



POMORSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
KLINIKA PEDIATRII, ENDOKRYNOLOGII, DIABETOLOGII,
CHORÓB METABOLICZNYCH I KARDIOLOGII WIEKU ROZWOJOWEGO
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Szczecinie

71 -252 Szczecin, ul. Unii Lubelskiej 1
tel./fax +91 425 31 67

Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lek. Doroty Sęga- Pondel, pt.
„Ocena wybranych późnych powikłań terapii u pacjentów leczonych z
powodu chłoniaka Hodgkina”

Poprawa wyników terapii, którą obserwuje się w onkologii dziecięcej w ostatnich latach, a zatem stale wzrastająca liczba dzieci wyleczonych z choroby nowotworowej, zobowiązuje lekarzy do monitorowania i terapii odległych powikłań choroby i leczenia przeciwnowotworowego.

Konsekwencją zarówno przebytej choroby nowotworowej, jak i jej leczenia są odległe i późne następstwa- schorzenia powstałe na skutek przebytej choroby i stosowanego leczenia przeciwnowotworowego. Dotyczą one jednego lub wielu narządów, a stopień nasilenia zmian patologicznych zależy od wieku dziecka, specyfiki i intensywności leczenia. Obecność i stopień nasilenia odległych powikłań mają ogromny wpływ na stan zdrowia i jakość życia wyleczonego dziecka. Określone rozpoznanie nowotworu złośliwego determinuje specyfikę prowadzonej terapii, wpływa na częstość występowania i rodzaj powikłań leczenia. Najwięcej odległych następstw dotyczy dzieci leczonych z powodu białaczek i guzów ośrodkowego układu nerwowego oraz chłoniaków ziarniczych i niezziarniczych. W programach terapeutycznych tych nowotworów zalecane jest leczenie skojarzone, obejmujące radio i chemioterapię ośrodkowego układu nerwowego. Dlatego też w codziennej praktyce klinicznej najczęściej w tej grupie chorych obserwuje się odległe powikłania przebytej terapii

Mimo iż nowotwory u dzieci i młodzieży występują rzadziej niż w populacji osób dorosłych i stanowią tylko około 1% wszystkich zachorowań, są one drugą po urazach, zatruciach i wypadkach statystyczną przyczyną zgonów w dzieciństwie.

W Polsce najczęstszym nowotworem wieku dziecięcego są białaczki, które stanowią około 25% zachorowań. Drugą co do częstości chorobą nowotworową u dzieci i młodzieży są guzy lite ośrodkowego układu nerwowego. Trzecim, natomiast co do częstości występowania nowotworem wieku dziecięcego są chłoniaki, które stanowią około 17% zachorowań.

Wiele danych opublikowano dotychczas na temat odległych powikłań terapii u chorych leczonych z powodu chłoniaka Hodgkina. Stale udoskonalane schematy leczenia przeciwnowotworowego powodują, że współczynnik 5-letniego przeżycia wolnego od wznów wynosi aktualnie blisko 80% i jest najwyższy w ostrej białaczce limfoblastycznej i właśnie w chłoniaku Hodgkina. Podjęcie przez doktorantkę kompleksowych badań dotyczących oceny parametrów endokrynologicznych oraz funkcji układu krążenia i wydolności płuc u chorych po zakończonym leczeniu chłoniaka Hodgkina jest w pełni uzasadnione, nie tylko ze względów poznawczych, ale z uwagi na częstość występowania tego nowotworu, a może przede wszystkim, klinicznych i społecznych. Nadesłana do recenzji praca jest przy tym nie tylko oryginalna, ale również kompleksowa.

Praca posiada klasyczny układ. Obejmuje 173 strony, wydruku elektronicznego, podzielonych na rozdziały i podrozdziały, w tym 39 rycin i 55 tabel.

Pracę poprzedza dokładnie przedstawiony spis treści. Dlatego też odszukanie poszczególnych rozdziałów i podrozdziałów nie stanowi większego problemu.

Zapoznanie się z pracą ułatwia również zamieszczony, na zakończenie pracy, wykaz tabel i rycin.

Pracę poprzedza wykaz skrótów użytych w pracy. W związku z powyższym zapoznanie się ze znaczeniem poszczególnych skrótów użytych w pracy nie stanowi większego problemu.

Syntetycznie przedstawione streszczenia, na 4 stronach, w języku polskim oraz na 4 stronach, w języku angielskim, umożliwiają również zapoznanie się z zasadniczymi elementami pracy.

