

Prof. UM, dr hab.n.med. Przemysław Przewratil

Łódź dn. 27.03.2020

Kierownik Kliniki Chirurgii i Onkologii Dziecięcej

Kierownik Pracowni Badań Anomalii Naczyniowych

Katedra Pediatrii Zabiegowej

Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Katarzyny Bilskiej

„Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania propranololu w leczeniu naczynek wczesnodziecięcych u niemowląt”

Naczyniaki wczesnodziecięce wciąż stanowią najczęstsze guzy okresu niemowlęcego (5-8%). Charakteryzują się intensywnym wzrostem w pierwszym roku życia, a następnie okresem samoistnej regresji trwającym kilka lat. Wiele z nich stanowi jedynie problem kosmetyczny ale ok. 30% zaburza funkcje fizjologiczne lub powoduje istotne deformacje wymagając leczenia. Zmiany te nie występują u pacjentów dorosłych i często mylone są z malformacjami naczyniowymi. Z uwagi na unikalny przebieg kliniczny wciąż pozostają atrakcyjnym przedmiotem badań naukowych. W przeszłości w leczeniu naczynek stosowano różne farmaceutyki, z czego najczęściej stosowane były kortykosteroidy. Od 2009 roku standardem w terapii tych guzów stał się nieselektywny B-bloker – propranolol, lek o wysokiej skuteczności i bardzo dobrej tolerancji. Jakkolwiek mechanizm jego działania na naczyniaki nadal jest przedmiotem badań. Ocena wyników leczenia propranololem na dużej grupie pacjentów stała się zatem głównym celem ocenianej pracy doktorskiej, co ma istotne znaczenie kliniczne.

Rozprawa doktorska lek.med. Katarzyny Bilskiej „Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania propranololu w leczeniu naczynek wczesnodziecięcych u niemowląt” została mi przedstawiona do recenzji w formie oprawionej. Praca składa się z 153 stron, w tym 2 załączniki na stronach nienumerowanych, przy czym pierwszych 7 kartek zawierających strony tytułowe i spis treści nie uwzględniono w numeracji. Tekst uzupełniono 30 tabelami i 50 rycinami, z czego przypadki kliniczne zaprezentowano tylko we wstępie. Recenzenta zastanawia długi okres, jaki upłynął od zakończenia badań w 2015 roku do wydania wersji końcowej i czy miało to wpływ na analizę uzyskanych wyników.

Praca podzielona jest na typowe rozdziały i podrozdziały: wstęp, cele pracy, materiał i metody, wyniki badań i ich omówienie oraz dyskusję, wnioski i piśmiennictwo. Dodatkowo zawiera streszczenie w języku polskim i angielskim. Spis treści, spis tabel i rycin umieszczono na początku pracy. Spis skrótów również, chociaż nie zawiera on wszystkich skrótów stosowanych w tekście. Praca napisana jest poprawną polszczyzną, a układ tekstu jest przejrzysty i klarowny. Znalaziono ok.20 drobnych błędów edytorskich.

W pierwszej części wstępu autorka przedstawiła teorie powstawania naczynek, ich naturalny przebieg z uwzględnieniem różnych powikłań oraz towarzyszących zespołów chorobowych (np. PHACE). Część ta jest bogato ilustrowana zdjęciami pacjentów. Szeroko opisała również różne podziały i klasyfikacje naczynek i zmian naczyniowych, w szczególności klasyfikację ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies, www.issva.org) z uwzględnieniem modyfikacji z 2014 i 2018 roku. Klasyfikacja ta opiera się na biologii i rokowaniu klinicznym, zyskując sobie coraz większe uznanie. W czytelny sposób rozdziela guzy naczyniowe, w tym naczyniaki od malformacji naczyniowych. Warto zwrócić uwagę, że przytaczana w tej części klasyfikacja histopatologiczna guzów naczyniowych WHO, jak również nie wspomniana klasyfikacja Towarzystwa Onkologii Klinicznej łączy opisywane zmiany, zamiennie stosuje nomenklaturę prowadząc do niespójności w rozpoznaniach klinicznych. W dalszej części wstępu autorka opisała badania obrazowe i obraz mikroskopowy uwzględniając markery histochemiczne w różnicowanie naczynek i malformacji. W tekście pojawia się określenie „naczyniak limfatyczny” oznaczający de facto malformację limfatyczną. W ostatniej części przedstawione zostały metody leczenia naczynek wczesnodziecięcych. Należy podkreślić, że stosowanie cytostatyków czy Interferonu alfa ma charakter historyczny, a sterydy stosowane są w wyjątkowo trudnych przypadkach z zagrożeniem życia. Miejscowe ostrzykiwanie naczynek wczesnodziecięcych sterydami czy Bleomycyną również nie jest polecane z uwagi na skutki uboczne i konieczność znieczulania ogólnego dziecka. Przy laseroterapii warto wspomnieć o laserze pulsacyjno-barwnikowym, obok Nd-YAG i KTP. Wstęp zawiera dokładny opis działania propranololu oraz jego zastosowania w leczeniu naczynek wczesnodziecięcych, z uwzględnieniem farmakokinetyki, działań niepożądanych i przeciwwskazań. Na uwagę zasługuje mechanizm działania tego leku na komórki naczyniaka, wskazujących na hamowanie angiogenezy i promowanie apoptozy przez propranolol. Przedstawione we wstępie zagadnienia oparte są o współczesną literaturę zarówno polską, jak i zagraniczną i świadczą o dobrym przygotowaniu doktorantki do podjęcia tej pracy badawczej.

