

RECENZJA

**Rozprawy doktorskiej lek. med. Katarzyny Bilskiej pt:
„Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania propranololu w leczeniu naczynek wczesnodziecięcych u niemowląt”.**

Zgodnie z uchwałą Rady Naukowej Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie i powołaniu mnie na recenzenta w/w rozprawy lek. med. Katarzyny Bilskiej mam zaszczyt przedstawić swoją opinię.

Naczyniaki (*haemangioma*) to najczęściej występujące naczyniowe zaburzenie rozwojowe w wiek niemowlęcym. Nieprawidłowości te wywodzą się z naczyń krwionośnych i mają charakter łagodny. Częstość ich występowania szacuje się na 5–10% wśród populacji rasy białej. Występują najczęściej w powłokach ciała - przede wszystkim w skórze i tkance podskórnej, w wieku niemowlęcym i mają charakter wrodzony. W większości przypadków nie wymagają leczenia, są zwykle niewielkich rozmiarów, zanikają same i nie powodują powikłań. Jednak około 10% z uwagi na rozmiary lub niekorzystną lokalizację mogą stanowić zagrożenie nawet życia. Najczęściej są to duże segmentarne naczyniaki twarzy i szyi rozwijające się w obszarze odpowiadającym segmentom rozwojowym. Część z nich (20%) kojarzy się z wadami wrodzonymi. Rozległe - segmentarne mogą obejmować głębiej położone tkanki głowy i szyi, zajmując okolicę oczodołu lub drogi oddechowe. Zlokalizowane w obrębie powiek i/lub oczodołu stanowią zagrożenie dla procesu widzenia. Współistniejące z naczyniakiem podgłośniowym, powodują zwężenie dróg oddechowych i ryzyko ostrej niewydolności oddechowej. W tych przypadkach szybkie wdrożenie leczenia pozwala zatrzymać jego wzrost i uniknąć dalszych powikłań. W tych sytuacjach konieczna jest współpraca wielu specjalistów: pediatry, onkologa, chirurga, dermatologa, laryngologa, okulisty i innych. W podręcznikach przeznaczonych dla pediatrów i chirurgów dziecięcych a także w literaturze nie ma dostatecznych informacji jak standardowo postępować w tej

częstej patologii. A warto podkreślić, że szybkie wdrożenie leczenia w fazie intensywnego wzrostu naczyńniaka powoduje zahamowanie jego rozwoju.

Od wielu lat za leczenie z wyboru uznaje się steroidoterapię, winkrystynę, interferon. W ciągu ostatnich lat pojawiły się obiecujące doniesienia na temat skuteczności propranololu, przy bardzo małym odsetku działań ubocznych i jednocześnie niewielkich kosztach.

W obliczu tego problemu, temat badań podjęty przez Doktorantkę jest ważny i w pełni uzasadniony. Zaplanowane badania są jak najbardziej aktualne, poznawcze i praktyczne.

Przedłożona mi do oceny praca lek. med. Katarzyny Bilskiej liczy 144 stron i posiada typowy układ stosowany w rozprawach doktorskich z podziałem na : wprowadzenie, cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusję, wnioski, piśmiennictwo i streszczenie w języku polskim i angielskim. Dodatkowo tekst uzupełniony jest o zgodę Komisji Bioetycznej i 9 stron załączników dotyczących projektu prowadzonego przez Doktorantkę oraz wykaz skrótów zastosowanych w tekście.

Praca zredagowana jest bardzo starannie, ma czytelną szatę graficzną. Wyniki badań zostały przejrzysto przedstawione w 30 tabelach i 50 rycinach.

W szerokim wstępie, będącym zarazem przeglądem piśmiennictwa uwzględniającym aktualny stan wiedzy dotyczący naczyńniaków Doktorantka przedstawia ich etiopatogenezę i biologię z ciekawym spostrzeżeniem, że naczyńniaki wczesnodziecięce występują częściej u dziewczynek i hipotezą, że ma to związek ze stymulującym działaniem estradiolu. Interesujące podziały uwzględniające czas ich pojawiania się, liczbę zmian, położenie i rozległość i inne czynniki ryzyka. Bardzo szczegółowo opisała współwystępowanie naczyńniaków wczesnodziecięcych z innymi zaburzeniami rozwojowymi. Szeroko i dociekliwie omówiła klasyfikację zmian naczyńniowych uwzględniając klasyfikację opisową, anatomopatologiczną i biologiczną. Podkreśliła bardzo ważny podział zmian naczyńniowych na: naczyńniaki i malformacje naczyńniowe. W istotny praktyczny sposób przedstawiła możliwości diagnostyczne w badaniach obrazowych i ich zastosowaniu w diagnostyce różnicowej. Szeroko omówiła aktualną klasyfikację histopatologiczną WHO o znaczącym znaczeniu praktycznym bo kwalifikującym guzy naczyńniowe zależnie od ich cech złośliwości. Ma to szczególne znaczenie nie tylko dla prawidłowego usystematyzowania, ale dla wyboru prawidłowej drogi leczenia. Wg mojej opinii opisy mikroskopowe oraz zastosowanie badań histopatologicznych w diagnostyce różnicowej jest za szczegółowe dla lekarza praktyka i omawianego tematu rozprawy. W tab. 7 w części złośliwe nowotwory nie rozumiem punktu 2. W ostatniej części bardzo obszernego, miejscami zbyt szczegółowego wstępu Doktorantka opisuje możliwości terapeutyczne zmian

