

Poznań, dnia 21.08.2022r.

Recenzja

Rozprawy Doktorskiej lek. Zofii Małas

pt. „Ocena wpływu wybranych czynników ryzyka oraz składowych terapii na przebieg kliniczny i wyniki leczenia pacjentów z mięsakiem kościopochodnym”

przygotowana na prośbę Rady Naukowej

Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie, zgodnie z uchwałą z dnia 21 czerwca 2022r.

Najczęstszym pierwotnym nowotworem kości występującym u dzieci i młodzieży jest mięsak kościopochodny (ang. osteosarcoma), obserwowany głównie w 2 i 3 dekadzie życia. W Polsce, spośród rozpoznawanych 1200-1300 nowotworów rocznie w populacji pediatrycznej, osteosarcoma stanowi zaledwie 30-40 nowych przypadków. Jest ósmym co do częstości nowotworem złośliwym w populacji pediatrycznej. Leczenie osteosarcoma jest przykładem kompleksowego i złożonego podejścia, na które składa się neoadjuwantowa i adjuwantowa chemioterapia oraz radykalne leczenie chirurgiczne, a także radioterapia w wybranych sytuacjach klinicznych. Takie kompleksowe postępowanie wpłynęło na istotną poprawę wyników leczenia, która na przestrzeni ostatnich 30 lat oscyluje na stałym poziomie 50-70% 5-letniego całkowitego przeżycia (ang. overall survival, OS). Aktualnie na całym świecie prowadzone są intensywne, wielopłaszczyznowe badania mające na celu dalszą poprawę wyników leczenia mięsaka kościopochodnego, zarówno w zakresie identyfikacji nowych czynników prognostycznych, jak i celowanego leczenia będącego uzupełnieniem konwencjonalnej chemioterapii.

W obliczu tego problemu, temat badań podjęty przez Doktorantkę dotyczący oceny wpływu wybranych czynników ryzyka oraz składowych terapii na przebieg kliniczny i wyniki leczenia pacjentów z mięsakiem kościopochodnym jest ważny i aktualny, a z punktu widzenia klinicysty niezwykle istotny. Identyfikacja czynników, które w zdecydowany sposób mogą zmodyfikować podejście diagnostyczne oraz terapeutyczne do pacjentów z osteosarcoma jest prawdziwym wyzwaniem dla onkologa dziecięcego.

Rozprawa doktorska lek. Zofii Małas obejmuje 132 strony, na które składa się 13 typowych rozdziałów. Praca została bardzo starannie przygotowana pod względem edytorskim, a zawarte w niej ryciny, wykresy i tabele są czytelne oraz przejrzyste.

We „Wstępie” będącym zarazem przeglądem piśmiennictwa, Doktorantka niezwykle starannie (na 33 stronach) przedstawia aktualny stan wiedzy dotyczący epidemiologii, etiologii, kryteriów diagnostycznych, postępowania terapeutycznego w mięsaku kościopochodnym. Dużo miejsca poświęca znaczeniu badań obrazowych, biopsji zmiany pierwotnej, badaniu histopatologicznemu i diagnostyce molekularnej, podkreśla ich praktyczną wartość i przydatność w kontekście jak najtrafniejszej diagnozy i kwalifikacji do leczenia. Rozdział ten kończy omówienie najnowszych zasad leczenia ze szczególnym zwróceniem uwagi na czynniki ryzyka charakterystyczne dla tego typu nowotworu. „Wstęp” stanowi, w moim przekonaniu, wyczerpujące wprowadzenie do analizowanych zagadnień wpływu wybranych czynników ryzyka oraz składowych terapii na przebieg kliniczny i wyniki leczenia pacjentów z kostniakomięsakiem, które Doktorantka definiuje w postaci jednego celu ogólnego i 3 celów szczegółowych.

W rozdziale „Materiał i metody” Autorka charakteryzuje grupę badanych 129 pacjentów z osteosarcoma leczonych kompleksowo w latach 2010-2018. Praca ma charakter retrospektywny i Doktorantka uzyskała zgodę lokalnej Komisji Bioetycznej IMiD na przeprowadzenie badania. Niewątpliwą zaletą tego rozdziału jest dokładne przedstawienie analizowanych czynników ryzyka z podziałem na wyjściowe, przed rozpoczęciem leczenia; związane z indukcyjną fazą leczenia; z przeprowadzonym zabiegiem zasadniczym guza pierwotnego; z badaniem patomorfologicznym oraz z procesem leczenia po zabiegu chirurgicznym. Metodyka badań została opisana starannie i zrozumiale, a opis metod statystycznych uważam za wyczerpujący. Pod dyskusję poddaję punkt odniesienia zaproponowany przez Doktorantkę dla EFS, czyli czasu wolnego od zdarzeń, a także od wznowy i od zgonu, który definiuje jako czas wolny od ww. zdarzeń po zakończonym leczeniu. Jak zatem należy ustosunkować się do zdarzeń, które wystąpiły od momentu postawienia rozpoznania, w trakcie wielomiesięcznego leczenia? Czy zostały w założeniach metodologicznych pominięte?

