

Bydgoszcz, dnia 20 stycznia 2020 roku

prof. zw. dr hab. med. Wojciech Zegarski
Katedra Chirurgii Onkologicznej
Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytetu im. Mikołaja Kopernika w Toruniu

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Katarzyny Kozak
nt. „Analiza wyników leczenia skojarzonego chorych na mięsaka
maziówkowego o miejscowym zaawansowaniu”**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski

Tytuł rozprawy doktorskiej „Analiza wyników leczenia skojarzonego chorych na mięsaka maziówkowego o miejscowym zaawansowaniu” właściwie odzwierciedla sformułowane przez Doktorantkę cele badawcze oraz treść opracowania.

Praca została zaplanowana w sposób właściwy i dotyczy bardzo ważnego zagadnienia jakim jest leczenie chorych na mięsaka maziówkowego. Mięsaki tkanek miękkich (MTM) są grupą litych nowotworów złośliwych wywodzących się z komórek pochodzenia mezenchymalnego. W Polsce rocznie notuje się 1000 zachorowań na MTM, stanowi to około 1% wszystkich nowotworów złośliwych wśród osób dorosłych. Światowa Organizacja Zdrowia w danych z 2013 roku wykazuje ponad 100 podtypów MTM różniących się pod względem histologicznym molekularnym i klinicznym. Mięsak maziówkowy (synovial sarcoma) występuje stosunkowo rzadko, bo stanowi około 5% wszystkich mięsaków tkanek miękkich. Jednak jest 3 najczęstszym mięsakiem tkanek miękkich o lokalizacji kończynowej.

Praca została zawarta na 99 stronach wydruku komputerowego z podziałem na rozdziały stanowiące klasyczny układ pracy. W pracy wykorzystano 136 pozycji piśmiennictwa zarówno polskiego, jak i w zdecydowanej większości anglojęzycznego, właściwie dobranego i wykorzystanego ułożonego w kolejności cytowanych pozycji.

W rozprawie zawarto 21 tabel i 33 ryciny znakomicie dokumentujące badania. W sposób jasny określono cele pracy, gdzie przedmiotem analizy była ocena leczenia skojarzonego u chorych na mięsaka maziówkowego o zaawansowaniu miejscowym realizowanego w ramach jednoośrodkowego badania klinicznego "Leczenie w sposób skojarzony dorosłych chorych na mięsaki tkanek miękkich typu sarcoma synoviale przy zastosowaniu chemioterapii i radioterapii przedoperacyjnej".

Określono również szczegółowe cele pracy, gdzie przedmiotem analizy była:

1. Ocena skuteczności leczenia skojarzonego według opracowanego własnego schematu badawczego u chorych na miejscowo zaawansowanego mięsaka maziówkowego na podstawie analizy 5-letnich przeżyć. Za punkty końcowe przyjęto przeżycia całkowite, przeżycia wolne od wznowy miejscowej i przeżycia wolne od przerzutów odległych oraz przeżycia wolne od nawrotu choroby,

2. Określenie wpływu na analizowane punkty końcowe następujących zmiennych:
- czynniki kliniczne: wiek, płeć, stopień zaawansowania klinicznego, wielkość guza pierwotnego, lokalizacja guza pierwotnego, wariant histologiczny, stopień złośliwości histologicznej; - czynniki związane ze stosownym leczeniem: status choroby przy rozpoczęciu leczenia skojarzonego oraz stopień radykalności przeprowadzonego zabiegu operacyjnego (R0,R1,R2)

3. Ocena wykonalności oraz bezpieczeństwa schematu intensywnego leczenia u dorosłych chorych.

Łącznie analizą objęto 171 chorych, 96 kobiet i 75 mężczyzn na mięsaka maziówkowego w 2 i 3 stopniu zaawansowania, leczonych w Centrum Onkologii w Warszawie w latach 1997-2014. 77 chorych leczonych było leczonych z powodu guza pierwotnego, 64 chorych zostało skierowanych po leczeniu chirurgicznym bez uprzedniej biopsji diagnostycznej (bez wznowy miejscowej), a 30 chorych z powodu klinicznej wznowy miejscowej. U wszystkich potwierdzono rozpoznanie histopatologiczne w Zakładzie Patomorfologii w CO w Warszawie. Zastosowanie chemioterapii uzupełniającej zakładało podanie przed leczeniem chirurgicznym 2 cykli ifosfamid w dawce $1,7 \text{ g/m}^2$ na dobę w dniach 1 do 7 w cyklu co 21 dni. Po zabiegu chirurgicznym podawano 2 cykle dokсорubicyny z cisplatyną w dniach 1 – 3 w cyklu co 21 dni oraz 2 cykle ifosfamid według schematu przedoperacyjnego. Poza chorymi poddanymi amputacji kończyny wszyscy chorzy otrzymali radioterapię przedoperacyjną. Leczenie chirurgiczne przeprowadzano w ciągu 3 do 7 dni od zakończenia radioterapii. Mediana czasu obserwacji wyniosła 114 miesięcy (zakres 3-244 miesięcy). Do momentu analizy danych odnotowano 69 zgonów. Mediana wielu chorych

