

KATEDRA I KLINIKA PEDIATRII, HEMATOLOGII I ONKOLOGII

Kierownik Kliniki: *Dr hab. n. med. Ninela Irga-Jaworska*

ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
fax: 058 349 29 50
tel: 058 349 28 72

email: hemonkp@gumed.edu.pl

Gdańsk, 20.08.2022

Recenzja

**przewodu doktorskiego lek. Zofii Malas pt. "Ocena wpływu
wybranych czynników ryzyka oraz składowych terapii na przebieg
kliniczny i wyniki leczenia u pacjentów z mięsakiem kościopochodnym"
przygotowana na prośbę Rady Naukowej Instytutu Matki Dziecka
w Warszawie z dn. 21.06.2022**

Klinika Onkologii i Chirurgii Onkologicznej Dzieci i Młodzieży Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie jest najstarszym ośrodkiem o profilu onkologicznym dla dzieci w Polsce. Została utworzona przez Profesora Józefa Bożka w ostatnich latach ubiegłego stulecia. Prof. Bożek, chirurg dziecięcy, od początku miał pełną świadomość, jak wiele problemów stwarza pacjent dotknięty chorobą nowotworową. Dlatego też utworzony przez Niego ośrodek w założeniu włączał do współpracy lekarzy innych specjalizacji. Poza chirurgami dziecięcymi byli pediatrzy, dążący do specjalizacji z onko-hematologii dziecięcej, radiolodzy, radioterapeuci, patomorfologodzy, a także genetycy i immunolodzy. Stąd też ośrodek ten bardzo szybko w Polsce stał się placówką wiodącą w zakresie leczenia guzów

litych u dzieci i młodzieży, a Pan Prof. Józef Bożek został Konsultantem Krajowym w tej dziedzinie.

Ośrodek, którym obecnie kieruje Promotor przewodu doktorskiego, Prof. Anna Raciborska, koordynuje leczenie przede wszystkich złośliwych guzów kości.

Podjęcie się badań klinicznych dotyczących wyjątkowo trudnego terapeutycznie nowotworu jakim jest mięsak kościopochodny było możliwe do realizacji przez pracownika tego ośrodka, lekarz Zofię Małas, specjalistę w dziedzinie pediatrii, onkologii i hematologii dziecięcej.

Jest oczywiste, że pragnieniem każdego onkologa jest nie tylko uratowanie życia chorego dziecka, ale dążenie do jak najlepszego efektu terapeutycznego, jakim jest wyleczenie pacjenta przy jak najmniejszych skutkach ubocznych terapii. W przypadku osteosarcomy jest to dążenie do ograniczenia w miarę możliwości okaleczających zabiegów chirurgicznych do niezbędnych dla wyleczenia i monitorowania życia chorego. Choć osteosarcoma może rozwijać się w każdej kości, to najczęściej obejmuje kość udową (42-54%) i kość piszczelową (19-27%), stąd większość pacjentów ma zajęłą okolicę stawu kolanowego (60-70% przypadków). Pozostałe lokalizacje są znacznie rzadsze. Jeśli do tego dołoży się wiek zachorowania - okres intensywnego wzrostu obu płci, to naturalne jest dążenie do minimalizacji niezbędnych zabiegów okaleczających u tych młodych dorosłych. Z drugiej strony wiadomo, że bez radykalnego usunięcia tkanki nowotworowej nie ma możliwości wyleczenia chorego. W związku z tym lekarz onkolog staje przed każdorazową decyzją, jak leczyć chorego. Wiadomo także, że korelacja łączna wyników badań obrazowych guza z oceną badania histologicznego pozwoli na postawienie poprawnej diagnozy i właściwy dobór program terapeutyczny.

Doktorantka zadała sobie pytanie, co należy jeszcze zrobić, żeby uzyskać dalszą poprawę wyników leczenia, czy wszystkich pacjentów należy tak samo intensywnie leczyć.

W poszukiwaniu odpowiedzi na te pytania Doktorantka poddała retrospektywnej analizie grupę 129 pacjentów z rozpoznaniem osteosarcoma, którzy byli leczeni w Klinice Onkologii i Chirurgii Onkologicznej Dzieci i Młodzieży w Instytucie Matki i Dziecka w Warszawie w latach 2010-2018. Celem Jej pracy była ocena wybranych czynników ryzyka oraz składowych terapii na przebieg i wyniki leczenia osteosarcoma. Na wstępie wyselekcjonowano czynniki wpływające na przebieg kliniczny tego nowotworu, a następnie ustalono te czynniki, które istotnie wpływają na okres wolny od choroby (PFS) i na czas całkowitego przeżycia (EFS).

