

KATEDRA I KLINIKA PEDIATRII, HEMATOLOGII I ONKOLOGII
GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Elżbieta Adamkiewicz-Drożyńska

Ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk

Tel. 583492880

Fax. 583492950

hemonkp@gumed.edu.pl

Gdańsk, 19.12. 2018

Recenzja pracy doktorskiej lek. Miłosza Jazdona

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

Mięsaki tkanek miękkich (MTM) stanowią piątą co do częstości występowania heterogenną grupę nowotworów złośliwych u dzieci, wywodzącą się z embrionalnej tkanki mezenchymalnej i neuroektodermalnej. W ostatnich dekadach dokonał się duży postęp w leczeniu MTM u dzieci. Mimo to, rokowanie w stadiach zaawansowanych jest wciąż niezadowolające. Dlatego uważam, że przedstawiona mi do oceny praca porusza aktualną i mającą duże znaczenie praktyczne problematykę terapii MTM u dzieci.

Praca ma charakter opracowania monograficznego, zachowującego tradycyjny układ pracy doktorskiej. Wydruk komputerowy liczy wraz z piśmiennictwem i streszczeniami 126 stron, zawiera dokumentację graficzną obejmującą 33 ryciny i 25 tabel. Układ rozdziałów i ich proporcje są dobrze dobrane, choć „Dyskusja” jest wyraźnie najkrótsza. Praca została napisana poprawnym językiem, odpowiednim dla tego typu rozpraw naukowych. Nietypowym rozwiązaniem jest prezentacja tekstu jedynie na jednej stronie wydruku, co wprawdzie bardzo ułatwia czytanie rozprawy, jednak z punktu widzenia ekologicznego nie powinno być zabiegiem powszechnym.

Rozdział wstępny podzielony jest na kilka podrozdziałów, w których Autor przedstawił zarówno ogólną charakterystykę MTM u dzieci, jak i szczegółową charakterystykę trzech głównych grup MTM – *RMS*, *RMS-like* oraz *non-RMS-like*. Opierając się w większości na nowych danych dostępnych w piśmiennictwie, Doktorant przedstawił dane epidemiologiczne, cechy histopatologiczne oraz genetyczne, lokalizację, zasady terapii i rokowanie w tych nowotworach. Autor wymienił również metody terapeutyczne oparte na nowoczesnych technikach chirurgicznych i radioterapii (RTX), podkreślając rolę kontroli miejscowej choroby. Doktorant przedstawił czynniki wpływające na dawkę i obszar napromieniania guza pierwotnego. W tym miejscu należałoby dodać, iż typ histologiczny guza w grupie RMS również wpływa na te dwie składowe przy planowaniu RTX. Pragnę zwrócić jednak uwagę, iż w terminologii medycznej, mówiąc o radioterapii, nie używa się sformułowania „naświetlanie”. Właściwym sformułowaniem jest „napromienianie”.

Kolejny podrozdział *Wstępu* bardzo słusznie poświęcił Autor nowym metodom leczenia, które w ostatnim czasie budzą duże nadzieje, szczególnie u chorych z nawrotowymi mięsakami, opornymi na standardowo stosowane leki cytostatyczne. Ich zastosowanie jest możliwe dzięki lepszemu poznaniu biologii nowotworów oraz stwierdzeniu mutacji genetycznych, stanowiących potencjalny punkt uchwytu dla terapii celowanych. Do takiego rodzaju terapii należą omówione przez Doktoranta inhibitory mTOR czy inhibitory kinazy tyrozynowej. Wprowadzenie tej grupy leków u wybranych chorych może przyczynić się do poprawy ostatecznych wyników leczenia onkologicznego. Warto może byłoby w pracy wspomnieć o doświadczeniach kliniki w stosowaniu tych leków i koniecznych procedurach, by leki te móc zastosować u dzieci.

Autor we *Wstępie* wykazał się dużą wiedzą na temat poruszanych zagadnień, a wszystkie informacje (poza kilkoma niejasnościami wymienionymi powyżej) podane są w zwięzły, a jednocześnie zrozumiały dla czytelnika sposób.

W swej pracy Autor sformułował jeden cel nadrzędny i cztery cele szczegółowe. Celem głównym pracy było dokonanie oceny leczenia pacjentów z rozpoznaniem MTM, u których zastosowano skojarzone leczenie onkologiczne według Protokołów CWS, realizowanych w Klinice Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej (KOHITP) Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w latach 2007-2017. W celach szczegółowych zaplanowano analizy czynników prognostycznych, roli RTX oraz przyczyn niepowodzeń leczenia MTM u dzieci. Postawione cele należy uznać za dobrze i jasno sformułowane.

Praca miała charakter retrospektywny i oparta została na analizie dokumentacji medycznej KOHITP w Poznaniu. Liczebność grupy badanej wynosiła 62 chorych. Do badanej grupy włączono wyłącznie pacjentów, u których rozpoznanie MTM zostało postawione przez dwa niezależne ośrodki patomorfologiczne. Z dalszych analiz wykluczono 4 chorych, u których niemożliwe było monitorowanie przebiegu i wyniku leczenia. Wszystkie dzieci były leczone wg protokołów terapeutycznych dla MTM, przyjętych przez Polską Pediatriczną Grupę ds. Leczenia Guzów Litych (PPGLG).