naczyniowych u dzieci skupiając się na propranololu który w dalszych etapach jest głównym celem rozprawy.

Cel pracy wynika z przedstawionych we wstępie aktualności oraz konieczności praktycznej analizy zastosowania w terapii propranololu. Został sformułowany klarownie, rzeczowo i obejmował:

- ocenę skuteczności leczenia naczynek wczesnodziecięcych
 - ocenę bezpieczeństwa terapii
 - określenie czynników mających wpływ na skuteczność terapii
 - określenie czynników wznowy
- oraz
- ustalenie algorytmu postępowania u pacjentów wymagających terapii propranololem.

Do wykonania badania prospektywnego obserwacyjnego zakwalifikowano grupę 204 pacjentów ze zmianami naczyniowymi w tym: 198 naczynek wczesnodziecięcych, 5 malformacji naczyniowych i 1 pacjenta z Kaposiform Hemangioendothelioma. Homogenna, wystarczająca liczebność analizowanej grupy oraz czas obserwacji do 57 miesięcy świadczy o dobrze zaprojektowanym badaniu przez Doktorantkę.

Charakterystyka pacjentów - tabela 26 przygotowana szczegółowo powinna wg mojej opinii znajdować się na początku rozdziału Materiał i Metody, a nie na końcu wyników (str. 107). Ułatwia to wstępną orientację grupy.

W pozostałej części dotyczącej charakterystyki grupy badanej zaprezentowano szczegółowo dane pacjentów oraz pełną charakterystykę zmian naczyniowych co świadczy o drobiazgowym i z dużym poświęceniem zebranym materiale. Bardzo dobrze sformułowane zostały kryteria włączenia chorych do badania. Podano klarowny schemat leczenia propranololem. Dokładnie opisane procedury w trakcie hospitalizacji i terapii ambulatoryjnej pozwoliło na jednorodną analizę w każdej z badanych grup. Reakcję na leczenie definiowano jako regresję całkowitą, częściową i braku reakcji na leczenie. Nasuwa się tylko pytanie w jaki sposób oceniany był % regresji ponieważ decydował o dalszym postępowaniu terapeutycznym.

Metodologia została opisana szczegółowo i świadczy o głębokiej wiedzy autora, dotyczącej analizowanych zagadnień i prawidłowego zrozumienia i interpretacji uzyskanych wyników. Zwraca uwagę właściwy dobór metod badawczych dla wiarygodnej realizacji celów badania.

Analiza wyników oparta była o prawidłowo dobrane metody statystyczne.

