

Łódź, 7 stycznia 2019r

Dr hab. med. Beata Zalewska-Szewczyk
Klinika Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii
I Katedra Pediatrii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Recenzja

Rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

Lekarza medycyny Miłosza Jazdona

pt. „Ocena skojarzonego leczenia przeciwnowotworowego ze szczególnym uwzględnieniem radioterapii u dzieci z rozpoznaniem guzów tkanek miękkich”

Promotor: prof. dr hab. n. med. Katarzyna Derwich

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lekarza medycyny Miłosza Jazdona dotyczy niezwykle istotnego zagadnienia, jakim jest terapia guzów tkanek miękkich u dzieci. Mimo ogromnego postępu, który na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci nastąpił w diagnostyce i leczeniu nowotworów wieku dziecięcego, mięsaki tkanek miękkich (MTM) nadal stanowią poważne wyzwanie dla pediatrów-onkologów. Charakteryzują się one bardzo szybkim, naciekającym wzrostem i tendencją do tworzenia przerzutów, często obecnych już w chwili rozpoznania choroby. Niejednokrotnie obserwuje się również oporność tych nowotworów na stosowane cytostatyki, często również do rozwoju oporności dochodzi w czasie stosowania wielolekowej chemioterapii.

Znanych jest wiele czynników niekorzystnych prognostycznie w mięsakach tkanek miękkich. U dzieci należą do nich tzw. niekorzystna histologia (guzy te z założenia są odporne na chemioterapię), niekorzystna lokalizacja (tzw. lokalizacja okołooponowa, kończynowa oraz urogenitalna z zajęciem pęcherza i prostaty), duże zaawansowanie choroby w chwili rozpoznania, w tym duże wymiary guza pierwotnego oraz wiek dziecka w chwili zachorowania (gorsze rokowanie u niemowląt i dzieci powyżej 10 roku życia). Inną szczególną cechą mięsaków tkanek miękkich jest duża różnorodność tych nowotworów. Do grupy

Beata Zalewska-Szewczyk

tej zalicza się wszystkie nowotwory wywodzące się z tkanki mezenchymalnej, stąd liczy ona ponad 50 różnych typów). Zalicza się tu zarówno nowotwory o udokumentowanej wrażliwości na chemioterapię, jak też takie, w których chemioterapia jest całkowicie nieskuteczna. Dodatkowo w leczeniu mięsaków istotną trudność stanowi fakt, że są to guzy bardzo agresywne, szybko proliferujące, a tzw. okres prediagnostyczny (od pojawienia się pierwszych niepokojących objawów do chwili rozpoznania często zaawansowanej choroby) jest krótki. Kolejną charakterystyczną cechą mięsaków tkanek miękkich jest ich naciekający wzrost i obecność komórek nowotworowych w otoczeniu guza. W znacznym odsetku przypadków pierwotny doszczętny zabieg operacyjny nie jest możliwy bez okaleczenia pacjenta, czego u pacjentów pediatrycznych staramy się unikać.

Z opisanych powodów leczenie mięsaków tkanek miękkich jest trudne i obciążające dla pacjenta i wymaga zastosowania terapii skojarzonej: chemo-, radioterapii oraz zabiegu chirurgicznego. Wszystkie powyższe przesłanki uzasadniają podjęcie badań nad mięsakami tkanek miękkich, którego to ambitnego zadania podjął się Doktorant.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lekarza medycyny Miłosza Jazdona pt. „Ocena skojarzonego leczenia przeciwnowotworowego mięsaków tkanek miękkich ze szczególnym uwzględnieniem radioterapii” obejmuje 126 stron tekstu i składa się z 7 rozdziałów w typowym układzie:

1. Wstęp
2. Cele pracy
3. Pacjenci i metody
4. Wyniki
5. Dyskusja
6. Podsumowanie
7. Wnioski

Praca zawiera ponadto streszczenie w języku polskim i angielskim, a także spis piśmiennictwa, obejmującego 119 współczesnych pozycji Autorów polskich i zagranicznych. Doktorant umieścił również spis rycin, spis tabel oraz wykaz użytych w pracy skrótów, co znacznie ułatwia czytanie dysertacji.