wyniosła 33 lata (zakres 17-69 lat). Do najczęstszych lokalizacji guza pierwotnego należały: kończyna dolna -121, kończyna górna -32. U 70% chorych średnica guza pierwotnego była większa niż 5 cm, mediana 8 cm (zakres 2-30 cm).

W badanej grupie wykazano 74% 5-letnich przeżyć całkowitych.

Autorka pracy wykazała, że czynnikami rokowniczymi związanymi z gorszymi przeżyciami całkowitymi były: płeć męska, wiek powyżej 35 lat, cecha T3-T4 i stopień zaawansowania choroby IIIA i IIIB. Analiza wieloczynnikowa dla przeżycia całkowitego wykazała, że niezależnymi niekorzystnymi czynnikami były: wiek powyżej 35 roku życia, płeć męska, większy rozmiar guza oraz wariant histologiczny inny niż monofazowy. Ocena 5-letnich przeżyć wolnych od nawrotu miejscowego wyniosła 80%. Na podstawie analizy jednoczynnikowej wykazano, że płeć męska, wycięcie guza bez uprzedniej biopsji diagnostycznej oraz dodatnie marginesy chirurgiczne wiązały się z gorszymi przeżyciami wolnymi od nawrotu miejscowego. W analizie wieloczynnikowej wykazano, że jedynym niezależnym niekorzystnym czynnikiem dla przeżyć wolnych od nawrotu miejscowego jest płeć męska. 5-letnie przeżycia wolne od przerzutów odległych i nawrotu choroby wyniosły odpowiednio 61% i 53%. Jednoczynnikowa analiza wykazała, że czynniki związane z gorszymi MFS i DFS były: wiek większy niż 35 lat, płeć męska, wariant histologiczny inny niż monofazowy, cecha T3 i T4 oraz stopień zaawansowania IIIA i IIIB. Większość chorych 87% otrzymała wszystkie zaplanowane cykle chemioterapii (n=6). Najczęstszą przyczyną przerwania chemioterapii przedoperacyjnej były powikłania po gojeniu rany oraz toksyczność hematologiczna, toksyczność wątrobowa oraz progresja choroby. Redukcji dawki chemioterapii uzupełniającej wymagało 18% chorych.

Autorka wyciągnęła wnioski korespondujące z celami pracy. Stwierdza, że zastosowanie intensywnego leczenia skojarzonego u chorych dorosłych na miejscowo zaawansowanego mięsaka maziówkowego pozwala uzyskać długotrwałe przeżycia w znaczącym odsetku chorych. Niniejsza analiza potwierdza znaczenie dobrego planowego leczenia chirurgicznego oraz znaczenie ujemnych marginesów chirurgicznych w uzyskaniu kontroli miejscowej. Wykazano, że wiek, płeć, zaawansowanie choroby oraz podtyp histologiczny są niezależnymi czynnikami rokowniczymi dla przeżycia całkowitego.

Podsumowując pracę oceniam jako bardzo wartościową opartą na dużej grupie chorych z wieloletnim czasem obserwacji, co jest znaczącym osiągnięciem Doktoranki i ośrodka z którego praca pochodzi. Praca stanowi wartościowe naukowe opracowanie, które jest przydatne dla chirurgów onkologów i chirurgów ogólnych, którzy na co dzień spotykają

się z mięsakami maziówkowymi. Jediną techniczną uwagą edytorską jest prośba o zamieszczenie spisu tabel i wykresów, co ułatwiłoby odczytywanie istotnych danych.

Cała praca jest przygotowana w sposób przemyślany i wskazuje na dojrzałość naukową Doktorantki.

W świetle powyższych uwag, oceniam rozprawę doktorską lek. Katarzyny Kozak wysoko i wnioskuję do Wysockiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii w Warszawie o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie z uwagi na wysoką wartość merytoryczną pracy, dużą grupę chorych i wieloletni czas obserwacji oraz znakomite opracowanie i wyciągnięcie wartościowych i przydatnych z punktu widzenia praktyki klinicznej wniosków pracy składam propozycję do Wysockiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii w Warszawie o wyróżnienie rozprawy.

Kierownik
Kliniki Chirurgii Onkologicznej
Prof. dr hab. n. med. Wojciech Zegarski