Celem pracy była prospektywna analiza wyników leczenia pacjentów z naczyniakami wczesnodziecięcymi z zastosowaniem propranololu. Wśród pięciu celów uwzględniono skuteczność leczenia, bezpieczeństwo, ryzyko wznowy oraz czynniki na nie wpływające. Ponadto doktorantka podjęła się stworzenia algorytmu postępowania u pacjentów z naczyniakami wymagającymi leczenia propranololem. Cele sformułowane są w sposób prawidłowy i czytelny.

Materiał obejmuje prospektywną ocenę 204 pacjentów ze zmianami naczyniowymi leczonych propranololem w okresie od 2010 do 2015 roku w IMDz w Warszawie. Na realizację badań doktorantka uzyskała zgodę regionalnej Komisji Bioetycznej. Właściwie określono kryteria włączenia i wyłączenia z badania, przy czym u 5 pacjentów rozpoznano malformacje naczyniowe, a u 1 inny guz naczyniowy. Wśród badań zastanawiająca jest zasadność rutynowego badania RTG klatki piersiowej u wszystkich pacjentów. Zastosowane dawkowanie leku mieści się w granicach przyjętej praktyki klinicznej. Doktorantka zastosowała przejrzystą 3 stopniową skalę oceny skuteczności leczenia: I – regresja całkowita, II – regresja częściowa, III – brak reakcji. Metody statystyczne dobrane zostały adekwatnie do analizowanego materiału badawczego.

W wynikach pracy autorka dokładnie analizuje wiele parametrów klinicznych jak wiek, płeć, liczba zmian, lokalizacja, dawka leku, czas leczenia, powikłania i wznowa. Należy zwrócić uwagę, że część parametrów analizowana jest w całej grupie 204 pacjentów, natomiast ocenę skuteczności leczenia przeprowadzono u pacjentów, którzy to leczenie zakończyli. W podrozdziale 4.11 na str.84 autorka podaje, że leczenie zakończono u 179 pacjentów, skuteczność leczenia oceniano u 174, a w tabeli 15 oraz w dalszej części tekstu analizuje 168 pacjentów. W podrozdziale 4.10 wznowy oceniano w grupie 179 pacjentów. Rozbieżności te wymagają wyjaśnienia z uwzględnieniem pacjentów z malformacjami, które zresztą autorka wymieniła w podrozdziale 4.3 Rozpoznanie. Niezupełnie czytelne są kryteria ustalania dawki początkowej i docelowej propranololu, chociaż znakomita większość otrzymywała 2,1-3 mg/kg/dobę, co jest powszechnie uznane w piśmiennictwie i praktyce klinicznej. Brak jest również informacji czy dawka leku była korygowana w stosunku do masy ciała przy kolejnych wizytach ambulatoryjnych. W podrozdziale 4.8 Zakończenie leczenia autorka opisuje pacjentów, u których przedwcześnie ukończono leczenie z powodu wskazań klinicznych (5) i na prośbę rodziców (6). Nie jest wyjaśnione czy przypadki te analizowano później w grupie 168 czy 179, którzy zakończyli leczenie, co mogło mieć wpływ na jego efekty. Całkowitą lub częściową regresję uzyskano u ponad 98% pacjentów, a więc można uznać, że wyniki leczenia były bardzo dobre. Opisywane nieścisłości nie powinny mieć zatem istotnego wpływu na wynik końcowy.

