



**INSTYTUT "POMNIK - CENTRUM ZDROWIA DZIECKA"**

**Klinika Onkologii**

Kierownik: Prof. nadzw. dr hab. n. med. Bożenna Dembowska-Bagińska  
tel: (022) 815 – 17 – 87, tel: (022) 815 – 17 – 74, fax: (022) 815 – 75 – 75  
e-mail onkologia@ipczd.pl  
Aleja Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa,

.....

Warszawa dn. 02.06.2015r

Szanowna Pani  
Prof. dr hab. Joanna Rymaszewska  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
Wydział Lekarski  
Kształcenia Podyplomowego  
ul. Mikulicza-Radeckiego 5  
50-345 Wrocław

*Szanowna Pani Profesor,*

W załączeniu przesyłam recenzję rozprawy doktorskiej lek. med. Doroty Sęga-Pondel pt; „ Ocena wybranych późnych powikłań terapii u pacjentów leczonych z powodu chłoniaka Hodgkina”.

Z poważaniem

**KIEROWNIK  
KLINIKI ONKOLOGII  
Instytut "Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka"**

Prof. nadzw. dr hab. n. med.  
**Bożenna Dembowska-Bagińska**

**RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ**  
**LEK. MED. DOROTY SĘGA-PONDEL**  
**pt „ OCENA WYBRANYCH PÓŹNYCH POWIKŁAŃ TERAPII**  
**U PACJENTÓW LECZONYCH Z POWODU**  
**CHŁONIAKA HODGKINA”**

Przedstawiona do recenzji praca dotyczy bardzo ważnego problemu, jakim są odległe następstwa przebytej w dzieciństwie choroby nowotworowej. W związku z postępowaniem w leczeniu nowotworów u dzieci, w chwili obecnej ponad 75% pacjentów po leczeniu onkologicznym jest trwale wyleczonych. W Europie żyje ponad pół miliona młodych dorosłych wyleczonych z choroby nowotworowej przebytej w dzieciństwie. Wiele lat temu zaobserwowano i potwierdzono badając ozdrowieńców, że konsekwencje choroby i zastosowanego leczenia mogą pojawić się w trakcie, po kilku miesiącach, a nawet latach po zakończonym leczeniu. Są to schorzenia powstałe na skutek choroby i stosowanego leczenia przeciwnowotworowego - radioterapii, chemioterapii oraz leczenia operacyjnego, i dotyczyć mogą jednego lub wielu narządów, a stopień ich uszkodzenia często związany jest z intensywnością leczenia i skojarzeniem wyżej wymienionych metod. Obecność i ciężkość odległych następstw ma ogromny wpływ na stan zdrowia i jakość życia wyleczonego pacjenta.

Badając ozdrowieńców wyleczonych z różnych chorób nowotworowych stwierdzono, że u dzieci po leczeniu nowotworów ośrodkowego układu nerwowego, mięsaka kościopochodnego i chłoniaka Hodgkina stwierdza się najbardziej wyrażone odległe / późne następstwa leczenia. Należy dążyć do tego, aby każde dziecko wyleczone z choroby nowotworowej było badane pod kątem wystąpienia odległych następstw.



Takie schorzenia powinny być wcześniej rozpoznane i odpowiednio leczone. Badania nad ozdowieńcami powinny być prowadzone również po to, żeby poszerzać wiedzę w dziedzinie odległych następstw oraz gromadzić dane o skali tego problemu.

W świetle powyższych faktów wybór tematyki pracy uważam za jak najbardziej uzasadniony i aktualny.

Przedstawiona do recenzji praca jest oceną stanu zdrowia 71 pacjentów wyleczonych z chłoniaka Hodgkina. Doktorantka skupiła się w szczególności na zbadaniu wybranych parametrów antropometrycznych, układu endokrynnego, oddechowego, mięśnia sercowego, gospodarki lipidowej, mineralizacji układu kostnego. Jest to w pełni uzasadnione zważywszy, że zastosowane leczenie (radioterapia, chemioterapia, sterydoterapia) miało potencjalnie negatywny wpływ na funkcjonowanie narządów badanych przez doktorantkę. Bilansu zdrowia badanych doktorantka dokonywała osobiście.