Praca ma układ klasyczny. W obszernym wstępie (str.5-35) Doktorantka przedstawiła praktycznie biorąc współczesną wiedzę o osteosarcoma. Został on napisany bardzo dobrze, bowiem czytając ten rozdział odbiera się zarówno doświadczenia własne ośrodka, jak i doświadczenia Autorki w prowadzeniu diagnostyki tego nowotworu, jego klasyfikacji, a na końcu wyboru postępowania terapeutycznego. Za bardzo cenne uważam to, że Autorka pracy pokazuje jak zmieniała się klasyfikacja WHO tego nowotworu na przestrzeni lat 2002, 2013 i 2020. Bardzo dużą uwagę poświęcono diagnostyce histologicznej materiału biopsyjnego guza uzyskanego podczas zabiegu ostatecznego. Ważne i świadczące o dużej wiedzy są zalecenia jak współpracować z zakładami patomorfologii w celu osiągnięcia pewnych wyników, które przesądzają w dużej mierze o dalszym postępowaniu terapeutycznym i losie chorego.

Pokazuje Ona pleomorfizm tego guza, gdzie w diagnostyce tego nowotworu powinien uczestniczyć zespół o dużym doświadczeniu klinicznym składający się z chirurga onkologa i patomorfologa, pozostając w bliskiej współpracy z lekarzem realizującym program leczenia

zachowawczego. Zakończeniem wstępu jest szeroko omówiony program leczenia, gdzie szczególnie dużo uwagi poświęcono chemioterapii. Omówiono jej wpływ na osiągnięte wyniki terapeutyczne uwzględniając wprowadzenia chemioterapii adjuwantowej i neoadjuwantowej. Tak, jak twierdzenie, że radykalny zabieg chirurgiczny był i jest aktualnie uznawany za niezbędny dla ratowania życia i zdrowia to obserwacje dotyczące programów leczenia chemicznego dowodzą, że intensyfikacja chemioterapii nie poprawia osiągniętych wyników. Autorka analizuje osiągnięte wyniki od roku 1997 do 2011 (badania EURAMOS) z rozważaniami dotyczącymi możliwości redukcji dawek cytostatyków w celu zmniejszenia toksyczności leczenia. Zwraca uwagę na fakt konieczności realizacji równoległego prowadzenia chemioterapii z leczeniem operacyjnym. Zakończeniem są pokazane nowe metody terapii z użyciem inhibitorów kinaz.

Obecnie coraz to większą rolę przypisuje się analizowaniu czynników ryzyka, które mogą mieć wpływ na gorszy przebieg kliniczny i rokowanie. Temu zagadnieniu poświęcone są badania przeprowadzone przez Doktorantkę i omówione w rozdziale „Materiał i metody” (str.37-42). Istotnie pozytywne znaczenie dla osiągniętych wyników ma fakt wykorzystania poza obserwacjami klinicznymi w pracy, badań w Zakładzie Patomorfologii i Radiologii IMiDz, na co uzyskano zgodę odpowiednich kierowników. Czynniki ryzyka badano na czterech etapach: wyjściowo - przed rozpoczęciem leczenia, okres indukcyjnej fazy leczenia, okres realizacji zabiegu zasadniczego guza pierwotnego (procedura zabiegu, procedura badania patomorfologicznego) oraz proces leczenia po zabiegu zasadniczym. Uzyskane wyniki poddano wnikliwej analizie statystycznej. Obliczenia i analiza statystyczna

uzyskanych wyników została przeprowadzona starannie z wykorzystaniem właściwie dobranego pakietu statystycznego i kalkulacyjnego.

Wyniki zostały przedstawione w formie tabel, wykresów i rycin, zawartych na stronach 43-48.