Charakteryzując grupę badaną Doktorant wziął pod uwagę następujące zmienne kliniczne: wiek i płeć dziecka, rozpoznanie histopatologiczne, lokalizację i wielkość guza pierwotnego, stadium zaawansowania choroby w oparciu o klasyfikację TNM i IRS. Autor podkreślił czynniki prognostyczne *RMS*, na podstawie których chorych z tym podtypem MTM kwalifikuje się do określonych grup ryzyka, warunkujących określoną terapię p/nowotworową. Szczegółowo również omówił czynniki prognostyczne i zasady leczenia w pozostałych dwóch podtypach MTM – grupie *RMS-like* oraz *non-RMS-like*. Proponuję, by ujednolicić nomenklaturę – Autor w pracy używa zamiennie terminów *non-RMS-like* i *non-RMS* bez wyjaśnienia, czy dotyczą one tej samej grupy chorych.

Wyniki przedstawiono rzetelnie na 33 rycinach i w 25 tabelach. Zarówno ryciny jak i tabele przedstawiają w sposób szczegółowy zależności pomiędzy analizowanymi czynnikami klinicznymi, a wynikami leczenia. Uważam, że cenne byłoby zamieszczenie przez Autora podsumowań najważniejszych wyników przedstawionych w tabelach, jak również podjęcie trudu połączenia w jednej większej tabeli kilku mniejszych (przykładem może być bardzo czytelna tabela 25 z dalszej części *Wyników*). Pomogłoby to czytelnikowi w analizie uzyskanych przez Doktoranta rezultatów i porównanie podgrup chorych.

Badana grupa była bardzo heterogenna, co utrudniło Doktorantowi wyciągnięcie jasnych wniosków. W tej sytuacji słusznie zastosował On w pracy dodatkowo analizy opisów przypadków, co umożliwiło szczegółowe przedstawienie przebiegu choroby i zastosowanych metod terapeutycznych u poszczególnych pacjentów, których nie dało się lub nie było celowe łączyć w jedną grupę badaną.

U zdecydowanej większości dzieci chorobę rozpoznano w stadiach bardzo zaawansowanych regionalnie lub przerzutowych. Dobrze byłoby zamieścić dane nt. lokalizacji przerzutów odległych w analizowanych trzech podtypach MTM. Wśród badanych chorych tylko u pojedynczych możliwe było przeprowadzenie doszczętnego mikroskopowo zabiegu pierwotnej resekcji guza (2/33 z *RMS*, żaden z 12 z *RMS-like* i 3/17 z *non-RMS-like*).

Jak słusznie zauważył Doktorant, świadczy to o zbyt późnym zgłaszaniu się do lekarza rodziców dzieci z MTM lub zbyt późnym rozpoznawaniu tych nowotworów na etapie lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. Nakłada to na onkologów dziecięcych obowiązek edukacyjny w postaci regularnych szkoleń dla lekarzy POZ, pediatrów i chirurgów dziecięcych.

Wyniki leczenia w grupach badanych były istotnie gorsze od uzyskiwanych w innych ośrodkach europejskich. We wszystkich podgrupach zmarło ponad 30% chorych. W grupie non-RMS-like wśród przyczyn niepowodzeń dominowała pierwotna oporność na CHT i RTX, w podgrupie RMS – wznowy choroby. Zaskakuje fakt, iż wystąpiły one u prawie 40% dzieci z RMS, w tym aż u 8 z 11 dzieci z podtypem zarodkowym! Co więcej, niemal u żadnego z tych dzieci nie udało się osiągnąć II remisji, co stało się podstawą wniosku 7. o nieskuteczności terapii wznów RMS wg protokołu CWS-guidance. Myślę, że wniosek ten sformułowany jest nieco zbyt kategorycznie, do czego nie upoważnia analiza niezbyt licznej i heterogennej grupy chorych z wysoce agresywnymi podtypami MTM o najwyższym zaawansowaniu klinicznym. Z drugiej strony, osobiście zgadzam się z Doktorantem, iż potrzebne są w leczeniu MTM nowe terapie oparte na molekularnych czynnikach prognostycznych. Rozwiązaniem może stać się stosowanie nowych terapii celowanych, o których słusznie wspomina Doktorant, upatrując w nich nadziei dla niektórych chorych opornych na standardowe linie leczenia.

W swej pracy Doktorant oceniał wpływ wybranych czynników kliniczno-patologicznych na prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia całkowitego (5-l-OS), wolnego od zdarzeń (5-l-EFS) i wolnego od wznowy (5-l-RFS). Istotnie lepsze wyniki leczenia uzyskano w przypadku doszczętności zabiegu operacyjnego oraz korzystnej lokalizacji guza pierwotnego. Co dziwne, nie wykazano różnic w przeżyciu pomiędzy dziećmi z RME i RMA, mięsakami zlokalizowanymi i przerzutowymi. MTM z zajęciem regionalnych węzłów chłonnych i bez, oraz u dzieci poddanych napromienianiu i tych, które tej metody leczenia nie otrzymały.