Praca ma typowy układ edytorski, liczy 173 strony, składa się z 12 rozdziałów i 72 podrozdziałów, i jest ilustrowana 38 rycinami, 55 tabelami umieszczonymi i omówionymi w tekście. Piśmiennictwo, obejmujące 170 pozycji, zawierające najważniejsze i najnowsze publikacje (31 pozycji z ostatnich 5 lat) związane z omawianym tematem, jest właściwie dobrane i cytowane. Autorka powołuje się również na autorów polskich. Treść pracy odpowiada jej tytułowi, podobnie jak treść rozdziałów z ich nagłówkami.

Wartościową częścią opracowania, posiadającą walory dydaktyczne jest wstęp, w którym Doktorantka dokonuje przeglądu współczesnej wiedzy na temat odległych następstw leczenia przeciwnowotworowego. Wstęp zawiera również dane epidemiologiczne dotyczące chorób nowotworowych u dzieci oraz opis kliniczny chłoniaka Hodgkina. Autorka podkreśla, że każda z zastosowanych metod leczenia

niesie za sobą ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, z drugim nowotworem włącznie. Doktorantka opisuje szczegółowo narządowe toksyczności leczenia. Zwraca uwagę, że odległe następstwa leczenia przeciwnowotworowego są ważkim problemem; z tego powodu pacjenci po zakończonym leczeniu powinni być badani regularnie.

Wstęp napisany jest syntetycznie i wyczerpująco.

Mam jednak pewne uwagi, co do nazw nagłówek w rozdziale 3.3 w poszczególnych jego podrozdziałach. Uważam, że określenia w tytułach podrozdziałów takie, jak: „nieprawidłowości neuroendokrynne, uszkodzenie funkcji tarczycy, następstwa w układzie krążenia, nieprawidłowości ze strony układu oddechowego, nieprawidłowości w układzie moczowym” itd. dobrze byłoby ujednolicić używając np. określenia „zaburzenia”, bądź pozostawić nazwę samego badanego układu.

W części „Założenia i cele pracy” Doktorantka moim zdaniem niepotrzebnie umieściła fragment tekstu, który jest powtórzeniem stwierdzanych faktów ze wstępu (strona 52).

Cele pracy zostały jasno sformułowane, a za cel główny pracy Doktorantka obrała analizę stanu układu dokrewnego oraz funkcji układu krążenia i oddechowego pacjentów wyleczonych z chłoniaka Hodgkina. Przeprowadziła analizę dotyczącą korelacji płci, wieku, stadium zaawansowania, rodzaju leczenia, czasu, jaki upłynął od zakończonego leczenia ze stwierdzanymi zaburzeniami.

W rozdziale „Materiał, metody” Doktorantka podkreśla, że badani pacjenci zostali włączeni do Narodowego Programu pt: „Ocena jakości życia i stanu zdrowia dzieci i młodzieży po zakończonym leczeniu przeciwnowotworowym”. Świadczy to o praktycznej umiejętności wyboru tematu, co umożliwiło wykonywanie szeregu badań w ramach Programu. Dobrze byłoby podać, na przestrzeni jakiego okresu



prowadzono leczenie przeciwnowotworowe ( 20 lat? ) u badanych ozdrowieńców; nie mogłam się tych danych dopatrzeć.

Doktorantka scharakteryzowała pacjentów pod względem płci i wieku w momencie badania oraz dokonała podziału leczonych na 2 grupy w zależności od wieku w momencie leczenia chłoniaka Hodgkina, przyjmując 11 rok życia, jako optymalny punkt odcięcia. Następnie uwzględniła stadium zaawansowania i rodzaj stosowanego leczenia z opisem programów chemioterapii i sposobu napromieniania.

Doktorantka argumentuje szczegółowo wybór badań oceniających funkcje poszczególnych układów. Wszystkie badania wykonywane u badanych uważam za ważne. Szczególnie interesujące jest wykonywanie badań USG jąder i ich ocena. W opisie zauważa się brak informacji, czy wykonywane były również badania USG narządu rodnego u kobiet (dziewcząt)? Wobec głównego celu pracy – oceny stanu endokrynologicznego należałoby wyjaśnić podstawy pominięcia tego badania.