Rozdział „Wyniki badań” rozpoczyna charakterystyka grupy badanej z uwzględnieniem czynników związanych z indukcyjną fazą leczenia, z zasadniczym zabiegiem chirurgicznym oraz z leczeniem adiuwantowym, połączona z oceną wpływu tych czynników na OS, PFS, EFS, udokumentowana 34 tabelami i 29 rycinami przedstawiającymi wyniki przeprowadzonych badań. Zaletami tego rozdziału są uporządkowanie, dokładność i precyzja w przedstawieniu wyników.

W rozdziale „Dyskusja” Doktorantka niezwykle szczegółowo i w sposób uporządkowany omawia wyniki własnych badań w odniesieniu do analiz innych autorów, opublikowanych

głównie w ostatnich latach. Rozdział ten stanowi wyraz dużych kompetencji i wiedzy Doktorantki, zrozumienia przeprowadzonych badań i ich krytycznej analizy w stosunku do prac innych grup badawczych. Autorka trafnie odnosi się do znaczenia otrzymanych wyników dla praktyki klinicznej i wykazuje w swoich analizach, że optymalne postępowanie u pacjentów z mięsakiem kościopochodnym powinno obejmować wdrożenie działań pozwalających na jak najszybszą diagnozę, jeszcze na etapie choroby zlokalizowanej. Doktorantka dowodzi, że niezwykle istotne dla lepszego rokowania jest wdrożenie leczenia indukcyjnego w najkrótszym możliwie czasie tak, aby okres pomiędzy biopsją diagnostyczną guza a zabiegiem zasadniczym nie był dłuższy niż 3 miesiące. Zwraca uwagę na znaczenie radykalności zabiegu chirurgicznego zmiany pierwotnej i ognisk przerzutowych. Ciekawym spostrzeżeniem Doktorantki jest fakt, że cechy zmiany pierwotnej, pozwalającej na przeprowadzenie zabiegu oszczędzającego oraz przebieg terapeutyczny, który nie wymaga modyfikacji chemioterapii na żadnym z etapów leczenia poprawiają znacznie rokowanie w leczeniu osteosarcoma.

Autorka podsumowuje swoją rozprawę wnioskami ujętymi w formie opisowej, poprawnie sformułowanymi i wynikającymi z przeprowadzonych badań, które w pełni korelują z sformułowanymi na początku pracy celami. Wnioski mają przede wszystkim bardzo dużą wartość kliniczną, z których wynika, że czynnikami złego rokowania w osteosarcoma są obecność przerzutów do płuc i kości w momencie diagnozy, wystąpienie progresji w trakcie leczenia indukcyjnego wymagające modyfikacji tej terapii, wydłużenie czasu pomiędzy biopsją diagnostyczną a datą wykonania zasadniczego zabiegu chirurgicznego, wystąpienie złamania patologicznego, brak radykalności lub niewykonanie zasadniczego zabiegu chirurgicznego, wykonanie amputacji, odsetek martwicy w guzie po leczeniu indukcyjnym poniżej 90%. W celu uzyskania przejrzystości w przedstawieniu wniosków proponowałabym ich zbiorcze ujęcie (np. w punktach), co pozwoliłoby na uniknięcie niepotrzebnych powtórzeń w tym rozdziale. Ponadto podsumowanie, które zostało zawarte w tym fragmencie Rozprawy Doktorskiej zdecydowanie należałoby przenieść do rozdziału „Dyskusja”, albo umieścić w odrębnie stworzonym podrozdziale.

Rozdział „Piśmiennictwo” obejmuje 112 pozycji, które stanowią przegląd aktualnej literatury dotyczącej omawianej tematyki i zostały przez Doktorantkę właściwie dobrane zgodnie z poruszaną problematyką.

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

Praca napisana jest poprawną polszczyzną. Drobne potknięcia stylistyczne i edytorskie są nieliczne i dowodzą samodzielności wykonanej pracy. Doktorantka wykazała się umiejętnością poprawnego formułowania i rozwiązania aktualnego problemu badawczego, uzyskała interesujące i praktycznie ważne wyniki oraz przedstawiła dobrą znajomość problematyki prowadzonych badań. Doktorantka osiągnęła zamierzone cele, dając dowód umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Przeprowadzone przez Doktorantkę badania identyfikujące czynniki ryzyka oraz składowe terapii, które mają znaczenie dla przebiegu klinicznego i wyników leczenia pacjentów z mięsakiem kościopochodnym, co chciałabym podkreślić bardzo wyraźnie, mają ogromne znaczenie praktyczne w codziennej pracy onkologa dziecięcego. Niewątpliwie wyniki pracy Doktorantki stanowią cenny wkład w stworzenie skal prognozujących przebieg choroby i prognozowanie, poprawy stratyfikacji chorych do grup ryzyka, co w przyszłości powinno wpłynąć na dalszą optymalizację i indywidualizację postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u dzieci z osteosarcoma.

Podsumowując, Rozprawa Doktorska lek. Zofii Małas spełnia metodologiczne, strukturalne i merytoryczne wymogi stawiane pracom na stopień naukowy doktora zgodnie z art. 13 ustawy 1 z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2017 poz. 1789).

Przedstawioną Rozprawę Doktorską oceniam bardzo pozytywnie i z wielką satysfakcją proszę Wysoką Radę Naukową Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie o dopuszczenie lek. Zofii Małas do publicznej obrony.

Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Derwich

Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej

Instytutu Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu