



Prof. zw. dr hab. med. Wojciech P. Polkowski
Kierownik Kliniki Chirurgii Onkologicznej
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Lublin, 3 października 2015r.

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Hanny Koseła-Paterczyk pt.
Skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania hipofrakcjonowanej radioterapii
przedoperacyjnej w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem miejscowo
zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich kończyn i tułowia.

Mięsaki tkanek miękkich (MTM) stanowią około 1% wszystkich nowotworów złośliwych u osób dorosłych, czyli około 1000 nowych przypadków w Polsce, mogą występować w każdej lokalizacji, jednak ponad 50% MTM jest zlokalizowanych na kończynach, a około 35% śród- lub pozaotrzewnowo. W każdym przypadku chorego na MTM obowiązuje zasada wielospecjalistycznego leczenia z uwzględnieniem przed- lub pooperacyjnego napromieniania i/lub chemioterapii, które wraz z postępowaniem rekonstrukcyjnym, pozwala oszczędzić kończynę w ponad 90% przypadków. Podstawowym zadaniem w leczeniu mięsaków jest zapewnienie kontroli miejscowej choroby. Trwałe wyleczenie chorego na MTM można osiągnąć tylko poprzez radykalne leczenie chirurgiczne ogniska pierwotnego. Jest ono zazwyczaj utrudnione poprzez stosunki anatomiczne, brak rzeczywistych przedziałów mięśniowych, bezobjawowy wzrost guza do dużych rozmiarów i naciekanie życiowo ważnych narządów. W przypadkach miejscowo zaawansowanych można rozważyć przedoperacyjne napromienianie. W większości przypadków właściwie wykonane operacje oszczędzające w skojarzeniu z radioterapią zapewniają optymalną kontrolę miejscową nowotworu i przeżycia całkowite. Wskazana jest indywidualizacja skojarzonego leczenia chorych na miejscowo zaawansowane

MTM z ryzykiem uogólnienia, gdzie należy rozważyć zastosowanie chemioterapii i radioterapii przedoperacyjnej.

Ze względu na niezwykle trudny do osiągnięcia mikroskopowo radykalny (R0) wynik pierwotnego leczenia chirurgicznego MTM, wspomagające zastosowanie napromieniania od wielu lat budziło wiele nadziei w zespołach wielodyscyplinarnych z wyboru koncentrujących swoje wysiłki nad poprawą wyników leczenia rzadkich nowotworów złośliwych. Dlatego też podjęcie przez doktorantkę badania w celu oceny wyników i bezpieczeństwa hipofrakcjonowanej radioterapii przedoperacyjnej u chorych na miejscowo zaawansowane MTM jest poznawczo uzasadnione i może mieć znaczenie dla optymalizacji postępowania leczniczego.

We wstępie swojej rozprawy (strony 7-19) doktorantka przedstawia najpierw epidemiologię, diagnostykę i rozpoznanie, czynniki prognostyczne i rokowanie, aż wreszcie leczenie operacyjne i uzupełniające. Kryteria kwalifikacji chorych nie wzbudza żadnych zastrzeżeń, plan leczenia jest jasno przedstawiony, charakterystyka pacjentów właściwa, a obliczenia statystyczne zgodne wymaganiami.

Doktorantka jasno sformułowała cztery cele pracy (str. 20), z których ostatni - określenie roli, jaką może pełnić przedoperacyjna hipofrakcjonowana radioterapia u chorych na miejscowo zaawansowane MTM, uważam za szczególnie wartościowy.

Dla osiągnięcia celów pracy doktorantka przeprowadziła w latach 2006-2011 prospektywną analizę wyników leczenia 272 chorych na MTM bez przerzutów (M0), z których 60% była leczona z powodu pierwotnie rozpoznanego mięsaka. Oceniono zależności pomiędzy przeżyciami: bez wznowy miejscowej, bez przerzutów odległych, przeżyciami całkowitymi oraz odsetkiem powikłań, a następującymi czynnikami: wielkością guza, stopniem złośliwości histologicznej, lokalizacją, cechami demograficznymi, podtypem histologicznym, stanem po wcześniejszym leczeniu operacyjnym. Następna analiza dotyczyła czynników

wpływających na wystąpienie wczesnych i późnych powikłań leczenia. Mediana czasu obserwacji wyniosła 35 miesięcy.

