



Uniwersytet Rzeszowski

Al. Rejtana 16 C, 35-959 Rzeszów



Rzeszów 13.07.2022

Dr hab. n. med. Radosław Chaber, prof. UR
Katedra Pediatrii. Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej
Instytut Nauk Medycznych. Uniwersytet Rzeszowski

VIDE
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE
Przewodniczący
Halon
prof. dr hab. Agnieszka Halon

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Katarzyny Sierżęgi-Staykov pt.:

**„ Analiza epidemiologiczna nowotworów u dzieci leczonych w Klinice
Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej we Wrocławiu w
latach 2010-2019”**

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska Pani lek.med Katarzyny Sierżęgi-Staykov pt.: „Analiza epidemiologiczna nowotworów u dzieci leczonych w Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej we Wrocławiu w latach 2010-2019” została przygotowana pod kierunkiem Pani prof. dr hab. Bernardy Kazanowskiej z Kliniki Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Praca doktorska została wydana w formie oprawionego maszynopisu liczącego łącznie 127 stron. Praca ma typowy układ stosowany w rozprawach doktorskich z podziałem na rozdziały: wstęp, założenia i cele pracy, materiały i metody, wyniki, dyskusja, wnioski, streszczenie (w języku polskim i angielskim), spis rycin i tabel oraz piśmiennictwo. Praca zawiera wykaz skrótów, 42 tabele oraz 25 rycin.

Piśmiennictwo obejmuje 154 pozycji literaturowych pochodzących głównie z ostatnich kilku lat z dominacją literatury anglojęzycznej. Warto odnotować na zamieszczenie w literaturze, obok klasycznych pozycji naukowych, kilku linków do źródeł internetowych generujących raporty z baz danych dotyczących nowotworów

dziecięcych, jak np. Krajowy Rejestr Nowotworów czy The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program National Cancer Institute.

Tematem przedstawionej rozprawy jest analiza epidemiologiczna chorób nowotworowych u dzieci leczonych w jednym ośrodku, tj. w Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, w wybranym przedziale czasowym (lata 2010-2019). Powyższy cel badawczy został zrealizowany poprzez przeprowadzenie następujących analiz szczegółowych:

1. analiza rozpoznań chorób nowotworowych zgodnie z obowiązującą klasyfikacją ICCC-3 (International Classification of Childhood Cancer, Third edition)
2. ocena występowania trendów epidemiologicznych oraz porównanie ich z danymi z literatury
3. analiza wyników leczenia z uwzględnieniem wskaźników 5-letniego przeżycia oraz przyczyn zgonów
4. ocena znaczenia klinicznego wybranych czynników ryzyka kancerogenezy (zarówno biologicznych jak i środowiskowych – miejsce zamieszkania) w wieku dziecięcym

Cała rozprawa doktorska napisana jest w zwięzłym i syntetycznym stylu. Szata graficzna w postaci tabel i wykresów jest cennym uzupełnieniem ilustrującym otrzymane wyniki i znacząco ułatwia ich interpretację.

W rozdziale I, będącym wstępem prezentowanej rozprawy, zostały przedstawione podstawowe informacje dotyczące: specyfiki nowotworów wieku dziecięcego wraz z ich odrębnością w stosunku do nowotworów występujących u ludzi dorosłych, epidemiologii (ze szczególnym uwzględnieniem tzw. nowotworów bardzo rzadko występujących (VRT)) oraz wyników leczenia nowotworów pediatrycznych, czynników ryzyka kancerogenezy w wieku dziecięcym. Ta część pracy została zakończona przedstawieniem obowiązujących klasyfikacji nowotworów dziecięcych oraz omówieniem źródeł danych epidemiologicznych.

Doktorantka przedstawiła aktualny stan wiedzy w sposób merytoryczny i systematyczny ukazując jednocześnie wagę podjętego tematu badawczego w aspekcie poznawczym, a przede wszystkim praktycznym. Należy również wskazać

na pewne nieścisłości oraz niefortunne sformułowania, jakich nie ustrzegła się Doktorantka w tej części pracy:

