

Prof. dr hab.n.med. Elżbieta Adamkiewicz-Drożyńska  
Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny  
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk

## Ocena

Rozprawy doktorskiej

Lek. med. Katarzyny Wachowiak-Szajdak

p.t.

### **„Odległe wyniki terapii i stan zdrowia osób leczonych w dzieciństwie z powodu pozaczaszkowego guza germinального”**

Guzy germinalne stanowią zróżnicowaną grupę nowotworów, które wywodzą się z prekursorowych komórek rozrodczych. Ta grupa stanowi jedynie 3-4% wszystkich nowotworów złośliwych rozpoznawanych w wieku rozwojowym i charakteryzuje się znaczną chemio- i radiowrażliwością. Znaczący postęp w terapii guzów germinalnych, jaki nastąpił od czasu zastosowania schematów z użyciem analogów cisplatyny i doprowadził do znakomitych wyników. Obecnie u pacjentów do 18 roku życia uzyskuje się od 84-100% długoletnich przeżyć wolnych od zdarzeń – w zależności od lokalizacji i przyjętych czynników rokowniczych. Stąd wprowadzenie cisplatyny w leczeniu nowotworów germinalnych zostało uznane za jedno z najważniejszych osiągnięć w onkologii od czasu odkrycia pierwszych cytostatyków. Z drugiej strony wraz ze wzrostem liczby osób wyleczonych obserwuje się narastający problem późnych, często nieodwracalnych powikłań, które pogarszają jakość życia ozdrowieńców. Współcześnie wprowadzane międzynarodowe protokoły terapeutyczne dla guzów germinalnych, jako główny cel wytyczają zmniejszenie toksyczności, między innymi poprzez ograniczanie chemioterapii w oparciu o właściwą stratyfikację chorych do odpowiednich grup ryzyka i dobór intensywności leczenia w zależności od nowych, precyzyjnie ustalanych czynników prognostycznych.

Temat podjęty przez Lek. med. Katarzynę Wachowiak-Szajdak, wpisuje się w nurt dalszego postępu w zakresie terapii guzów germinalnych, bowiem dotyczy oceny występujących odległych powikłań w odniesieniu do wyników leczenia dzieci i młodzieży zgodnie ze stosowanym we większości ośrodków w Polsce francuskim protokołem TGM-95. Doktorantka wybrała zatem temat, który przyczynia się i uzasadnia potrzebę modyfikacji aktualnych schematów terapeutycznych w kierunku zmniejszenia ich toksyczności i poprawy

E. Drożyńska

jakości życia ozdowieńców. Należy podkreślić, że badania dotyczące guzów germinalnych w okresie rozwojowym są rzadko podejmowane, ze względu na trudności w zgromadzeniu odpowiedniej liczby badanych. Są to nowotwory rzadko występujące, a ocena odległych możliwych powikłań, po latach od zakończenia terapii wymaga dotarcia do ozdowieńców i ich zgody na udział w badaniach a także zaplanowania i zorganizowania wysokospecjalistycznych i kompleksowych badań.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska posiada klasyczny układ i składa się z siedmiu rozdziałów poprzedzonych spisem treści, spisem używanych skrótów, tabel i rycin. Kolejne rozdziały zawierają wstęp, cele pracy, charakterystykę pacjentów i metody badań, wyniki, dyskusję oraz wnioski. Całość dysertacji jest uzupełniona streszczeniami w języku polskimi i angielskim oraz spisem piśmiennictwa. Spis treści jest bardzo przejrzysty, porządkuje całość pracy i ułatwia jej czytanie. Spis tabel i rycin zawiera odnośniki do odpowiednich stron rozprawy. Tabele w liczbie 26 i ryciny w liczbie 18 zamieszczono w odpowiednich miejscach tekstu pracy.

Wstęp pracy obejmuje 20 stron. Autorka w sposób czytelny i zwięzły opisała epidemiologię, podział histologiczny i diagnostykę guzów germinalnych oraz stosowany w Polsce protokół terapeutyczny TGM-95. Następnie przedstawiła występujące po chemioterapii stosowanej w leczeniu nowotworów możliwe późne powikłania w zależności od typu stosowanego cytostatyku. Zamieszczone w tym miejscu podsumowanie powikłań w tabeli, z odniesieniem rodzaju powikłania do czynników sprawczych znakomicie wprowadza czytającego do problemu występujących powikłań w terapii guzów germinalnych. Następnie Autorka szczegółowo opisała najczęściej występujące odległe powikłania związane z elementami chemioterapii stosowanej w badanej grupie nowotworów oraz możliwości wczesnego ich rozpoznawania.

Na zakończenie wstępu Doktorantka słusznie zwróciła uwagę na możliwe niepowodzeniem leczenia, które nadal zdarzają się u pacjentów z guzami germinalnymi i zauważyła potrzebę zdefiniowania czynników, które mogą wpływać na niepowodzenia terapii w nowotworach, które w tak wysokim procencie przypadków są wyleczalne. W mojej ocenie jest to istotny element, gdyż określenie czynników ryzyka niepowodzeń przyczynić się może do poprawy stratyfikacji chorych do odpowiednich grup ryzyka co ułatwi dostosowanie odpowiednio intensywnego leczenia.

