



Oddział Kliniczny Onkologii
Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie
Kierownik Oddziału oraz Katedry i Kliniki Onkologii
Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum
Prof. dr hab. n. med. Piotr Wysocki

30-688 Kraków, ul. Jakubowskiego 2
tel. 012 400 3200 fax 012 400 3217



Kraków, 2020-03-12

RECENZJA

rozprawy doktorskiej lek. med Katarzyny Kozak

„Analiza wyników leczenia skojarzonego chorych na mięsaka maziówkowego o miejscowym
zaawansowaniu”

Mięsaki tkanek miękkich (MTM) są złośliwymi nowotworami litymi pochodzenia mezenchymalnego. Co roku w Polsce notuje się około 1000 nowych zachorowań i około 500 zgonów. Mięsak maziówkowy jest relatywnie rzadkim podtypem MTM i stanowi około 5-9% wszystkich przypadków tych nowotworów. Występuje on najczęściej w 3. i 4. dekadzie życia, z taką samą częstością u obu płci, a lokalizuje się przede wszystkim w obrębie kończyny dolnej. Przebieg kliniczny mięsaków maziówkowych jest agresywny, a nawroty występują najczęściej w ciągu 2 lat po zakończeniu leczenia o założeniu radykalnym. Przerzuty odległe stwierdzane są już w momencie diagnozy u około 18% chorych. Jedną z typowych cech molekularnych mięsaków maziówkowych jest swoista translokacja chromosomowa t(Z;18)(p11.2;q112), która obecna jest zarówno w guzach pierwotnych, wznowach miejscowych jak i przerzutach odległych. Na przestrzeni kilku ostatnich dekad, w odróżnieniu od zmian, które dokonały się w leczeniu większości zaawansowanych, złośliwych nowotworów nabłonkowych lub hematologicznych i przełożyły się na znaczącą poprawę rokowania chorych, leczenie systemowe mięsaków zmieniło się w nieporównanie mniejszym zakresie. Oprócz pojedynczych MTM, w przypadku których zdefiniowano molekularne cele terapeutyczne i wykazano wysoką aktywność terapii celowanych, nadal w przypadku większości



zaawansowanych mięsaków takich jak mięsak maziówkowy – podstawową formą leczenia systemowego pozostaje chemioterapia. W przypadku wczesnych mięsaków maziówkowych, w ramach postępowania terapeutycznego o założeniu radykalnym stosuje się przede wszystkim leczenie chirurgiczne skojarzone z przedoperacyjną radioterapią. Rola uzupełniającej chemioterapii, oprócz mięsaków prążkowanokomórkowych i drobnokomórkowych, nie jest jednoznacznie określona. Liczne badania kliniczne i metaanalizy nie dostarczyły definitywnych dowodów na skuteczność oraz optymalny schemat stosowania chemioterapii w postępowaniu okołoperacyjnym. W tym kontekście należy wysoko ocenić wybór tematu pracy doktorskiej, którym stała się ocena wyników leczenia skojarzonego u chorych na miejscowo-zaawansowanego mięsaka maziówkowego leczonych w Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków NIO-PIB.

Biorąc pod uwagę dostępne w dysertacji dane, trudno się zgodzić z deklaracją Doktorantki, że leczenie było prowadzone w ramach badania klinicznego. Brakuje bowiem informacji na temat założeń badania, protokołu oraz akceptacji protokołu przez komisję bioetyczną. W związku z powyższym można w tym przypadku mówić jedynie o retrospektywnej analizie chorych leczonych w referencyjnym ośrodku w latach 1997-2014 zgodnie z jedną, ustaloną strategią terapeutyczną.

Zwięzły i treściwy wstęp dobrze zapoznaje czytelnika z epidemiologią, diagnostyką i rokowaniem chorych na mięsaka maziówkowego. Dodatkowo dużo miejsca poświęcono opisom strategii terapeutycznych stosowanych w leczeniu tego nowotworu.

U wszystkich chorych z dostępnym materiałem tkankowym, u których w latach 1997-2014 postawiono rozpoznanie mięsaka maziówkowego na podstawie badania histopatologicznego a nie molekularnego, przeprowadzono weryfikację rozpoznania w oparciu o badanie FISH (ocena obecności genu fuzyjnego *SS18/SSX*). W pracy nie zawarto jednak informacji ani o liczbie chorych, u których takie badanie przeprowadzono, ani o liczbie chorych, u których nie potwierdzono pierwotnego rozpoznania patomorfologicznego i wyłączono ich z ostatecznej analizy. Recenzent zakłada, że liczba chorych poddanych analizie (171) stanowi liczbę pacjentów z potwierdzonym molekularnie rozpoznaniem mięsaka maziówkowego.