- strona 3: stwierdzenie, iż „związek czynników środowiskowych z powstawaniem nowotworów u dorosłych jest dobrze poznany i udowodniony” - sugeruję bardziej ostrożne sformułowanie
- strona 4: „ [...] stwierdzone okresowo skokowe wzrosty zachorowalności na poszczególne typy nowotworów należy wiązać w pierwszej kolejności z ich lepszą wykrywalnością” – stwierdzenie to jest oczywiście prawdziwe, ale należałoby je jeszcze uzupełnić o inny ważny czynnik, który zapewne wpłynął na wzmiankowany wzrost zachorowalności, a jest nim poprawa jakości raportowania związana między innymi z rozwojem technologii informatycznych.
- strona 5: w zdaniu w akapicie odnoszącym się do częstości występowania poszczególnych nowotworów dziecięcych, Autorka wymienia: „Następnie występują mięsaki tkanek miękkich, nowotwory układu współczulnego, nerczak zarodkowy, nowotwory zarodkowe i guzy kości”. Biorąc pod uwagę poprzedzające zdanie, należałoby tutaj uszeregować powyższe rozpoznania z kolejnością ich występowania.
- strona 5 i inne strony – Doktorantka wielokrotnie używa stwierdzenia „białaczki”, bez komentarza, że termin ten odnosi się u dzieci w zasadzie do ostrych białaczek.
- strona 11 - omawiając problem ryzyka wystąpienia późnych powikłań po leczeniu chorób nowotworowych, należało wspomnieć o szczególnej roli radioterapii w ich powstawaniu

Część 2 rozprawy zawiera szczegółowe cele pracy, które zostały precyzyjnie przedstawione w czterech punktach. Poprawność ich sformułowania nie budzi wątpliwości.

W rozdziale 3 przedstawiono materiał i metody. Badaniem objęto 903 pacjentów wieku 0-18 lat leczonych w Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej we Wrocławiu w latach 2010-2019 z powodu choroby nowotworowej. Opis grupy badanej i zastosowanych metod statystycznych jest poprawny

W kolejnej, 4 części rozprawy przedstawiono uzyskane wyniki przeprowadzonych analiz epidemiologicznych, czyli częstość występowania określonych nowotworów w zależności od wieku, płci oraz wybranych czynników ryzyka kancerogenezy, analizę stadium klinicznego zaawansowania dla wybranych guzów litych oraz wyniki leczenia. Dodatkowo przedstawiono dane statystyczne uwzględniające miejsce zamieszkania pacjentów. Poza guzami OUN nie ujawniono istotnej tendencji wzrostowej zachorowań na nowotwory wśród dzieci w analizowanej dekadzie. Zachorowalność na poszczególne typy nowotworów była w większości przypadków zgodna z danymi pochodzącymi z innych krajów rozwiniętych. Stwierdzone różnice w odniesieniu do guzów OUN oraz do nowotworów rzadko występujących VRT wynikały raczej z organizacji systemu opieki zdrowotnej dla dzieci z chorobą nowotworową w Polsce aniżeli z trendu wzrostowego na podłożu biologicznym. Potwierdzono większą częstość zachorowań na nowotwory wśród chłopców, co także jest zgodne dostępnymi danymi. Uzyskane wyniki leczenia w analizowanej grupie wyrażone wskaźnikiem 5-letniego przeżycia całkowitego były również porównywalne z danymi literaturowymi pochodzącymi z krajów wysoko rozwiniętych. Bardzo optymistycznym wynikiem było pokazanie trendu spadkowego liczby zgonów z powodu powikłań leczenia, co świadczy o dalszej optymalizacji protokołów terapeutycznych oraz o poprawie jakości i skuteczności leczenia wspomagającego. Z drugiej strony zaobserwowano wyższą częstość rozpoznawania rhabdomyosarcoma w IV stadium zaawansowania w porównaniu z innymi krajami.

Moje uwagi dotyczące tej części rozprawy doktorskiej są następujące:

- odniesienia Doktorantki do niektórych różnic w zachorowalności na poszczególne nowotwory w zależności od wieku i płci powinny zostać podparte wynikiem testu statystycznego pokazującym istotność statystyczną tych różnic.
- w osobnych tabelach przedstawiono rozkład poszczególnych rozpoznań nowotworów – w jednej według grup ICC-3 w odniesieniu do płci i wieku, a następnie, w kolejnej tabeli uszczegółowiano uzyskane wyniki w zależności od poszczególnych podgrup wg ICC-3 (tabele 4 i 5; table 6 i 7; table 8 i 9; table 12 i 13; table 14 i 15, table 17 i 18; table 27 i 28). W mojej subiektywnej opinii istotnie utrudnia to analizę uzyskanych wyników w stosunku do ich przedstawienia w jednej tabeli zawierającej jednocześnie grupy i podgrupy. Ponadto prowadzi to

niekiedy do istotnych nieścisłości, np. tabela nr 8 dla grup ICC3 w przedziałach wieku <15 i ≥15 lat – grupa III > 15 rż – n=11 (7,4%), a tabela nr 9 dla grup i podgrup ICC3 w przedziałach wieku <15 i ≥15 lat, grupa III > 15 rż – tutaj jest inna liczba chorych n=9 (6%),