Piśmiennictwo obejmuje 170, w zdecydowanej większości najnowszych, także w zdecydowanej większości anglojęzycznych, w sposób odpowiedni cytowanych, pozycji.

We wstępie, obejmującym 41 stron, podzielonym na podrozdziały, autorka przedstawia obszernie dane dotyczące epidemiologii chorób nowotworowych u dzieci w Polsce ze szczególnym uwzględnieniem chłoniaka Hodgkina. Wiele uwagi poświęca odległym następstwom leczenia onkologicznego w dzieciństwie. Szczegółowo opisuje zaburzenia czynności gruczołów wydzielania wewnętrznego, w tym zaburzenia wzrastania, zaburzenia czynności tarczycy, zaburzenia czynności gonad, otyłość i zaburzenia mineralizacji kośćca. Zwraca także uwagę odległe następstwa ze strony układu krążenia, oddechowego, pokarmowego nerwowego i podwyższone ryzyko występowania wtórnych nowotworów. Uwypukla również problemy społeczne związane z przebyciem choroby nowotworowej w dzieciństwie. Rozdział ten, wsparty nowoczesnym, odpowiednio dobranym, piśmiennictwem stanowi bardzo dobre wprowadzenie w tematykę podjętych badań. Stanowi również przekonujący dowód, iż autorka rozprawy jest bardzo dobrze przygotowana do podjętych badań.

Założone w pracy cele są w sposób precyzyjny sformułowane. Znajdują również odzwierciedlenie w przeprowadzonych badaniach.

Materiał obejmuje 71 osób z chłoniakiem Hodgkina w wieku 3,8 do 22,4 lat. Szczegółowo autorka pracy opisała charakterystykę badanej grupy chorych z uwzględnieniem stadium zaawansowania, rozpoznania histopatologicznego oraz zastosowanego leczenia. Badania bilansowe prowadzono po co najmniej dwóch latach od zakończenia leczenia onkologicznego, w latach 2007-2014. Chorych podzielono na podgrupy ze względu na wiek w momencie rozpoczęcia leczenia (powyżej i poniżej 11 lat), wiek w chwili prowadzenia badań bilansowych po zakończeniu leczenia, stadium zaawansowania choroby oraz rodzaj zastosowanej chemio i radioterapii. Pragnę zwrócić uwagę doktorantce, że nie do końca właściwym wydaje się podział chorych w momencie rozpoczęcia leczenia na poniżej i powyżej 11 lat. Wiek ten autorka przyjęła jako początek okresu dojrzewania. Właściwszym byłoby podzielenie dzieci w zależności od pojawienia się pierwszych objawów pokwitania, tj. powiększenia gruczołów piersiowych u dziewczynek i powiększenia jąder u chłopców. Akceleracja procesu dojrzewania w ostatnich dekadach spowodowała, że wiek rozpoczęcia pokwitania zdecydowanie obniżył się. Sądzę, że niemal większość chorych w wieku 11 lat reprezentowała II lub wyższą fazę dojrzewania.

Dużą część wyników obejmuje analiza odległych powikłań ze strony układu endokrynnego. Na szczególne podkreślenie zasługuje bardzo szerokie spektrum badań przeprowadzonych przez autorkę, znacznie wykraczający poza zasięg tego typu rozpraw. Badania obejmują bowiem nie tylko wywiad, rozwój somatyczny osób badanych, ale także pomiary antropometryczne, badania laboratoryjne wszystkich osi hormonalnych, gospodarki lipidowej, badania ultrasonograficzne tarczycy, jąder u chłopców, jamy brzusznej. Autorka korzystała również z wyników badań densytometrycznych, spirometrycznych, echokardiograficznych. Doktorantka dokonała oceny stanu odżywienia, mierzonego wielkością wskaźnika BMI, określiła odchylenie wysokości i masy ciała korzystając z obowiązujących siatek centylowych i obliczając odchylenie standardowe wybranych parametrów. Mierzone dane autorka opracowała przy użyciu nowoczesnych, właściwie dobranych, metod analizy statystycznej.