Najciekawszy rozdział pracy to „Dyskusja” (str. 85-107). Autorka przedstawiła w niej obserwacje 129 pacjentów z rozpoznaniem osteosaroma, którzy byli leczeni w ciągu 8 lat w IMi Dz w Warszawie. Autorka przeanalizowała wpływ 33 czynników, które mogą oddziaływać na przebieg kliniczny choroby i dalsze rokowanie. W ocenie wyjściowej 129 pacjentów stwierdzono, że średni wiek chorych 13,6 lat był nieco niższy od danych z piśmiennictwa, co wynika z pediatrycznego profilu kliniki. Niemniej wiek zachorowania miał wpływ na przebieg kliniczny choroby, podobnie jak płeć, gdzie przeważała płeć męska (1:1,74). Kolejnym analizowanym czynnikiem rokowniczym była lokalizacja guza pierwotnego, bowiem złe rokowanie to dalsza nasada kości udowej i obecność wyjściowo przerzutów (płuca lub kości). Natomiast nie miało znaczenia w jakim ośrodku onkologicznym dokonano wstępnych badań diagnostycznych. W ocenie badań histopatologicznych wykazano następującą współzależność: im wyższe zróżnicowanie histologiczne w biopsji, tym większa szansa uzyskania klinicznej remisji, natomiast typ histologiczny nie miał większego znaczenia. Obserwacje pacjentów na dalszych etapach leczenia pozwoliły wyróżnić statystycznie zidentyfikowane czynniki złego rokowania: wyjściowo obecność przerzutów nowotworu bez względu na ich lokalizację, progresja choroby podczas leczenia indukcyjnego, przeprowadzone modyfikacje leczenia indukcyjnego, wydłużenie czasu pomiędzy biopsją diagnostyczną a zabiegiem resekcji guza pierwotnego, wydłużenie czasu pomiędzy I cyklem

chemioterapii a datą zasadniczego zabiegu chirurgicznego, wystąpienie złamania patologicznego, nie wykonanie zabiegu zasadniczego guza pierwotnego, nie uzyskanie radykalności zabiegu, wykonanie amputacji, odsetek martwicy w guzie po leczeniu indukcyjnym mniej niż 90%, wystąpienie progresji, modyfikacja schematu leczenia na chemioterapię kolejnej linii.

Doktorantka wykazała, że najlepsze rokowanie można uzyskać, gdy:

- odstęp czasowy pomiędzy datą biopsji a zabiegiem ostatecznym wynosi 2,99 miesiąca
- w sytuacji wyjściowej nie ma przerzutów
- jest możliwość wykonania oszczędzającego zabiegu z uzyskaniem radykalności
- nie modyfikowana jest chemioterapia pooperacyjna (dobra odpowiedź na chemioterapię)

W ocenie podsumowującej najważniejszym czynnikiem złego rokowania było brak możliwości wykonania radykalnego zabiegu operacyjnego guza, zaś najlepsze wyniki uzyskano w stanach realizacji zabiegu ostatecznego 2,99 miesiąca od biopsji, wyjściowo nie było przerzutów oraz wykonano radykalny zabieg ostateczny usuwający zmianę pierwotną.

Czynniki mające wpływ na wznowę lub zgon chorego po zakończeniu I linii leczenia uznano:

- wyjściowo obecność przerzutów odległych
- wydłużenie czasu od I cyklu chemioterapii do zakończenia leczenia
- nie wykonanie zabiegu radykalnego.

Wykazanie i udokumentowanie roli czynników źle i dobrze rokujących stanowi odpowiedź na cele pracy oraz są zarazem wnioskami z niej wynikającymi.

Podsumowanie

Przeprowadzone przez lek. Zofię Małas badania pod kierunkiem dwóch promotorów: prof. Anny Raciborskiej, Kierownika Kliniki Onkologii i Chirurgii Onkologicznej Dzieci i Młodzieży oraz promotora pomocniczego, dr Teresy Klepackiej, Kierownika Zakładu Patomorfologii IMiDz w Warszawie są pierwszą analizą wielu zmiennych w grupie dzieci, młodzieży i młodych dorosłych diagnozowanych i leczonych w IMiDz w Warszawie. Autorka w oparciu o wnikliwą analizę statystyczną jednoznacznie typuje czynniki odgrywające istotną rolę w przebiegu osteosarcomy, przewiduje ich rzutowanie na okres wolny od choroby oraz prowadzące do ryzyka progresji lub zgonu pacjenta. Przeprowadzone badania dokumentują wiodącą rolę w Polsce tego ośrodka łączącego postępowanie zabiegowe wraz z chemioterapią oraz z zakładami radiologicznymi, patomorfologicznymi i genetycznymi. Wnioski wynikające z przeprowadzonych badań są jednoznacznymi wskazówkami dla klinicysty w leczeniu tego nowotworu. Zarówno wstęp, jak i przeprowadzona dyskusja dokumentują wiedzę Doktorantki z tej dziedziny.