Uzyskane wyniki zostały skorelowane z wymienionymi w metodyce czynnikami klinicznymi z zastosowaniem analizy statystycznej. Doktorantka uzasadniła dobór wybranych metod statystycznych, uwzględniając test Fishera dla małych liczebnie grup. Wszystkie są stosowne.

W rozdziale "Wyniki" autorka przeprowadza bardzo wnikliwą analizę uzyskanych wyników i przedstawia je w postaci opisowej oraz odpowiednich rycinach i tabelach wykazując, że u pacjentów po leczeniu chłoniaka Hodgkina stwierdza się odchylenia od stanu prawidłowego w obszarach zdrowia badanych przez Doktorantkę.

W układzie krążenia są to zaburzenia rytmu, przewodzenia oraz kurczliwości lewej komory, w układzie oddechowym obniżenie pojemności życiowej płuc. Autorka wykazała również, że niedoczynność

tarczycy stanowiła główną przyczynę zaburzeń neuroendokrynych, i że może ona przebiegać subklinicznie. Powyższe wyniki są spójne z obserwacjami autorów bieżących publikacji.

W dalszym etapie autorka posługując się testami statystycznymi przeprowadziła korelację wyników badań bilansowych z parametrami klinicznymi leczonych wykazując, że u pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie przed 11 rokiem życia częściej występowała niedoczynność tarczycy w porównaniu do dzieci starszych, i wiąże to z większą wrażliwością ich tarczycy na napromienianie. Są to własne spostrzeżenia autorki, ponieważ w piśmiennictwie nie wykazano wpływu wieku w momencie leczenia na występowanie niedoczynności tarczycy.

Ponadto w materiale własnym Doktorantka wykazała, że u pacjentów z okresem obserwacji dłuższym niż 5 lat, częściej stwierdzano nieprawidłowy obraz tarczycy w badaniu USG dowodząc konieczności ciągłego monitorowania stanu tarczycy tą metodą. Wykazała również, że u młodszych w momencie leczenia dzieci (< 11 r.ż) występują częściej zmiany organiczne w tarczycy, na co również zwracają uwagę inni autorzy.

W dalszym etapie pracy autorka wskazuje, że istnieje zależność między wystąpieniem zaburzeń wydzielania gonadotropin, a płcią i wiekiem pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia. Stwierdza, że nieprawidłowe stężenia FSH występowały częściej u chłopców, podobnie jak to opisują inni autorzy. Wskazuje również na występowanie nieprawidłowego obrazu USG jąder. Wskazane byłoby określić, jakiego typu były to zmiany (zwapnienia, zwłóknienia, mała objętość jąder?). Doktorantka wykazała, że u dzieci rozpoczynających leczenie po 11 r.ż. znamienne częściej stwierdzano podwyższone stężenia FSH i LH. Wszystkie powyższe nieprawidłowości Autorka wiąże ze stosowanym



leczeniem, przede wszystkim chemioterapią, w składzie, której znajdował się nitrogranulogen.

Korelując indeks masy ciała ozdrowieńców z określonymi w metodyce parametrami klinicznymi doktorantka wykazała, że głównym czynnikiem wpływającym na BMI była liczba zastosowanych kuracji chemioterapii. Dzieci otrzymujące krótkie leczenie miały prawidłowy wskaźnik BMI w przeciwieństwie do tych, które otrzymały większą liczbę kuracji. Stwierdziła również, że u dzieci rozpoczynających leczenie po 11 r.ż częściej występowały zaburzenia mineralizacji układu kostnego w porównaniu do dzieci młodszych. Wskazuje również, że u dzieci z BMI > 25 istnieje ryzyko wystąpienia osteoporozy.

Autorka podaje, że u badanych, którzy otrzymywali większą liczbę kuracji chemioterapii, stwierdza się podwyższone stężenie LDL w stosunku do pozostałych ozdrowieńców. Nie ma na ten temat jasnych poglądów w literaturze. Są to oryginalne obserwacje Autorki.