Wyniki badań zostały przedstawione na 42 stronach: opisowo oraz w formie przejrzystych tabel i rycin. Kolejność wyników jest jasna i logiczna oraz stanowi odpowiedź na założenia pracy. Zaletą tego rozdziału jest szczegółowa i logiczna analiza wyników oraz precyzja w ich przedstawieniu. Zrozumienie uzyskanych przez Doktorantkę wyników badań ułatwiają starannie przygotowane ryciny i histogramy. W analizowanej grupie dominowały dziewczynki - ponad 70% i prawie 80% chorych rozpoznano do 12 m.ż. Najniższy odsetek stanowiły dzieci powyżej 12 r.ż, a zmiany pojedyncze stanowiły 74% i najczęściej lokalizacyjnie występowały w okolicy głowa-szyja. Ta charakterystyka chorych wg mnie powinna znaleźć się w rozdziale Materiał i Metody. Czas leczenia ustalano indywidualnie zależnie od reakcji naczyniaka na leczenie i trwał on od 0.5 do 33 miesięcy. Większość pacjentów kończyło leczenie między 12 a 18tym mż. Wg mojej opinii dwa wykresy dla oceny jednej zmiennej nie są konieczne. Całkowitą regresję zmian uzyskano u ponad połowy pacjentów (64,3%). Regresję częściową (33,9%) i brak reakcji na propranolol u (1,8%). Wznowa wystąpiła u 21 chorych. Nie znalazłam definicji wznowy. Zwyczajowo nawrót choroby określa się w sytuacji, gdy jest uzyskana remisja całkowita. Proponowałabym określić te definicje. W dalszych etapach analizy Doktorantka Katarzyna Bilaska analizowała czynniki predysponujące do wystąpienia wznowy jak wiek, liczba zmian naczyniowych, lokalizacja i stopień regresji guza. Wyniki przedstawione zostały w krzywych przeżycia Kaplana-Meiera. Ciekawa jest obserwacja, że wznowa choroby występuje nieco częściej u pacjentów ze zmianami pojedynczymi w porównaniu do chorych ze zmianami mnogimi. Proponowałabym w określaniu krzywych przeżycia opisywać je jako: Krzywe przeżycia wolnego od nawrotu (zdarzenia) np.zależnie od... Ostatecznie istotna jest obserwacja, że stopień regresji guza (całkowita czy częściowa) nie ma istotnego statystycznie znaczenia dla wznowy/progresji choroby.

Duża ilość tabel i powtarzających się analiz w różnych formach przedstawienia materiału jest bardzo cenne, ale myślę że mogły one być przedstawione jako załączniki uzupełniające na końcu dyzertacji. Natomiast definicja regresji, stabilizacji i progresji/wznowy powinna być przedstawiona wcześniej. Skuteczność terapii propranololem oceniano u 168 chorych. Tabela 16 podaje liczbę wznów jako 20, a wcześniej podano 21. Najlepiej leczyły się dzieci w wieku poniżej 3 m.ż. Uzyskały one w 80% regresję całkowitą. A najslabiej na propranolol reagowały zmiany pierwotne zlokalizowane w obrębie tułowia.

Doktorantka analizowała również działania uboczne zastosowanego leczenia propranololem - 0,5-9,3%.

Proponuje w tabeli 22 uwzględnić odsetek działań niepożądanych jak jest w tabeli 23 i 24. Ciekawą obserwacją jest fakt, że objawy uboczne występują częściej u dzieci z pojedynczą zmianą naczyniową w porównaniu do zmian mnogich. Być może ma znaczenie ogólna objętość zmiany, a nie dawka leku gdzie takiej zależności nie stwierdzono.

Uzyskane wyniki zostały omówione w Dyskusji. Autorka wykazała bardzo dobrą znajomość przedmiotu, obiektywizm w ocenie wyników i wyprowadzaniu wniosków. Poczynione przez Katarzynę Bilską obserwacje mają znaczenie nie tylko poznawcze, ale również kliniczno-praktyczne. Podkreśliła ona ogromne znaczenie wczesnego rozpoczęcia leczenia u małych dzieci i pokazała, że wtedy szansa na wyleczenie jest największa i pozwala na uniknięcie zastosowania bardziej intensywnego leczenia, w tym chirurgicznego i być może okaleczającego. Zwraca uwagę także na fakt nawet późniejszego włączenia leczenia propranololem, także z dobrym skutkiem.

Wg mojej opinii dyskusja jest za obszerna, zawiera powtórzenia ze wstępu i elementy, które powinny być ujęte we wstępie, a nie w dyskusji.

Całość badania klinicznego zakończona zostało algorytmem postępowania z naczyniakami wczesnodziecięcymi. Co podkreśla znaczenie praktyczne analizy. Opublikowanie wyników i sugestii ułatwi pracę lekarzy praktyków i współpracy z rodzicami. I sugeruje przedstawić to jako standardy postępowania.

Na podstawie uzyskanych wyników badań Doktorantka Katarzyna Bilśka sformułowała 5 wniosków, które odpowiadają zaplanowanym celom.

Wniosek 5ty jest algorytmem postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.

Oceniając rozprawę doktorską nie mam zastrzeżeń merytorycznych odnośnie założeń, celu podjętych badań i zastosowanych metod badawczych. Uzyskane wyniki mają istotne znaczenie praktyczne.

Przedstawiona do recenzji praca spełnia wszystkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim. Ma charakter poznawczy i duże implikacje kliniczne. Mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Naukowej Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie pozytywną recenzję pracy z wnioskiem o dopuszczenie lek. med. Katarzyny Bilskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

20.10.2020

Prof. dr hab. med. Bernarda Kazanowskiego
Specjalista: pediatrii, hematologii
i onkologii dziecięcej
2713126

