

Wzrost 26.09.22
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNEJ
M. Kozłowski
prof. dr hab. Marzena Kozłowska



Uniwersytet Medyczny
we Wrocławiu

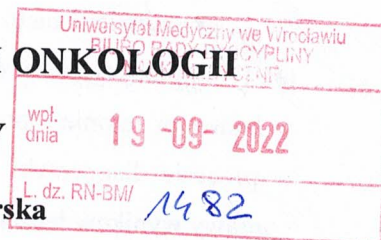


RPW/14636/2022 P
Data: 2022-09-19

KATEDRA I KLINIKA PEDIATRII, HEMATOLOGII I ONKOLOGII

GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

Kierownik Katedry i Kliniki: dr hab. Ninela Irga-Jaworska



ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
tel. 583492880; Fax. 583492950

hemonkp@gumed.edu.pl

Gdańsk, 15.06. 2022

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Katarzyny Sierżęgi-Satykov

pt. „Analiza epidemiologiczna nowotworów u dzieci

leczonych w Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej

we Wrocławiu w latach 2010-2019”

powstałej pod kierunkiem prof. dr hab. med. Bernardy Kazanowskiej.

Nowotwory złośliwe u dzieci występują rzadko i z tego powodu, stanowią istotny problem diagnostyczny i terapeutyczny. Niełatwo jest właściwie rozpoznać schorzenie, które lekarz widział dwukrotnie na studiach, jeszcze trudniej postawić diagnozę we wczesnym stadium choroby. Udoskonalane w ostatnich dekadach schematy wielospecjalistycznego leczenia onkologicznego doprowadziły do znaczącej poprawy rokowania w większości nowotworów wieku dziecięcego. Cieszy niezmiernie, iż w większości nowotworów dziecięcych, wskaźniki 5-letnich przeżyć całkowitych (5-y-OS) sięgają obecnie 85%, nie tylko w USA i Europie, ale także w Polsce. Nadal jednak nowotwory złośliwe u dzieci stanowią drugą (po przyczynach zewnętrznych - urazach i zatruciach) przyczynę zgonów w tej grupie wiekowej. To sprawia, iż wciąż w onkologii dziecięcej jest wiele obszarów i tematów, które wymagają dalszych aktywnych działań i poprawy. Jednym z niepokojących problemów są znaczne dysproporcje w wyleczalności dzieci z chorobami nowotworowymi pomiędzy poszczególnymi państwami i rejonami geograficznymi, Europy i świata. Wynikają one z ograniczonego dostępu do optymalnych metod diagnostyki i terapii onkologicznej. W Polsce także wiele nowotworów dziecięcych rozpoznawanych jest z opóźnieniem, w bardziej zaawansowanych stadiach choroby niż w krajach Europy Zachodniej. Czy przekłada się to na gorsze wyniki leczenia?



Odpowiedź na to i wiele innych pytań przynoszą analizy danych epidemiologicznych. Pozwalają one nie tylko precyzyjnie oszacować wskaźniki zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe u dzieci w badanym rejonie i porównać je z danymi o szerszym zasięgu, ale także umożliwiają zidentyfikowanie w procesie diagnostyki i leczenia obszarów, w których można wprowadzić interwencje prowadzące do poprawy wyników leczenia w skali regionalnej, krajowej i globalnej.

Dlatego uważam, że tematyka pracy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu podjęta przez lek. Katarzyny Sierżęgi-Satykov jest ważna, potrzebna i przydatna klinicznie. Przedstawiona do mojej oceny praca porusza aktualną i mającą duże znaczenie poznawcze problematykę epidemiologii nowotworów złośliwych u dzieci, na przykładzie dużego, ponadregionalnego ośrodka specjalistycznego w Polsce i w znaczącym okresie ostatniej dekady, kiedy w onkologii dziecięcej wprowadzono wiele nowych metod terapeutycznych.

Praca ma charakter opracowania monograficznego, zachowującego tradycyjny układ pracy doktorskiej. Wydruk komputerowy liczy wraz z piśmiennictwem i streszczeniami 127 stron, zawiera dokumentację graficzną obejmującą 25 rycin i 42 tabele. Układ rozdziałów i ich proporcje są dobrze dobrane. Praca została napisana poprawnym językiem, odpowiednim dla tego typu rozpraw naukowych. Piśmiennictwo obejmuje 129 dobrze dobranych i w większości w pełni aktualnych pozycji.

Rozdział wstępny podzielony jest na kilka podrozdziałów, w których Autorka przedstawiła ogólny zarys epidemiologii nowotworów złośliwych u dzieci ze szczególnym uwzględnieniem nowotworów bardzo rzadko występujących, wyniki leczenia w poszczególnych grupach nowotworów (wskaźniki 5-y-OS oraz 5-letnich przeżyć wolnych od niekorzystnych zdarzeń) oraz najczęściej używane klasyfikacje i największe rejestry, służące do analizy epidemiologicznej nowotworów złośliwych u dzieci. Opierając się w większości na aktualnych danych dostępnych w piśmiennictwie, Doktorantka przedstawiła także zarys czynników genetycznych oraz środowiskowych predysponujących do kancerogenezy u dzieci.