Doktorantka podaje, że zastosowany w analizowanej populacji, nietypowy plan leczenia skojarzonego jest autorskim planem Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich Kości i Czerniaków. Niewątpliwie można się z tym zgodzić, ponieważ jest to bardzo nietypowy schemat leczenia okołooperacyjnego. Zaskakującym jest wykorzystanie cisplatyny, która jest lekiem o całkowicie nieudowodnionej aktywności w terapii mięsaków maziówkowych. Autorka nie komentuje ani nie powołuje się jednak na żadne źródła i dowody naukowe uzasadniające stosowanie pochodnych platyn w terapii MTM,

Zgodnie z informacjami zawartymi w pracy doktorskiej, stopień złośliwości histologicznej, który był analizowany pod kątem wartości prognostycznej, był oceniony tylko u 47% chorych. Brak jednak informacji, dlaczego nie przeprowadzono weryfikacji stopnia złośliwości. Czy była to ta sama grupa, w której nie przeprowadzono weryfikacji obecności genu fuzyjnego *SS18/SSX* z uwagi na brak materiału? Jeżeli tak, to czy należy zrozumieć, że w grupie 171 chorych stopień złośliwości został określony jedynie u 80 chorych?

W analizie parametrów przeżyć zaskakuje fakt, że odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych w populacji chorych o relatywnie dobrym rokowaniu jest taki sam lub bardzo zbliżony do odsetka przeżyć 5-letnich wolnych od przerzutów odległych (G2 70% vs 70%, TNM II 86% vs 85%, odpowiednio dla OS i MFS). Mogłoby to sugerować, że agresywne leczenie systemowe miało niekorzystny wpływ na przeżycia chorych z grupy lepszego rokowania. Tego typu zależność może również sugerować związek pomiędzy starszym wiekiem (>35 rż) a gorszym rokowaniem w odniesieniu do parametrów przeżycia.

Zdaniem Recenzenta w analizie brakuje oceny rokowania odległego (OS, MFS, RFS) u chorych poddawanych leczeniu w pierwszej dekadzie prowadzenia analizy np. 1997-2007 vs 2008-2014. Taka ocena mogłaby wskazać również na istotną rolę postępu w zakresie leczenia miejscowego, systemowego i wspomagającego jaki się dokonał w ostatniej dekadzie w terapii mięsaków (wprowadzenie inhibitorów kinaz tyrozynowych, modyfikacja strategii terapii sekwencyjnej).

Zaskakującym dla Recenzenta jest stwierdzenie Doktorantki, stanowiące pierwsze zdanie w rozdziale „Omówienie wyników”, że podstawowym celem w leczeniu chorych na mięsaka maziówkowego jest uzyskanie kontroli miejscowej. Doktorantka jako specjalista onkologii klinicznej powinna sobie zdawać sprawę, że najważniejszym celem leczenia



onkologicznego, niezależnie od typu nowotworu jest wyleczenie chorego. Kontrola miejscowa, podobnie jak eliminacja mikroprzerzutów jest jednym z warunków powodzenia leczenia radykalnego.

Wymienione niewielkie uwagi nie zmieniają mojej pozytywnej oceny recenzowanej rozprawy doktorskiej. Nieliczne błędy stylistyczne i interpunkcyjne nie obniżają jej ogólnej wartości, a praca doktorska lek Katarzyny Kozak jest bardzo wartościowa. Stanowi kompleksowe podsumowanie zdefiniowanej, autorskiej strategii leczenia skojarzonego w dużej, homogennej populacji chorych z rozpoznaniem mięsaka maziówkowego. Większość przeprowadzanych analiz potwierdza wnioski płynące z innych opracowań naukowych w odniesieniu do znaczenia określonych czynników prognostycznych. Niewątpliwie, jednym z najbardziej istotnych wniosków płynących z pracy jest znaczenie kompleksowej opieki nad chorymi z rozpoznaniem mięsaka maziówkowego w specjalistycznych ośrodkach onkologicznych dedykowanych leczeniu tej choroby.

Wnoszę do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii – PIB o dopuszczenie lek. med. Katarzyny Kozak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

prof. dr hab. med. Piotr Wysocki