W liczącym 20 stron Wstępie Doktorant omówił epidemiologię i charakterystykę kliniczną zasadniczych typów mięsaków tkanek miękkich,

stosując przyjęty w onkologii dziecięcej podział tych nowotworów na mięsaki typu rhabdomyosarcoma (RMS), rhabdomyosarcoma-like (RMSlike) (non-RMS) oraz non-rhabdomyosarcoma. Wśród mięsaków non-rhabdomyosarcoma doktorant szczegółowo omówił 6 spośród 38 znanych typów histologicznych. Nie jest wyjaśnione w pracy, dlaczego właśnie te podtypy Doktorant uznał za warte szczególnego omówienia. Można się domyślać, że zostały one wybrane, ponieważ pacjenci z tymi rozpoznaniem wchodzili w skład grupy badanej, jednak w tej samej grupie non-RMS występowały również pacjenci z innymi podtypami, które omówione nie zostały. Ponadto w opinii recenzenta podrozdział Wstępu poświęcony radioterapii powinien być bardziej szczegółowy, bowiem w tytule pracy jest zawarte sformułowanie: „ze szczególnym uwzględnieniem radioterapii”. Należałoby wobec powyższego bardziej dogłębnie omówić dotychczasowy stan wiedzy na temat zastosowania radioterapii w leczeniu MTM u dzieci, w tym również jej niekorzystnych następstw. Również we wstępie powinien znaleźć się zamieszczony w rozdziale „Pacjenci i metody” opis aktualnych metod terapeutycznych.

Doktorant postawił przed sobą ambitnie sformułowane cele badań, a mianowicie ocenę wyników leczenia pacjentów pediatrycznych z MTM, a także analizę czynników wpływających na wyniki leczenia, w tym analizę wpływu zastosowania radioterapii lub rezygnacji z radioterapii u tych pacjentów. Dodatkowym celem była analiza niepowodzeń terapeutycznych w grupie badanej. Cele pracy zostały sformułowane w sposób trafny i przejrzysty.

Grupę badaną wyjściowo stanowiło 62 pacjentów, u których rozpoznanie mięsaka tkanek miękkich zostało postawione w macierzystej Klinice Doktoranta. Czterech pacjentów wykluczono z dalszej analizy z powodu zmiany ośrodka leczącego. W tej grupie 53,2% stanowili pacjenci z RMS, 19,4% pacjenci z RMS-like oraz 27,4% pacjenci z non-RMS. Jakkolwiek w rozdziale „Pacjenci i metody” Doktorant w sposób wystarczający opisał grupę badaną, to nie wyszczególnił metod, którymi posługiwał się w analizie. Z zamieszczonych wyników można się domyśleć, że opierała się ona na studiowaniu dokumentacji medycznej każdego z pacjentów i uwzględniała ona oprócz podstawowych danych dotyczących płci, wieku w chwili zachorowania, typu MTM, znanych czynników prognostycznych także wystąpienie wznowy/zgonu dziecka, czas do wznowy/zgonu/czasu ostatniej obserwacji, a także danych dotyczących leczenia. Informacja na temat metod badawczych, a zwłaszcza

wyszczególnienie analizowanych parametrów powinno być jednak umieszczone w odpowiednim podrozdziale i jego brak stanowi poważny mankament pracy.

Należy zwrócić uwagę, że w wyniku zastosowanego leczenia i linii zaledwie 77,5% dzieci uzyskało CR. Przyczyną niepowodzenia terapeutycznego była w głównej mierze progresja choroby. Przeprowadzona przez Doktoranta analiza wskazuje, że wyniki leczenia MTM w naszym kraju nadal nie są zadowalające (5-letni OS wynosi 57%). Wyniki te odbiegają znacząco od wyników leczenia innych nowotworów dziecięcych (dla przykładu OS w ostrej białaczce limfoblastycznej wynosi 90%). Doktorant na podstawie przeprowadzonej przez siebie analizy potwierdził znaczenie radykalności zabiegu operacyjnego dla wyników leczenia dzieci z MTM. Nie udało mu się potwierdzić znaczenia pozostałych czynników prognostycznych, co najpewniej wynikało z niskiej liczebności grupy badanej.

Istotnym podmiotem analizy było znaczenie radioterapii w leczeniu MTM u dzieci. Jak wykazał Doktorant, zastosowanie radioterapii miało znaczenie dla przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń, natomiast nie wywarło korzystnego wpływu na przeżycie całkowite. Wynika z tego, że radioterapia ma duże znaczenie dla kontroli miejscowej, natomiast leczenie nawrotów MTM nie jest wystarczająco skuteczne. Jest to istotna informacja, płynąca z dokonanej analizy.