Korelacja wyników badań układu krążenia z parametrami klinicznymi wykazała, że wraz z upływem czasu wzrasta ryzyko zaburzeń dotyczących mięśnia sercowego. U połowy pacjentów badanych po 10 latach od rozpoznania chłoniaka Hodgkina stwierdzono patologię w obrębie przynajmniej jednej z zastawek. Są to bardzo istotne obserwacje wskazujące na konieczność kierowania ozdrowieńców pod stałą opiekę kardiologów, co podkreśla Autorka.

W zakresie układu oddechowego Doktorantka nie dopatrzyła się znamienych korelacji między uzyskanymi wynikami a parametrami klinicznymi, poza obserwacją, że prawidłowy obraz ECHO serca przekłada się na prawidłowe bądź wyższe wartości całkowitej objętości płuc i, że kojarzenie radioterapii z chemioterapią stosowaną u pacjentów w IV stadium zaawansowania (> 6 kuracji chemioterapii) zwiększa ryzyko niewydolności płuc.

Wszystkie obserwacje przedstawione w rozdziale dotyczącym wyników są ważne. Nie można bagatelizować żadnych pojawiających się zaburzeń, nawet w przypadku, gdy nie można wykazać ich statystycznego znaczenia, ponieważ w istocie wszystkie razem składają się na obraz kliniczny wyleczonego pacjenta.

W rozdziale „Dyskusja” Doktorantka omawia wyniki i umiejętności odnosi się do danych z piśmiennictwa. Porównanie uzyskanych wyników u 71 pacjentów leczonych w polskim ośrodku z doniesieniami z najnowszych publikacji wskazuje na porównywalny zakres i nasilenie problemów zdrowotnych dla omawianej populacji.

Doktorantka podsumowuje wnioski przedstawiając bardzo klarowny algorytm postępowania dla dziecka po zakończonym leczeniu chłoniaka Hodgkina. Algorytm ten będzie bardzo przydatny zarówno dla onkologa, jak i dla pediatry, internisty, lekarza rodzinnego. Jest bardzo wartościowym elementem pracy.

W pracy dopatrzyłam się kilku błędów edytorskich oraz niefortunnych sformułowań np. „skutki uboczne radioterapii, skutki uboczne chemioterapii” (pojawiają się w tekście wielokrotnie). Proponuję zastąpić je określeniem „działania niepożądane”. Podkreślam, że wyżej wymienione uwagi oraz te, które wymieniałam przy recenzowaniu poszczególnych rozdziałów nie mają wpływu na moją ostateczną ocenę pracy.

Pracę oceniam pozytywnie. Niewątpliwie Doktorantka podjęła się trudnego tematu. Badania prowadziła samodzielnie, analizowała wiele zmiennych dotyczących wielu układów. Wykazała chęć rozpracowania każdego zagadnienia do ostatniego, najmniejszego szczegółu. Jest to bardzo istotne, zwłaszcza, że opracowanie to dotyczy ważnego problemu odległych następstw leczenia chłoniaka Hodgkina.



Uważam, że jej praca ma nie tylko walory poznawcze, ale także praktyczne, w szczególności opracowany algorytm obserwacji pacjenta powyżej 5 roku od zakończenia leczenia. Jest bardziej wymagający niż zalecenia zawarte w dotychczas dostępnych protokołach klinicznych, co może mieć istotne znaczenie dla jakości życia byłych chorych.

Uważam, że autorka wykazała umiejętność samodzielnej pracy naukowej. Podjęła się trudnego tematu, jakim jest podsumowanie wielu różnych, pozornie niezwiązanych ze sobą badań wykonanych u 71 ozdrowieńców i poradziła sobie z tym wyzwaniem.

Z tego względu mam zaszczyt przedstawić wniosek do Wysokiej Rady Naukowej Wrocławskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. med. Doroty Sęga-Pondel do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. nadzw dr hab. n med. Bożenna Dembowska-Bagińska



Warszawa 2 czerwca 2015