W tym miejscu należy wyraźnie zaznaczyć, że zastosowane przez Doktoranta metody statystyczne nie są analizą wieloczynnikową, tylko jednoczynnikową, analizującą osobno wpływ wielu różnych czynników prognostycznych. Stąd wszystkie wnioski należy traktować mniej jednoznacznie.

Wartością recenzowanej pracy jest analiza dotycząca znaczenia RTX w leczeniu MTM u dzieci. Ważnym spostrzeżeniem było, że zdecydowana większość chorych powyżej 3 roku życia otrzymywała planowo napromieniania zgodnie z protokołem. Głównym powodem dyskwalifikacji pacjentów z przeprowadzenia RTX był młody wiek dziecka oraz progresja choroby. Wśród chorych zdyskwalifikowanych z RTX z powodu wieku, jedynie dwoje dzieci żyje

w remisji choroby. Analiza ta podkreśla jak ważną rolę odgrywa leczenie miejscowe w leczeniu MTM. Dlatego dyskwalifikacja z RTX u najmłodszych pacjentów powinna być zawsze szeroko dyskutowana w gronie ekspertów, a decyzja o rezygnacji z tej metody terapeutycznej - indywidualizowana. Należy docenić w tym miejscu przeprowadzoną przez Autora dyskusję na temat roli protonoterapii w leczeniu MTM u dzieci, głównie z lokalizacją okołoozonową guza, gdzie radykalność zabiegu chirurgicznego jest w zasadzie niemożliwa do osiągnięcia. Z ostatnich danych przedstawianych na SIOPie w listopadzie 2018 wynika, że niepokojący jest duży odsetek miejscowych nawrotów choroby w centrum obszaru, poddanego protonoterapii, a nie na jego granicy, jak w klasycznej radioterapii. Potrzeba więc dłuższego okresu obserwacji, aby wyciągnąć jednoznaczne wnioski na temat roli protonoterapii w MTM u dzieci.

Dyskusja, choć zwięzła, przeprowadzona jest dojrzałe. Opierając się na wynikach badań własnych oraz danych z piśmiennictwa Doktorant przeprowadził rzetelną i krytyczną analizę uzyskanych wyników. Doceniam umiejętność logicznego rozumowania, wiedzę i doświadczenie kliniczne Doktoranta, wyraźnie widoczne w sposobie analizowania nietypowych wyników, odbiegających od danych z literatury.

Piśmiennictwo obejmuje 119 dobrze dobranych i w większości w pełni aktualnych pozycji. Manuskrypt zawiera jasno napisane streszczenie w języku polskim oraz dobrze przetłumaczone streszczenie w języku angielskim.

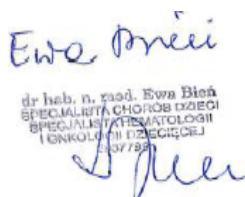
Tematu, którego zdecydowanie zabrakło mi w rozprawie jest skuteczność operacji odroczonej w I linii leczenia oraz zabiegów resekcji wznów lokalnych MTM. Jak wspomniał Doktorant, leczenie miejscowe odgrywa ogromną rolę w leczeniu MTM i podstawowym celem stosowanych metod terapii systemowej jest doprowadzenie do operacyjności ogniska pierwotnego i przerzutów. Jest to szczególnie ważne u dzieci, u których nie można zastosować RTX.

Analiza materiału pozwoliła Autorowi na wyciągnięcie ośmiu wniosków. Wnioski trzeci i czwarty nie wynikają z uzyskanych wyników analiz statystycznych w badanej grupie, powinny więc zostać usunięte lub przeredagowane. Pozostałe wnioski odpowiadają na postawione cele i oparte są na uzyskanych wynikach pracy z zastrzeżeniem sugestii złagodzenia wspomnianego wcześniej wniosku 7. Wniosek 8 opiera się na wynikach terapii jednego chorego, więc w mojej ocenie nie jest konieczny.

Przedstawioną pracę lek. Miłosza Jazdona pod tytułem „Ocena skojarzonego leczenia przeciwnowotworowego ze szczególnym uwzględnieniem radioterapii u dzieci z rozpoznaniem guzów tkanek miękkich” oceniam dobrze. Stanowi ona samodzielny i oryginalny dorobek naukowy, który poszerza naszą wiedzę dotyczącą omawianego zagadnienia. Kandydat wykazał zdolność samodzielnej pracy naukowej, doboru właściwych metod opracowania klinicznego oraz dyskusji piśmiennictwa. Zawarte w recenzji nieliczne uwagi krytyczne nie umniejszają merytorycznej wartości pracy. Stwierdzam, że oceniana rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595, z późn. zm).

Z tego względu mam zaszczyt przedstawić wniosek do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu dopuszczenie lek. Miłosza Jazdona do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku



dr hab. n. med. Ewa Bień
SPECJALISTA CHOROÓB DZIECI
SPECJALISTA REUMATOLOGII
ONKOLOGII DZIECIĘCIEJ
13/7/20

Dr hab. n. med. Ewa Bień, prof. nadzw. GUMed