Autorka we *Wstępie* wykazała się dużą wiedzą na temat poruszanych zagadnień, a wszystkie informacje podane są w sposób ciekawy, zwięzły, a jednocześnie wyczerpujący i zrozumiały dla czytelnika. Na zakończenie wstępu proponowałabym zamieścić hipotezę badawczą Doktorantki. Dobrze sformułowana hipoteza ułatwiłaby wybór przeprowadzonych analiz, co przy tak bogatym i obszernym materiale klinicznym, jaki zgromadziła Doktorantka, nabiera szczególnej wagi.

W swej pracy Autorka sformułowała cztery *cele*. Celem wymienionym na pierwszym miejscu była szczegółowa analiza rozpoznań nowotworów zgodnie z klasyfikacją ICC3 u pacjentów Kliniki Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej we Wrocławiu w latach 2010-2019. Pozostałe cele obejmowały ocenę występowania trendów epidemiologicznych oraz porównanie ich z danymi z literatury, analizę wyników leczenia oraz przyczyn zgonów w badanej grupie pacjentów oraz ocenę znaczenia



klinicznego wybranych czynników ryzyka kancerogenezy w wieku dziecięcym. Postawione cele należy uznać za ważne oraz dobrze i jasno sformułowane.

Praca miała charakter retrospektywny i oparta została na analizie dokumentacji medycznej pacjentów leczonych w Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej we Wrocławiu w latach 2010 - 2019. Na realizację badania otrzymano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu o numerze 167/2019 z dnia 5 marca 2019 roku. Badanie przeprowadzono z zachowaniem anonimowości uzyskanych danych.

Grupę badaną stanowiło 903 dzieci i młodzieży w wieku od 0 do ukończenia 18 roku życia. Charakteryzując grupę badaną, Doktorantka wzięła pod uwagę następujące zmienne: wiek i płeć pacjentów, rozpoznanie zgodnie z klasyfikacją ICCC-3 (z wyszczególnieniem drugich nowotworów oraz guzów bardzo rzadko występujących), stopień zaawansowania nowotworu w momencie rozpoznania (dla niektórych guzów litych), wyniki leczenia oraz przyczyny zgonów. W grupie pacjentów objętych badaniem analizowano również współwystępowanie wybranych czynników ryzyka rozwoju nowotworu złośliwego, takich jak wcześniactwo czy choroby o podłożu genetycznym. Opracowano także statystycznie dane dotyczące miejsca zamieszkania pacjentów.

Wyniki badań przedstawiono przejrzysto i rzetelnie na 25 rycinach i w 42 tabelach. Doktorantka szczegółowo przedstawiła rozkład nowych rozpoznań nowotworów złośliwych w ośrodku dolnośląskim wg klasyfikacji ICCC-3 (w całym badanym okresie czasu i z podziałem na poszczególne lata), z uwzględnieniem dodatkowych zmiennych, takich jak wiek i płeć pacjentów. Przedstawione zostały również dokładne analizy zachorowań w 1 roku życia i szczegółowe opracowanie zachorowań na nowotwory bardzo rzadko występujące oraz kolejne nowotwory złośliwe (*subsequent malignant neoplasms*, SMN).

Uwagę zwraca całkowicie odmienna struktura zachorowań na nowotwory w grupie analizowanej przez Doktorantkę w porównaniu do danych polskich i europejskich dostępnych w literaturze. W badanym okresie w ośrodku dolnośląskim dominowały białaczki (34,88% rozpoznań), następnie chłoniaki (20,38%) oraz neuroblastoma (8,97%). Guzy ośrodkowego układu nerwowego, które według danych globalnych stanowią drugą co do częstości grupę nowotworów złośliwych u dzieci, w badanej grupie znajdowały się dopiero na czwartym miejscu, stanowiąc zaledwie 8,08% zachorowań. Doktorantka wytłumaczyła to zjawisko faktem leczenia wielu chorych z guzami OUN w ośrodku referencyjnym w IP-CZD w Warszawie. Zwróciła też uwagę na zachodzącą w ostatnich latach zmianę sytuacji, polegającą na zwiększaniu udziału pacjentów z guzami OUN w grupie leczonej w „Przyłądku”. Zaobserwowała także interesujący wzrost występowania w ośrodku nowotworów bardzo rzadko występujących (*very rare tumors*, VRT), przy stabilnej liczbie zachorowań na nowotwory złośliwe ogółem. Trend może świadczyć o częstszym kierowaniu tych chorych pod opiekę onkologów dziecięcych, a nie chirurgów, jak zwykle do tej pory.