W pracy dokładnie analizowano również wznowy po zakończeniu leczenia, których było 21 (11,7%). Wśród wielu analizowanych czynników jak wiek rozpoczęcia i zakończenia leczenia oraz cechy kliniczne znaleziono tylko jedną zależność istotną statystycznie, wskazującą, że naczyniaki o średnicy większej niż 3 cm mają wyższe ryzyko wznowy. Pozostałe parametry nie miały istotnego wpływu.

W ocenie bezpieczeństwa leczenia mierzono poziom glikemii, tętno i ciśnienie, EKG, masa ciała. We wstępnym etapie leczenia hipoglikemię i zaburzenia kardiologiczne stwierdzono u 22 pacjentów, przy czym były one bezobjawowe i nie spowodowały odstąpienia od podawania leku. W trakcie obserwacji ambulatoryjnych działania niepożądane zanotowano u relatywnie wysokiej liczby pacjentów (58). Łącznie daje to liczbę 80 pacjentów, a nie 74 jak podała autorka na początku podrozdziału. Wcześniejsze zakończenie terapii było konieczne u 5 pacjentów. U pozostałych zaburzenia były nieme klinicznie. Zwraca uwagę relatywnie niska liczba pacjentów z zaburzeniami snu (5) w stosunku do danych z piśmiennictwa i doświadczenia recenzenta.

W części wyniki warto byłoby zamieścić kilka zdjęć pacjentów wykazujących poszczególne stopnie odpowiedzi klinicznej na leczenie, zwłaszcza, że w protokole wizyt kontrolnych wymieniona jest dokumentacja fotograficzna. W pracy nie uwzględniono też analizy badań obrazowych w ocenie skuteczności leczenia, oczywiście tam gdzie było to uzasadnione.

Pomimo podanych wątpliwości statystycznych wyniki pracy stanowią rezultat żmudnej wieloczynnikowej analizy wyników leczenia naczyniaków wczesnodziecięcych.

Dyskusja zawiera 5 podrozdziałów i w swym układzie edytorskim odzwierciedla podrozdziały z części wyniki, co porządkuje ten rozdział i ułatwia czytanie. W rozdziale tym doktorantka odnosi się ściśle do uzyskanych wyników, konfrontując je z wybranym piśmiennictwem. Dokładnie opisuje schemat leczenia z uwzględnieniem stosowanych dawek propranololu. Stosowane przez autorkę dawki w zakresie od 2,1 do 2,9mg/kg/dobę okazały się skuteczne i były zgodne z doniesieniami

licznych autorów. Następnie omawia skuteczność stosowanego leczenia, która w grupie całkowitej i częściowej regresji naczyniaka wyniosła ponad 98%. Najlepsze wyniki regresji uzyskano u dzieci, u których leczenie rozpoczęto 0-3 miesiąca życia (80%) oraz 3-6 miesiąca życia (73,7%), co potwierdza doniesienia innych autorów, że leczenie należy rozpoczynać w pierwszych miesiącach życia i kontynuować średnio do 10-12 miesiąca życia. Wyniki wielośrodkowych badań klinicznych, w których uczestniczył recenzent wykazały, że leczenie powinno trwać minimum 6 miesięcy a dawki 3mg/kg/dobę w przypadku naczyniaków problematycznych miały wysoką skuteczność i były dobrze tolerowane. Z analizy materiału autorki doktoratu wynika, że cechy kliniczne samego naczyniaka nie miały statystycznie istotnego wpływu na skuteczność leczenia. Analiza działań niepożądanych na podstawie przeglądu piśmiennictwa wykazuje bardzo duże rozbieżności w odsetkach notowanych powikłań. Dotyczą one głównie zaburzeń żołądkowo-jelitowych, hipotensji, bradykardii, zaburzeń oddechowych, chociaż najczęściej podawane są zaburzenia snu. W materiale doktorantki odsetek wszystkich działań niepożądanych jest bardzo wysoki 80/204, chociaż w większości były one klinicznie bezobjawowe i nie wymagały przerwania leczenia. Potwierdza to w praktyce wysokie bezpieczeństwo stosowania propranololu. W kolejnych podrozdziałach doktorantka analizuje problem wznowy po zakończeniu leczenia oraz oporność na propranolol. Uważa się, że ryzyko wznowy związane jest ze zbyt krótkim okresem leczenia (1-3miesiący) oraz wiek pacjenta, w którym kończy się terapię. W recenzowanym materiale nie uzyskano zależności statystycznych w tym zakresie gdyż autorka odpowiednio długo stosowała leczenie aby uzyskać zamierzony efekt. Słusznie zauważa, że nie ma ustalonego schematu postępowania w przypadku wznowy, jak również obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie. Oporność na propranolol pojawia się niezwykle rzadko, co potwierdza się w badanym materiale (1,8%). Autorka słusznie zauważa, że brak jest reakcji na leczenie u pacjentów z malformacjami naczyniowymi, a zatem stosowanie ich w tej grupie pacjentów jest niecelowe. Na uwagę zasługują analizy zbiorcze piśmiennictwa przedstawione w tabelach w każdym z podrozdziałów. Dyskusję kończy zaproponowany algorytm postępowania u dzieci z naczyniakami wczesnodziecięcymi dzieląc je umownie na zmiany małe i duże. Algorytm jest czytelny i wewnętrznie spójny, może być przydatny w praktyce klinicznej. W przypadku zmian małych i powierzchownych można uwzględnić leczenie miejscowe propranololem lub tymololem.