Wstęp pracy prowadzi konsekwentnie do trzech jasno sformułowanych celów którymi są: analiza wyników leczenia i przyczyn niepowodzeń oraz ocena stanu zdrowia u ozdowieńców po leczeniu tych nowotworów.

E. Drobyle

W kolejnym rozdziale opis badanej grupy i zastosowanych metod zostały przedstawione przejrzysto i nie budzą zastrzeżeń. Na podkreślenie zasługują wyniki badań zebrane od łącznie 63 ozdowieńców leczonych tylko w jednym ośrodku onkologii dziecięcej. Było to wyzwanie logistyczne, które wymagało dotarcia do osób, które niejednokrotnie wiele lat temu były poddawane terapii, a przecież nowotwory należą do rzadziej występujących w populacji dziecięcej. Doktorantka precyzyjnie dobrała też jednolite grupy pacjentów do kolejnych analiz późnych powikłań, z wykluczeniem czynników, które mogłyby wpływać na interpretację wyników przeprowadzonych badań. Dobór metod oceny toksyczności narządowej i metod analizy wyników wskazują na dbałość Lek med. Katarzyny Wachowiak-Szajdak o ujawnienie wczesnych, niemych klinicznie powikłań i dążenie do zobiektywizowania wyników. Opis metod statystycznych wskazuje, na ich właściwy dobór. Rozdział dotyczący metod został uzupełniony o informację o zgodzie Komisji Bioetycznej i źródła finansowania.

Uzyskane przez doktorantkę wyniki zostały w sposób uporządkowany opisane i zobrazowane w 12. tabelach i 23. rycinach. Autorka dysertacji potwierdziła bardzo dobre wyniki terapii wg protokołu TGM-95 osiągane w grupie guzów germinalnych. W analizowanej grupie 63 chorych uzyskano pełną remisję choroby u 93,5 % chorych w grupie standardowego ryzyka i 90% chorych z grupy wysokiego ryzyka. Te wyniki są porównywalne z danymi z piśmiennictwa. Ważna jest obserwacja, że wznowy choroby, które wystąpiły u 17,2 % chorych pojawiały się częściej w grupie standardowego ryzyka. Mimo tej częstości wznów, zgony z progresji choroby dotyczyły jedynie 4 wśród 63 badanych, co wskazuje na znaczne szanse pacjentów ze wznową na osiągnięcie II remisji – co podkreśliła autorka pracy. Dla mnie osobiście szczególnie interesujący był opis chorej u której mimo trzech kolejnych nawrotów choroby nowotworowej, dzięki zastosowaniu kolejnych linii intensywnego leczenia z udziałem autologicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych uzyskano całkowitą utrzymującą się wielomiesięczną remisję.

Analizując dane dotyczące charakterystyki badanych Lek med. Katarzyna Szajdak Wachowiak zwróciła uwagę na częste (w blisko 20% przypadków) współwystępowanie u chorych z rozpoznaniem guzów germinalnych dodatkowych schorzeń w postaci wad wrodzonych, chorób o podłożu genetycznym i zaburzeń funkcji ośrodkowego układu nerwowego. Jest to interesujące, gdyż poza znanym i opisywanym ryzykiem rozwoju guzów germinalnych u dzieci obciążonych zespołami genetycznymi związanymi z chromosomami płciowymi i wrodzonym zarośnięciem odbytu mało jest publikacji dotyczących współwystępowania guzów germinalnych z innymi patologiami.

W dalszej części rozdziału Autorka przedstawiła analizę badań dotyczących powikłań prowadzonego leczenia. Uważam że ta część pracy stanowi szczególną wartość w świetle obecnych trendów światowych w dążeniu do minimalizacji toksyczności terapii w nowotworach dobrze rokujących. Warto podkreślić, że w ocenie późnych toksyczności Lek., med. Katarzyna Wachowiak-Szajdak korzystała z nowoczesnych i bardzo czułych metod oceny dotyczących funkcji wybranych narządów tj słuchu i funkcji nerek. Pozwoliły one na ujawnienie powikłań u przeważającej liczby poddanych ocenie ozdrowieńców. Niedosłuch typu odbiorczego został ujawniony aż u 73% badanych, a w grupie młodszych dzieci leczonych w wieku do 5 lat niedosłuch oceniany czułymi metodami diagnostycznymi dotyczył 100% dzieci. Z podobną częstością (do 75%) występowały różnego typu powikłania nefrotoksyczne. Miały one najczęściej charakter zaburzeń funkcji cewek bliższych. Największe nasilenie powikłań tych zaburzeń zaobserwowano u ozdrowieńców, u których stosowano dwa cytostatyki o znanych właściwościach nefrotoksycznych : pochodne cisplatyny i ifosfamid.