Kolejnym wnioskiem praktycznym płynącym z pracy jest wykazanie znaczenia radykalnego zabiegu chirurgicznego. Należy jednak pamiętać, że ze względu na duży potencjał proliferacyjny, naciekający wzrost i skłonność do szybkiego przerzutowania; w znacznej części przypadków taki zabieg nie jest możliwy jako zabieg pierwotny. Zabieg niedoszczętny jest związany z gorszym rokowaniem i skutkuje zarówno zwiększonym ryzykiem nawrotu miejscowego, jak i wytworzeniem przerzutów odległych.

Istotną obserwacją Doktoranta jest podkreślana przez Niego obserwacja, że w grupie badanej rozpoznanie MTM miało miejsce zbyt późno u większości pacjentów rozpoznanie choroby nastąpiło, kiedy była ona już zaawansowana. Jest to problem w całym kraju i zagadnienie to jest podnoszone przez wszystkich onkologów dziecięcych. Wskazuje to na potrzebę lepszego

kształcenia kadr medycznych w zakresie objawów i diagnostyk chorób nowotworowych u dzieci.

W opinii recenzenta rozprawa doktorska lekarza Miłosza Jazdona wymaga kilku zmian redakcyjnych. Jak wspomniano wcześniej, dostępne metody oraz zastosowanie i dotychczasowa wiedza nt. radioterapii w MTM u dzieci powinny być bardziej szczegółowo omówione we wstępie. Byłoby również korzystne, gdyby w dyskusji poświęcono jej odrębny podrozdział. W wielu miejscach Doktorant podkreśla, że „pierwszym etapem leczenia” lub „podstawą leczenia MTM” jest radykalny zabieg chirurgiczny. Jest to stwierdzenie prawdziwe tylko w przypadku gdy taki zabieg – doszczętny mikroskopowo (resekcja R0) - jest możliwy. W wielu przypadkach zaawansowanie miejscowe i/lub obecne przerzuty odległe przekreślają możliwość takiego zabiegu. Recenzent niejednokrotnie zetknął się z sytuacją, gdy guz był pierwotnie resekowany, a po kilkunastu dniach dziecko zgłaszało się z lokalnym nawrotem guza, którego wymiary przekraczały guz pierwotnie operowany. Decyzja o ewentualnym zabiegu pierwotnym powinna być podejmowana w ośrodku onkologicznym, po wykonanym badaniu NMR, przez zespół specjalistów: onkologa dziecięcego, chirurga z doświadczeniem w operowaniu guzów u dzieci oraz radiologa. W większości przypadków w Polsce pierwszym etapem leczenia jest chemioterapia neoadiuwantowa, oczywiście poprzedzona chirurgiczną biopsją guza i rozpoznaniem histopatologicznym.

Doktorant nie ustrzegł się również nieścisłości w redagowaniu pracy. W rozdziale „Pacjenci i metody”, opisując grupę badaną podał, że do badań zakwalifikowano 39 (62,9%) dziewczynek i 23 (37,1%) chłopców, podczas gdy w Tabeli 1 kilka wierszy poniżej podaje wartości odwrotne. Wniosek I ma inne brzmienie w pracy, a inne w streszczeniu. O ile ten zawarty w streszczeniu może być uznany za wynikający z pracy, to ten zawarty w rozdziale Wnioski w istocie wnioskiem nie jest i powinien być usunięty. Wniosek II powinien mieć brzmienie: chorzy w III i IV stopniu zaawansowania choroby w momencie rozpoznania wykazują gorsze wyniki leczenia w porównaniu z pacjentami z I i II stadium. We wniosku IV proponuję usunąć stwierdzenie: radioterapia jest ważnym elementem leczenia. Odnosząc się do wniosku VIII - grupy wtórnych MTM nie wyodrębniono ani w grupie badanej, ani przeprowadzono odpowiedniej analizy w rozdziale Wyniki. Recenzent znalazł zaledwie jeden opis

pacjenta z wtórnym MTM. Nie może to być podstawą do stwierdzenia zawartego we wniosku VIII.

Reasumując, Doktorant wykazał dobrą wiedzę kliniczną oraz umiejętność prawidłowej analizy uzyskanych wyników, a praca wnosi istotne informacje do aktualnej wiedzy na temat epidemiologii, obrazu klinicznego i wyników leczenia dzieci z MTM w Polsce. Może to stanowić podstawę do poprawy rokowania w tej grupie pacjentów.

Przedstawiona rozprawa spełnia wymogi określone w aktualnej Ustawie o Stopniach i Tytule Naukowym, tym samym zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. w Poznaniu o dopuszczenie lekarza medycyny Miłosza Jazdona do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Przedstawiony