrywają się one z najnowszymi doniesieniami z piśmiennictwa.

Interesujące okazały się wyniki porównania częstości występowania wznowy w zależności od przynależności do grupy terapeutycznej. Zdecydowanie częściej nawroty obserwowano w grupie ryzyka standardowego, w tym w 57% przypadków dotyczyły one dzieci leczonych jedynie chirurgicznie. W grupie wysokiego ryzyka wznowę obserwowano tylko u 10% dzieci. Z drugiej strony, po zastosowaniu terapii dla wznów, wszyscy ci pacjenci zostali trwale wyleczeni. Podobnie zaskakujący okazał się wpływ stężenia AFP na pEFS, które okazało się być istotnie niższe przy stężeniu <15000 ng/ml. Doktorantka prawidłowo zinterpretowała uzyskane wyniki, wskazując na związek częstszej wznowy u dzieci w niskich stadiach zaawansowania choroby z leczeniem jedynie chirurgicznym, bez uzupełniającej chemioterapii. Spostrzeżenie to ma istotny aspekt kliniczny, wskazujący na konieczność ustalenia bardziej precyzyjnych czynników rokowniczych wykorzystywanych w planowaniu leczenia dzieci z guzem germinalnym.

Styl pisania Doktorantki jest swobodny, a jednocześnie zwięzły i kompetentny. Po omówieniu uzyskanych wyników Autorka prawidłowo formułuje 7 wniosków, które wskazują na osiągnięte założone cele badawcze. Znajdujące się na końcu pracy streszczenie pozwala na kolejne, logiczne usystematyzowanie wyników pracy Autorki. Ułatwia to czytelnikowi na podążanie za myślą badawczą Doktorantki bez wielokrotnego czytania rozprawy. Całość

rozprawy zawarta jest na 122 stronach, wzbogacona jest o 26 tabel i 27 rycin. Piśmiennictwo w liczbie 155 pozycji, w większości pochodzi z ostatnich 10 lat, przytłaczającą większość cytowanych prac stanowią pozycje anglojęzyczne.

Drobne błędy literowe i stylistyczne omówiłam z doktorantką osobiście, w niczym nie umniejszają one wartości przedstawionej mi do recenzji pracy.

Z uwag na przyszłość - zdając sobie sprawę z faktu, że choroby nowotworowe u dzieci należą do chorób rzadkich, sugeruję kontynuację badań we współpracy z większą liczbą ośrodków onkologii dziecięcej. Pozwoli to zakwalifikować do badania więcej dzieci, tak aby wyniki w poszczególnych grupach uzyskały znamienność statystyczną oraz znaczenie kliniczne, co jeszcze bardziej uatrakcyjni wyniki od strony praktycznej i przełoży się na zastosowanie kliniczne. Jak słusznie autorka wskazała w dyskusji warto w kontynuacji badań uwzględnić obserwacje po dłuższym czasie od zakończenia leczenia.

Całość pracy przeczytałam z dużym zainteresowaniem, jej treść świadczy o dojrzałych umiejętnościach Doktorantki dotyczących planowania i realizacji zadań badawczych oraz wyciągania prawidłowych wniosków. Zachęcam Autorkę do kontynuacji podjętych badań, w tym prospektywnych, zaplanowanych badań wieloośrodkowych, w grupach poszczególnych rozpoznań histopatologicznych i rodzajów terapii przeciwnowotworowej stosowanej w terapii guzów germinalnych u dzieci.

Podsumowując stwierdzam, że rozprawa lekarz medycyny Katarzyny Wachowiak-Szajdak pt. „ Odległe wyniki terapii i stan zdrowia osób leczonych w dzieciństwie z powodu pozaczaszkowego guza germinalnego ”spełnia wymogi stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych.

W związku z tym, mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu wniosek o dopuszczenie lekarz medycyny Katarzyny Wachowiak-Szajdak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Białystok 12.11.2017

dr hab. Katarzyna Muszyńska-Roslan