Może jednak wynikać z opóźnionego rozpoznawania tych guzów w stadiach nieoperacyjnych, bardziej powszechnego stosowania metod diagnostyki molekularnej lub świadczyć o rzeczywistym wzroście zachorowań na VRT. Ponieważ wzrost częstości VRT koresponduje z obserwowanym na świecie, warto byłoby bardziej wnikliwie przeanalizować przyczyny tego zjawiska w *Dyskusji*.

Doktorantka słusznie zwróciła uwagę na niepokojąco wysoki odsetek (39,5%) rozpoznań w IV stadium zaawansowania w przypadku mięsaka prążkowanokomórkowego, konkludując, iż może to wskazywać na niedostateczną czujność onkologiczną lekarzy pierwszego kontaktu w przypadku tych trudnych do rozpoznania nowotworów.

Autorka dokładnie przeanalizowała również wskaźniki 5-y-OS i 5-letniego przeżycia wolnego od zdarzeń w badanej grupie, uzyskując wyniki zbliżone do tych raportowanych przez najlepiej rozwinięte kraje europejskie oraz USA. Stwierdziła też istotne statystycznie różnice wartości 5-y-OS ($86,6 \pm 1,3\%$ vs $71,9 \pm 4,8\%$, $p=0,00404$) u dzieci młodszych i nastolatków. Niepowodzenia leczenia stwierdzono u 39,73% pacjentów z nowotworami OUN, 33,33% z guzami złośliwymi kości i aż u 33,33% z nowotworami nabłonkowymi i czerniakiem. Ta ostatnia informacja zaskakuje i niepokoi - może świadczyć o tym, dzieci leczone w „Przylądku” z powodu tych guzów, zdiagnozowane zostały w niekorzystnych rokowniczo rozsianych stadiach VRT. Warto byłoby przeanalizować ten temat bardziej szczegółowo.

Analizując lata 2010-2019, doktorantka wykazała zmniejszanie się liczby zgonów z powodu powikłań leczenia – te zgony dominowały wśród zgonów w OIT. Pacjenci w progresji choroby nowotworowej odchodzili najczęściej w domu lub rzadziej, w klinice onkologii, co świadczy o dobrze funkcjonujących strukturach opieki paliatywnej dla dzieci, których nowotworu nie udało się wyleczyć. Do takich wyników powinniśmy dążyć w całej Polsce.

Na koniec warto wspomnieć o ciekawych spostrzeżeniach Doktorantki na temat schorzeń genetycznych predysponujących do nowotworzenia u dzieci (głównie z. Downa, NF1 i Nijmegen) oraz związku *hepatoblastoma* z wcześniactwem.

Dyskusja przeprowadzona jest dojrzałe. Opierając się na wynikach badań własnych oraz danych z piśmiennictwa Doktorantka przeprowadziła rzetelną i krytyczną analizę uzyskanych wyników, próbując znaleźć przyczyny ich rozbieżności z informacjami dostępnymi w przytoczonych europejskich i globalnych analizach epidemiologicznych. Argumentacja Autorki jest w większości trafna. Jak wcześniej wspomniałam, szczególnie interesujące wyniki

Piśmiennictwo obejmuje 154 dobrze dobrane i w większości w pełni aktualne pozycje. Manuskrypt zawiera jasno napisane streszczenie w języku polskim oraz dobrze przetłumaczone streszczenie w języku angielskim.



Analiza badawcza... sześciu wniosków. Odpowiadają one założonym celom pracy, są prawidłowo sformułowane i wnoszą nowe sugestie diagnostyczne, terapeutyczne i profilaktyczne, które mogą mieć ważne znaczenie dla kolejnych chorych trafiających do wrocławskiego „Przyłądka Nadziei i innych ośrodków.

Dlatego też uważam, iż praca na stopień dra nauk medycznych lek. Katarzyny Sierżęgi-Satykov pod tytułem „Analiza epidemiologiczna nowotworów u dzieci leczonych w Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej we Wrocławiu w latach 2010-2019” jest wartościowa i potrzebna. Kandydatka wykazała zdolność samodzielnej pracy naukowej, rzetelnej analizy danych, doboru właściwych metod opracowania statystycznego oraz dyskusji piśmiennictwa. Zawarte w recenzji nieliczne uwagi krytyczne nie umniejszają merytorycznej wartości pracy.

Stwierdzam, iż oceniana rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i spełnia warunki określone w 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. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.)”.

Mam zaszczyt przedstawić wniosek do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Katarzyny Sierżęgi-Satykov do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

z powrotem

Ewa Bień

Prof. dr hab. med. Ewa Bień

Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii

Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

prof. dr hab. med. Ewa Bień
specjalista chorób dzieci,
hematologii i onkologii dziecięcej
2957799