Ze względu na udział bleomycyny w schematach leczenia guzów germinalnych Doktorantka oceniała również powikłania pulmonotoksyczne, stwierdzając zaburzenia czynności płuc jedynie u dwóch badanych, którzy byli wstępnie, przed leczeniem onkologicznym obciążeni dodatkowymi czynnikami ryzyka w postaci astmy oskrzelowej i infekcji oportunistycznej Pneumocystis carini. Jednoznacznych powikłań kardiotoxycznych w przeprowadzonych badaniach nie ujawniono.

Dyskusję Doktorantka rozpoczęła od szerokiego omówienie historii leczenia guzów germinalnych, i postępu który sprawił, że w chwili obecnej ta choroba nowotworowa jest wyleczalna w wysokim % przypadków. Prezentacja różnych protokołów stosowanych na świecie, ich kolejne modyfikacje, podejmowane próby leczenia guzów opornych wyniki potwierdzają szeroki zakres wiedzy Lek med. Katarzyny Wachowiak-Szajdak w omawianej tematyce. Podejmując dyskusję Autorka przedstawiła aktualnie powszechnie uznane czynniki ryzyka i kryteria kwalifikacji do grup ryzyka, konfrontując je z własnymi wynikami badań. Omawiając własne wyniki, Doktorantka zinterpretowała je ostrożnie, podkreślając małą liczebność badanej grupy. Świadczy to o Jej dojrzałości jako badacza. Cenną uwagą jest ta która wypływa z przeprowadzonych badań własnych i dotyczy konieczności poprawy precyzjności kwalifikacji do grup ryzyka, z uwagi na większą częstotliwość wznów w grupie ryzyka standardowego. Omawiając ujawnione powikłania słusznie podkreśliła konieczność zastosowania czułych i nowoczesnych metod w monitorowaniu stanu zdrowia ozdrowieńców, które pozwolą rozpoznać ewentualne powikłania we wczesnym etapie ich rozwoju. Ważnym elementem dyskusji jest też zwrócenie uwagi na konieczność oceny totalnych dawek

stosowanych cytostatyków, zwłaszcza w grupie dzieci najmłodszych, gdzie ryzyko rozwinięcia się odległych powikłań jest zdecydowanie wyższe. Ta uwaga powinna być uwzględniana w przyszłych schematach leczenia guzów germinalnych.

Całość pracy kończy siedem trafnych wniosków będących odpowiedzią na założone cele pracy i które bezpośrednio wynikają z przedstawionych wyników badań. Najistotniejsze z punktu widzenia klinicznego wydają mi się wnioski 3., 4., 6. 7., w których Autorka wskazała na:

- konieczność udoskonalenia stratyfikacji do grup ryzyka ze względu na częste wznovy w grupie standardowego ryzyka
- dużą częstość powikłań, zwłaszcza ototoksycznych, które pogarszają jakość życia ozdrowieńców
- konieczność wdrożenia czulej metody oceny słuchu w postaci otoemisji akustycznej dla wykrywania częstych uszkodzeń słuchu we wczesnej fazie u ozdrowieńców po leczeniu guzów germinalnych
- zwiększone ryzyko występowania odległych powikłań u dzieci najmłodszych

Kolejne rozdziały dysertacji – streszczenia w języku polskim i angielskim opisują wszystkie istotne elementy pracy. Piśmiennictwo zostało dobrane w sposób właściwy, adekwatnie do omawianych treści. Zawiera 155 publikacji, głównie anglojęzycznych, cytowanych we właściwych miejscach tekstu.

Nie mam uwag krytycznych, poza kilku drobnymi błędami literowymi, które zostały z Autorką pracy omówione.

Podsumowując całość pracy, pragnę zauważyć, że badania dotyczące guzów germinalnych u dzieci są rzadko podejmowane, ze względu na fakt ich stosunkowo rzadkie występowanie w populacji dziecięcej. Praca posiada dużą wartość kliniczną i przyczynia się do dalszego postępu w leczeniu tej grupy nowotworów. Przedstawione wyniki stanowią kolejny dowód na konieczność modyfikacji protokołów leczenia guzów germinalnych u dzieci i młodzieży oraz wpisuje się w aktualne światowe tendencje. Wykazanie niedoskonałości w systemie stratyfikacji chorych to ważny aspekt praktyczny, który wskazuje na konieczność poszukiwania dalszych markerów predykcyjnych.

Z przyjemnością stwierdzam, że oceniana praca spełnia wszystkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim i przedstawiam Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu wnioski o dopuszczenie lek. med. Katarzyny Wachowiak-Szajdak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

E. Dmyłko

Jednocześnie, ze względu na wysoką wartość merytoryczną i praktyczną pracy wnoszę o wyróżnienie zgodnie z kompetencjami Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Kierownik Katedry i Kliniki Pediatrii, Hematologii i Onkologii  
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Prof. dr hab. Elżbieta Adamkiewicz-Drożyńska

Gdańsk, 20.11.2017

.....*Elżbieta Adamkiewicz-Drożyńska*.....