Wyniki pracy wraz z odpowiednim omówieniem zostały przedstawione na 24 stronach (str. 29-53) rozprawy.

Trzy-letnie przeżycia całkowite, przeżycia bez przerzutów i przeżycia bez wznowy miejscowej wyniosły odpowiednio 69%, 61% i 79 %.

Na podstawie analizy wieloczynnikowej doktorantka stwierdziła, że niekorzystne czynniki rokownicze wspólne dla przeżycia bez wznowy miejscowej, przeżycia bez przerzutów odległych oraz przeżycia całkowitego to: wielkość guza >10 cm, wysoki stopień jego złośliwości histologicznej oraz potwierdzona wznowa miejscowa po leczeniu operacyjnym w COI.

Powikłania leczenia stwierdzono u 114 (42%) chorych, z których 7% wymagało reoperacji. Powikłania wczesne oraz późne stwierdzono odpowiednio u 88 (32%) oraz u 40 (15%) chorych. Czynnikiem istotnie zwiększającym ryzyko wystąpienia powikłań było zastosowanie chemioterapii przedoperacyjnej, a także radioterapii pooperacyjnej.

W dobrze przeprowadzonej, wyczerpującej (str. 54-76), a jednocześnie interesującej dyskusji doktorantka omówiła wybór pomiędzy radioterapią przedoperacyjną i pooperacyjną, wyniki podobnego leczenia z piśmiennictwa, czynniki rokownicze co do przeżycia całkowitego oraz wolnego od nawrotu miejscowego lub odległego, a także czynniki wpływające na wystąpienie toksyczności. Bardzo wartościowe wydają się propozycje doktorantki co do zmiany strategii terapeutycznej w celu optymalizacji leczenia miejscowego chorych na miejscowo zaawansowane MTM. Wyniki leczenia chorych na miejscowo zaawansowane MTM przedstawione w poniższym opracowaniu są porównywalne do wyników leczenia renomowanych ośrodków onkologicznych na świecie, a zestawienia z tabeli 16 i 17 zachęcają do opublikowania systematycznego przeglądu literatury w tym zakresie.

Rozprawa kończy się czterema wnioskami, które opisowo zawierają powtórzenie najistotniejszych wyników badania. Przychylam się do stwierdzenia doktorantki, że zastosowanie hipofrakcjonowanej radioterapii przedoperacyjnej u chorych na MTM jest bezpieczne i użyteczne, wymaga jednak dalszych badań, w prawdopodobnie optymalnej grupie chorych o zidentyfikowanych w niniejszym badaniu czynnikach predykcyjnych.

Dla formalności podaję, że praca liczy 88 stron, zawiera 22 ryciny i 17 tabel, opatrzona jest jedynie streszczeniem w języku polskim. Autorka przytoczyła i poprawnie zacytowała 121 pozycji piśmiennictwa, uwzględniając nieliczne prace autorów polskich.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa na stopień doktora nauk medycznych lek. med. **Hanny Koseła-Paterczyk** pt. *Skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania hipofrakcjonowanej radioterapii przedoperacyjnej w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich kończyn i tułowia* odpowiada wymaganiom stawianym tego rodzaju pracom i dlatego przedkładaam Wysokiej Radzie Naukowej Centrum Onkologii-Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie wniosek o dopuszczenie doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto, ze względu na pionierski zakres badania, zgłaszam wniosek o wyróżnienie pracy.

KIEROWNIK
Kliniki Chirurgii Onkologicznej

Prof. dr hab. n. med. Wojciech Polkowski