Z przeprowadzonych badań wynika, że najczęstszym odległym powikłaniem występującym u niemal 17% chorych jest niedoczynność tarczycy jawna i subkliniczna. Autorka wskazuje, że zaburzenia czynności tarczycy są związane z wiekiem badanych oraz rodzajem zastosowanego leczenia. U chorych, którzy otrzymali radioterapię istotnie statystycznie częściej występowały podwyższone stężenia TSH. Badania osi gonadalnej pozwoliły ujawnić zależność pomiędzy stopniem zaawansowania nowotworu a nieprawidłowo wysokimi stężeniami FSH i LH. Nieprawidłowości w zakresie układu kostnego częściej występowały w grupie dzieci starszych. Nadmierna masa ciała była związana z rodzajem zastosowanej chemioterapii u dzieci.

Nieprawidłowe wartości lipidów stwierdzano częściej u dzieci w wysokim stadium zaawansowania klinicznego choroby, które leczono przy zastosowaniu większej liczby bloków chemioterapii. W badanej grupie stosunkowo często stwierdzano nieprawidłowości ze strony układu krążenia (18,3 %), w tym niemierności i zaburzenia przewodzenia u 11,3% badanych.

Zmiany te częściej odnotowywano u chorych, u których leczenie rozpoczęto w wieku powyżej 11 lat. Nie wykazano natomiast istotnych różnic pomiędzy nieprawidłowymi wynikami EKG i USG serca, a płcią, wiekiem chorych, stopniem zaawansowania klinicznego choroby i stosowanym leczeniem. Wydaje się, że przy tak dokładnych analizach jakie przeprowadzała autorka pracy liczebność niektórych podgrup była zbyt niska żeby ujawnić zależności istotne statystycznie. Dla przykładu nieprawidłowy wynik badania EKG odnotowano jedynie u 8 chorych. Podobne obserwacje dotyczą zaburzeń ze strony układu oddechowego. Nieprawidłowy wynik spirometrii stwierdzono jedynie u 19,7% badanych. W tej podgrupie stwierdzono zależność istotną statystycznie pomiędzy nieprawidłowym wynikiem badania spirometrycznego a stadium zaawansowania choroby (niższe wartości należnych FEV1 u chorych w stadium IV).

Uzyskane wyniki autorka konfrontuje ze spostrzeżeniami innych badaczy. Porównanie to jednoznacznie wskazuje, iż doktorantka nie tylko posiada znakomitą znajomość piśmiennictwa przedmiotu, ale potrafi także krytycznie odnieść się do wyników własnych badań.

Uzyskane wyniki są przy tym na tyle przekonujące, iż w pełni uzasadnione jest podane przez autorkę algorytmu postępowania z chorym po upływie 5 lat od zakończenia leczenia chłoniaka Hodgkina. Algorytm ten ujęto w przejrzystym schemacie zamieszczonym w postaci ryciny nr 39. Wydaje się być on bardzo przydatnym „narzędziem” dla lekarzy sprawujących opiekę nad dzieckiem/osobą dorosłą po zakończeniu leczenia i stanowi wymierny praktyczny efekt przeprowadzonej przez autorkę pracy.

Z obowiązku recenzenta pragnę zwrócić jednocześnie uwagę na pewne uchybienia, które dostrzegłam w pracy. Proponowałabym zastąpienie sformułowania „uszkodzenie funkcji tarczycy”, którego użyto w spisie treści (s.3) i kilkakrotnie w tekście pracy formą „zaburzenia czynności tarczycy”. Bardzo wartościowa, przytaczana już przeze mnie rycina nr 39 jest stosunkowo mało czytelna. Piśmiennictwo zawiera drobne niekonsekwencje interpunkcyjne, co wymaga uporządkowania.

Poczynione przeze mnie uwagi w żadnym stopniu nie umniejszają wartości pracy. Doktorantka wykazała bowiem ogromną wiedzę, w tym obszernym, nowocześnie ujętym i przejrzystym przedstawionym opracowaniu.

Reasumując uważam, że oceniana przeze mnie praca, pt. „Ocena wybranych późnych powikłań terapii u pacjentów leczonych z powodu chłoniaka Hodgkina”, w pełni odpowiada wymogom stawianym rozprawom na stopień doktora nauk medycznych. W związku z powyższym przedkładam Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. Doroty Sęgi- Pondel do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z uwagi na kompleksowe ujęcie zagadnienia występowania odległych powikłań terapii u chorych leczonych z powodu chłoniaka Hodgkina oraz nie tylko poznawcze, ale także kliniczne znaczenie recenzowanej przeze mnie pracy przedkładam jednocześnie Wysokiej Radzie Wydziału

Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o wyróżnienie tej pracy.

dr hab. n. med. ~~Elżbieta Petriczko~~
specjalista chorób dziecięcych
endokrynolog
8119811