Wnioski zawarte w przedstawionej pracy są czytelne i odzwierciedlają uzyskane wyniki badań. Zasadniczo odpowiadają postawionym celom potwierdzając wysoką skuteczność i bezpieczeństwo stosowania propranololu u dzieci z naczyniakami. Wskazują na konieczność wczesnego rozpoczynania terapii – w pierwszych 3-6 miesiącach życia. Nie udało się określić czynników wznowy, której odsetek był relatywnie niski (10% - chociaż w wynikach i dyskusji podawano 11,7%).

Piśmiennictwo obejmuje 131 pozycji uszeregowanych w kolejności cytowania, uwzględniając również publikacje polskojęzyczne. Wybór piśmiennictwa jest właściwy i związany z tematyką pracy, obejmując w większości aktualne pozycje. Zredagowany jest w sposób staranny, według jednolitego systemu cyfrowego. W przygotowaniu publikacji warto uwzględnić następujące pozycje:

M.Bagła i wsp.: Rekomendacje Polskiej Grupy ds. Naczyniaków i Malformacji Naczyniowych (PaNaMa) Polskiego Towarzystwa Chirurgów Dziecięcych (PTChD) w sprawie leczenia propranololem

naczyniaków wczesnodziecięcych. Standardy Medyczne – Problemy Chirurgii Dziecięcej, 2018, 2 (8), 108-114

Krowchuk D.P, Frieden I.J., Mancini A.J. et al.: Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangioma, Pediatrics, 2019, 143 (1), 1-28

Baselga E, Dembowska-Baginska B, Przewratil P et al.: Efficacy of Propranolol Between 6 and 12 Months of Age in High-Risk Infantile Hemangioma. Pediatrics. 2018 Sep, 142 (3). pii: e20173866

Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J et al.: A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. N Engl J Med. 2015 Feb 19, 372 (8), 735-46

Przewratil P, Kobos J, Wnęk A et al.: Serum and tissue profile of VEGF and its receptors VGFR1/R2 in children with infantile hemangiomas on systemic propranolol treatment. Immunol Lett. 2016 Jul, 175, 44-9

Podsumowując, pragnę stwierdzić, że cały proces badawczy miał charakter badania klinicznego i został przeprowadzony z należytą starannością naukową i z zastosowaniem właściwych metod klinicznych i statystycznych. Przeprowadzone badania prospektywne potwierdzają wysoką skuteczność zastosowania propranololu, jak również znikomy odsetek istotnych klinicznie działań niepożądanych tego leku. Ponadto ugruntowują pozycję tego leku jako standardu w leczeniu naczyniaków wczesnodziecięcych. Przytoczone w treści recenzji uwagi nie obniżają istotnie wartości naukowej pracy i nie kwestionują uzyskanych wyników, mając w większości charakter redakcyjny. Recenzent sugeruje opublikowanie wyników tak żmudnej i długotrwałej pracy. Praca spełnia zasadnicze kryteria stawiane dysertacjom doktorskim oraz stanowi o zdolności doktorantki do samodzielnego rozwiązywania stawianych problemów naukowych. Na uwagę zasługuje fakt, że doktorantka jest doświadczonym klinicystą, posiadającym jednocześnie pokaźny dorobek naukowy o łącznej punktacji 523 pkt MNiSW oraz 30,76 IF, co znacznie przekracza wymagania stawiane doktorantom. Biorąc pod uwagę powyższe pragnę przedłożyć Wysokiej Radzie Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie wniosek o dopuszczenie lek.med. Katarzyny Bilskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kierownik
Kliniki Chirurgii i Onkologii Dziecięcej
Katedry Pediatrii Zabiegowej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Dr hab. n. med. prof. nadzw. Przemysław Przewratil