Za najcenniejsze spostrzeżenia Doktorantki uważam:

- wykazanie wzajemnych zależności metod diagnostyczno-terapeutycznych
- zaplanowanie czasu chemioterapii i zabiegów chirurgicznych
- rodzaj zabiegów chirurgicznych
- odpowiedź na pytanie, czy należy poszerzać i czynić bardziej agresywną chemioterapię
- pokazanie roli czasu w realizacji programów leczniczych, który także decyduje o szansie jaką stwarza się pacjentowi na uzyskanie klinicznej remisji

- wykazanie, że zabiegi okaleczające nie poprawiają efektu leczenia, a są dużym obciążeniem psychicznym i fizycznym na całe życie pacjenta.

Ostatnim rozdziałem są „Wnioski”. Wnioski powinny stanowić myśli, które wynikają z przeprowadzonego badania. Powinny być przejrzyste i jasne, zawierając pewien stopień uogólnienia i warto ująć je w punktach. W takiej sytuacji zamiast rozdziału „Wnioski” proponuję, żeby napisać „Podsumowanie i wnioski”, gdyż rozdział ten stanowi podsumowanie ujętego we wstępie i przedstawionego w rozprawie problemu badawczego oraz jest reasumpcją wyników.

Rozprawa doktorska ma układ typowy dla prac doktorskich. Składa się z 132 stron i obejmuje 6 następujących rozdziałów: wstęp, cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja oraz wnioski. Na końcu pracy Autorka umieściła wykaz wybranych skrótów w znacznym stopniu ułatwiający czytanie przewodu oraz pozwalający na unikanie niepotrzebnych powtórzeń. Dodatkowo rozprawa zawiera streszczenie w języku polskim i angielskim oraz piśmiennictwo i niezbędne załączniki jak: spis tabel (34), rycin (29) oraz cytowane piśmiennictwo składające się z 112 pozycji, w tym większość anglojęzycznych prac właściwie dobranych i aktualnych. Na pozytywne odnotowanie zasługuje też szata graficzna rozprawy. Praca napisana jest poprawnym językiem, przejrzystością i spójnością.

Uważam, że praca zasługuje na wyróżnienie, ponieważ wnioski z niej wynikające są istotnymi wskaźnikami jak leczyć pacjentów z rozpoznaniem mięsaka kościopochodnego. Badania przeprowadzono na znacząco ilościowo materiale klinicznym i poparto wnikliwą analizą statystyczną. Jest pierwszą publikacją w Polsce dotyczącą tego nowotworu opartą o

tak znaczący materiał kliniczny, który zgromadzono w jednym ośrodku w Instytucie Matki i Dziecka w Warszawie w okresie 8 lat.

Wszystkie opisane wcześniej elementy rozprawy doktorskiej lek. Zofii Małas stanowią o tym, że spełnia ona metodologiczne, strukturalne i merytoryczne wymogi przewidziane w art.13 ust.1 ustawy z dn.14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki, jest bowiem oryginalnym rozwiązaniem problemu naukowego oraz wykazuje ogólną wiedzę teoretyczną Doktorantki w uprawianej dyscyplinie naukowej. Doktorantka osiągnęła zamierzone cele, dając dowód umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Biorąc pod uwagę znaczną przydatność pracy klinicznej, wnioskuję o wyróżnienie pracy.

Przedstawioną rozprawę doktorską oceniam pozytywnie i proszę Wysoką Radę Naukową Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie o dopuszczenie Pani lek. Zofii Małas do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Teresa Stachowicz-Stencel

dr hab.n.med.Teresa Stachowicz-Stencel

Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii

Gdański Uniwersytet Medyczny

dr hab. n. med. Teresa Stachowicz-Stencel
specjalista chorób dziedzicznych,
onkolog i hematolog dziecięcej
nr 5557783