- strona 49 – liczby zachorowań na VRT w poszczególnych latach w analizowanej dekadzie są zbyt małe, aby przeprowadzić jakąkolwiek wiarygodną analizę statystyczną, w tym wyrysowanie linii trendu jak na rycinie 15 - Rozkład procentowy rozpoznania VRT według lat objętych analizą. Stąd stwierdzenie Doktorantki, iż „Zauważono, że linia trendu wskazuje tendencję wzrostową zachorowań w latach 2010-2019” jest nieuprawnione. Porównanie zachorowań z lat 2010-2014 vs 2015-2019 daje stosunek liczby rozpoznania VRT w stosunku 16/18, co nie wydaje się być istotną różnicą w tych dwóch okresach.

- analiza zachorowań na poszczególne nowotwory w zależności od miejsca zamieszkania powinna zostać oparta o standaryzowane współczynniki zachorowalności wyliczone dla każdej gminy. Zakres takiej analizy przekracza oczywiście ramy niniejszego opracowania. Natomiast stosunkowo łatwe powinno być dołączenie kolumny z liczbą mieszkańców dla poszczególnej gminy w tabeli 29, co mogłoby ułatwić identyfikację potencjalnych zależności pomiędzy miejscem zamieszkania a częstością występowania danego typu nowotworów u dzieci.

-punkt 4.8 Analiza statystyczna wyników leczenia – brakuje informacji o medianie i zakresie czasu obserwacji pacjentów

- prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia całkowitego było wyliczane w grupie pacjentów do 14 i po 14 roku życia, natomiast analizę zgonów przeprowadzono w oparciu o grupy wiekowe do 15 rż i po 15 rż. Powinno się tutaj ujednoczyć grupy wiekowe.

Część V rozprawy doktorskiej, czyli dyskusja, została przedstawiona w sposób rzeczowy i wnikliwy. Wyniki uzyskane w ramach realizacji pracy doktorskiej zostały skonfrontowane z wynikami podobnych opracowań. Rozdział ten stanowi wyraz dojrzałości naukowej Doktorantki, zrozumienia przeprowadzonych badań i ich krytycznej analizy w stosunku do prac innych grup badawczych. Interpretacja uzyskanych wyników i zależności jest poprawna, choć może nieco mocniej powinna

Autorka podkreślić ograniczenie w postaci mała licznych grup dla niektórych nowotworów, co nakazuje zachować dużą ostrożność przy formułowaniu wniosków końcowych. Należy jednak przyznać, iż Autorka trafnie odnosi się do ograniczeń płynących z jednośrodkowego charakteru tego opracowania, którego wyników nie można zupełnie bezkrytycznie odnosić do epidemiologii nowotworów dziecięcych na Dolnym Śląsku. Wynika to z uwarunkowań systemu ochrony zdrowia oraz z rzadkości występowania chorób nowotworowych u dzieci, co powoduje, że nie ma potrzeby otwierania w każdym województwie ośrodków prowadzącym wysokospecjalistyczne procedury dla kilku - kilkunastu pacjentów rocznie. Dlatego nie wszystkie dzieci z województwa dolnośląskiego, np. z rozpoznaniem guzów OUN czy raków tarczycy, trafiają do leczenia w Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej we Wrocławiu, a to oczywiście istotnie wpłynęło na uzyskane w tej pracy wyniki.

Część VI zawiera wnioski końcowe, które zostały zestawione w 6 punktach i są uzasadnione uzyskanymi wynikami. Podkreślono w nich odmienności dotyczące guzów OUN w stosunku do danych z innych rejestrów, które wynikają z przyczyn pozabiologicznych i co zostało omówione w dyskusji. Nie mogę się jednak zgodzić z Doktorantką, że odpowiedzialność za późne rozpoznawanie guzów RMS w IV stopniu zaawansowania w znacząco większym odsetku niż to ma miejsce w innych krajach rozwiniętych, spoczywa wyłącznie na lekarzach podstawowej opieki zdrowotnej. Wniosek ten nie został sformułowany w oparciu o żadne wyniki analiz przeprowadzonych przez Doktorantkę ani przez innych autorów. Moim zdaniem, istotne znaczenie będzie mieć tutaj również dostęp i czas oczekiwania dla pacjenta do specjalistów z dziedzin zabiegowych, jak np. chirurgia dziecięca, ortopedia, laryngologia, okulistyka itp., jak i poziom wykszolenia lekarzy tych specjalności w zakresie onkologii dziecięcej. Przeprowadzony zabieg pierwotny resekcji guza lub jego biopsji bez tzw. „świadomości onkologicznej” i bez szybkiego wdrożenia terapii systemowej może również przyczyniać się do gwałtownego rozsiewu nowotworu.

Rozprawę doktorską uzupełniają zwięzłe i przejrzyste streszczenia w języku polskim oraz angielskim .

Podsumowanie

W pełni zgadzam się z opinią Autorki, iż wyjątkowa rzadkość występowania nowotworów w wieku rozwojowym (są to choroby zaliczane do chorób rzadkich i ultraradkich) wiąże się z dużą trudnością w pozyskiwaniu danych epidemiologicznych oraz w opracowywaniu standardów postępowania opartych na dowodach naukowych dla wielu z nich. Dlatego uważam za bardzo cenne podjęcie przez Doktorantkę inicjatywy opracowania aktualnych danych epidemiologicznych dla województwa dolnośląskiego zwłaszcza, że jest to pierwsze opracowanie w tym zakresie. Kształtowanie polityki zdrowotnej na danym obszarze w dużej mierze zależy od uzyskania wiarygodnych danych epidemiologicznych. Niniejsze analizy, choć dotyczą jednego ośrodka, to dzięki centralizacji diagnostyki i leczenia pediatrycznych chorób nowotworowych, jaka dokonana się w Polsce już w latach 80-tych XX wieku, pozwalają oszacować najważniejsze potrzeby zdrowotne dla całego województwa w zakresie większości tych chorób u dzieci.

Prezentowana praca doktorska wskazuje na bardzo dobre przygotowanie teoretyczne Autorki oraz opanowanie przez nią warsztatu badawczego. Lek. med. Katarzyna Sierzęga-Staykov wykazała się umiejętnością samodzielnej pracy naukowej, przeprowadziła ekstensywne i kompleksowe analizy danych epidemiologicznych z 10 lat, które pozwoliły na identyfikację najważniejszych trendów i procesów dotyczących zapadalności na nowotwory wśród dzieci w województwie dolnośląskim. Z tego powodu niniejsza rozprawa ma bardzo duży walor praktyczny i może zostać wykorzystana przez odpowiednie ośrodki kształtujące politykę zdrowotną na tym obszarze. Ponadto jeden z wniosków jakie uzyskała Doktorantka (istotnie wyższy odsetek rozpoznań rhabdomyosarcoma w IV stadium zaawansowania) wskazuje na konieczność wzmożenia wysiłków w edukacji personelu medycznego oraz potrzebę zainicjowania zmian systemowych w opiece zdrowotnej dzieci, które będą skutkować ułatwieniem dostępu do specjalistów oraz unowocześnieniem bazy diagnostycznej.

Opierając się na powyższych przesłankach stwierdzam, iż moja ocena rozprawy doktorskiej lek. med. Katarzyny Sierzęgi-Staykov pt.: „Analiza epidemiologiczna nowotworów u dzieci leczonych w Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej we Wrocławiu w latach 2010-2019” jest bardzo pozytywna, a

przedstawione w recenzji uwagi nie umniejszają istotnie jej wartości naukowej i praktycznej. Rozprawa ta spełnia metodologiczne, strukturalne i merytoryczne wymogi stawiane pracom na stopień naukowy doktora zgodnie z art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2003.65.595. z póź. zm.). Dlatego wnoszę do Wysokiej Rady Doskonałości Naukowej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie pani lek. med. Katarzyny Sierżęgi-Staykov do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Radosław Chaber, prof. UR

